(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 623 501**

(51) Int. Cl.:

C07D 501/56 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012 PCT/US2012/058595**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052568**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012 E 12838132 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.02.2017 EP 2763539**

(54) Título: **Compuestos antibacterianos**

(30) Prioridad:

04.10.2011 US 201161543075 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.07.2017

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

LIAO, XIANGMIN;
PEARSON, NEIL DAVID;
PENDRAK, ISRAIL y
SANO, MASAYUKI

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 623 501 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 antibacterianos

Campo de la invención

La presente invención describe compuestos antibacterianos de cefalosporina, sus correspondientes composiciones farmacéuticas, la preparación de los compuestos y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Antecedentes de la invención

En las últimas décadas, la frecuencia de la resistencia antimicrobiana y su asociación con enfermedades infecciosas graves ha aumentado a unas tasas alarmantes.

Por ejemplo, en EE.UU., los centros para el control y prevención de enfermedades calculan que aproximadamente 1,7 millones de infecciones nosocomiales (intrahospitalarias), de todo tipo de microorganismos, incluyendo bacterias, han contribuido, provocado o se han aunado a 99.000 muertes anuales. En Europa, en donde se han realizado estudios en hospitales, se ha calculado que la categoría de infecciones de Gram-negativos es responsable de dos terceras partes de las 25.000 muertes anuales. Las infecciones nosocomiales pueden provocar neumonías graves e infecciones del tracto urinario, la corriente sanguínea y otras partes del cuerpo. Muchos tipos son difíciles de atacar con antibióticos, y la resistencia a antibióticos se está extendiendo a bacterias Gram-negativas que pueden infectar a las personas fuera del hospital (véase, Pollack, Andrew. "Rising Threat of Infections Unfazed by Antibiotics", New York Times, 27 de febrero, 2010). Esta elevada tasa de resistencia aumenta la morbilidad, la mortalidad y los costes asociados con las infecciones nosocomiales.

El problema de la resistencia antibacteriana está compuesto por la existencia de cepas bacterianas resistentes a múltiples antibacterianos. En la técnica, se indica de modo convencional que:

· Entre los organismos Gram-positivos, los patógenos resistentes incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (oxacilina), neumococos resistentes a múltiples fármacos y a fármacos beta-lactámicos, y enterococos resistentes a vancomicina; y que

· La resistencia de los Gram-negativos incluye la resistencia a las beta-lactamasas de amplio espectro (ESBL) en *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli*, y *Proteus mirabilis*, la resistencia a la beta-lactamasa cefalosporina de tercera generación de alto nivel (Amp C) entre especies de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii*, y genes de resistencia a múltiples fármacos observados en *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter*, y *Stenotrophomonas maltophilia*.

Hasta la fecha, se han desarrollado una diversidad de fármacos beta-lactámicos y estos fármacos beta-lactámicos se han convertido en fármacos antimicrobianos extremadamente importantes desde el punto de vista clínico.

Sin embargo, cada vez hay más tipos de bacterias que han obtenido resistencia a los fármacos β-lactámicos por medio de la producción de β-lactamasa, que degrada los fármacos β-lactámicos.

Según la clasificación molecular de Ambler, las β-lactamasas se clasifican en líneas generales en cuatro clases. De modo específico, estas son la clase A (tipo TEM, tipo SHV, tipo CTX-M y similares), la clase B (tipo IMP, tipo VIM, tipo L-1 y similares), la clase C (tipo AmpC) y la clase D (tipo OXA y similares). Entre estas, los tipos de las clases A, C y D se clasifican en líneas generales en serina-β-lactamasa, y, por otra parte, el tipo de clase B se clasifica en metalo-β-lactamasa. Se sabe que ambos tienen respectivamente mecanismos diferentes en términos de la hidrólisis de los fármacos β-lactámicos.

En fechas recientes, se han estado produciendo problemas clínicos debido a la existencia de bacterias Gram-negativas que se han convertido en altamente resistentes a los fármacos β-lactámicos, que incluyen los cefemos y los carbapenemos, por la producción de serina-β-lactamasas del tipo de la clase A (ESBL) o D y de metalo-β-lactamasas del tipo de la clase B que han extendido el espectro de su sustrato. En concreto, se sabe que las metalo-β-lactamasas son una de las causas de la obtención de bacterias Gram-negativas multirresistente. Se conocen compuestos de cefemo que muestran una actividad intermedia contra bacterias Gram-negativas productoras de metalo-β-lactamasa (concretamente, por ejemplo, véase la publicación de patente internacional n.º WO 2007/119511 de Astellas Pharma. Inc. y Wakunaga Pharmaceuticals Inc., fecha de publicación internacional: 25 de octubre, 2007, y Takeda et al., "In Vitro Antibacterial Activity of a New Cephalosporin, FR 295389, against IMP-type Metallo-β-Lactamase-Producters", The Journal of Antibiotics, vol. 61, pp. 36-39 (enero 2008)).

Sin embargo, existe una demanda para el desarrollo de compuestos de cefemo que muestren una actividad antimicrobiana más potente, en concreto, que muestren eficacia contra una diversidad de bacterias Gram-negativas que producen β-lactamasa.

Uno de los antimicrobianos conocidos por presentar una potente actividad bactericida anti-Gram-negativos son los compuestos de cefemo que tienen un grupo catecol intramolecular (concretamente, por ejemplo, véase Sanada et

al., "Comparison of Transport Pathways of Catechol-Substituted Cephalosporins, BO-1236 AND BO-1341, Through the Outer Membrane of ESCHERICHIA COLI", The Journal of Antibiotics, vol. 43, n.º 12, pp. 1617-1620 (1990); Weissberger et al., "L-658, 310, A New Injectable Cephalosporin I. In Vitro Antibacterial Properties", The Journal of Antibiotics, vol. 42, n.º 5, pp. 795-806 (1989); Okita et al., "Synthesis and Antibacterial Activity of Cephalosporins Having a Catechol in the C3 Side Chain", The Journal of Antibiotics, vol. 46, n.º 5, pp. 833-839 (1993)). Su acción consiste en que el grupo catecol forma un quelado con Fe^{3+} y, con ello, el compuesto se incorpora con eficacia en el cuerpo bacteriano por medio del sistema de transporte de Fe^{3+} a través de la membrana celular (sistema de transporte de hierro dependiente de tonB).

El documento EP2341053 describe compuestos de cefalosporina que tienen un grupo catecol que poseen un amplio espectro antimicrobiano y potente actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-negativas productoras de beta-lactamasa. El documento EP0345671 describe nuevos compuestos de cefemo y sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen actividad antimicrobiana contra una serie de microorganismos patógenos.

Por tanto, son necesarios nuevos antibacterianos, en particular antibacterianos con nuevos mecanismos de acción.

A la luz de la anterior, es necesario desarrollar los compuestos descritos en la presente, que proporciona compuestos de cefemo que muestran un potente espectro antimicrobiano contra una diversidad de bacterias, que incluyen bacterias Gram-negativas y/o bacterias Gram-positivas, sus correspondientes composiciones farmacéuticas y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de infecciones bacterianas. De modo más importante, es necesario desarrollar los compuestos de cefemo descritos en la presente, que muestran:

◦ una potente actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-negativas productoras de beta-lactamasa;

◦ una potente actividad antimicrobiana contra microbios resistentes a múltiples fármacos, en particular, bacterias Gram-negativas productoras de metalo-beta-lactamasa del tipo de la clase B;

◦ una actividad antimicrobiana eficaz contra bacterias productoras de beta-lactamasa de amplio espectro (ESBL); y

◦ una falta de resistencia cruzada contra fármacos de cefemo o fármacos de carbapenemo conocidos.

La presente invención se dirige a solucionar estos y otros problemas que aparecen en la técnica.

Sumario de la invención

Las reivindicaciones adjuntas definen el alcance de la invención.

En general, la presente invención describe compuestos antibacterianos de cefalosporina, sus correspondientes composiciones farmacéuticas, la preparación de los compuestos y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de infecciones bacterianas, en especial, las provocadas por bacterias Gram-negativas y bacterias Gram-positivas.

En particular, la presente invención describe nuevos compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus correspondientes composiciones farmacéuticas, respectivamente.

En particular, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (VII), o sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus correspondientes composiciones farmacéuticas, respectivamente.

La presente invención también describe procesos para fabricar los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En particular, la presente invención también se refiere a procesos para fabricar los compuestos de fórmula (VII), o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también describe compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o su correspondiente composición farmacéutica, respectivamente, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En particular, la presente invención también se refiere a compuestos de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o su correspondiente composición farmacéutica, respectivamente, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

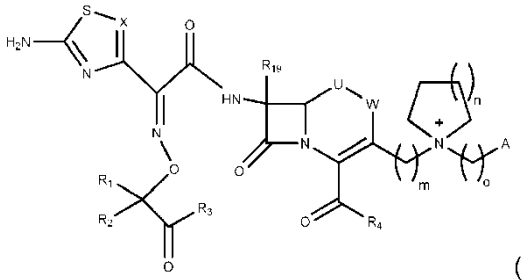
Descripción detallada de la invención

En general, la presente invención describe compuestos antibacterianos de cefalosporina, sus correspondientes composiciones farmacéuticas, la preparación de los compuestos y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de infecciones bacterianas, en especial, las provocadas por bacterias Gram-negativas y bacterias Gram-positivas.

Compuestos

En particular, la presente invención describe nuevos compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (I):



(I);

en la que:

W es $-CH_2-$, -S-, o -O-;

U es $-CH_2-$, -S-, o -O- ;

con la condición de que:

cuando W es $-CH_2-$, U es $-CH_2-$, -S-, o -O- ;

cuando W es -S- o -O-, U es $-CH_2-$;

X es N, o $C-R^a$;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}) o un metal alcalino;

R19 es hidrógeno, $-OCH_3$, o -NH-NH(=O);

A es R^5 o $-NR^dC(O)R^5$;

en la que:

R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente saturado o insaturado, o un anillo heterocíclico condensado o bicíclico opcionalmente saturado o insaturado;

en la que:

cada anillo heterocíclico monocíclico tiene de 3 a 7 átomos del anillo y contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico condensado incluye opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos de hasta cuatro heteroátomos;

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre;

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

los anillos heterocíclicos monocíclicos o anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos aromáticos y no aromáticos sustituidos;

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m se selecciona, cada uno, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v se selecciona, cada uno, de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

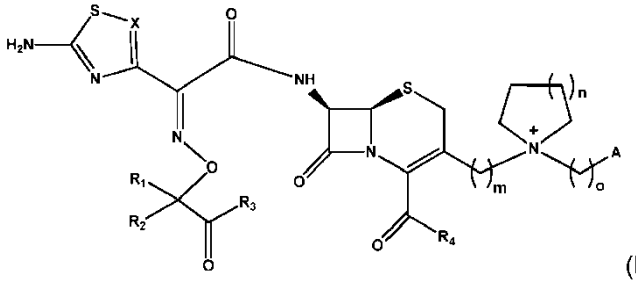
n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (I), en la que W es $-CH_2-$, y U es -S- ; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (I), en la que W es $-CH_2-$, U es -S-, y R^{19} es hidrógeno; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (I), cuya definición indicada en la presente puede incluir, pero no se limita a las siguientes fórmulas (II) a (IX) subgenéricas relacionadas.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (II):



(II);

en la que:

X es N, o $C-R^a$;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es R^5 o $-NR^dC(O)R^5$

en la que R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente saturado o insaturado, o un anillo heterocíclico condensado o bicíclico opcionalmente saturado o insaturado;

en la que:

cada anillo heterocíclico monocíclico tiene de 3 a 7 átomos del anillo y contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico condensado incluye opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos de hasta cuatro heteroátomos; y

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$ $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre;

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

los anillos heterocíclicos monocíclicos o anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos aromáticos y no aromáticos sustituidos;

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m se selecciona, cada uno, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v se selecciona, cada uno, de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

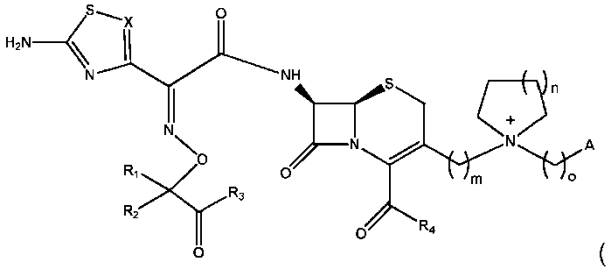
n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (II), en la que X es $C-R^a$, en la que R^a es hidrógeno o halógeno.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (II), en la que X es $C-R^a$, y R^a es hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (III):



(III);

en la que:

X es N, o $C-R^a$;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es R^5 o $-NR^dC(O)R^5$

en la que R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros monocíclico o un anillo heterocíclico de 10 miembros bicíclico;

en la que:

cada anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico de 10 miembros bicíclico contiene hasta cuatro heteroátomos;

en la que:

cada heteroátomo se selecciona de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada anillo heterocíclico de 10 miembros contiene opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos;

en la que:

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos de 10 miembros contienen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definió anteriormente, se selecciona, cada uno, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo, alcoxi;;

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

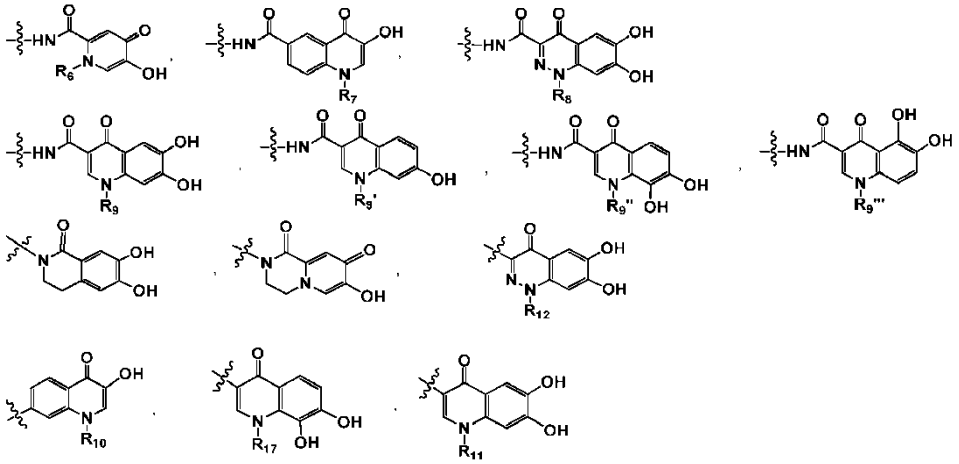
n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (III), en la que X es $C-R^a$, en la que R^a es hidrógeno o halógeno.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (III), en la que X es $C-R^a$, y R^a es hidrógeno.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), tal como se definen en la presente, en las que A puede incluir, pero no se limita a:



en la que:

R_6, R_7, R_8, R_9, $R_{9'}$, $R_{9''}$, $R_{9'''}$, R_{10}, R_{11}, R_{12} o R_{17} es H, -alquilo (C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado;

cada A está opcionalmente sustituido además con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

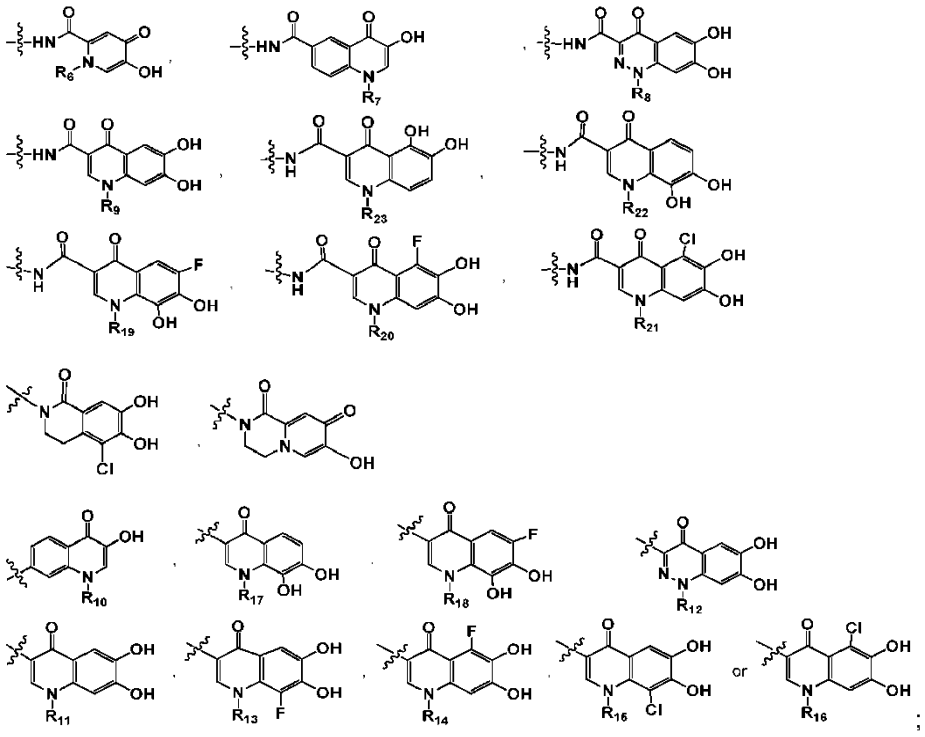
cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, $-OC(O)OH$, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6}; y

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, tal como se definen en la presente, en las que A puede incluir, pero no se limita a:



en la que:

R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} o R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, o R_{23} es H, -alquilo (C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado.

cada A está opcionalmente sustituido además con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, $-OC(O)OH$, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, $-OC(O)OH$, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6}; y

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (III), en la que:

R^a es hidrógeno;

R^1 y R^2 son, cada uno, alquilo(C_{1-6});

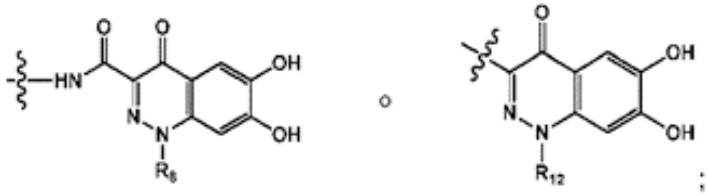
R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^5 es un

R^c es H, -alquilo(C_{1-6}) o un metal alcalino;

A es

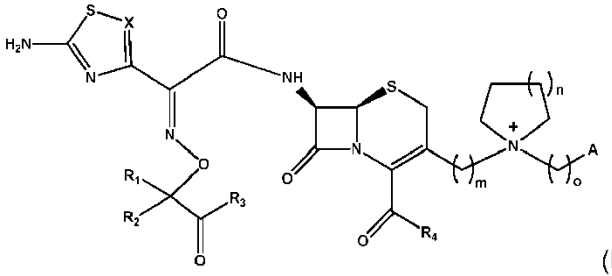


R^8 o R^{12} son H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado;

n es 1; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (IV):



(IV);

en la que:

X es C-R^a;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p$-C(O)OR^b;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es R^5 o -NR^dC(O)R^5

en la que R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente saturado o insaturado, o un anillo heterocíclico condensado o bicíclico opcionalmente saturado o insaturado;

en la que:

cada anillo heterocíclico monocíclico tiene de 3 a 7 átomos del anillo y contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico condensado incluye opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos de hasta cuatro heteroátomos;

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre;

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

los anillos heterocíclicos monocíclicos o anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos aromáticos y no aromáticos sustituidos;

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m se selecciona, cada uno, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

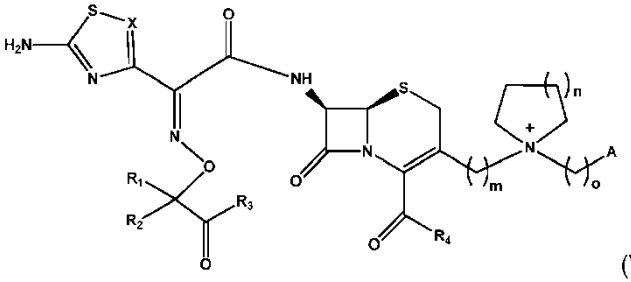
en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v se selecciona, cada uno, de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (IV), en la que X es $C-R^a$, y R^a es hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (V):



(V);

en la que:

X es $C-R^a$;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es R^5 o $-NR^dC(O)R^5$

en la que R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros monocíclico o un anillo heterocíclico de 10 miembros bicíclico;

en la que:

cada anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico de 10 miembros bicíclico contiene hasta cuatro heteroátomos;

en la que:

los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada anillo heterocíclico de 10 miembros contiene opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos;

en la que:

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos de 10 miembros contienen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

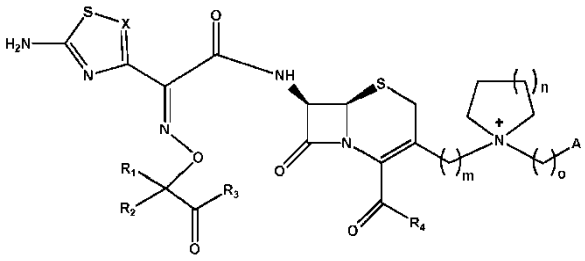
R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (V), en la que X es $C-R^a$, y R^a es hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (VI):



(VI)

en la que:

X es $C-R^a$;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

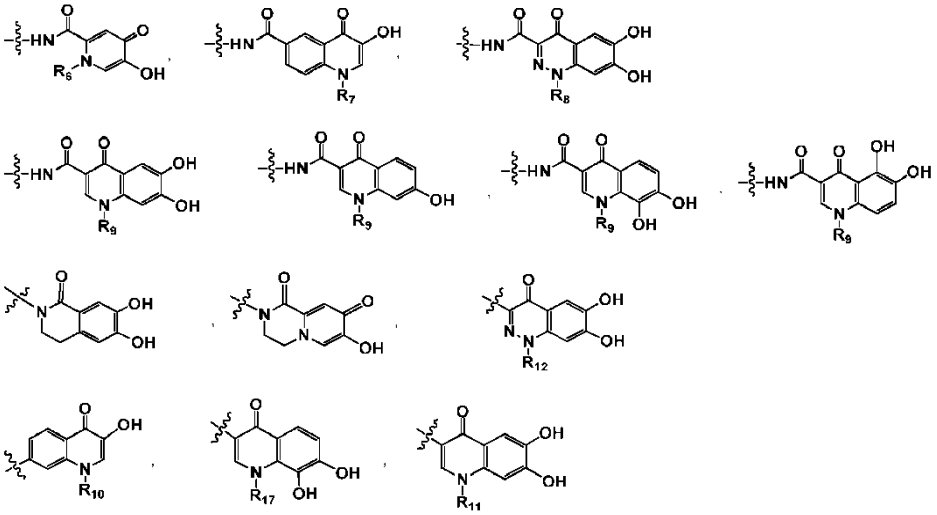
R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es



en la que:

R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12} o R_{17} es H, -alquilo (C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado;

cada A está opcionalmente sustituido además con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

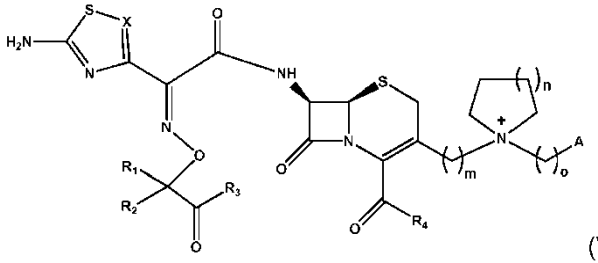
cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6}; y n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que:

X es $C-R^a$;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

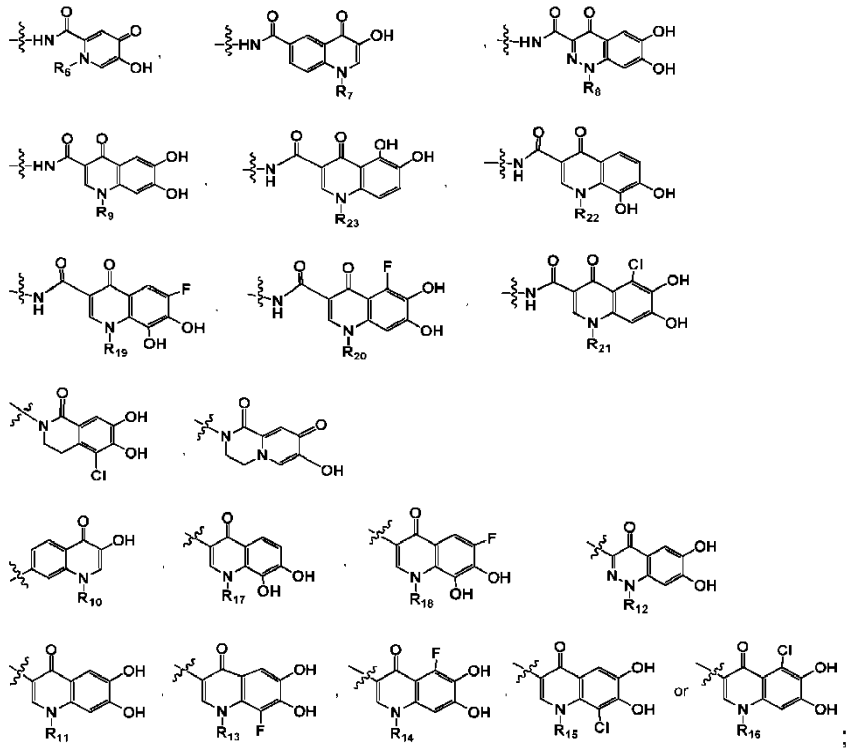
R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es



en la que:

R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} or R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, o R_{23} es H, -alquilo (C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado.

cada A está opcionalmente sustituido además con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6}; y

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII), en la que:

Ra es hidrógeno;

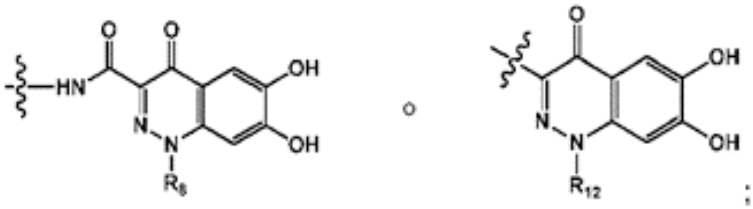
R^1 y R^2 son, cada uno, alquilo(C_{1-6});

R^3 y R^4 son, cada uno, OH u OR^c;

en la que:

R^c es H, -alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es

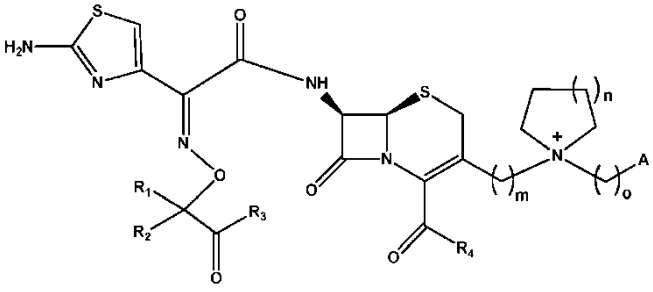


R^8 o R^{12} son H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6};

n es 1; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII);

en la que:

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p$-$C(O)OR^b$;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

en la que:

A es R^5 o $-NR^dC(O)R^5$

en la que R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico monocíclico opcionalmente saturado o insaturado, o un anillo heterocíclico condensado o bicíclico opcionalmente saturado o insaturado;

en la que:

cada anillo heterocíclico monocíclico tiene de 3 a 7 átomos del anillo y contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico condensado incluye opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos de hasta cuatro heteroátomos;

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre;

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

los anillos heterocíclicos monocíclicos o anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos aromáticos y no aromáticos sustituidos;

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m se selecciona, cada uno, de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, $-OC(O)OH$, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

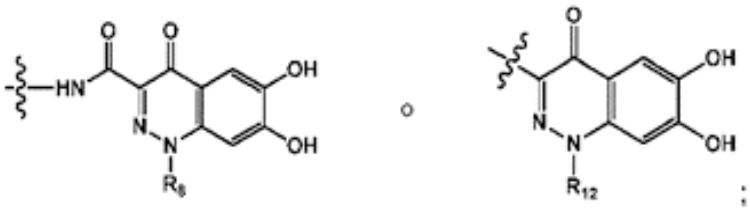
R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v se selecciona, cada uno, de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

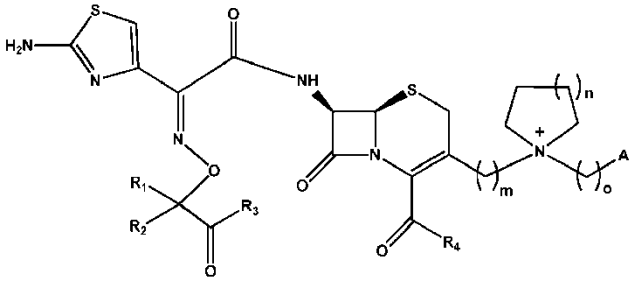
En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (VIII), en la que X es $C-R^a$, y R^a es hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (VIII), en la que A es:



en la que R^8 o R^{12} son H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6}.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (IX):



(IX);

en la que:

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p-C(O)OR^b$;

R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

en la que:

A es R^5 o $-NR^dC(O)R^5$

en la que R^d es H o alquilo(C_{1-6});

R^5 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros monocíclico o un anillo heterocíclico de 10 miembros bicíclico;

en la que:

cada anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros contiene hasta cuatro heteroátomos;

cada anillo heterocíclico de 10 miembros bicíclico contiene hasta cuatro heteroátomos;

en la que:

los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, nitrógeno o azufre;

cada anillo heterocíclico de 10 miembros contiene opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos;

en la que:

los anillos carbocíclicos o los anillos heterocíclicos para cada sistema de anillos heterocíclicos de 10 miembros contienen anillos no aromáticos o anillos aromáticos;

R^5 está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, $-OC(O)R^e$, $-C(O)OR^f$, $-O(CH_2)_yOR^g$, $-NR^hR^i$, $-SO_2R^j$, $-S(CH_2)_qR^k$, $-NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, -OC(O)OH, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

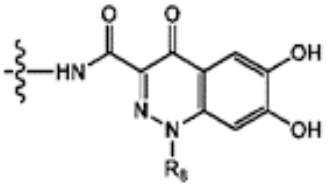
R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6};

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

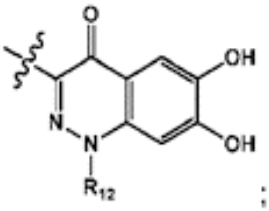
una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (IX), en la que X es $C-R^a$, y R^a es hidrógeno.

En un aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (IX), en la que A es:



o



;

en la que R^8 o R^{12} son H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6}.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto o una especie de un compuesto que es:

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-

carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxilatopropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etan-1-ilio-1-il)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-fluoro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-

oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto o una especie de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de sodio, una sal de disodio o una sal de ácido trifluoroacético.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto o una especie de un compuesto que es:

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io, sal de sodio 2;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 3;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 3;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 3;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io, sal de sodio;

1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io, sal de disodio;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io, sal de disodio;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io, sal de disodio;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 2;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxilatopropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etan-1-ilio-1-il)pirrolidin-1-io, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-flouro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-fluoro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-flouro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 2;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 2;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-

carboxilato, sal de sodio 2;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 2;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-hidroxi-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 2;

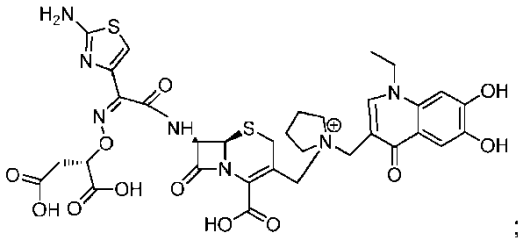
1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io, sal del ácido trifluoroacético;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io, sal del ácido trifluoroacético;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io, sal del ácido trifluoroacético; o

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato, sal de sodio 2.

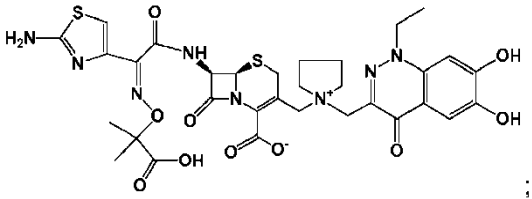
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que es la sal de disodio de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io:



;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

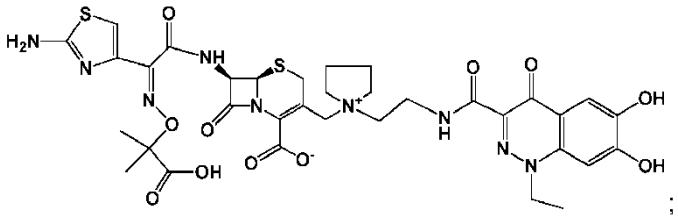
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que es el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io:



;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto que es el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io:



;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Se reconoce que los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la presente, tal como se definieron anteriormente, pueden existir en formas tales como estereoisómeros, regioisómeros o diastereoisómeros. Estos compuestos pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden existir como una mezcla racémica de enantiómeros R(+) y S(-), o en las respectivas formas ópticas separadas, es decir, que existen por separado como la forma del enantiómero R(+) o en la forma del enantiómero S(+). Todos estos compuestos individuales, isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Definiciones de los sustituyentes

Tal como se emplea en la presente, la expresión metal alcalino significa los elementos del grupo I que incluyen, pero no se limitan a litio (Li), sodio (Na), o potasio (K) y similares. La expresión metal alcalinotérreo incluye, pero no se limita a calcio (Ca) o magnesio (Mg) y similares.

Tal como se emplea en la presente, el término "alquilo" representa un resto hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo y similares. El término "C1-C6" se refiere a un alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Cuando el término "alquilo" se emplea en combinación con otros grupos sustituyentes, tales como "haloalquilo" o "hidroxialquilo", "arilalquilo", el término "alquilo" incluye un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada.

Los términos "halógeno" y "halo" representan sustituyentes cloro, flúor, bromo o yodo.

"Hidroxi" o "hidroxilo" significan el radical -OH.

Por ejemplo, haloalquilo significa un resto hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, sustituido con uno o más grupos halógeno, en el que halógeno es flúor, cloro, bromo o yodo. Los haloalquilos representativos incluyen, pero no se limitan a trifluorometilo ($-CF_3$), tetrafluoroetilo ($-CF_2CHF_2$), pentafluoroetilo ($-CF_2CF_3$) y similares. Por ejemplo, hidroxialquilo significa un resto hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, sustituido con uno o más grupos hidroxi.

Tal como se emplea en la presente, el término "alquenilo" se refiere a un resto hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene al menos 1 y hasta 3 dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etenilo y propenilo.

Tal como se emplea en la presente, el término "alquinilo" se refiere a un resto hidrocarbonado lineal o ramificado que contiene al menos 1 y hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Los ejemplos incluyen etinilo y propinilo.

Tal como se emplea en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico, saturado, no aromático. El término "cicloalquilo(C_3-C_8)" se refiere a un anillo hidrocarbonado cíclico no aromático que tiene de tres a ocho átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de grupos "cicloalquilo(C3-C8)" útiles en la presente invención incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

"Alcoxi" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de oxígeno conector. El término "alcoxi(C_1-C_6)" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 6 átomos de carbono unidos a través de un átomo de oxígeno conector. Los ejemplos de grupos "-alcoxi(C_1-C_4)" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, s-butoxi, y t-butoxi. Los grupos haloalcoxi representativos incluyen, pero no se limitan a difluorometoxi ($-OCHCF_2$), trifluorometoxi ($-OCF_3$), tetrafluoroetoxi ($-OCF_2CHF_2$) y similares.

"Alquiltio" se refiere a un grupo que contiene un radical alquilo unido a través de un átomo de azufre conector. El término "alquiltio(C1-C6)" se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene al menos 1 y hasta 4 átomos de carbono unidos a través de un átomo de azufre conector. Los ejemplos de grupos "alquiltio(C1-C4)-" útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a metiltio-, etiltio-, n-propiltio-, isopropiltio-, n-butiltio-, s-butiltio-, t-butiltio- y similares.

Un anillo carbocíclico se refiere a un anillo en el que todos los átomos del anillo son átomos de carbono, que pueden ser aromáticos, no aromáticos, estar condensados o no condensados y similares. Los ejemplos de anillos carbocíclicos pueden incluir, pero no se limitan a cicloalquilo, tales como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares, anillos aromáticos o arilo, que incluyen, pero no se limitan a anillos tales como benceno, naftaleno y similares, que incluyen, pero no se limitan a compuestos de anillos condensados, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno y similares.

"Cicloalquiloxi", "cicloalquiltio", "cicloalquilamino" se refieren a un grupo que contiene átomos de un anillo carbocíclico saturado unidos a través de un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre conector, respectivamente.

"Arilo" representa un grupo o un resto que comprende un radical hidrocarbonado monocíclico o bicíclico monovalente aromático que contiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente, y al cual pueden estar condensados uno o más anillos cicloalquilo, que pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes definidos en la presente. Los grupos arilo representativos adecuados para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a fenilo, naftalenilo, fluorenilo y similares.

Los heteroátomos se definen como oxígeno, nitrógeno, azufre y similares.

Los grupos heterocíclicos pueden ser grupos heteroarilo o heterocicloalquilo.

Cada anillo heterocíclico monocíclico de la presente invención tiene de 3 a 7 átomos del anillo y contiene hasta cuatro heteroátomos. Los anillos heterocíclicos monocíclicos o anillos heterocíclicos condensados incluyen anillos aromáticos y no aromáticos sustituidos.

Cada anillo heterocíclico condensado de la presente invención incluye opcionalmente anillos carbocíclicos o anillos heterocíclicos.

"Heterocicloalquilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico monovalente que está saturado o parcialmente insaturado (no aromático), que contiene de 3 a 10 átomos del anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes definidos en la presente. Los ejemplos ilustrativos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a azetidinilo, pirrolidilo (o pirrolidinilo), piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidro-2H-1,4-tiazinilo, tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), dihidrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatiolanilo, 1,3-oxatianilo, 1,3-ditianilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[3.3.1]nonilo, azabiciclo[4.3.0]nonilo, oxabiciclo[2.2.1]heptilo, 1,5,9-triazaciclododecilo y similares.

En general, en los compuestos de esta invención, los grupos heterocicloalquilo son grupos heterocicloalquilo de 5 miembros y/o de 6 miembros, tales como pirrolidilo (o pirrolidinilo), tetrahidrofurilo (o tetrahidrofuranilo), tetrahidrotienilo, dihidrofurilo, oxazolinilo, tiazolinilo o pirazolinilo, piperidilo (o piperidinilo), piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,3-dioxanilo, tetrahidro-2H-1,4-tiazinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatianilo, y 1,3-ditianilo.

Otros ejemplos de grupos heterocicloalquilo sustituido, que son grupos no aromáticos parcialmente saturados, que son adecuados en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a: piridin-4(1H)-ona, 3-hidroxi-1-metilpiridin-4(1H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, quinolin-4(1H)-ona, 3-hidroxiquinolin-4(1H)-ona, 3-hidroxi-1-metilquinolin-4(1H)-ona, 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metilquinolin-4(1H)-ona, 1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 1-etil-7,8-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 6,7-dihidroxi-1-isopropilquinolin-4(1H)-ona, 1-etil-5,6-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 1-ciclopropil-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 1-(terc-butil)-6,7-dihidroxiquinolin-4(1H)-ona, 6,7-dihidroxi-1-metilquinolin-4(1H)-ona, cinnolin-4(1H)-ona, 1-etil-6,7-dihidroxicinnolin-4(1H)-ona, 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxicinnolin-4(1H)-ona, 1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxicinnolin-4(1H)-ona, 1-etil-6,7-dihidroxicinnolin-4(1H)-ona y similares.

Otros ejemplos de grupos heterocicloalquilo sustituidos que no son aromáticos que resultan adecuados en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a:

5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilo;

5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido;

7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-ilo);

3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-ilo;

3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido;

1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-ilo;

1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido;

1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido;

1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-ilo;

1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido;

5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido;

5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-ilo;

1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

5-fluoro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

6,7-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

6,7-hidroxi-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido;

1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo;

5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo, y similares.

"Heteroarilo" representa un grupo o resto que comprende un radical monocíclico o bicíclico monovalente aromático que contiene de 5 a 10 átomos del anillo, que incluye de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes definidos en la presente. Este término también incluye compuestos de arilo heterocíclicos bicíclicos que contienen un resto de anillo arilo condensado con un resto de anillo heterocicloalquilo, que contienen 5 a 10 átomos del anillo, que incluyen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos en la presente. Los ejemplos ilustrativos de heteroarilos incluyen, pero no se limitan a tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo (o furanilo), isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, piridilo (o piridinilo), pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, triazolilo, tetrazolilo, benzo[b]tienilo, isobenzofurilo, 2,3-dihidrobenzofurilo, cromenilo, cromanilo,

indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftridinilo, quinzolinilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, tetrahidroquinolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, isotiazolilo, carbazolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolinilo y similares.

En general, los grupos heteroarilo presentes en los compuestos descritos en la presente son grupos heteroarilo monocíclicos de 5 miembros y/o de 6 miembros. Los grupos heteroarilo de 5 miembros seleccionados contienen un heteroátomo del anillo de nitrógeno, oxígeno o azufre, y opcionalmente contienen 1, 2 o 3 átomos del anillo de nitrógeno adicionales. Los grupos heteroarilo de 6 miembros seleccionados contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo de nitrógeno. Los grupos heteroarilo de 5 o 6 miembros seleccionados incluyen tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, furilo, isotiazolilo, furazanilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, triazolilo, y tetrazolilo o piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, y triazinilo.

"Oxo" representa un resto oxígeno con doble enlace; por ejemplo, si está unido directamente a un átomo de carbono forma un resto carbonilo (C=O), o si está unido a un N a S forma óxidos, N-óxidos, sulfonas o sulfóxidos.

Tal como se emplea en la presente, la expresión "compuesto o compuestos descritos en la presente" significa un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente (tal como se definió anteriormente) en cualquier forma, es decir, cualquier forma salina o no salina (por ejemplo, como una forma de base o ácido libre, o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables) y cualquiera de sus formas físicas (por ejemplo, que incluyen las formas no sólidas (por ejemplo, formas líquidas o semisólidas) y las formas sólidas (por ejemplo, las formas amorfas o cristalinas, las formas polimórficas específicas, los solvatos, que incluyen hidratos (por ejemplo, mono-, di- y hemihidratos)), y las mezclas de diversas formas.

Tal como se emplea en la presente, el expresión "opcionalmente sustituido" significa que un grupo, tal como, pero sin limitarse a alquilo, arilo, heteroarilo, etc., puede estar no sustituido o el grupo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, según se define. En el caso en que los grupos puedan seleccionarse de una serie de grupos alternativos, los grupos seleccionados pueden ser iguales o diferentes.

El término "independientemente" significa que cuando se selecciona más de un sustituyente de una serie de posibles sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

La presente invención describe compuestos de las fórmulas (I) a (IX), cuya definición indicada en la presente incluye, pero no se limita a las siguientes fórmulas subgenéricas relacionadas (II) y (IX).

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (VII).

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, proporcionadas a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir, en concreto, cada especie de compuesto descrita en la presente, de modo individual, así como los grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes.

Las definiciones alternativas para los diversos grupos y grupos sustituyentes de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, proporcionadas a lo largo de la memoria descriptiva pretenden describir, en concreto, cada especie de compuesto descrita en la presente, de modo individual, así como los grupos de una o más especies de compuestos. El alcance de esta invención incluye cualquier combinación de estas definiciones de grupos y grupos sustituyentes.

Enantiómeros, diastereómeros y polimorfos

Los compuestos según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la presente, pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados centros quirales) y, por tanto, pueden existir como enantiómeros y diastereómeros individuales u otras formas estereoisómeras, o como sus mezclas. Los centros quirales, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente, tal como en un grupo alquilo. Cuando la estereoquímica de un centro quiral presente en las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o en una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o en cualquier estructura química ilustrada en la presente, no se especifica, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas sus mezclas. Así, los compuestos según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contienen uno o más centros quirales pueden emplearse como mezclas racémicas, como mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los estereoisómeros individuales de un compuesto según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que contienen uno o más centros asimétricos pueden resolverse por medio de métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, cada resolución puede realizarse (1) mediante la formación de sales diastereómeras, complejos u otros derivados; (2) mediante la reacción selectiva con un reactivo específico de estereoisómero, por ejemplo, mediante reducción u oxidación enzimática; o (3) mediante una cromatografía líquida o gaseosa-líquida en un entorno quiral, por ejemplo, sobre un soporte quiral, tal como sílice

con un ligando quiral unido, o en presencia de un disolvente quiral. Los expertos en la técnica apreciarán que cuando el estereoisómero deseado se convierte en otra entidad química por medio de uno de los procedimientos de separación descritos anteriormente, se requiere una etapa adicional para liberar la forma deseada. Como alternativa, pueden sintetizarse estereoisómeros específicos mediante una síntesis asimétrica empleando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o convirtiendo un enantiómero en otro mediante una transformación asimétrica. Cuando un compuesto descrito, o su sal, se nombra o se representa mediante una estructura, debe entenderse que el compuesto o la sal, incluyendo sus solvatos (en particular, hidratos), pueden existir en formas cristalinas, formas no cristalinas o sus mezclas. El compuesto o la sal, o sus solvatos (en particular, hidratos), también pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes formas cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen generalmente como "polimorfos." Debe entenderse que cuando se nombra o se representa mediante una estructura, el compuesto descrito, o sus solvatos (en particular, hidratos), también se incluyen todos sus polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en la compactación, la disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Por tanto, los polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes, tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Los polimorfos generalmente muestran unos puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de rayos X diferentes que pueden utilizarse para su identificación. Los expertos en la técnica apreciarán que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones empleadas en la cristalización/recristalización del compuesto.

Sales

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen las descritas en Berge, Bighley y Monkhouse, J. Pharm. Sci. (1977). 66, pp. 1-19.

Cuando un compuesto descrito en la presente es una base (contiene un resto básico), puede prepararse una forma salina deseada por medio de cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido de piranosidilo, tales como ácido glucurónico o ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos, tales como ácido cítrico o ácido tartárico, aminoácidos, tales como ácido aspártico o ácido glutámico, ácidos aromáticos, tales como ácido benzoico o ácido cinnámico, ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico o similares. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfatos, pirosulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butin-1,4-dioatos, hexin-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutratos, citratos, lactatos, γ-hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, mandelatos, y sulfonatos, tales como xilensulfonatos, metansulfonatos, propansulfonatos, naftalen-1-sulfonatos y naftalen-2-sulfonatos.

Si un compuesto básico descrito en la presente se aísla como una sal, la correspondiente forma de base libre de este compuesto puede prepararse por medio de cualquier método adecuado conocido en la técnica, que incluye el tratamiento de la sal con una base inorgánica u orgánica, de modo adecuado una base inorgánica u orgánica que tenga un pK_a más alto que la forma de base libre del compuesto.

Cuando un compuesto descrito en la presente es un ácido (contiene un resto ácido), una sal deseada puede prepararse por medio de cualquier método conocido en la técnica, que incluye el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o metal alcalinotérreo o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como etilendiamina, diciclohexilamina, etanolamina, piperidina, morfolina, y piperazina, así como las sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Ciertos compuestos descritos en la presente pueden formar sales con uno o más equivalentes de un ácido (si el compuesto contiene un resto básico) o una base (si el compuesto contiene un resto ácido). La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas salinas estequiométricas y no estequiométricas.

Debido a que los compuestos descritos en la presente pueden contener restos ácidos y básicos, pueden prepararse sales farmacéuticamente aceptables mediante el tratamiento de estos compuestos con un reactivo alcalino o un reactivo ácido, respectivamente. Por consiguiente, esta invención también proporciona la conversión de una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito en la presente, por ejemplo, una sal clorhidrato, en otra sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención, por ejemplo, una sal de sodio o una sal de disodio.

Los grupos funcionales carboxilato de los compuestos descritos en la presente tienen cationes mono- o divalentes coordinados, y dichos cationes pueden incluir, pero no se limitan a metales alcalinos, que pueden incluir, pero no se

limitan a litio (Li), sodio (Na), potasio o sus mezclas y similares.

Los grupos funcionales de amina cuaternaria de los compuestos descritos en la presente, que son especies con carga positiva, también pueden tener aniones coordinados, y dichos aniones pueden incluir, pero no se limitan a halógenos, que pueden incluir, pero no se limitan a cloruros, fluoruros, bromuros, yoduros y similares.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX) descritos en la presente también pueden formar uno o más iones bipolares, que son una molécula neutra con una carga eléctrica positiva y negativa (es decir, no son dipolos) en diferentes emplazamientos dentro de esa molécula. Los iones bipolares a veces se denominan también sales internas.

Solvatos

Para los solvatos de los compuestos descritos en la presente, o sus sales, que están en forma cristalina, los expertos en la técnica apreciarán que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de solvato se incorporan en los látices cristalinos durante la cristalización. Los solvatos pueden involucrar a disolventes no acuosos, tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina, y acetato de etilo, o pueden involucrar al agua como disolvente que se incorpora a los látices cristalinos. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en los látices cristalinos se denominan generalmente "hidratos." Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

Compuestos deuterados

La invención también incluye diversas formas deuteradas de los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cada átomo de hidrógeno disponible unido a un átomo de carbono puede ser reemplazado independientemente por un átomo de deuterio. Los expertos en la técnica sabrán cómo sintetizar las formas deuteradas de los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de la presente invención. Por ejemplo, pueden prepararse materiales deuterados, tales como grupos alquilo, por medio de técnicas convencionales (véase, por ejemplo: metil-d_3-amina, disponible en Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, n.º de catálogo 489.689-2).

Isótopos

Los aspectos contenidos en la presente también incluyen compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los indicados en las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, excepto por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra de modo más habitual en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos descritos en la presente incluyen isótopos del hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, yodo y cloro, tales como ^{3}H, ^{11}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{123}I o ^{125}I.

Los compuestos descritos en la presente y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, los compuestos a los que se han incorporado isótopos radiactivos, tales como ^{3}H o ^{14}C, son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, 3H, y de carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente preferidos debido a la facilidad para su preparación y detectabilidad. Los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en la PET (tomografía de emisión de positrones).

Pureza

Debido a que los compuestos descritos en la presente están previstos para su uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá que cada uno se proporcione preferiblemente en una forma sustancialmente pura, por ejemplo, al menos 60% pura, de modo más adecuado al menos 75% pura y preferiblemente al menos 85%, en especial al menos 98% pura (los porcentajes están sobre una base de peso en peso). Pueden emplearse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras utilizadas en las composiciones farmacéuticas.

Esquemas sintéticos y métodos generales de preparación

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden obtenerse empleando procedimientos sintéticos ilustrados en los siguiente esquemas o empleando el conocimiento de los expertos en la técnica de la química.

Las síntesis proporcionadas en estos esquemas pueden aplicarse a la producción de los compuestos descritos en la presente que tengan una diversidad de grupos R^1 y R^2 diferentes empleando precursores apropiados que se protegen de modo adecuado si es necesario para lograr la compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente. Una desprotección posterior, si es necesaria, produce los compuestos de la naturaleza descrita en general. Aunque los esquemas se muestran solo con compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una

de sus sales farmacéuticamente aceptables, son ilustrativos de procesos que pueden emplearse para fabricar los compuestos descritos en la presente.

Los intermedios (compuestos empleados en la preparación de los compuestos descritos en la presente) también pueden estar presentes como sales. Así, remitiéndose a los intermedios, la expresión "compuesto o compuestos de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también se refiere a procesos para fabricar los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos en la presente pueden obtenerse utilizando los procedimientos sintéticos ilustrados en los siguientes esquemas o empleando el conocimiento de los expertos en la técnica de la química .

Las síntesis proporcionadas en estos esquemas pueden aplicarse a la producción de los compuestos descritos en la presente, según se definen mediante las fórmulas (I) a (IX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, respectivamente, que presentan una diversidad de grupos funcionales diferentes, según se definen, empleando los precursores apropiados, que estarán protegidos de forma adecuada si es necesario para lograr la compatibilidad con las reacciones indicadas en la presente. Una desprotección posterior, si es necesaria, produce los compuestos de la naturaleza descrita en general. Aunque los esquemas se muestran solo con compuestos definidos en la presente, son ilustrativos de procesos que pueden emplearse para fabricar los compuestos descritos en la presente.

Los intermedios (compuestos empleados en la preparación de los compuestos descritos en la presente) también pueden estar presentes como sales. Así, remitiéndose a los intermedios, la expresión "compuesto o compuestos de fórmula (número)" significa un compuesto que tiene esa fórmula estructural o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

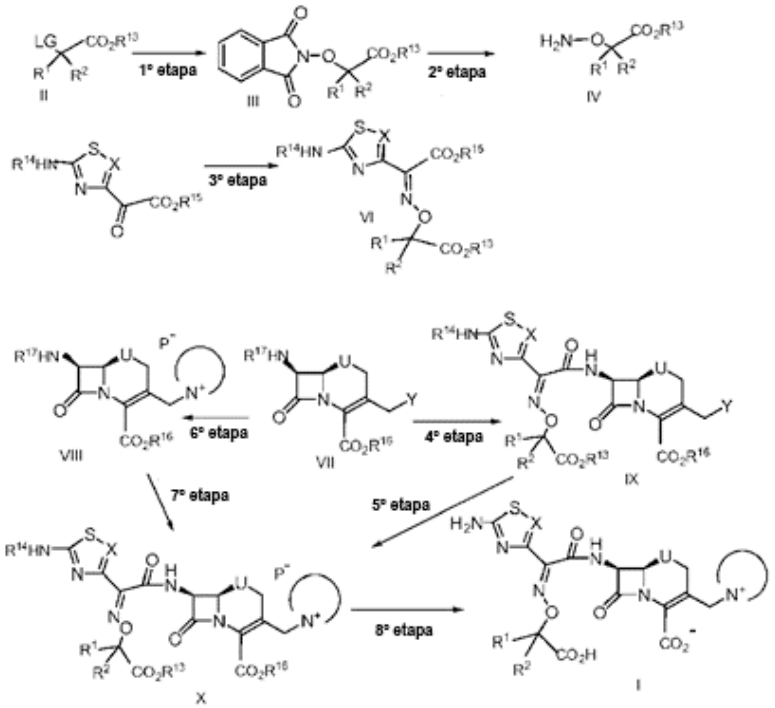
Los compuestos según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se preparan utilizando síntesis orgánicas convencionales. A continuación se muestran las vías sintéticas adecuadas en los siguientes esquemas de reacción generales.

Los expertos en la técnica apreciarán que si un sustituyente descrito en la presente no es compatible con los métodos sintéticos descritos en la presente, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un momento adecuado de la secuencia de reacción para proporcionar un intermedio o compuesto diana deseado. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes empleando estos grupos protectores adecuados son muy conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse ejemplos en T. Greene y P. Wuts, Protecting Groups in Chemical Synthesis (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). En algunos casos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para que sea reactivo bajo las condiciones de reacción empleadas. Bajo estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil como compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

Esquemas sintéticos

Esquema 1

El esquema 1 representa un esquema general para la preparación de los compuestos descritos en la presente, tal como se como se muestra a continuación



en la que:

X es N, o C-R^a;

R^a es hidrógeno, cloro o halógeno;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o (CH_2)p-C(O)OR^{18};

en la que: p es un número entero de 1 a o 5

U es S o S-O

P- es un contraanión de una amina cuaternaria;

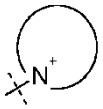
R^{13}, R^{16}, R^{18} representan un resto éster, tal como un grupo protector de carboxilo. R^{15} es un hidrógeno o un grupo protector de carboxi. Estos ésteres incluyen los ésteres que son fácilmente metabolizables en el cuerpo para formar un estado carboxílico. El grupo protector de carboxilo mencionado anteriormente puede ser cualquier grupo con la condición de que pueda ser protegido y/o desprotegido mediante un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Green (John Wiley & Sons), o similares. Los ejemplos de grupos protectores adecuados pueden incluir, pero no se limitan a alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo, *t*-butilo), (alquilo inferior)carboniloximetilo (por ejemplo, pivaloílo), aralquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, bencilo, benzhidrilo, fenetilo, *p*-metoxibencilo, *p*-nitrobencilo), grupos sililo (*t*-butildimetilsililo, difenil(*t*-butil)sililo), y similares.

R^{14} representa un grupo protector de amino.

R^{17} es un hidrógeno o un grupo protector de amino. Estos grupos protectores de amino incluyen los grupos que son fácilmente metabolizables en el cuerpo para formar amino. El grupo protector de amino mencionado anteriormente puede ser cualquier grupo con la condición de que pueda ser protegido y/o desprotegido mediante un método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Green (John Wiley & Sons), o similares. Los ejemplos de grupos protectores adecuados pueden incluir, pero no se limitan a (alcoxi inferior)carbonilo (por ejemplo, *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo), aralcanoílo opcionalmente sustituido (por ejemplo, benzoílo, *p*-nitrobenzoílo), acilo (por ejemplo, formilo, cloroacetilo), y similares.

LG e Y, tal como se definieron anteriormente, representan grupos salientes (por ejemplo, hidroxi, halógeno (Cl, Br,

I)), opcionalmente sustituidos con grupos que pueden incluir, pero no se limitan a carbamoiloxi, aciloxi, metansulfoniloxi, y toluensulfoniloxi, etc. La siguiente estructura:



es un resto de las fórmulas (I) y (II) que incluye un resto de grupo amonio cuaternario de la cadena lateral unida en la posición 3, en el que cada símbolo es como se definió anteriormente.

(1) Materia prima de los compuestos con cadena lateral unida en la posición 7: Síntesis del compuesto (VI)

Primera etapa:

El compuesto (III) se obtiene haciendo reaccionar la N-hidroxiftalimida en presencia del compuesto (II) (LG es hidroxi) y un reactivo de Mitsunobu, o en presencia del compuesto (II) (LG es otro grupo saliente) y una base (tal como hidróxido de sodio, metóxido de sodio).

La cantidad de N-hidroxiftalimida empleada, en general, se encuentra en el intervalo de 1 a 5 equivalentes molares, de modo más específico en el intervalo de 1 a 2 equivalentes molares, con relación al compuesto (II).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción se encuentra en el intervalo, en general, de aproximadamente -50 a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente -40 a 50 °C, y más preferiblemente de aproximadamente -30 a 0 °C.

Segunda etapa:

Se añade N-metilhidrazina o hidrazina y se hace reaccionar con el compuesto (III) para proporcionar el compuesto (IV).

La cantidad de N-metilhidrazina o hidrazina utilizada se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1-10 equivalentes molares, preferiblemente de 1-5 equivalentes molares, más preferiblemente de 1-2 equivalentes molares, con relación al compuesto (III).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción se encuentra en el intervalo, en general, de aproximadamente 0 a 100 °C, preferiblemente de aproximadamente 0 a 50 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a 30 °C.

Tercera etapa:

Se añade el compuesto (IV) y se hace reaccionar con el compuesto (V), que está disponible en el mercado o puede obtenerse mediante un método conocido, para proporcionar el compuesto (VI) (por ejemplo, se describe en Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 15, pp. 6716-6732 (2007)).

Se añade N-metilhidrazina o hidrazina y se hace reaccionar con el compuesto (III) para proporcionar el compuesto (IV).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), alcoholes (por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción se encuentra en el intervalo, en general, de aproximadamente 0 a 100 °C,

preferiblemente de aproximadamente 0 a 50 °C, y más preferiblemente de aproximadamente 10 a 30 °C.

(2) Amidación en la posición 7 y formación de la cadena lateral unida en la posición 3: Síntesis del compuesto (X)

Cuarta etapa (reacción de amidación en la posición 7):

El compuesto (IX) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VI) y el compuesto (VII), que están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse según métodos descritos en documentos (por ejemplo, la publicación japonesa de acceso público n.º 60-231684, la publicación japonesa de acceso público n.º 62-149682, etc.). En este caso, preferiblemente, R^{13} y R^{16} son grupos protectores de carboxi, R^{14} es un grupo protector de amino, y R^{15} y R^{17} son hidrógeno.

La cantidad de compuesto (VI) utilizada se encuentra en un intervalo, en general, de aproximadamente 1-5 moles, preferiblemente 1-2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VII).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción se encuentra en el intervalo, en general, de aproximadamente -40 a 80 °C, preferiblemente de aproximadamente -20 a 50 °C, y más preferiblemente de aproximadamente -10 a 30 °C.

La reacción de amidación descrita anteriormente puede realizarse después de que el resto carboxi se haya convertido en un derivado reactivo (por ejemplo, que puede incluir, pero no se limita a una o más sales básicas inorgánicas, una o más sales básicas orgánicas, uno o más haluros de ácidos, una o más azidas de ácidos, uno o más anhídridos de ácidos, uno o más anhídridos de ácidos mixtos, una o más amidas activas, uno o más ésteres activos, y uno o más tioésteres activos, y similares). Los ejemplos de dichas bases inorgánicas pueden incluir, pero no se limitan a metales alcalinos (por ejemplo, Na, K, y similares), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca, Mg), y similares. Los ejemplos de bases orgánicas adecuadas para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a trimetilamina, trietilamina, terc-butildimetilamina, dibencilmetilamina, bencildimetilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, y similares. Los ejemplos de haluros de ácidos pueden incluir, pero no se limitan a cloruros de ácidos, bromuros de ácidos y similares. Los ejemplos de anhídridos de ácidos mixtos pueden incluir, pero no se limitan a anhídridos de ácidos mixtos de carbonatos de monoalquilo, anhídridos de ácidos mixtos de un ácido carboxílico alifático, anhídridos de ácidos mixtos de un ácido carboxílico aromático, anhídridos de ácidos mixtos de un ácido sulfónico orgánico y similares. Los ejemplos de amidas activas pueden incluir, pero no se limitan a amidas con un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, y similares. Los ejemplos de ésteres activos pueden incluir, pero no se limitan a ésteres fosfóricos orgánicos (por ejemplo, éster dietoxifosfórico, éster difenoxifosfórico y similares), *p*-nitrofenil éster, 2,4-dinitrofenil éster, cianometil éster y similares. Los ejemplos de tioésteres activos incluyen ésteres con un compuesto de tiol heterocíclico aromático (por ejemplo, 2-piridiltiol ésteres), y similares.

Además, en la reacción descrita anteriormente, puede emplearse un agente condensante adecuado, según se desee. Por ejemplo, puede utilizarse como agente condensante una sal de ácido clorhídrico de cualquiera de los siguientes, que pueden incluir, pero no se limitan a 1-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (WSCD·HCl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tiocarbonildiimidazol, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetileno, yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluorometilpiridinio, anhídrido trifluoroacético, y similares.

Quinta etapa (reacción de formación de la cadena lateral unida en la posición 3):

El compuesto (X) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (IX) y una correspondiente amina terciaria. En este caso, preferiblemente, R^{13} y R^{16} son grupos protectores de carboxi, y R^{14} es un grupo protector de amino.

La cantidad de la correspondiente amina terciara utilizada se encuentra en un intervalo, en general, de 1-5 moles, preferiblemente 1-2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (IX).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción, en general y de forma adecuada, se encuentra en el intervalo de aproximadamente -20 a 60 °C, de modo más adecuado se encuentra en el intervalo de aproximadamente -10 a 40 °C, o del modo más adecuado se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 a 20 °C.

Además, un compuesto en el que U es S en el compuesto (X) puede obtenerse mediante la reducción del compuesto en el que U es SO en el compuesto (X). Los ejemplos de agentes reductores pueden incluir, pero se limitan a yoduro de potasio, cloruro de acetilo o tribromuro de fósforo y similares.

(3) Formación de la cadena lateral unida en la posición 3 y amidación en la posición 7: Síntesis del compuesto (X)

Sexta etapa (reacción de formación de la cadena lateral unida en la posición 3):

El compuesto (VIII) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VII) con una correspondiente amina terciaria. En este caso, preferiblemente, R^{16} es un grupo protector de carboxi, y R^{17} es un grupo protector de amino.

La cantidad de la correspondiente amina terciara utilizada se encuentra en un intervalo, en general, de 1-5 moles, preferiblemente 1-2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VII).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción, en general y de forma adecuada, se encuentra en el intervalo de aproximadamente -20 a 60 °C, de modo más adecuado se encuentra en el intervalo de aproximadamente -10 a 40 °C, o del modo más adecuado se encuentra en el intervalo de aproximadamente 0 a 20 °C.

Ambos restos amina terciaria empleados en las reacciones de formación de la cadena lateral unida en la posición 3 de la quinta y sexta etapa pueden obtenerse como un reactivo disponible en el mercado, mediante un método conocido y/o mediante un método descrito en la presente.

Séptima etapa (reacción de amidación en la posición 7):

El compuesto (X) se obtiene haciendo reaccionar el compuesto (VIII) y el compuesto (VI). En este caso, preferiblemente, R^{13} y R^{16} son grupos protectores de carboxi, R^{14} es un grupo protector de amino, y R^{15} y R^{17} son hidrógeno.

La cantidad del compuesto (VI) empleado, en general y de modo adecuado, se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1-5 moles, de modo más adecuado en el intervalo de aproximadamente 1 a 2 moles, con relación a 1 mol del compuesto (VIII).

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), sulfóxido de dimetilo, agua y similares, y mezclas de estos disolventes y similares.

La temperatura de la reacción, en general y de forma adecuada, se encuentra en el intervalo de aproximadamente -40 a 80 °C, de modo más adecuado en el intervalo de aproximadamente -20 a 50 °C, o del modo más adecuado en el intervalo de aproximadamente -10 a 30 °C.

La reacción de amidación descrita anteriormente puede realizarse después de que el resto carboxilo se haya convertido en un derivado reactivo (por ejemplo, que puede incluir, pero no se limita a una sal básica inorgánica, una sal básica orgánica, un haluro de ácido, una azida de ácido, un anhídrido de ácido, un anhídrido de ácido mixto, una amida activa, un éster activo, y un tioéster activo). Los ejemplos de bases inorgánicas adecuadas para su uso en la presente invención incluyen metales alcalinos (por ejemplo, Na, K, y similares), metales alcalinotérreos (por ejemplo, Ca, Mg), y similares. Los ejemplos de bases orgánicas adecuadas para su uso en la presente invención pueden incluir, pero no se limitan a trimetilamina, trietilamina, *terc*-butildimetilamina, dibencilmetilamina, bencildimetilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, y similares. Los ejemplos de haluros de ácidos pueden incluir, pero no se limitan a cloruros de ácidos, bromuros de ácidos y similares. Los ejemplos de anhídridos de ácidos mixtos pueden incluir, pero no se limitan a anhídridos de ácidos mixtos de carbonatos de monoalquilo, anhídridos de ácidos mixtos de un ácido carboxílico alifático, anhídridos de ácidos mixtos de un ácido carboxílico aromático, anhídridos de ácidos

mixtos de un ácido sulfónico orgánico y similares. Los ejemplos de amidas activas pueden incluir, pero no se limitan a amidas con un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, y similares. Los ejemplos de ésteres activos pueden incluir, pero no se limitan a ésteres fosfóricos orgánicos (por ejemplo, éter dietoxifosfórico, éster difenoxifosfórico y similares), *p*-nitrofenil éster, 2,4-dinitrofenil éster, cianometil éster y similares. Los ejemplos de tioésteres activos pueden incluir, pero no se limitan a ésteres con un compuesto de tiol heterocíclico aromático (por ejemplo, 2-piridiltiol ésteres), y similares. Los ejemplos de tioésteres activos pueden incluir, pero no se limitan a ésteres con un compuesto de tiol heterocíclico aromático (por ejemplo, 2-piridiltiol ésteres), y similares. Además, en la reacción descrita anteriormente, puede emplearse un agente condensante adecuado, según se desee. Por ejemplo, puede utilizarse como agente condensante una sal de ácido clorhídrico de cualquiera de los siguientes, que pueden incluir, pero no se limitan a 1-dimetilaminopropil-3-etilcarbodiimida (WSCD·HCl), N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-carbonildiimidazol, N,N'-tiocarbonildiimidazol, N-etoxicarbonil-2-etoxi-1,2-dihidroquinolina, oxicloruro de fósforo, alcoxiacetileno, yoduro de 2-clorometilpiridinio, yoduro de 2-fluorometilpiridinio, anhídrido trifluoroacético, y similares.

(4) Reacción de desprotección

Octava etapa:

El compuesto (I) se obtiene sometiendo el compuesto (X) a una reacción de desprotección con un método conocido por los expertos en la técnica.

Los ejemplos de disolventes de la reacción pueden incluir, pero no se limitan a éteres (por ejemplo, anisol, dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, *terc*-butil metil éter, diisopropil éter), ésteres (por ejemplo, formiato de etilo, acetato de etilo, acetato de n-butilo), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono), hidrocarburos (por ejemplo, *n*-hexano, benceno, tolueno), amidas (por ejemplo, formamida, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona), cetonas (por ejemplo, acetona, metil etil cetona), nitrilos (por ejemplo, MeCN, propionitrilo), nitros (por ejemplo, nitrometano, nitroetano, nitrobenceno), sulfóxido de dimetilo, agua y similares. Estos disolventes pueden emplearse por sí solos o en una combinación empleando dos o más de dichos disolventes.

La temperatura de la reacción, en general y de forma adecuada, se encuentra en el intervalo de aproximadamente -30 a 100 °C, de modo más adecuado en el intervalo de aproximadamente 0 a 50 °C, o del modo más adecuado en el intervalo de aproximadamente 0 a 10 °C.

Un catalizador adecuado para su uso en la presente invención puede incluir, pero no se limita a uno o más ácidos de Lewis (por ejemplo, $AlCl_3$, $SnCl_4$, $TiCl_4$), uno o más ácidos protónicos (por ejemplo, HCl, HBr, H_2SO_4, HCOOH, CF_3CO_2H), y similares.

El compuesto (I) obtenido posteriormente se modifica o puede ser modificado de modo químico y, mediante este procedimiento, puede sintetizarse un éster, o un compuesto en el que un amino en el anillo de tiazol en su posición 7 está protegido, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

Composiciones farmacéuticas, formas de dosificación y regímenes

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden nuevos compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos descritos en la presente normal, aunque no necesariamente, se formularán en una composición farmacéutica antes de la administración a un paciente.

Por consiguiente, la presente invención se dirige a formulaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto o una especie de un compuesto, descritos en la presente, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En particular, la presente invención también puede referirse a una formulación o composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos distintos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse a granel, de lo cual puede extraerse una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente y después administrarse a un paciente, tal como con polvos, jarabes y disoluciones para la inyección. Como alternativa, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse y envasarse en una forma de dosificación unitaria. Para la aplicación oral, por ejemplo, pueden administrarse uno o más comprimidos o cápsulas. Una dosis de la composición farmacéutica contiene al menos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en la presente (es decir, un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular una de sus sales farmacéuticamente aceptables). Cuando se preparan en formas de dosificación unitarias, las formulaciones o composiciones farmacéuticas pueden contener de 1 mg a 1000 mg de un compuesto descrito en la presente.

Las formulaciones o composiciones farmacéuticas, según se definen en la presente, contienen generalmente un compuesto descrito en la presente. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden contener más de un compuesto descrito en la presente. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Tal como se emplea en la presente, un "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material, una composición o un vehículo implicado en dar forma o consistencia a la composición. Cada excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la composición farmacéutica cuando se mezclan, de modo que se evitan las interacciones que reducirían sustancialmente la eficacia del compuesto descrito en la presente cuando se administra a un paciente y las interacciones que provocarían que las composiciones farmacéuticas se convirtiesen en no farmacéuticamente aceptables. Además, cada excipiente, por supuesto, debe tener una pureza lo suficientemente alta como para ser considerado farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación concreta utilizada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden elegirse para una función concreta que puedan desempeñar en la composición.

Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación unitarias. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para facilitar el transporte del compuesto o compuestos descritos en la presente, tras haber sido administrados al paciente, desde un órgano o una porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden elegirse por su capacidad para potenciar el cumplimiento por parte del paciente.

Además, las composiciones farmacéuticas, las formulaciones, las formas de dosificación y similares, etc., pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por medio de cualquiera de los métodos conocidos en la técnica de la farmacia.

Todos los métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando, de modo uniforme e íntimo, el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto para producir la formulación deseada.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, ligantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes, agentes granulantes, agentes de revestimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes suspensores, emulgentes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes que enmascaran el sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazamiento, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes para aumentar la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. Los expertos en la técnica apreciarán que ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener más de una función y pueden realizar funciones alternativas dependiendo de la cantidad de excipiente presente en la formulación y de los otros ingredientes presentes en la formulación.

Los expertos en la técnica poseen el conocimiento y las habilidades de la técnica que les permiten seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en las cantidades apropiadas para su uso en la invención. Además, existen una serie de recursos disponibles para los expertos en la técnica que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y que pueden ser útiles para seleccionar los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Los compuestos descritos en la presente y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán generalmente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por medio de la vía de administración deseada.

Con respecto a la presente invención, las formas de dosificación convencionales incluyen las adaptadas para (1) la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, disoluciones, emulsiones, sobre y sellos; (2) la administración parenteral, tales como disoluciones y suspensiones estériles y polvos para su reconstitución; (3) la administración transdérmica, tales como parches transdérmicos; (4) la administración rectal, tales como supositorios; (5) la inhalación, tales como aerosoles y disoluciones; y (6) la administración tópica, tales como cremas, ungüentos, lociones, disoluciones, pastas, pulverizados, espumas y geles.

Las formulaciones o composiciones farmacéuticas de la invención se preparan empleando técnicas y métodos conocidos por los expertos en la técnica. Algunos de los métodos que se emplean habitualmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En general, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan empleando materiales y técnicas

convencionales, tales como mezclado y similares.

La expresión "agente activo" se define, para los objetivos de la presente invención, como cualquier sustancia química o composición de la presente invención que puede administrarse desde un dispositivo hacia un entorno de uso para obtener un resultado deseado.

El porcentaje del compuesto en las composiciones, por supuesto, puede variarse de forma que la cantidad del ingrediente activo en estas composiciones terapéuticamente útiles sea tal que se obtenga una dosificación adecuada.

En un aspecto, en la presente se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la presente invención se dirige a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una especie de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la presente y tal como se define en la presente, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se apreciará que las dosificaciones reales preferidas de los compuestos que se emplean en las composiciones descritas en la presente variarán según la composición concreta formulada, el modo de administración, el sitio concreto de la administración y el receptor que se está tratando.

Los compuestos activos descritos en la presente pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte, o con un vehículo comestible asimilable, o pueden encerrarse dentro de cápsulas de cubierta blanda o dura, o pueden prensarse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente a la comida de la dieta.

En un aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral sólida, tal como un comprimido o una cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto descrito en la presente, y un diluyente o una carga. Los diluyentes y las cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio, y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación oral sólida también puede comprender un ligante. Los ligantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma de guar, povidona, y celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina). La forma de dosificación oral sólida también puede comprender un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, glicolato almidón sodio, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sodio. La forma de dosificación oral sólida también puede comprender un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio, y talco.

Cuando sea apropiado, las formulaciones de dosificación unitaria para la administración oral pueden microencapsularse. La composición también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, por ejemplo, mediante revestimiento o inclusión del material en partículas dentro de polímeros, cera o similares.

Los compuestos descritos en la presente también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos de transporte dirigido. Estos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetiacrilamida-fenol, polihidroxietilaspartamida-fenol, o poli(óxido de etileno)-polilisina sustituida con restos palmitoílo. Además, los compuestos descritos en la presente pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli-épsilon caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilato y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Usos

La presente invención también describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o su correspondiente composición farmacéutica, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En particular, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o su correspondiente composición farmacéutica, para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas.

Tal como se emplea en la presente, "paciente" se refiere a un ser humano u otro mamífero.

Usos y tratamiento de enfermedades

En un aspecto, un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, tienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana, y pueden utilizarse para la prevención o la terapia contra una diversidad de enfermedades provocadas por bacterias causales en una diversidad de mamíferos que incluyen seres humanos, por ejemplo, enfermedades infecciosas de las vías respiratorias, enfermedades infecciosas del sistema urinario, enfermedades infecciosas del sistema respiratorio, sepsis, nefritis, colecistitis, enfermedades infecciosas de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, enfermedades infecciosas de heridas, infecciones oportunistas y similares.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas descritos en la presente muestran una elevada actividad antimicrobiana en particular contra bacterias Gram-negativas, preferiblemente, bacterias Gram-negativas de enterobacterias (*E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providencia, Proteus* y similares), bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio (*Haemophilus, Moraxella* y similares), y bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa (*Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa, Stenotrophomonas, Burkholderia, Acinetobacter* y similares).

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, descritos en la presente, son estables frente a las beta-lactamasas que pertenecen a las clases A, B, C y D, siendo dicha beta-lactamasa producida por estas bacterias Gram-negativas, y tienen una elevada actividad antimicrobiana contra una diversidad de bacterias Gram-negativas resistentes a los fármacos beta-lactámicos, tales como las bacterias productoras de β-lactamasa de amplio espectro (ESBL) y similares. Estas son extremadamente estables frente a las metalo-beta-lactamasas que pertenecen a la clase B que incluyen, en particular, de tipo IMP, de tipo VIM, de tipo L-1 y similares. Así, son eficaces contra una diversidad de bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos beta-lactámicos, que incluyen el cefemo y el carbapenemo. Además, los compuestos de la presente invención tienen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas, que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP), y similares. Aún más preferiblemente, los compuestos presentan características con respecto a la cinética en el cuerpo, tal como la concentración en sangre en la cual se encuentran altamente biodisponibles, efectos de larga duración y/o migración tisular significativa. Los compuestos más preferibles son seguros con respecto a los efectos secundarios. Los compuestos más preferibles tienen una alta solubilidad en agua y, por tanto, son preferibles como fármaco para inyección, en concreto.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral u oral en forma de un agente para inyección, cápsulas, comprimidos y gránulos y, preferiblemente, se administran como un agente para inyección. Las cantidades que se van a administrar habitualmente serán, por 1 kg de peso corporal de un paciente o animal, de aproximadamente 0,1 a 100 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 50 mg/día, si se desea, divididos en 2-4 veces diarias. Los vehículos, cuando se emplean como agente para inyección, son, por ejemplo, agua destilada, disolución salina y similares, y puede emplearse una base y similares para el ajuste del pH.

Cuando se emplean en forma de cápsulas, gránulos o comprimidos, los vehículos pueden ser excipientes conocidos (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), ligantes (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina, y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares), y similares.

Además, los compuestos descritos en la presente presentan características con respecto a la cinética en el cuerpo, tal como la concentración en sangre en la cual se encuentran altamente biodisponibles, efectos de larga duración y/o migración tisular significativa. Los compuestos más preferibles son seguros con respecto a los efectos secundarios. Los compuestos más preferibles tienen una alta solubilidad en agua y, por tanto, son preferibles como fármaco para inyección, en concreto.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX) adecuados, respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, son útiles para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias causales en una diversidad de mamíferos que incluyen seres humanos, que incluyen, pero no se limitan a enfermedades infecciosas, enfermedades infecciosas del sistema urinario, enfermedades infecciosas del sistema respiratorio, sepsis, nefritis, colecistitis, enfermedades infecciosas de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, enfermedades infecciosas de heridas, infecciones oportunistas y similares.

De forma adecuada, los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas, más en concreto infecciones por bacterias Gram-negativas provocadas por:

· Bacterias Gram-negativas de enterobacterias, que incluyen, pero no se limitan a *E. coli, Klebsiella, Serratia,*

Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providencia, Proteus y similares;

· Bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio que incluyen, pero no se limitan a *Haemophilus, Moraxella* y similares; y

· Bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa que incluyen, pero no se limitan a *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa, Stenotrophomonas, Burkholderia, Acinetobacter* y similares.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, son estables frente a las beta-lactamasas que pertenecen a las clases A, B, C y D, siendo dicha beta-lactamasa producida por estas bacterias Gram-negativas, y tienen una elevada actividad antimicrobiana contra una diversidad de bacterias Gram-negativas resistentes a los fármacos beta-lactámicos, tales como las bacterias productoras de ESBLy similares. Estas son extremadamente estables frente a las metalo-beta-lactamasas que pertenecen a la clase B que incluyen, en particular, de tipo IMP, de tipo VIM, de tipo L-1 y similares. Así, son eficaces contra una diversidad de bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos beta-lactámicos, que incluyen el cefemo y el carbapenemo.

De forma adecuada, los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, tienen actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas que incluyen *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP), y similares.

Además, los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, presentan características con respecto a la cinética en el cuerpo, tal como la concentración en sangre en la cual se encuentran altamente biodisponibles, efectos de larga duración y/o migración tisular significativa. Los compuestos más preferibles son seguros con respecto a los efectos secundarios.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente,, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención tienen una alta solubilidad en agua y, por tanto, son preferibles como un fármaco para inyección, en concreto.

La presente invención describe un compuesto según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que incluyen infecciones bacterianas.

La presente invención se refiere específicamente a un compuesto según la fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y/o sus correspondientes composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que incluyen infecciones bacterianas.

Una realización descrita en la presente proporciona un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Otra realización de la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Otra realización descrita en la presente proporciona el uso de un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar una infección bacteriana.

Otra realización descrita en la presente proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (VIII), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un adyuvante, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar una infección bacteriana.

En otra realización de la presente invención, se describe un compuesto o una especie de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según se define en la presente, para tratar una infección bacteriana en seres humanos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que la infección bacteriana está provocada por bacterias Gram-negativas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que las bacterias Gram-negativas se seleccionan de bacterias Gram-negativas de enterobacterias, bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio, bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa o bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos β-lactámicos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que:

las bacterias Gram-negativas de enterobacterias se seleccionan de E. coli, *Klebsiella, Serratia, Enterobacter,*

Citrobacter, Morganella, Providencia o *Proteus*;

las bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio se seleccionan de *Haemophilus* o *Moraxella*;

las bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa se seleccionan de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa, Stenotrophomonas* o *Burkholderia, Acinetobacter*; y

las bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos beta-lactámicos se seleccionan de bacterias productoras de ESBL.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que la infección bacteriana es una infección de las vías respiratorias, una infección del sistema urinario, una infección del sistema respiratorio, una infección por sepsis, nefritis, colecistitis, una infección de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, una infección de una herida o una infección oportunista.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección por Gram-negativos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección por Gram-negativos.

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para inhibir la actividad de la UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso para inhibir la actividad de la UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC).

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar una actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas, en el que las bacterias Gram-positivas se seleccionan de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) o *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

En otro aspecto, la presente invención describe un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).

La presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que incluyen infecciones bacterianas. En particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas, que incluyen infecciones bacterianas.

Una realización de la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Otra realización de la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente

farmacéuticamente aceptable para tratar una infección bacteriana.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para tratar una infección bacteriana.

En otra realización de la presente invención, se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una especie de un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, según se define en la presente, para su uso para tratar una infección bacteriana en seres humanos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que la infección bacteriana está provocada por bacterias Gram-negativas.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que las bacterias Gram-negativas se seleccionan de bacterias Gram-negativas de enterobacterias, bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio, bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa o bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos β-lactámicos.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que:

las bacterias Gram-negativas de enterobacterias se seleccionan de *E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, Citrobacter, Morganella, Providencia* o *Proteus*;

las bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio se seleccionan de *Haemophilus* o *Moraxella*;

las bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa se seleccionan de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa, Stenotrophomonas* o *Burkholderia, Acinetobacter*; y

las bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos beta-lactámicos se seleccionan de bacterias productoras de ESBL.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una infección bacteriana, en el que la infección bacteriana es una infección de las vías respiratorias, una infección del sistema urinario, una infección del sistema respiratorio, una infección por sepsis, nefritis, colecistitis, una infección de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, una infección de una herida o una infección oportunista.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al tratamiento de una actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas, en el que las bacterias Gram-positivas se seleccionan de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) o *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).

En otro aspecto, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

En otro aspecto, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

En otro aspecto, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).

En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para tratar un *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).

Tal como se emplea en la presente, una "enfermedad infecciosa" se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por la presencia de una infección microbiana, tal como una infección bacteriana.

Tal como se emplea en la presente, "tratar", en referencia a un trastorno, significa: (1) mejorar o prevenir el trastorno o una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (2) interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce al trastorno o que es responsable de él, o (b) una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno, (3) aliviar uno o más síntomas o efectos asociados con el trastorno, o (4) frenar el avance del trastorno o de una o más de las manifestaciones biológicas del trastorno.

Tal como se indicó anteriormente, el "tratamiento" de un trastorno incluye la prevención del trastorno. Los expertos en la técnica apreciarán que "prevención" no es un término absoluto. En medicina, se entiende que la "prevención" significa la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad de aparición o la

gravedad de un trastorno o de una de sus manifestaciones biológicas, o para retrasar la aparición de dicho trastorno o de sus manifestaciones biológicas.

Tal como se emplea en la presente, una "cantidad eficaz", en referencia a un compuesto descrito en la presente, significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar el trastorno del paciente, pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves (a una proporción razonable de beneficio/riesgo) dentro del ámbito del criterio médico razonable. Una cantidad eficaz de un compuesto variará según el compuesto concreto elegido (por ejemplo, considerando la potencia, la eficacia y la semivida del compuesto); la vía de administración elegida; el trastorno que se está tratando; la gravedad del trastorno que se está tratando; la edad, el tamaño, el peso y la condición física del paciente que se está tratando; la historia médica del paciente que se está tratando; la duración del tratamiento; la naturaleza de cualquier terapia concurrente; el efecto terapéutico deseado; y factores similares, y puede ser determinada por los expertos en la técnica de la forma habitual.

Administración

El régimen de tratamiento para la administración de los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus correspondientes composiciones farmacéuticas de la presente invención, también puede ser determinado con facilidad por los expertos en la técnica.

La cantidad del compuesto, composición farmacéutica o forma de dosificación de la presente invención administrada puede variar en un amplio intervalo para proporcionar una dosificación unitaria en una cantidad eficaz, basándose en el peso corporal del paciente por día para lograr el efecto deseado y basándose en el modo de administración.

El alcance de la presente invención incluye todos los compuestos, las composiciones farmacéuticas o las formas de dosificación o formulaciones de liberación controlada, contenidos en una cantidad eficaz para lograr su objetivo propuesto. Aunque las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada componente está dentro de los conocimientos de la técnica.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, pueden administrarse por medio de cualquier vía de administración adecuada, que incluye la administración sistémica y la administración tópica. La administración sistémica incluye la administración oral, la administración parenteral, la administración transdérmica, la administración rectal y la administración mediante inhalación.

La administración parenteral se refiere a las vías de administración distintas a las vías entérica, transdérmica o mediante inhalación, y generalmente se realiza por inyección o infusión. La administración parenteral incluye una infusión o inyección intravenosa, intramuscular, y subcutánea.

La inhalación se refiere a la administración a los pulmones del paciente, tanto por inhalación a través de la boca como por inhalación a través de los conductos nasales. En un aspecto, las composiciones farmacéuticas, formulaciones, dosificaciones, formas de dosificación o regímenes de dosificación de la presente invención están adaptados para la administración mediante inhalación.

La administración tópica incluye la aplicación sobre la piel, así como la administración intraocular, intravaginal, e intranasal.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, pueden administrarse una vez o según un régimen de dosificación en el que se administran una serie de dosis en intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo concreto. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces diarias. Las dosis pueden administrarse hasta que se logre un efecto terapéutico deseado, o de modo indefinido, para mantener el efecto terapéutico deseado.

Los regímenes de dosificación adecuados para los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como absorción, distribución y semivida, que pueden ser determinadas con facilidad por los expertos en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, que incluyen la duración de la administración de dichos regímenes, para un compuesto descrito en la presente dependen del trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando, la edad y la condición física del paciente que se está tratando, la historia médica del paciente que se está tratando, la naturaleza de cualquier terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en la técnica. Estos expertos en la técnica entenderán también que puede ser necesario ajustar los regímenes de dosificación adecuados según la respuesta del paciente concreto al régimen de dosificación, o a lo largo del tiempo, puesto que las necesidades del paciente cambian.

En otro aspecto, la invención se dirige a una forma de dosificación oral líquida. Los líquidos orales, tales como disoluciones, jarabes y elixires, pueden prepararse en una forma de dosificación unitaria de modo que una cantidad concreta contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención. Pueden prepararse jarabes

disolviendo el compuesto descrito en la presente en una disolución acuosa aromatizada de modo adecuado, mientras que los elixires se preparan empleando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto de la invención en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, tales como isoestearil alcoholes etoxilados y polioxietilén sorbitol éteres, conservantes, aditivos aromatizantes, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

En otro aspecto, la invención se dirige a la administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitarias o de múltiples dosis, por ejemplo, viales y ampollas selladas, y pueden conservarse en forma liofilizada que solo requiere la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse suspensiones y disoluciones para inyección improvisadas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración concreta elegida. Las dosificaciones diarias típicas para la administración oral, para un ser humano que pese aproximadamente 70 kg, variarán de 7 mg a 7 g, de modo adecuado de 3,5 mg a 3,5 g de un compuesto descrito en la presente a diario.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, pueden administrarse por vía parenteral u oral en forma de un agente para inyección, cápsulas, comprimidos y gránulos y, preferiblemente, se administran como un agente para inyección. Las cantidades que se van a administrar habitualmente serán, por 1 kg de peso corporal de un paciente o animal, de aproximadamente 0,1 a 100 mg/día, preferiblemente de aproximadamente 0,5 a 50 mg/día, si se desea, divididos en 2-4 veces diarias. Los vehículos, cuando se emplean como un agente para inyección, son, por ejemplo, agua destilada, disolución salina y similares, y puede emplearse una base y similares para el ajuste del pH. Cuando se emplean como cápsulas, gránulos o comprimidos, los vehículos pueden ser excipientes conocidos (por ejemplo, almidón, lactosa, sacarosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio y similares), ligantes (por ejemplo, almidón, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa cristalina y similares), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco y similares), y similares.

Para todos los usos descritos en la presente para los compuestos de las fórmulas (I) a (IX), el régimen de dosificación oral diario preferiblemente será de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 30 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg/kg, administrados en una o más dosis diarias. Por ejemplo, el régimen de dosificación parenteral diario puede ser de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 80 mg/kg de peso corporal total, preferiblemente de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 30 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,5 mg a 15 mg/kg, administrados en una o más dosis diarias. El régimen de dosificación tópica diario preferiblemente será de 0,01 mg a 150 mg, administrados de una a cuatro veces diarias. El régimen de dosificación por inhalación diario preferiblemente será de aproximadamente 0,05 microgramos/kg a aproximadamente 5 mg/kg diarios, o de aproximadamente 0,2 microgramos/kg a aproximadamente 20 microgramos/kg, administrados en una o más dosis diarias.

Los expertos en la técnica también reconocerán que la cantidad y el espaciamiento óptimos de las dosificaciones individuales de un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, vendrán determinados por la naturaleza y el grado del trastorno que se está tratando, de la forma, la vía y el sitio de administración, y del paciente concreto que se está tratando, y que estos óptimos pueden ser determinados por medio de técnicas convencionales. Los expertos en la técnica también apreciarán que el desarrollo óptimo del tratamiento, es decir, el número de dosis de un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, administradas a diario durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica empleando ensayos de determinación del desarrollo del tratamiento convencionales.

La cantidad de un compuesto de las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables o sus correspondientes composiciones farmacéuticas, descritos en la presente, que se requiere para lograr un efecto terapéutico variará, por supuesto, dependiendo del compuesto concreto, de la vía de administración, del sujeto sometido a tratamiento y del trastorno o enfermedad concreto que se está tratando.

Los regímenes de dosificación adecuados para un compuesto descrito en la presente dependen de las propiedades farmacocinéticas de ese compuesto, tales como la absorción, la distribución y la semivida, que pueden ser determinadas por los expertos en la técnica. Además, los regímenes de dosificación adecuados, que incluyen la duración de la administración de dichos regímenes, para un compuesto de la invención dependen del trastorno que se está tratando, la gravedad del trastorno que se está tratando, la edad y la condición física del paciente que se está tratando, la historia médica del paciente que se está tratando, la naturaleza de cualquier terapia concurrente, el efecto terapéutico deseado, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en la técnica. Estos expertos en la técnica entenderán también que puede ser necesario ajustar los regímenes de

dosificación adecuados según la respuesta del paciente concreto al régimen de dosificación, o a lo largo del tiempo, puesto que las necesidades del paciente cambian.

Además, los compuestos descritos en la presente pueden administrarse como profármacos. Tal como se emplea en la presente, un "profármaco" de un compuesto descrito en la presente es un derivado funcional del compuesto que, tras su administración a un paciente, libera finalmente el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de la invención como profármaco puede permitir a los expertos en la técnica realizar uno o más de los siguientes: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar los efectos secundarios o cualquier otra dificultad que aparezca con el compuesto. Los derivados funcionales típicos empleados para preparar los profármacos incluyen las modificaciones del compuesto que se escinden de modo químico o enzimático *in vivo*. Estas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos, son muy conocidas por los expertos en la técnica.

La invención también proporciona un compuesto descrito en la presente para su uso en terapia médica, en particular en infecciones bacterianas. Así, en otro aspecto, la invención se dirige al uso de un compuesto según la fórmula (VII), respectivamente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Terapias de combinación

El fármaco activo o los agentes terapéuticos, cuando se emplean en combinación con los compuestos, o con las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, pueden emplearse o administrarse, por ejemplo, en las cantidades de dosificación indicadas en the Physicians' Desk Reference (PDR) o por lo demás como determinen los expertos en la técnica.

En el contexto de esta memoria descriptiva, el término "simultáneamente", cuando se refiere a la administración simultánea de los fármacos pertinentes, significa exactamente al mismo tiempo, tal como sería el caso, por ejemplo, de las realizaciones en las que los fármacos se combinan en una única preparación. En otras realizaciones, "simultáneamente" puede significar que un fármaco se toma muy poco tiempo después que otro, y "muy poco tiempo" significa una duración que permita que los fármacos ejerzan su efecto sinérgico previsto.

A la luz de lo anterior, la presente invención también describe una terapia de combinación, que puede estar formada por una administración simultánea o coadministración, o una administración en serie de una combinación de compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención con otro fármaco activo o agente terapéutico, tal como se describió anteriormente, y en la que dicha administración también es determinada por los expertos en la técnica.

Además, la presente invención también describe una terapia de combinación para el tratamiento o la prevención de enfermedades respiratorias o del tracto respiratorio, tal como se describe en la presente, que está formada por una composición, forma de dosificación o formulación formada a partir de una combinación o mezcla sinérgica de compuestos, composiciones de liberación controlada, formas de dosificación o formulaciones de la presente invención y otro fármaco activo o agente o agentes terapéuticos, tales como los descritos anteriormente, y que opcionalmente comprende un vehículo, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable. En la composición de combinación, forma de dosificación o formulación de la presente invención mencionadas anteriormente, cada uno de los componentes de fármaco activo están contenidos en cantidades de dosificación sinérgicas y terapéuticamente eficaces.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de la presente invención y no pretenden limitar, de ninguna forma, el alcance de la presente invención.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, sino proporcionar indicaciones a los expertos en la técnica para preparar y utilizar los compuestos, las composiciones y los métodos de la presente invención.

Aunque se describen realizaciones concretas de la presente invención, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Biología y ensayos biológicos

Tal como se indicó anteriormente, los compuestos según las fórmulas (I) a (IX), respectivamente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, son inhibidores de la UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC), que son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas. La actividad biológica de los compuestos según las fórmulas (I) y (IX), respectivamente, pueden determinarse empleando ensayos adecuados, tales como los ensayos que miden dicha inhibición y los que evalúan la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento bacteriano *in vitro* o en modelos animales de infección.

Ensayo de actividad antimicrobiana

Se determinó la actividad antimicrobiana de células completas mediante microdilución del caldo de cultivo empleando el procedimiento recomendado por the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), documento M7-A7, "Methods for Dilution Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically". En algunos casos, las CMI de la microdilución del caldo de cultivo se determinaron empleando caldo de cultivo IsoSensitest (Oxoid) en lugar del caldo de Mueller-Hinton con ajuste de cationes recomendado por CSLI. Los compuestos se ensayaron en diluciones en dos veces en serie que varían de 0,064 a 64 µg/ml en presencia de apo-transferrina humana 20 uM (Sigma T-1147).

Los compuestos se evaluaron contra organismos Gram-negativos seleccionados de *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter baumanii, Serratia marascens, Citrobacter freundii*, y *Klebsiella oxytoca*.

La concentración mínima inhibitoria (CMI) se determinó como la concentración más baja de compuesto que inhibe el crecimiento visible. Se empleó un lector de espejo para ayudar a la determinación del criterio de valoración de la CMI.

Cada uno de los ejemplos 1 a 56 y 59 a 61 listados identificados en la presente solicitud se ensayó al menos en forma de una base libre o sal ejemplificada. A menos que se indique lo contrario, los ejemplos ensayados mencionados anteriormente presentaban cada uno una CMI ≦ 2 µg/ml para al menos una cepa de uno de los organismos listados anteriormente. Los ejemplos 5 y 47 presentaron una CMI ≦ 8 µg/ml para al menos una cepa de uno de los organismos listados anteriormente.

Procedimientos generales

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida se obtuvieron de suministradores comerciales y se emplearon sin más purificación. A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). A menos que se indique lo contrario, todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente.

Todas las temperaturas se indican en grados Celsius, todos los disolventes tienen la pureza más alta disponible y todas las reacciones se realizaron bajo condiciones anhidras en una atmósfera de argón (Ar) o nitrógeno (N_2) cuando fue necesario.

Los espectros de. RMN de ^1H (en lo sucesivo también "RMN") se registraron en espectrómetros Brucker AVANCE-400. $CDCl_3$ es deuterio-cloroformo, DMSO-D_6 es sulfóxido de hexadeuteriodimetilo, D_2O es óxido de deuterio, y CD_3OD es tetradeuterio-metanol. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, unidades δ). Las constantes de acoplamiento se indican en unidades de hercio (Hz). Los patrones de desdoblamiento describen multiplicidades aparentes y se denominan como s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuadruplete), quinte (quintete), m (multiplete), a (ancho).

Los espectros de masas se realizaron en sistemas de LC-MS de acceso abierto, en un PE Sciex Single Quadrupole LC/MS API-150 o en un Waters. El compuesto se analiza empleando una columna en fase inversa, por ejemplo, Xbridge-C18, Sunfire-C18, Thermo Aquasil/Aquasil C18, Acquity HPLC C18, Thermo Hypersil Gold eluida empleando un gradiente de acetonitrilo y agua con un porcentaje bajo de un modificador de ácido, tal como TFA al 0,02%.

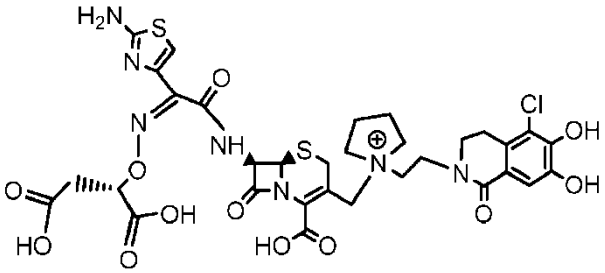
La HPLC analítica se realizó empleando un sistema Agilent (serie 1100) con detección de longitud de onda UV variable empleando columnas analíticas Sunfire-C18 y la cromatografía en fase inversa con un gradiente de acetonitrilo y agua con un modificador de TFA al 0,05 o 0,1% (añadido a cada disolvente). La HPLC preparativa se realizó empleando un sistema preparativo Gilson con una detección de longitud de onda UV variable y columnas preparativas SunFire C18. Los compuestos se eluyen empleando un gradiente de acetonitrilo y agua. Las condiciones neutras emplean un gradiente de acetonitrilo y agua sin modificador adicional, las condiciones ácidas emplean un modificador de ácido, habitualmente TFA al 0.05% o 0,1% (añadido al acetonitrilo y al agua).

La cromatografía de resolución rápida se realizó empleando un Teledyne Isco Combiflash RF o Companion, con fase normal o inversa, columnas de resolución rápida Redi-Sep desechables, y un detector de longitud de onda UV a 254 nm y una diversidad de disolventes o combinaciones de disolventes.

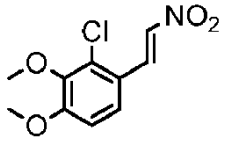
El calentamiento de las mezclas de reacción con irradiaciones de microondas se realizó en un horno de microondas Biotage.

Ejemplos de compuestos

Ejemplo 1: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io

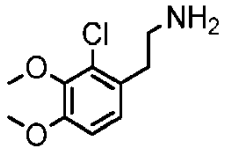


Ejemplo 1a: (E)-2-cloro-3,4-dimetoxi-1-(2-nitrovinil)benceno



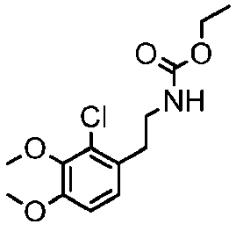
Una mezcla de 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído (5 g, 24,92 mmol) (Aldrich) y nitrometano (6,6 ml, 122 mmol) y acetato de amonio (1,921 g, 24,92 mmol) se sometió a reflujo en ácido acético glacial (20 ml) durante 4 h. La mezcla se diluyó con salmuera (300 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2X 150 ml), se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir (E)-2-cloro-3,4-dimetoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (6,07 g, 24,92 mmol, 100% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 244,0

Ejemplo 1b: 2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etanamina



A tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se le añadió hidruro de litio y aluminio (1,822 g, 48,0 mmol) a 0 °C y se añadió cloruro de aluminio (6,40 g, 48,0 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (80 ml) mediante una jeringa. Una disolución de (E)-2-cloro-3,4-dimetoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (5,85 g, 24 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se añadió por medio de un embudo de adición a lo largo de 40 min. Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió gota a gota agua (8 ml), seguida de ácido clorhídrico 5 N (60 ml). La mezcla se lavó con éter (2X 200 ml) y la fase acuosa se convirtió en básica con hidróxido de sodio 6 N. La capa acuosa se extrajo con éter (3X 200 ml). Se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó para producir 2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etanamina (2,85 g, 13,21 mmol, 55,1% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 216,0

Ejemplo 1c: 2-cloro-3,4-dimetoxifenetilcarbamato de etilo

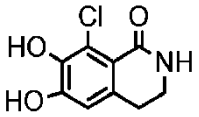


A una disolución de 2-(2-cloro-3,4-dimetoxifenil)etanamina (2,8 g, 12,98 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) a 0 °C se le añadió trietilamina (1,990 ml, 14,28 mmol) y cloroformiato de etilo (1,371 ml, 14,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla resultante se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se cromatografió para producir 2-cloro-3,4-dimetoxifenetilcarbamato de etilo (1,7 g, 5,91 mmol, 97% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 288,1

Ejemplo 1d: 5-cloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona

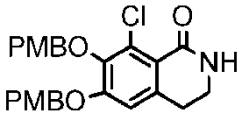
Al 2-cloro-3,4-dimetoxifenetilcarbamato de etilo 3 (2 g, 6,95 mmol) en 1,1,1,3,3,3-hexametildisiloxano (7,39 ml, 34,8 mmol) en un tubo de microondas de 20 ml se le añadió oxicloruro de fósforo (6,48 ml, 69,5 mmol) y pentóxido de fósforo (4,93 g, 34,8 mmol). Se sometió a microondas a 150 °C (ajuste de alta absorción) durante 1 hora. El disolvente se eliminó y se vertió sobre hielo. Se neutralizó con hidróxido de sodio 2 M y se extrajo con diclorometano. Se secó sobre sulfato de magnesio y se cromatografió, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 5-cloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (340 mg, 1,407 mmol, 20,24% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 242,1

Ejemplo 1e: 5-cloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



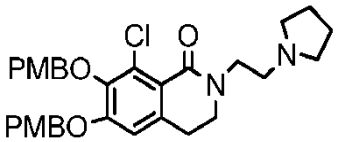
A una disolución de 5-cloro-6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (700 mg, 2,90 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) a -78 °C se le añadió tribromuro de boro (0,821 ml, 8,69 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó con metanol y se destiló varias veces para producir 5-cloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (619 mg, 2,90 mmol, 100% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 214,0

Ejemplo 1f: 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



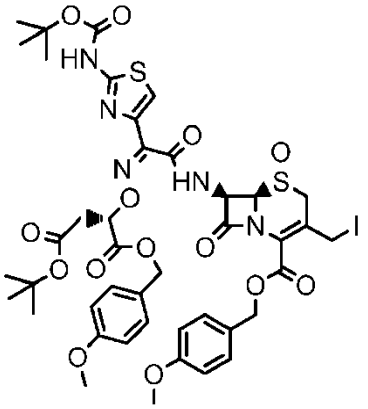
A una disolución de 5-cloro-6,7-dihidroxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (0,619 g, 2,9 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,202 g, 8,70 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (0,767 ml, 5,66 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua, cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. La mezcla bruta se cromatografió en una columna ISCO de sílice para producir 5-cloro-6,7-bis((4-metoxbencil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1,017 g, 2,241 mmol, 77% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 454,4

Ejemplo 1g: 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona



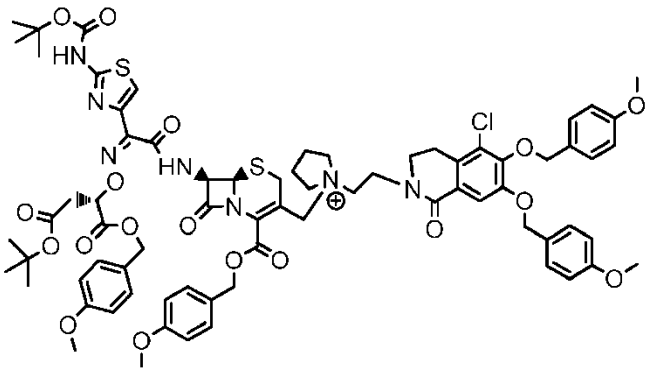
A una disolución de 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (1,017 g, 2,241 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,179 g, 4,48 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió 1-(2-cloroetil)pirrolidina (0,329 g, 2,465 mmol) (primero libre en forma de una base libre con resina de MP-carbonato) y la mezcla se calentó a 40 °C durante 12 h. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua, NaCl, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se cromatografió, eluyendo con metanol al 0-10%:diclorometano para producir 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona (420 mg, 0,762 mmol, 34,0% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 551,0

Ejemplo 1h: 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



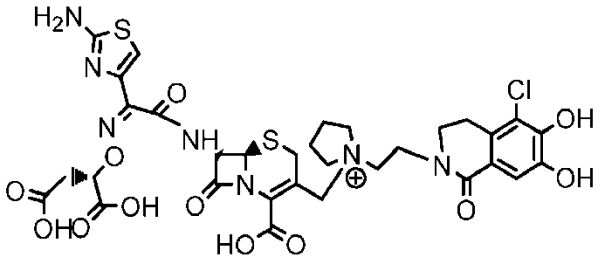
A una disolución de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(clorometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (1,183 g, 1,25 mmol) en acetona (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de sodio (0,234 g, 1,563 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró y se evaporó para producir 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (1,1 g, 1,060 mmol, 85% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 1038,9

Ejemplo 1i: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io



A un matraz secado con una pistola térmica bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona 7 (300 mg, 0,544 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml), seguido de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (565 mg, 0,544 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas, y después se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,103 ml, 1,089 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 minutos. Se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io bruto (120 mg, 0,083 mmol, 15,24% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 1447,5

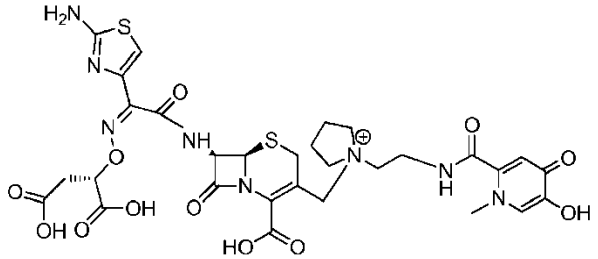
Ejemplo 1j: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io



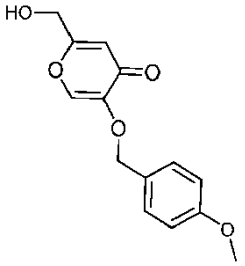
A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io (170 mg, 0,118 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió anisol (0,385 ml, 3,53 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (0,543 ml, 7,05 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se eliminó y la mezcla se trituró con éter isopropílico. El sólido resultante se filtró. El sólido bruto se disolvió en acetonitrilo, agua y ácido clorhídrico. Se añadió resina HP20ss y la mezcla se concentró hasta la sequedad. El compuesto se absorbió sobre la resina y se hizo pasar a través de un lecho corto de HP20ss en una columna C18 ISCO. Se purificó mediante una HPLC Gilson (eluyendo con acetonitrilo:agua, ácido trifluoroacético al 0,1%). El acetonitrilo se evaporó. La disolución acuosa resultante se basificó hasta pH 6,0 con hidróxido de sodio 0,2 M. Se liofilizó para producir la sal de sodio 2 del 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-dihidroxi-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io (14 mg, 0,016 mmol, 13,37% de rendimiento). LCMS (M+H)+: 8095

RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,77-2,02 (m, 6H), 2,12 (d, J = 5,81 Hz, 4H), 2,48-2,73 (m, 3H), 2,87 (sa, 3H), 3,81 (sa, 4H), 3,92-4,03 (m, 2H), 4,04 (sa, 2H), 4,78-4,90 (m, 3H), 5,24 (d, J = 4,55 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 4,55 Hz, 2H), 6,90 (s, 2H), 7,18 (sa, 1H)

Ejemplo 2: Sal de sodio 3 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



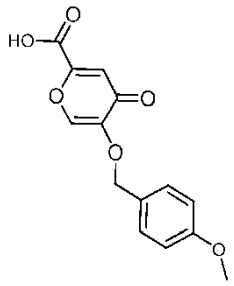
Ejemplo 2a: 2-(hidroximetil)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4H-piran-4-ona



A una disolución de 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4H-piran-4-ona (13,35 g, 94 mmol) en N,N-dimetilformamida (160 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió una disolución de terc-butóxido de potasio (12,65 g, 113 mmol) en N,N-dimetilformamida (40,0 ml) gota a gota a lo largo de 10 min. La mezcla después se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos y se añadió gota a gota cloruro de 4-metoxibencilo (15,5 ml, 114 mmol) a lo largo de 15 min y se dejó en agitación a 50 °C durante 3 días. La reacción se enfrió y se concentró al vacío. Se añadió agua (400 ml), el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, se recogió y se secó para producir 2-

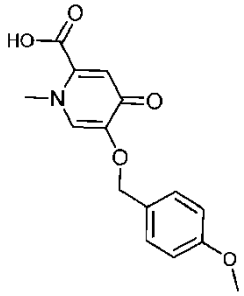
(hidroximetil)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4H-piran-4-ona (18,17 g, 69,3 mmol, 73,8% de rendimiento) como un sólido de color tostado. LCMS: (M+H)+: 263,0

Ejemplo 2b: Ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico



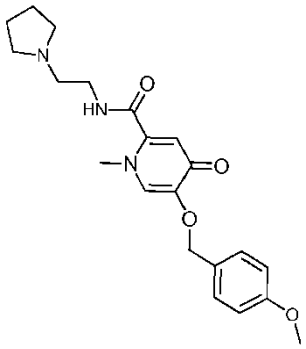
A una disolución de 2-(hidroximetil)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4H-piran-4-ona (2,57 g, 9,80 mmol) en cloroformo (45 ml) se le añadió sulfóxido de dimetilo (12 ml) y trietilamina (8,20 ml, 58,8 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se añadió la sal de piridina de trióxido de azufre (3,96 ml, 49,0 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El filtrado se lavó con agua y las fases se separaron. La capa orgánica se concentró y se reunió con el precipitado. Se añadió agua (20,0 ml), acetona (20,0 ml) y ácido sulfámico (1,431 g, 14,74 mmol), seguido de clorito de sodio (1,332 g, 14,73 mmol) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 70 h. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y acetona, y se secó para producir el ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (1,466 g, 5,31 mmol, 54,2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+Na)+: 299,0

Ejemplo 2c: Ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico



Una mezcla de ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (1,4627 g, 5,30 mmol) y metanamina (11,0 ml, 22,00 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se concentró a presión reducida, y el residuo se disolvió en 15 ml de agua desionizada. La disolución acuosa se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota con ácido clorhídrico 2 N (3,0 ml, 6,00 mmol). El sólido amarillo resultante se filtró, se lavó con agua y acetona, y se secó para producir el ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (1,21 g, 4,18 mmol, 79% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 290,1

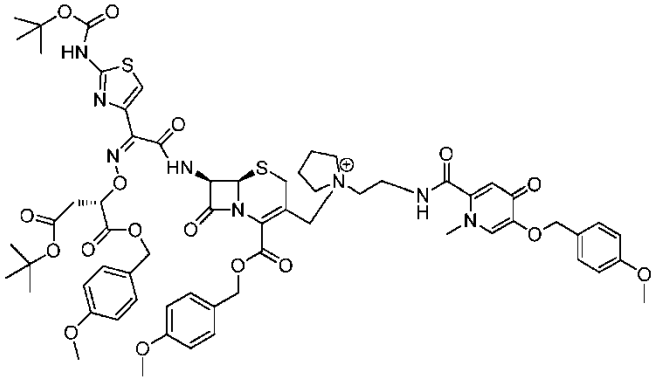
Ejemplo 2d: 5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida



Una mezcla del ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxílico (1,21 g, 4,18 mmol), HATU (1,908 g, 5,02 mmol), diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (15,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, tras lo cual se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,58 ml, 4,61 mmol) y se dejó la reacción en agitación durante 3 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con diclorometano. El material sólido se filtró y se volvió a lavar con diclorometano. Se recogió el sobrenadante, se concentró a presión

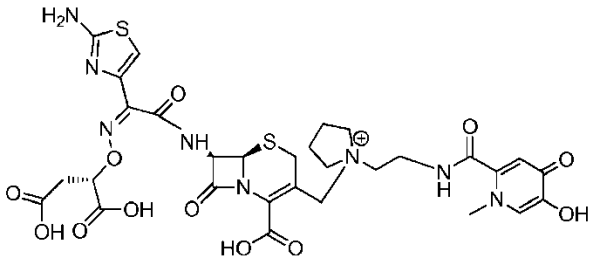
reducida y el residuo se purificó en gel de sílice eluyendo con metanol/diclorometano/hidróxido de amonio. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron, el residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir 5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida (1,32 g, 3,42 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido casi blanco. LCMS: (M+H)+: 386,2

Ejemplo 2e: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io



A una disolución de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (ejemplo 1h) (900 mg, 0,867 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (20 ml) se le añadió 5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidropiridin-2-carboxamida ((334 mg, 0,867 mmol). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas, y después se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,103 ml, 1,089 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 minutos. Se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io bruto (1110 mg, 0,867 mmol, 100% de rendimiento). Se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 1281,8

Ejemplo 2f: Sal de sodio 3 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

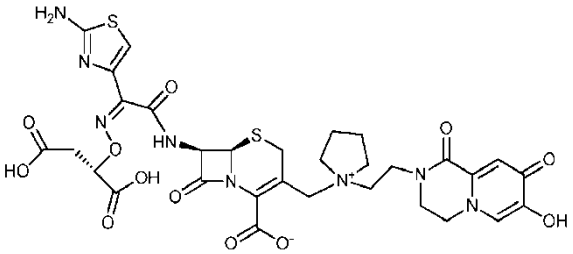


A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (1,1 g, 0,859 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) a 0 ºC se le añadió anisol (0,938 ml, 8,59 mmol) y ácido trifluoroacético (1,324 ml, 17,18 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se trituró con éster isopropílico y se disolvió con acetonitrilo, agua y ácido clorhídrico 2 N. El compuesto se cargó en una resina HP20 y se hizo pasar a través de una columna C18 ISCO. Se evaporó y la disolución resultante se basificó hasta pH 6,0 con hidróxido de sodio 0,2 M. Se liofilizó para producir la sal de sodio 3 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (40 mg, 0,048 mmol, 5,60% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 763,3

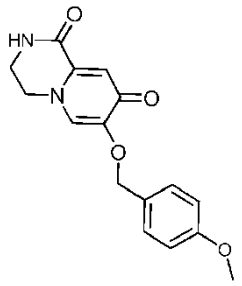
RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,91-2,04 (m, 1H), 2,14 (d, J = 2,78 Hz, 3H), 2,52-2,66 (m,

2H), 2,80 (s, 1H), 2,81-2,92 (m, 1H), 2,96 (s, 1H), 3,23-3,61 (m, 11H), 3,61-3,78 (m, 4H), 3,61-3,68 (m, 5H), 3,75-3,90 (m, 2H), 4,06 (d, J = 13,89 Hz, 1H), 4,79-4,92 (m, 1H), 5,25 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,47 (s, 1H)

Ejemplo 3: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

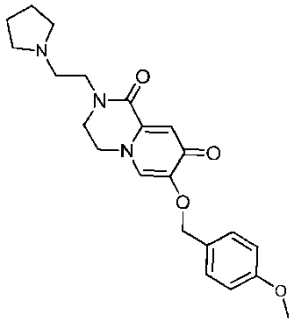


Ejemplo 3a: 7-((4-metoxibencil)oxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,8(2H)-diona



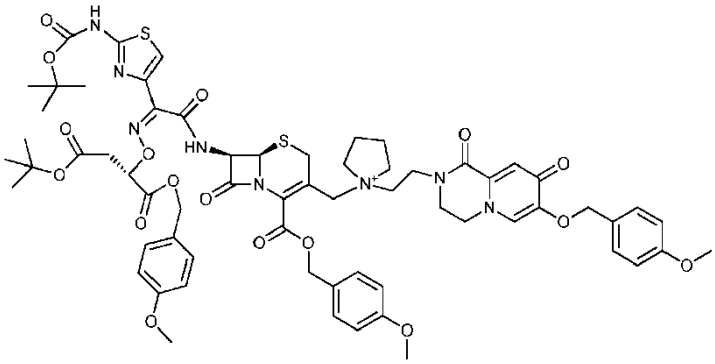
Una mezcla del ácido 5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (ejemplo 2b) (5,24 g, 18,21 mmol), etan-1,2-diamina (1,830 ml, 27,3 mmol) en agua (80 ml) se agitó a 60 °C durante 1 h y después a 80 °C durante 20 h. Un sólido amarillo precipitó de la reacción cuando se calentó. Después de enfriar, el precipitado blanco se retiró mediante filtración, se lavó con 20 ml de agua fría/acetona (v:v = 1:1) y se secó para producir 7-((4-metoxibencil)oxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,8(2H)-diona (4,15 g, 13,82 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido blanco, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 301,2

Ejemplo 3b: 7-((4-metoxibencil)oxi)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,8(2H)-diona



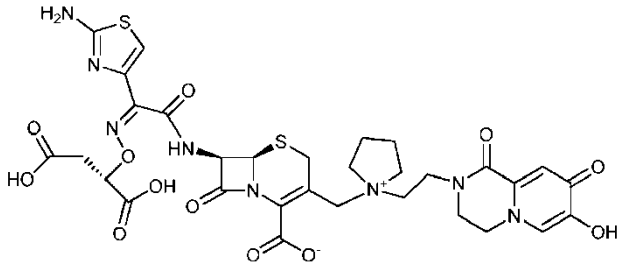
A una disolución de 7-((4-metoxibencil)oxi)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,8(2H)-diona (4,15 g, 13,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) se le añadió hidruro de sodio (1,382 g, 34,5 mmol) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió una mezcla de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (Aldrich) (2,90 g, 17,03 mmol) y trietilamina (2,438 ml, 17,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (25,00 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 30 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml) tres veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó para obtener un producto bruto de color amarillo claro, que después se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (v:v:v = 80:20:2) a lo largo de 16 min para producir 7-((4-metoxibencil)oxi)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,8(2H)-diona (3 g, 7,55 mmol, 54,6% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 398,0

Ejemplo 3c: Yoduro de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(7-((4-metoxibencil)oxi)-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io



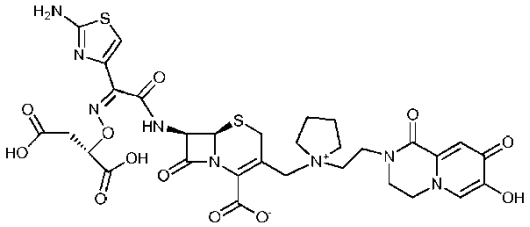
A un matraz secado con una pistola térmica bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 7-((4-metoxibencil)oxi)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-1,8(2H)-diona (700 mg, 1,761 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml), seguido de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (ejemplo 1h) (1828 mg, 1,761 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h. Se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,332 ml, 3,52 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 min. Se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró y se secó para producir el yoduro de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(7-((4-metoxibencil)oxi)-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io bruto (2,6 g, 1,832 mmol, 104% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 1420,8

Ejemplo 3d: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



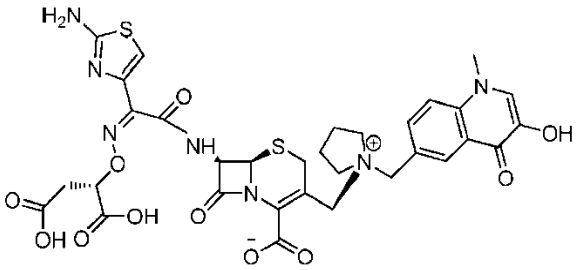
A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(7-((4-metoxibencil)oxi)-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io (1,05 g, 0,812 mmol) en diclorometano (15 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió anisol puro (0,887 ml, 8,12 mmol) en una sola carga. La mezcla de reacción se agitó durante un minuto y después se añadió ácido trifluoroacético (0,626 ml, 8,12 mmol). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y se añadieron 10 eq. más de ácido trifluoroacético (0,626 ml, 8,12 mmol) y la reacción se dejó en agitación durante 24 h más. Se añadió éter diisopropílico (20 ml) y agua (4 ml) y la suspensión se dejó en agitación durante 5 min y después se decantó el sobrenadante de la masa sólida. El sólido se disolvió en acetonitrilo (10 ml), agua (10 ml) y ácido clorhídrico 2 N (2,5 ml), se absorbió sobre una resina HP20SS y se purificó mediante una columna de lecho corto de HP20SS dual y una columna 26g C18, eluyendo acetonitrilo al 0-20% en agua. Las fracciones que contenían el compuesto deseado puro se recogieron y se liofilizaron para producir (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (138 mg, 0,178 mmol, 21,92% de rendimiento) como una sólido blancuzco. LCMS: (M+H)+: 775,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 2,13 (sa, 4H), 2,54-2,71 (m, 2H), 3,54 (sa, 8H), 3,74-3,87 (m, 8H), 4,04 (sa, 2H), 4,27 (sa, 2H), 4,85 (sa, 1H), 5,23 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,57 (s, 1H).

Ejemplo 4: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

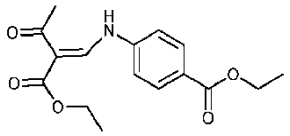


Las fracciones impuras de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (ejemplo 3) se absorbieron sobre una resina HP20ss y se purificaron empleando una columna de lecho corto de HP20ss-C18, seguido de una columna 26g C-18, eluyendo con acetonitrilo al 0-20% en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado puro se neutralizaron hasta pH 6 con hidróxido de sodio 0,2 N. Se añadió rápidamente un cubito de hielo seco y después se congeló y se liofilizó para obtener el producto deseado, la sal de sodio 2 del (S)-2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((6R,7R)-2-carboxilato-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato aislada (45 mg, 0,055 mmol, 6,77% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: (M+H)+: 775,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 2,11 (sa, 4H), 2,60-2,67 (m, 2H), 3,32-3,65 (m, 9H), 3,71-3,90 (m, 5H), 4,05 (d, J = 14,15 Hz, 2H), 4,25 (sa, 2H), 4,84 (dd, J = 8,59, 4,55 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,82-6,94 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Ejemplo 5: Sal de sodio 3 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

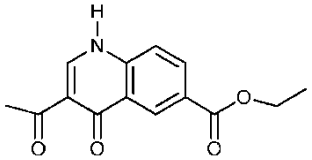


Ejemplo 5a: 4-((2-(etoxicarbonil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)benzoato de etilo



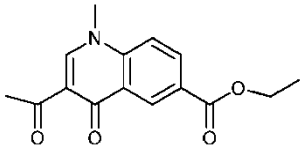
A una disolución de 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato de (Z/E)-etilo (4,95 g, 26,6 mmol) (disponible en el mercado en AK Scientific) en isopropanol (50 ml) se le añadió 4-aminobenzoato de etilo (4,39 g, 26,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, después se calentó hasta 65 °C y se agitó durante 15 min más. Se dejó que la reacción se enfriase y después se diluyó con hexano. La suspensión se filtró, el precipitado se lavó con hexano y se secó para producir 4-((2-(etoxicarbonil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)benzoato de etilo (6,84 g, 22,40 mmol, 84% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 306,0

Ejemplo 5b: 3-acetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo



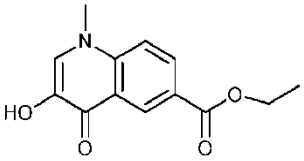
Se calentó éter difenílico (150 ml, 943 mmol) hasta la ebullición y se añadió lentamente 4-((2-(etoxicarbonil)-3-oxobut-1-en-1-il)amino)benzoato de etilo (6,84 g, 22,40 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó en agitación a 200-250 °C durante 30 min más. Después de enfriar, la reacción se diluyó con hexano, se filtró y el precipitado se lavó con hexano/éter dietílico, se recogió y se secó para producir 3-acetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo (5,74 g, 22,14 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido de color tostado. LCMS: (M+H)+: 260,0

Ejemplo 5c: 3-acetil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo



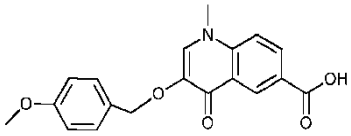
A una suspensión de 3-acetil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo (5,74 g, 22,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (120 ml) se le añadió carbonato de potasio (9,18 g, 66,4 mmol) y yoduro de metilo (4,2 ml, 67,2 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se filtró, se concentró a un vacío elevado, se diluyó con diclorometano/acetato de etilo, y se filtró a través de un lecho corto de sílice para producir 3-acetil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo (3,64 g, 13,32 mmol, 60,2% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 274,0

Ejemplo 5d: 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo



A una disolución de 3-acetil-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo (1,79 g, 6,55 mmol) en diclorometano (40 ml) se le añadió ácido meta-cloroperbenzoico (2,2057 g, 9,84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y después se concentró a presión reducida hasta aproximadamente la mitad del volumen de reacción. El precipitado resultante (O-acetato) se recogió, se añadió a metanol (20,0 ml), y se calentó a 65 °C durante la noche. Después de enfriar, la reacción se filtró y el precipitado se lavó con diclorometano para producir 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo (0,9956 g, 4,03 mmol, 61,5% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 248,0

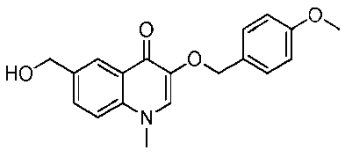
Ejemplo 5e: Ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxílico



A una suspensión de 3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de etilo (6,7 g, 27,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (18,0 ml) a 0 °C se le añadió hidruro de sodio (2,168 g, 54,2 mmol), y la mezcla se agitó durante 20 min. En ese momento se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (3,7 ml, 27,3 mmol) y la reacción se calentó hasta 75 °C y se dejó en agitación durante 2 h. Después de enfriar, la reacción se vertió sobre hielo y el precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, se recogió y se secó. Se añadió metanol (24,00 ml), agua (8,00 ml) e hidróxido de litio (0,86 g, 35,9 mmol), y la reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. La reacción se enfrió y el pH se ajustó a 3-4 mediante la adición de ácido clorhídrico 2 N (18,00 ml, 36 mmol). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y éter dietílico, y se secó para producir el ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-

dihidroquinolin-6-carboxílico (6,1937 g, 18,25 mmol, 67,4% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 340,1

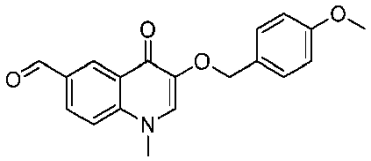
Ejemplo 5f: 6-(hidroximetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metilquinolin-4(1H)-ona



A una suspensión del ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxílico (2,7 g, 7,96 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se le añadió trietilamina (3,88 ml, 27,8 mmol) y cloroformiato de etilo (2,369 ml, 24,67 mmol). La suspensión marrón resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después se añadió la disolución de carbonato bruta a una disolución de borohidruro de sodio (3,61 g, 95 mmol) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h.

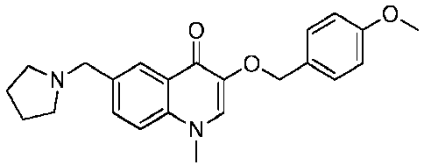
La reacción se controló mediante LCMS hasta que finalizó. La reacción se extinguió mediante la adición de agua (20 ml) y los compuestos volátiles orgánicos se retiraron al vacío. El residuo después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Los extractos reunidos se lavaron con agua (4 x 15 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con metanol en diclorometano (al 0-5%) para producir 6-(hidroximetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (1,7 g, 4,81 mmol, 60,4% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 326,3

Ejemplo 5g: 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carbaldehído



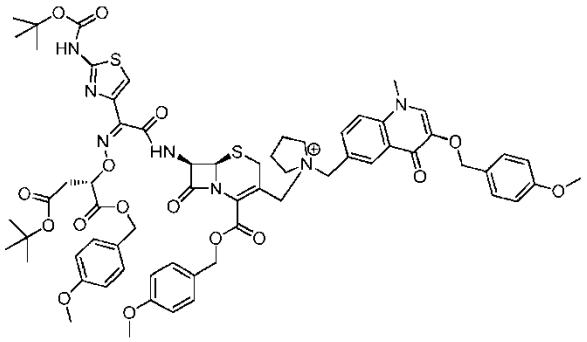
A una suspensión de 6-(hidroximetil)-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (1,5 g, 4,61 mmol) en diclorometano (DCM) (80 ml) a temperatura ambiente se le añadió peryodinano de Dess-Martin (2,347 g, 5,53 mmol). La mezcla de reacción pronto se transformó en una disolución de color marrón transparente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una disolución de bicarbonato de sodio saturada y la mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 0-100%) para producir 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carbaldehído (1,1 g, 3,40 mmol, 73,8% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (M+H)+: 324,0

Ejemplo 5h: 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



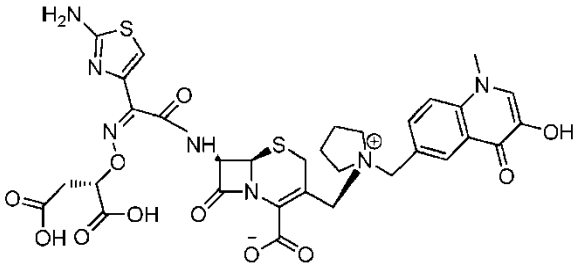
Una disolución de pirrolidina (0,295 ml, 3,57 mmol) y 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carbaldehído (1,05 g, 3,25 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (50 ml) y una gota de ácido acético se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,032 g, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, y después se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (50 ml), y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). las capas orgánicas se reunieron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El producto bruto se purificó dos veces mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con una mezcla de [diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (80:20:2)]/diclorometano (al 0-40%) para producir la 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona pura (1 g, 2,64 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 379,5

Ejemplo 5i: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io



A un matraz secado con una pistola térmica bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-6-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (530 mg, 1,400 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml), seguido de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (ejemplo 1h) (1453 mg, 1,400 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 h. Se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,264 ml, 2,80 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 min. Se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró y se secó. Se cromatografió en una columna de gel de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io (400 mg, 0,314 mmol, 22% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 1274,8

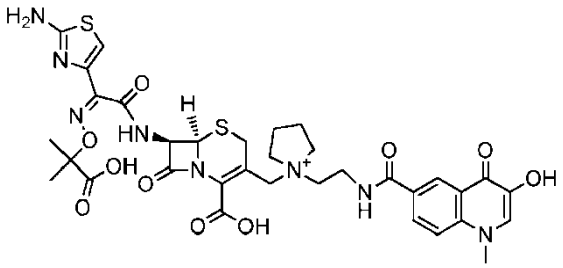
Ejemplo 5j: Sal de sodio 3 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



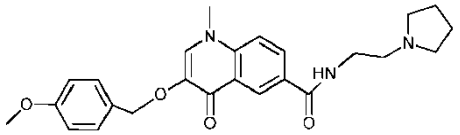
A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io (400 mg, 0,314 mmol) en diclorometano (DCM) (5 ml) se le añadió anisol (0,343 ml, 3,14 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (1,210 ml, 15,71 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se trituró con éter isopropílico y se filtró. El sólido se redisolvió en acetonitrilo (2 ml), agua (1 ml) más 2 gotas de ácido clorhídrico. Se cargó en una resina HP20ss y se hizo pasar a través de una columna de resina HP20ss. El acetonitrilo se evaporó. La disolución acuosa resultante se basificó hasta pH 6,0 con hidróxido de sodio 0,2 M. Se liofilizó para producir la sal de trisodio de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (185 mg, 0,224 mmol, 71,4% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 756,4

RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,98-1,04 (m, 1H), 1,95 (sa, 4H), 2,07 (d, J = 5,05 Hz, 3H), 2,53-2,64 (m, 3H), 3,22 (sa, 1H), 3,29-3,40 (m, 5H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,42-3,57 (m, 3H), 3,75-3,86 (m, 3H), 3,85-3,95 (m, 5H), 4,08 (d, J = 13,89 Hz, 2H), 4,44-4,66 (m, 3H), 4,79-4,94 (m, 2H), 5,19-5,25 (m, 1H), 5,72 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,81-6,92 (m, 1H), 7,74 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,29 (s, 1H)

Ejemplo 6: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

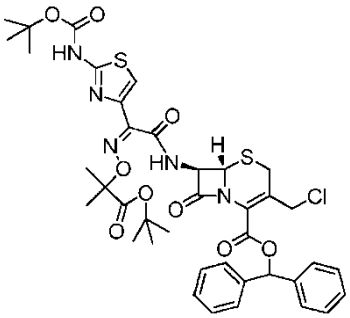


Ejemplo 6a: 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamida



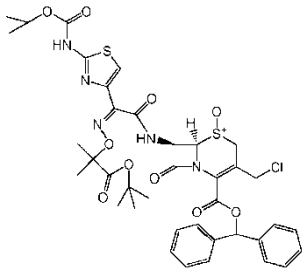
A una suspensión del ácido 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxílico (ejemplo 5e) (0,588 g, 1,733 mmol), 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,240 ml, 1,906 mmol), EDC (0,3865 g, 2,016 mmol), HOAt (0,1218 g, 0,895 mmol) en diclorometano (16 ml) se le añadió trietilamina (1,7 ml, 12,20 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a 30 °C durante 24 h. Después de enfriar, la reacción se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (24 g), eluyendo con metanol al 0-20%/dicloroetano (hidróxido de amonio al 2%). Las fracciones deseadas se recogieron y se concentraron. El sólido se lavó con agua, se filtró y se secó al vacío para producir 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamida (0,595 g, 1,366 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 436,2

Ejemplo 6b: 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo



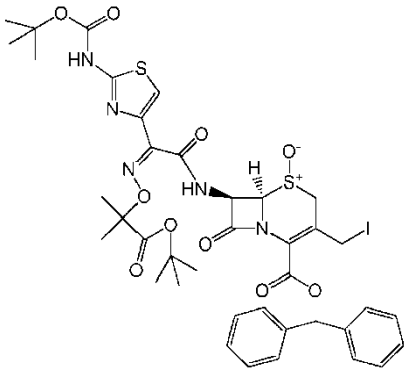
A una disolución de ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (30,5 g, 71,0 mmol) y clorhidrato de 7-amino-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (32,1 g, 71,0 mmol) en diclorometano (500 ml), agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a -30 °C, se le añadió fosforodicloridato de fenilo puro (12,93 ml, 85 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta -40 °C y se añadió gota a gota N-metilmorfolina (23,42 ml, 213 mmol) a lo largo de 30 min, y se agitó durante 2 horas más a -40 °C. Después la reacción se extinguió mediante la adición de 150 ml de una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% y las fases se separaron. La fase orgánica se concentró y el residuo después se disolvió en 500 ml de acetato de etilo. La disolución orgánica se lavó con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso al 5%, 100 ml de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 330 g, eluyendo con acetato de etilo al 0-80% en hexanos para producir 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (42 g, 50,8 mmol, 71,6% de rendimiento). RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,63 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 3,52 (d, J = 18,19 Hz, 1H), 3,66 (d, J = 18,19 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 4,29 Hz, 2H), 5,12 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 6,08 (dd, J = 8,84, 5,05 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,30-7,49 (m, 12H), 8,25 (d, J = 8,84 Hz, 1H). LCMS: (M+H)+: 826,5

Ejemplo 6c: 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo



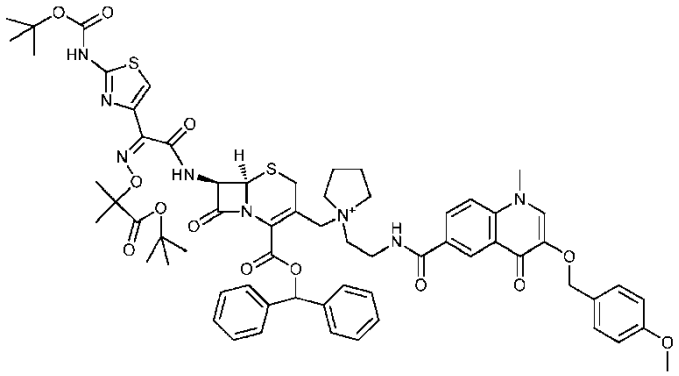
A una disolución de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (3 g, 3,63 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) a -40 °C se le añadió gota a gota una disolución de ácido 3-clorobenzoperoxoico (0,976 g, 4,36 mmol) en diclorometano (20 ml) a lo largo de 1 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió diclorometano (60 ml) y la mezcla se trató con tiosulfato de sodio acuoso al 15% (40 ml). La disolución orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio al 5% (80 ml), salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática ISCO (columna de 120 g, acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para producir el 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (2,44 g, 2,90 mmol, 53,2% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 842,2

Ejemplo 6d: 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo



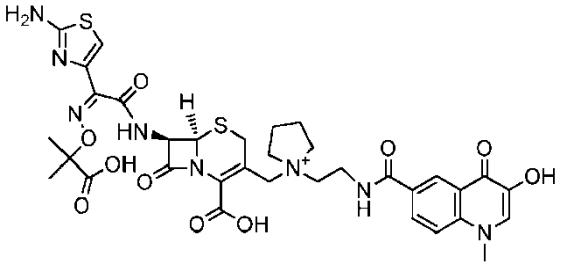
A una disolución del 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (2,68 g, 3,18 mmol) en acetona (40 ml) se le añadió yoduro de sodio (0,715 g, 4,77 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se retiró mediante filtración, y el filtrado se concentró al vacío para producir 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (2,97 g, 3,18 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido de color rojo oscuro. LCMS: (M+H)+: 934,0

Ejemplo 6e: 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io



A una disolución de 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamida (ejemplo 6a) (200 mg, 0,459 mmol) en N,N-dimetilacetamida (8 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (429 mg, 0,459 mmol) en una sola carga, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con N,N-dimetilformamida (16,00 ml), se enfrió hasta -60 °C, y se añadieron 1,1 eq. (50 ul) de tribromuro de fósforo, y se dejó que la reacción se calentase hasta -40 °C. Una LCMS demostró muy poca reducción del sulfóxido por lo cual la reacción de nuevo se enfrió hasta -60 °C y se añadieron 3,3 eq. de PBr_3 (0,145 ml, 1,010 mmol) y se dejó que la reacción se calentase hasta -40 °C. La reacción se vertió en 60 ml de una disolución de cloruro de sodio al 5% a 0 °C y se dejó en agitación durante aproximadamente 15 min. El material insoluble se recogió mediante filtración, y el sólido se sometió a un vacío elevado en un liofilizador. El 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io bruto se empleó sin más purificación. Se aislaron aproximadamente 600 mg del material bruto de pureza desconocida. LCMS: (M+H)+: 1226,2

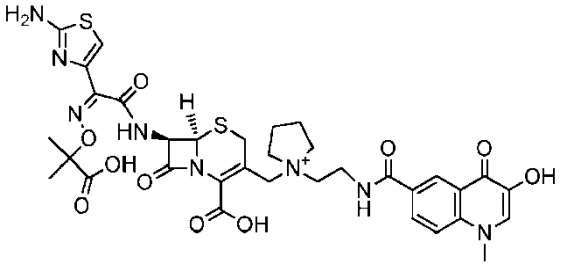
Ejemplo 6f: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io



Al 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (250 mg, 0,204 mmol) en diclorometano a temperatura ambiente se le añadió anisol (0,223 ml, 2,038 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (0,236 ml, 3,06 mmol). La reacción se dejó en agitación bajo una atmósfera de nitrógeno durante 24 h más, tras lo cual la reacción parecía haber terminado. Se añadieron 10 ml de éter diisopropílico y 2 ml de agua y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min. La disolución se decantó de la masa sólida, que después se disolvió en agua (5 ml), acetonitrilo (5 ml), y HCl 2 N (1 ml). Después se añadió isopropanol (5 ml), la mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se trató con resina HP-20SS. Esta suspensión se concentró al vacío y después se purificó en una columna de lecho corto de HP20SS, seguido de una columna 26g C-18. Las fracciones que contenían el compuesto deseado puro se concentraron para eliminar el acetonitrilo y se liofilizaron para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (40 mg, 0,051 mmol, 25,03% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: (M+H)+: 783,5. RMN de ^1H (400

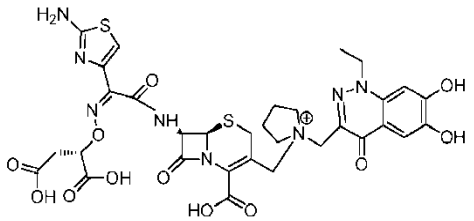
MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,45 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 2,09 (sa, 1H), 3,48-3,67 (m, 7H), 3,87 (s, 3H), 3,89-4,0 (m, 2H), 5,23 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,76 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10-8,17 (m, 1H), 8,70 (sa, 1H), 8,79 (d, J = 1,77 Hz, 1H), 9,09 (sa, 1H), 9,47 (d, J = 8,08 Hz, 1H).

Ejemplo 7: Sal de sodio de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

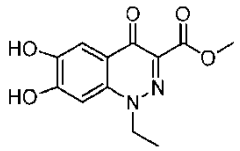


Al 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (ejemplo 6a) (175 mg, 0,143 mmol) en DCM a -30 ºC se le añadió anisol (0,156 ml, 1,427 mmol), seguido de cloruro de aluminio (0,713 ml, 1,427 mmol) como una disolución 2 N en nitrometano. Se agitó a -30 °C durante 30 min. Una LCMS mostró la desaparición del material de partida y la conversión al producto, aunque el pico del producto no mostró un ion molecular fuerte. Se añadieron 10 ml de éter isopropílico y 2 ml de agua y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 5 min. La masa sólida se suspendió en la mezcla de disolución, por lo que no fue posible la decantación. La mezcla se filtró y el producto sólido se recogió y se disolvió en agua (5 ml), acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 2 N (1 ml). Después se añadió isopropanol (5 ml), la mezcla bifásica se separó y la fase acuosa se trató con resina HP-20SS. Esta suspensión se concentró al vacío y después se purificó a través de una capa de HP20ss, seguido de una columna en fase inversa 26g C-18. Se recogieron los picos activos en UV y se añadió NaOH (0,2 N) hasta alcanzar un pH de aproximadamente 6 y después se añadió rápidamente hielo seco. La disolución se congeló y se sometió a un vacío elevado (liofilizador) cuando estaba congelada para producir la sal de sodio del 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (25 mg, 0,031 mmol, 21,72% de rendimiento) como un sólido blancuzco con una pureza de aproximadamente 82%. LCMS: (M+H)+: 783,5. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,39 (m, 6H), 2,14 (sa, 1H), 3,44-3,55 (m, 5H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,89 (sa, 3H), 4,07 (sa, 2H), 5.24 (sa, 1H), 5,71 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 6,73 (sa, 1H), 7,38 (sa, 1H), 7,66 (sa, 2H), 8,26 (sa, 1H). (M+H)+: 783,4.

Ejemplo 8: Sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



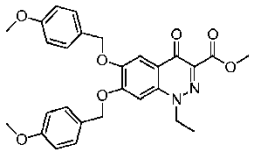
Ejemplo 8a: 1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de metilo



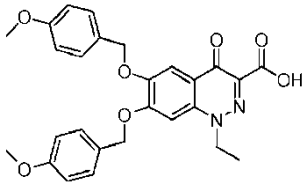
A una suspensión de ácido 1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico (12,6 g, 48,1 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a -30 °C se le añadió gota a gota una

disolución de tribromuro de boro (168 ml, 168 mmol) en diclorometano (140 ml). La suspensión blanca se volvió amarillenta. La mezcla se mantuvo a -30 °C durante 1 h y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 40 h. La mezcla de reacción de nuevo se enfrió hasta -30 °C, se añadió metanol (100 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los disolventes orgánicos se retiraron parcialmente para producir una suspensión de color amarillo claro. El sólido se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano (20 ml). El filtrado se concentró de nuevo para proporcionar más sólidos amarillos que se recogieron y se lavaron con diclorometano (20 ml). Los sólidos se reunieron para producir 1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de metilo (11 g, 35,8 mmol, 74,5% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 265,0

Ejemplo 8b: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de metilo



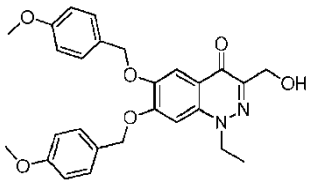
A una suspensión de 1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de metilo (11 g, 35,8 mmol), carbonato de potasio (16,33 g, 118 mmol) y yoduro de potasio (1,189 g, 7,16 mmol) en acetona (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (16,82 g, 107 mmol). La mezcla después se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano varias veces. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con metanol/diclorometano (al 0-20%) para producir 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de metilo (15 g, 24,68 mmol, 68,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 505,1



Ejemplo 8c: Ácido 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico

A una suspensión de 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de metilo (3 g, 5,95 mmol) en un disolvente mixto de agua (25,00 ml) y metanol (75 ml) se le añadió hidróxido de potasio (1,668 g, 29,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h y después se calentó a reflujo durante 1 h, tras lo cual la suspensión amarilla se trasformó en una disolución amarilla transparente. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en agua (100 ml), y después se acidificó hasta pH de aproximadamente 1 empleando ácido clorhídrico acuoso 6 N. Los precipitados blancos se recogieron mediante filtración, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas reunidas se concentraron para proporción más sólidos blancos que se reunieron con los precipitados blancos previos y se secaron a un vacío elevado para producir ácido 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (2,8 g, 5,71 mmol, 96% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 491,4

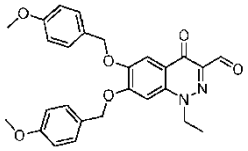
Ejemplo 8d: 1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona



A una suspensión del ácido 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (2,25 g, 4,59 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) se le añadió trietilamina (2,110 ml, 15,14 mmol) y cloroformiato de etilo (1,322 ml, 13,76 mmol). La disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y después se añadió a una disolución de borohidruro de sodio (2,083 g, 55,0 mmol) en etanol (60 ml). Después de agitar durante 2

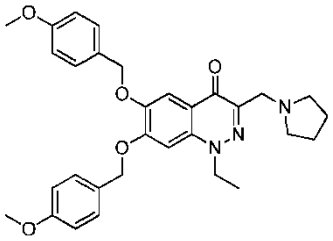
h, la reacción se extinguió mediante la adición de agua (5 ml). El disolvente orgánico se eliminó al vacío, el residuo después se suspendió en agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío . El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con metanol/diclorometano (al 0-10%) para producir 1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona (1,97 g, 3,64 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 477,1

Ejemplo 8c: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carbaldehído



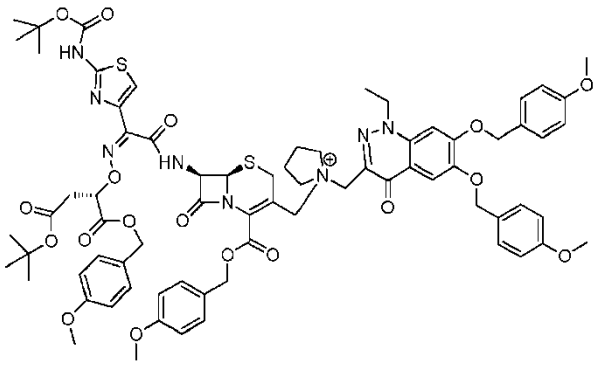
A una suspensión de 1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona (1,6 g, 3,36 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió peryodinano de Dess-Martin (1,709 g, 4,03 mmol). La suspensión blanca se volvió una disolución de color verde oscuro. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se trató con una disolución de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 0-100%) para producir 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carbaldehído (0,9 g, 1,897 mmol, 56,5% de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (M+H)+: 475,2

Ejemplo 8f: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona



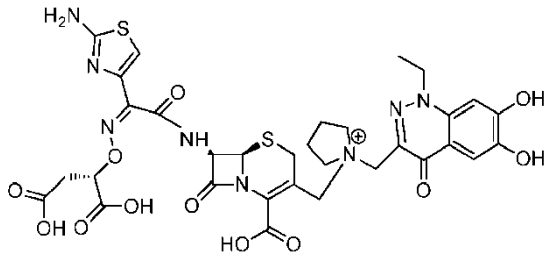
Una disolución de pirrolidina (0,167 ml, 2,017 mmol) y 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carbaldehído (0,87 g, 1,833 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (19 ml) y dos gotas de ácido acético se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,583 g, 2,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h, y después se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con [diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (80:20:2)]/diclorometano (al 0-60%) para producir 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (750 mg, 1,416 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido gomoso de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 530,3

Ejemplo 8g: 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



A un matraz secado con una pistola térmica bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (750 mg, 1,416 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml), seguido de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (ejemplo 1h) (1470 mg, 1,416 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas, y después se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,267 ml, 2,83 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 min. Se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró, se secó y se cromatografió en una columna de gel de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (1,35 g, 0,948 mmol, 66,9% de rendimiento). MS (M+H)+: 1426,4

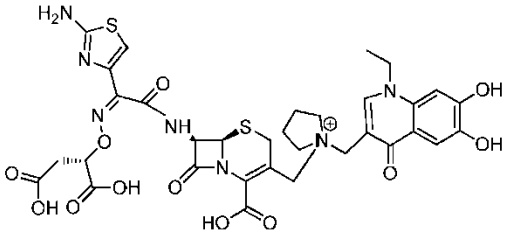
Ejemplo 8h: Sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



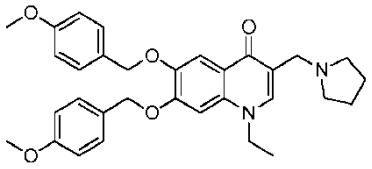
A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (1,35 g, 0,948 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se le añadió anisol (3,11 ml, 28,4 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (3,65 ml, 47,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se trituró con éter isopropílico y se filtró, y se cromatografió en una columna de HPLC preparativa, eluyendo con una disolución isocrática de acetonitrilo al 10% y tampón formiato de amonio para obtener el Δ-3 isómero deseado. El compuesto deseado se liofilizó hasta un peso constante y se acidificó con ácido clorhídrico 1 M. La disolución se hizo pasar a través de una columna HP 20-ss y después se convirtió en la sal de disodio ajustando el pH a 6,2 con hidróxido de sodio 0,2 M, y se liofilizó para obtener la sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (52 mg, 0,062 mmol, 6,58% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 788,4

RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,41 (m, 4H), 2,02 (sa, 5H), 2,51-2,61 (m, 3H), 3,52 (sa, 5H), 3,58-3,67 (m, 1H), 3,87 (sa, 1H), 4,20 (sa, 1H), 4,36-4,48 (m, 2H), 4,51 (sa, 2H), 4,76 (d, J = 4,29 Hz, 1H), 4,79-4,89 (m, 2H), 5,26 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 6,73 (sa, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,25 (s, 1H)

Ejemplo 9: Sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io

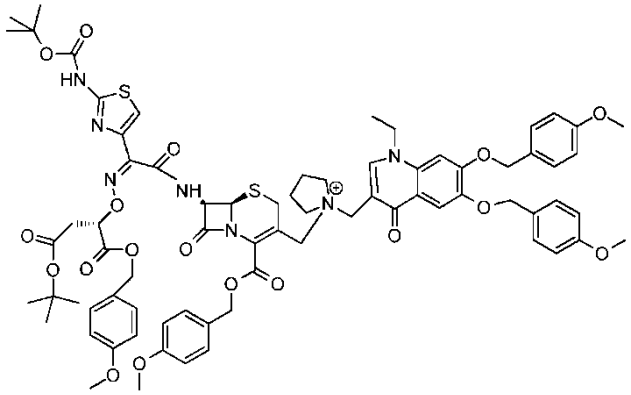


Ejemplo 9a: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



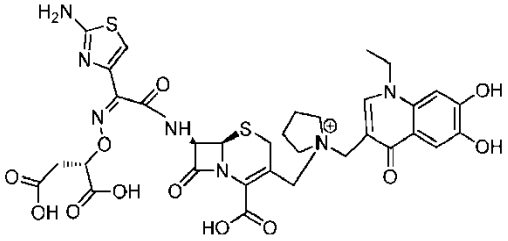
El compuesto del título se preparó según el ejemplo 8a-f, empleando ácido 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en lugar del ácido 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico en el ejemplo 8a. LCMS: (M+H)+: 529,3

Ejemplo 9b: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



A un matraz secado con una pistola térmica bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (606 mg, 1,146 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml), seguido de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (ejemplo 1h) (1190 mg, 1,146 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas, y después se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,216 ml, 2,293 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 min y se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró, se secó y se cromatografió en una columna de gel de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (270 mg, 0,190 mmol, 16,54% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 1424,4

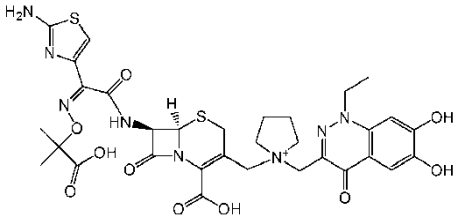
Ejemplo 9c: Sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



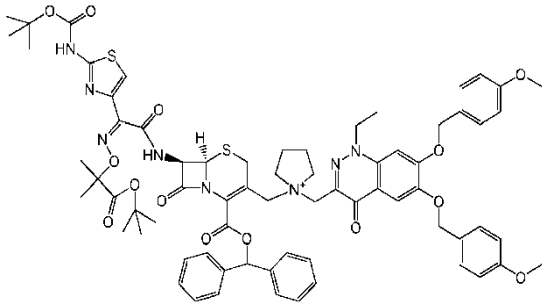
A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (270 mg, 0,190 mmol) en diclorometano (DCM) (2 ml) se le añadió anisol (0,207 ml, 1,897 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (0,731 ml, 9,48 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se trituró con éter isopropílico y se filtró. El sólido se redisolvió en acetonitrilo (2 ml), agua (1 ml) más 2 gotas de ácido clorhídrico. Una HPLC Gilson, eluyendo con acetonitrilo al 0-30%:agua produjo las fracciones que fueron destiladas del acetonitrilo y basificadas hasta pH 6,2 con hidróxido de sodio 0,2 M y liofilizadas para obtener el producto de la sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (28 mg, 0,034 mmol, 17,73% rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS: (M+H)+: 787,2

RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,36 (d, J = 6,57 Hz, 3H), 2,00 (sa, 4H), 2,48-2,61 (m, 3H), 3,34 (sa, 5H), 3,86 (s, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,30 (sa, 2H), 4,35-4,49 (m, 1H), 4,78-4,89 (m, 2H), 5,27 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 6,77 (sa, 1H), 6,84-6,93 (m, 1H), 7,41 (s, 1H), 8,06 (sa, 1H), 8,34 (s, 1H)

Ejemplo 10: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io

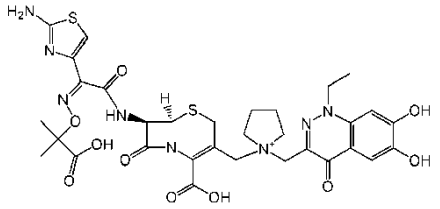


Ejemplo 10a: 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



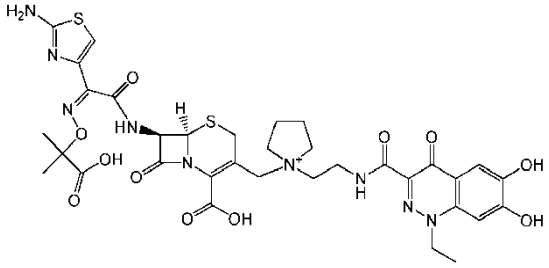
A una disolución de 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (ejemplo 8f) (384 mg, 0,725 mmol) en N,N-dimetilacetamida (12 ml) bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente se le añadió 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (ejemplo 6d) (812 mg, 0,870 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 12 h. Una LCMS indicó aproximadamente 31% del producto deseado en la mezcla bruta. Después se añadió N,N-dimetilformamida (32,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se trató con tribromuro de fósforo (0,150 ml, 1,595 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40 °C. Una LCMS indicó la completa reducción del sulfóxido. La disolución orgánica se vertió en cloruro de sodio al 5% enfriado en hielo (150 ml) y se agitó durante aproximadamente 15 min. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a un vacío elevado para producir 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (1,45 g, 57% de pureza, 0,626 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido de color marrón oscuro. LCMS: (M+H)+: 1321,5

Ejemplo 10b: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io

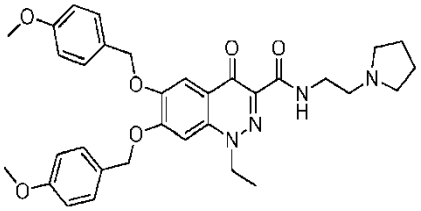


A una disolución de 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (1,45 g, 0,626 mmol) (57% de pureza mediante LCMS) en diclorometano (10 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (0,684 ml, 6,26 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (3 ml, 38,9 mmol) gota a gota. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Después se añadió éter diisopropílico (20 ml) y agua (4 ml). La mezcla se agitó rápidamente durante aproximadamente 10 min y después se dejó en reposo durante aproximadamente 10 min. Los disolventes se retiraron por decantación. El sólido (que contiene aproximadamente 70% del producto deseado, según muestra una LCMS) se disolvió en un disolvente mixto de agua (10 ml), acetonitrilo (10 ml) y ácido clorhídrico acuoso 2 N (2,5 ml), y después se absorbió sobre una resina HP20ss y se purificó mediante una cromatografía en fase inversa empleando una precolumna HP20ss, seguido por una columna 40 g C18, eluyendo con acetonitrilo al 0-20%/agua. Se obtuvieron solo dos fracciones que contenían aproximadamente 73% del producto deseado. Las dos fracciones se reunieron, se concentraron a presión reducida para eliminar el acetonitrilo, se congelaron y se colocaron en un liofilizador durante 24 horas para proporcionar 101 mg del producto (aproximadamente 72% puro mediante LCMS). Este producto se disolvió en acetonitrilo (5 ml) y ácido clorhídrico 1 N (5 ml) y se purificó mediante una HPLC automática Gilson (5-60% de compuestos orgánicos, gradiente de 8 min) para producir, después de una liofilización, 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (40 mg, 0,050 mmol, 7,93% de rendimiento) (100% puro mediante LCMS, 94% mediante HPLC). LCMS: (M+H)+: 758,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,30-1,48 (m, 9H), 2,08 (sa, 4H), 3,35-3,70 (m, 6H), 3,80-3,98 (m, 1H), 4,11-4,28 (m, 1H), 4,53 (sa, 4H), 5,30 (sa, 1H), 5,78 (d, J = 4,04 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,99-7,18 (m, 1H), 7,28-7,45 (m, 1H).

Ejemplo 11: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

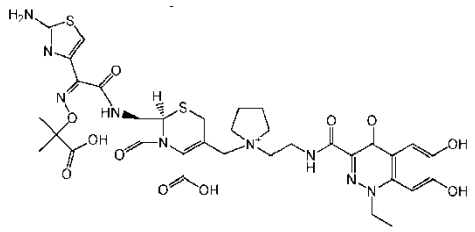


Ejemplo 11a: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamida



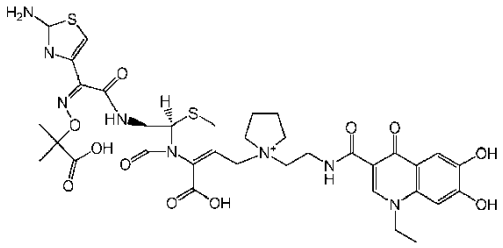
A una suspensión de ácido 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (ejemplo 8c) (2,5 g, 5,10 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de tionilo (0,446 ml, 6,12 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se añadió gota a gota a una disolución de 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,711 ml, 5,61 mmol) y trietilamina (1,066 ml, 7,65 mmol) en diclorometano (50,0 ml) en un baño de hielo. Después se dejó que la mezcla resultante se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 0,5 h más. Una LCMS indicó que la reacción había finalizado. La mezcla se concentró al vacío, y el residuo se purificó dos veces mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con una mezcla de [diclorometano/metanol/hidróxido de amonio (80:20:2)]/diclorometano (al 0-50%) para producir 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamida (2,2 g, 3,75 mmol, 736% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 587,3

Ejemplo 11b: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

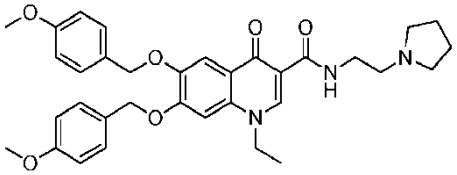


El compuesto se preparó según la secuencia de dos etapas de los ejemplos 10a-10b, utilizando el compuesto del ejemplo 11a y el compuesto del ejemplo 6d para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (rendimiento combinado para las dos etapas: 1,93%). LCMS: (M+H)+: 814,7. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,45 (m, 9H), 2,13 (sa, 4H), 3,58 (sa, 6H), 3,75-4,16 (m, 4H), 4,49 (d, J = 7,58 Hz, 4H), 5,28 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,37 (s, 1H).

Ejemplo 12: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

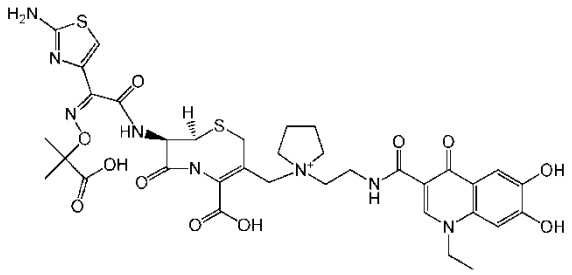


Ejemplo 12a: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



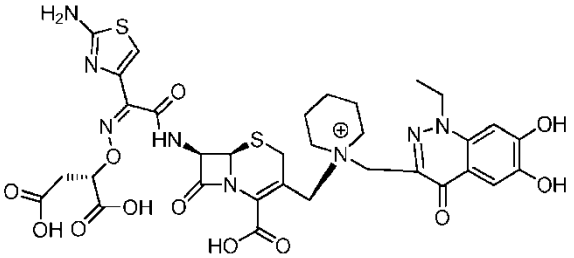
El compuesto del título se preparó según los ejemplos 8a-c y 11a, utilizando ácido 5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico en lugar de ácido 1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico en el ejemplo 8a. LCMS: (M+H)+: 586,3

Ejemplo 12b: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

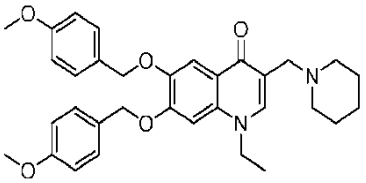


El compuesto se preparó según la secuencia de dos etapas de los ejemplos 10a-10b, utilizando el compuesto del ejemplo 12a y el compuesto del ejemplo 6d para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (rendimiento combinado para las dos etapas: 0,95%). LCMS: (M+H)+: 814,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,32 (sa, 9H), 2,03-2,22 (m, 4H), 3,31-4,46 (m, 14H), 5,19-5,33 (m, 1H), 5,70-5,82 (m, 1H), 6,80-6,92 (m, 2H), 7,41-7,54 (m, 1H), 8,44-8,60 (m, 1H)

Ejemplo 13: Sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io

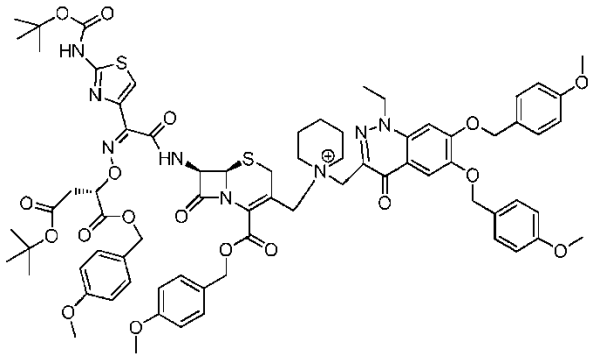


Ejemplo 13a: 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona



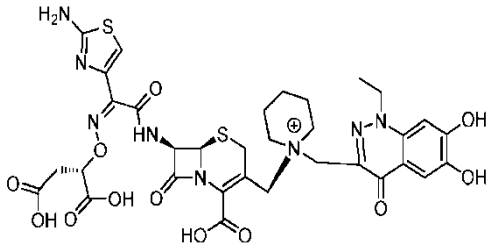
A una suspensión de 1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona (ejemplo 8d) (2,13 g, 4,47 mmol) en diclorometano (DCM) (40 ml) en un baño de hielo bajo una atmósfera de N_2 se le añadió TEA (1,495 ml, 10,73 mmol), seguido de cloruro de metansulfonilo (0,627 ml, 8,05 mmol) (la suspensión blanca se transformó en una disolución transparente de color amarillo claro). La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h, y después la anterior mezcla de reacción se añadió gota a gota a una disolución agitada de piperidina (1,195 ml, 12,07 mmol) en diclorometano (DCM) (40,0 ml) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y se purificó a través de una cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano y metanol/diclorometano/hidróxido de amonio (del 0% al 100%) a lo largo de 15 min dos veces para producir 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (1,54 g, 2,55 mmol, 57,0% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 544,0

Ejemplo 13b: 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io



A un matraz secado con una pistola térmica bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(piperidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (610 mg, 1,122 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml), seguido de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (1165 mg, 1,122 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml). La mezcla se calentó a 40 °C durante 3 horas, se enfrió y se conservó en la nevera durante la noche. La mezcla se enfrió hasta -40 °C y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml), seguido de tribromuro de fósforo (0,212 ml, 2,24 mmol) gota a gota a lo largo de 10 min. Se agitó a -40 °C durante 30 min y se vertió en una disolución enfriada de cloruro de sodio al 5%. El sólido resultante se filtró, se secó y se cromatografió en una columna de gel de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io (640 g, 0,445 mmol, 39,6% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 1439,4

Ejemplo 13c: 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io

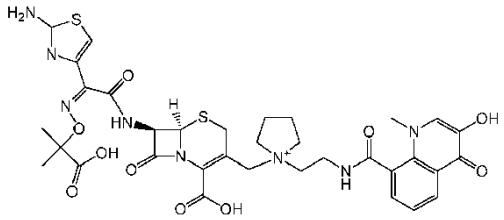


A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-((((R)-1-(terc-butoxi)-4-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-5-il)-2-oxopropil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io (640 mg, 0,445 mmol) en diclorometano (DCM) (10 ml) se le añadió anisol (1,458 ml, 13,35 mmol) y ácido trifluoroacético (1,714 ml, 22,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla resultante se trituró con éter isopropílico y se filtró. El sólido se redisolvió en acetonitrilo (2 ml), agua (1 ml) más 2 gotas de ácido clorhídrico, y se purificó a través de una columna ISCO C-18 y una precolumna HP-20ss, eluyendo con acetonitrilo al 0-30%:agua. Las fracciones se concentraron para retirar el acetonitrilo y se basificaron hasta pH 6,2 con hidróxido de sodio 0,2 M y se liofilizaron para obtener el producto de la sal de disodio del 1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io (35 mg, 0,041 mmol, 9,28% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 802,3

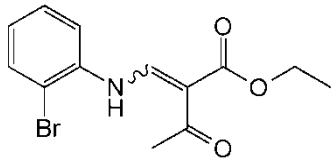
RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,23-1,49 (m, 4H), 1,53 (sa, 2H), 1,71-1,84 (m, 2H), 1,82 (d, J = 11,62 Hz, 2H), 2,02 (sa, 1H), 2,40-2,71 (m, 4H), 2,53-2,63 (m, 2H), 3,07-3,20 (m, 1H), 3,26 (sa, 2H), 3,43 (d, J = 16,93 Hz, 2H), 3,87 (d, J = 16,93 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 14,15 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,57 (sa, 1H), 4,80 (sa, 2H), 4,85 (dd, J = 9,09, 4,29 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,83-6,93

(m, 1H), 6,86-6,97 (m, 1H), 7,27 (s, 1H)

Ejemplo 14: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

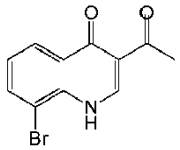


Ejemplo 14a: 2-(((2-bromofenil)amino)metilen)-3-oxobutanoato de etilo



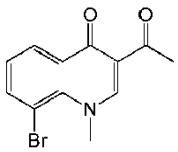
A una disolución de 2-bromoanilina (2 g, 11,63 mmol) en isopropanol (15 ml) agitada bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió 2-(etoximetilen)-3-oxobutanoato de etilo puro (2,165 g, 11,63 mmol) en una sola carga. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min, tras lo cual una LCMS mostró solo cantidades traza del producto. La mezcla de reacción se calentó hasta 75 °C y se agitó durante 20 min. Una LCMS mostró una conversión completa. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío, durante el cual precipitó una gran cantidad de material. Una filtración, seguida de un lavado con hexanos produjo el 2-(((2-bromofenil)amino)metilen)-3-oxobutanoato de etilo (3,8 g, 10,96 mmol, 94% de rendimiento) que era aproximadamente 90% puro y se empleó en la siguiente etapa. LCMS: (M+H)+: 312,0

Ejemplo 14b: 3-acetyl-8-bromoquinolin-4(1H)-ona



A un Dowtherm (20 ml) a aproximadamente 200 °C se le añadió 2-(((2-bromofenil)amino)metilen)-3-oxobutanoato de etilo sólido (3 g, 9,61 mmol). La reacción se calentó hasta 250 °C y se agitó durante 1 h. Una LCMS mostró el consumo del material de partida y la formación del producto deseado, junto con un subproducto desconocido de menor masa. Se dejó que la reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se vertió sobre 150 ml de hexanos. La mezcla se agitó durante 15 min, después el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir 3-acetil-8-bromoquinolin-4(1H)-ona (1,77 g, 6,65 mmol, 69,2% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 265,9

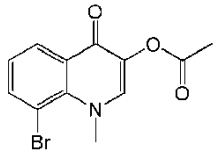
Ejemplo 14c: 3-acetil-8-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona



Una mezcla de 3-acetil-8-bromoquinolin-4(1H)-ona (5,35 g, 20,11 mmol) y K_2CO_3 (9,17 g, 66,3 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (100 ml) se calentó a 90 °C durante 30 min. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente se añadió yodometano (3,77 ml, 60,3 mmol) y la mezcla se volvió a agitar a 90 °C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua (50 ml), se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se absorbió sobre gel de sílice. Una purificación mediante una cromatografía en columna de

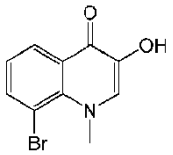
gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 10-100%), produjo la 3-acetil-8-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (3,4 g, 12,14 mmol, 60,4% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 279,9

Ejemplo 14d: Acetato de 8-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo



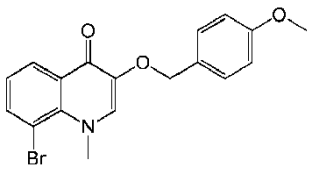
A una disolución de 3-acetil-8-bromo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (3,4 g, 12,14 mmol) en diclorometano (60 ml) a temperatura ambiente se le añadió, de modo discontinuo y con agitación, m-CPBA (4,08 g, 18,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El exceso de m-CPBA se extinguió mediante la adición de Na_2SO_3 acuoso al 15% (30 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua (100 ml), $NaHCO_3$ acuoso al 5% (100 ml), y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para producir acetato de 8-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo bruto (3,68 g, 10,56 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido de color marrón, que se empleó en la siguiente etapa de hidrólisis sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 295,9

Ejemplo 14e: 8-bromo-3-hidroxi-1-metilquinolin-4(1H)-ona



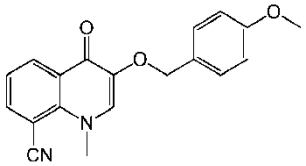
A una suspensión de acetato de 8-bromo-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-ilo (3,68 g, 10,56 mmol) en metanol (100 ml) se le añadió KOH acuoso 2 M (15 ml), la mezcla se transformó en una disolución de color marrón y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y después se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano varias veces. Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y el disolvente se retiró al vacío. El residuo después se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con MeOH/diclorometano (al 0-5%) para producir 8-bromo-3-hidroxi-1-metilquinolin-4(1H)-ona (2,47 g, 9,24 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 254,1

Ejemplo 14f: 8-bromo-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metilquinolin-4(1H)-ona



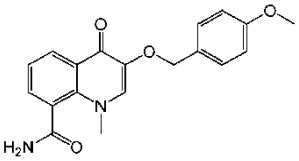
A una suspensión de 8-bromo-3-hidroxi-1-metilquinolin-4(1H)-ona (2,4 g, 8,97 mmol) y carbonato de potasio (1,488 g, 10,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se calentó a 90 °C durante 0,5 h. Después se añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,442 ml, 9,87 mmol) y yoduro de potasio (0,149 g, 0,897 mmol), y la mezcla se calentó a la misma temperatura durante 2 h más. Después de enfriar, la N,N-dimetilformamida se retiró al vacío y el residuo se repartió entre diclorometano y salmuera. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con diclorometano varias veces. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 0-100%) para producir 8-bromo-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (2,6 g, 6,95 mmol, 77% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 374,0

Ejemplo 14g: 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carbonitrilo



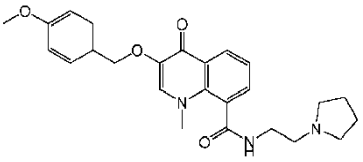
A una suspensión de 8-bromo-3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (2,6 g, 6,95 mmol), DPPF (0,462 g, 0,834 mmol), tetrakis-paladio (0,482 g, 0,417 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (0,382 g, 0,417 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió dicianocinc (0,979 g, 8,34 mmol). La mezcla después se calentó a 110 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 1 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y después se repartió entre EtOAc (80 ml) y NH_4Cl concentrado (40 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó dos veces mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 0-100%) para producir 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carbonitrilo (1,87 g, 5,84 mmol, 84% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 321,1

Ejemplo 14h: 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamida



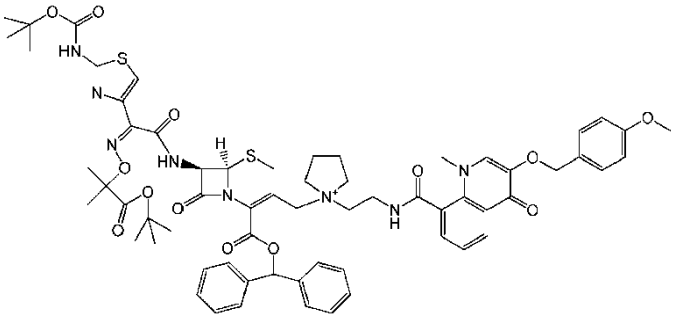
Una disolución de 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carbonitrilo (1,75 g, 5,46 mmol) e hidróxido de sodio acuoso al 25% (20 ml) en metanol (100 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. Después del consumo completo del nitrilo, la mezcla se concentró para eliminar aproximadamente 75% del metanol. La mezcla se acidificó hasta pH 3 con HCl 1 M (acuoso), y se repartió entre EtOAc y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto bruto se absorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con metanol/diclorometano (al 0-30%) para producir 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamida (1,21 g, 3,58 mmol, 65,5% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 339,3

Ejemplo 14j: 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamida



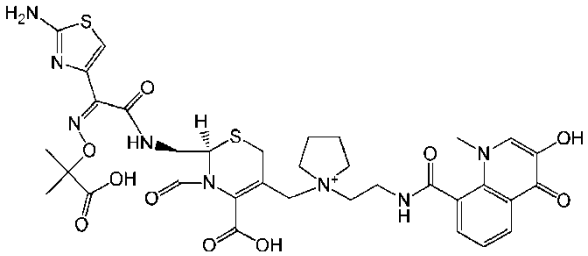
A una disolución de 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamida (1,09 g, 3,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añadió hidruro de sodio (0,193 g, 4,83 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió una mezcla de clorhidrato de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (0,548 g, 3,22 mmol) y trietilamina (0,494 ml, 3,54 mmol) en N,N-dimetilformamida (30,0 ml) en una porción. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 3,5 h. Se añadió más NaH (0,15 eq.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 0,5 h más. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y diclorometano (50 ml), y se extrajo con DCM tres veces. Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo de color amarillo se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática (Combiflash RF), eluyendo con [CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH (80:20:2)]/CH_2Cl_2 (al 0-50%) para producir 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamida (0,3 g, 0,689 mmol, 21,38% de rendimiento) como un aceite de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 436,3

Ejemplo 14k: 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io



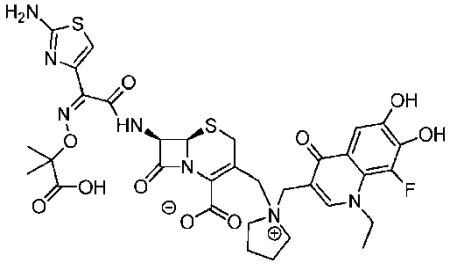
A una disolución de 3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamida (0,202 g, 0,464 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml) bajo una atmósfera de N_2 se le añadió 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (0,520 g, 0,557 mmol) en N,N-dimetilacetamida (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó aproximadamente 18% del producto deseado en la mezcla de reacción. Después se añadió N,N-dimetilformamida (16,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se trató con tribromofosfina (0,096 ml, 1,020 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40 °C. Una LCMS indicó la completa reducción del sulfóxido. La disolución orgánica se vertió en cloruro de sodio al 5% enfriado en hielo (80 ml) y se agitó durante aproximadamente 15 min. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a un vacío elevado para producir un sólido de color marrón oscuro (0,45 g, que contenía 42% del producto deseado mediante LCMS). El producto bruto se purificó aún más mediante una cromatografía en gel de sílice automática Combiflash (columna Gold de 12 g, MeOH al 0-15% en DCM) para proporcionar 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (66 mg, 80% de pureza, 0,043 mmol, 9,28% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 1226,0

Ejemplo 14l: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

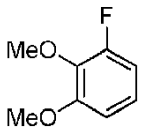


A una disolución de 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (66 mg, 0,054 mmol) en diclorometano (2 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (0,059 ml, 0,538 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una LCMS indicó que se había completado la desprotección. Después se añadió éter diisopropílico (5 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y los disolventes se decantaron del sólido. El sólido se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y HCl 1 N (2 ml), y se purificó mediante una HPLC automática Gilson (acetonitrilo/agua: al 5-65%). Las fracciones puras se reunieron y se concentraron al vacío hasta aproximadamente 15 ml (temperatura del baño 20 °C) y se liofilizaron para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (5 mg, 84% de pureza, 5,36 µmol, 9,96% de rendimiento) como un sólido amarillento. LCMS: (M+H)+: 783,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,56-1,70 (m, 6H), 2,30 (sa, 4H), 3,62-4,31 (m, 14H), 4,42-4,58 (m, 1H), 5,38-5,50 (m, 1H), 5,89-6,05 (m, 1H), 7,12-7,28 (m, 1H), 7,62-7,77 (m, 1H), 7,89-8,05 (m, 1H), 8,32-8,49 (m, 1H), 8,54-8,69 (m, 1H)

Ejemplo 15: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

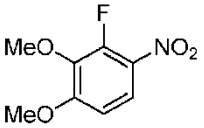


Ejemplo 15a: 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno



Una mezcla de 3-fluorobencen-1,2-diol (145 g, 1132 mmol), carbonato de potasio (313 g, 2264 mmol) y yodometano (177 ml, 2830 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (300 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Una LCMS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (AE), se filtró, se lavó con agua, se secó y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de gel de sílice automática en fase normal (Combiflash RF, columna de 220 g), eluyendo con AE/hexano (al 10%-80%) para producir 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno (149 g, 954 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (M+H)+: 157,0

Ejemplo 15b: 2-fluoro-3,4-dimetoxi-1-nitrobenceno

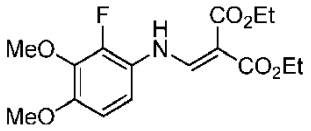


Se añadió, a ácido nítrico enfriado en hielo (853 ml, 1,91E+04 mmol), gota a gota y con agitación, 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno (149 g, 954 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min más y después se calentó hasta la temperatura ambiente durante 15 min. La disolución naranja se vertió sobre hielo y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. Una LCMS demostró que el sólido de color amarillo pálido era una mezcla del producto de 6-nitro y de 5-nitro (proporción = 1/1,6). El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna C18 automática en fase inversa (Combiflash RF, columna de 120 g) varias veces, eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0-70%) para producir 2-fluoro-3,4-dimetoxi-1-nitrobenceno (53 g, 263 mmol, 27,6% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 202,1

Ejemplo 15c: 2-fluoro-3,4-dimetoxianilina

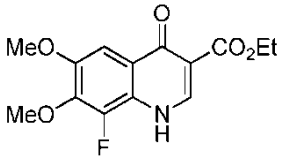
El 2-fluoro-3,4-dimetoxi-1-nitrobenceno (52 g, 259 mmol) se hidrogenó en un agitador Parr (0,21 MPa (30 psi)) en etanol (300 ml) con óxido de platino(IV) (5 g, 22,02 mmol) a temperatura ambiente durante 30 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El catalizador se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró para producir 2-fluoro-3,4-dimetoxianilina (42 g, 245 mmol, 95% de rendimiento) como un aceite de color marrón. LCMS: (M+H)+: 172,0

Ejemplo 15d: 2-(((2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato



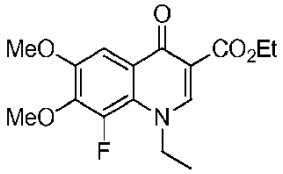
A una disolución de 2-fluoro-3,4-dimetoxianilina (39 g, 228 mmol) en etanol (200 ml) se le añadió 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (45,7 ml, 228 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol y después se lavó con hexano para producir 2-(((2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (72 g, 211 mmol, 93% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 342,1

Ejemplo 15e: 8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



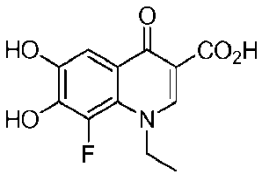
A un Dowtherm (25 ml) calentado a aproximadamente 250 °C se le añadió 2-(((2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (10 g, 29,3 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 40 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se dejó que la reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente durante 5 min y después se vertió en hexano frío, el precipitado amarillo se recogió mediante filtración, se lavó con hexano y se secó al aire. Esta reacción se realizó a una escala similar varias veces. De un total de 72 g de 2-(((2-fluoro-3,4-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (211 mmol), se obtuvo 8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (38 g, 129 mmol, 61,0% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 296,0

Ejemplo 15f: 1-etil-8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (41 g, 139 mmol) y carbonato de potasio (28,8 g, 208 mmol) en fosfato de trietilo (118 ml, 694 mmol) se agitó a 120 °C durante 5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Después la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío . El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna C-18 automática en fase inversa (Combiflash RF, columna de 130 g), eluyendo con acetonitrilo/agua (al 10-80%) para producir 1-etil-8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (26 g, 80 mmol, 57,9% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)+: 324,1

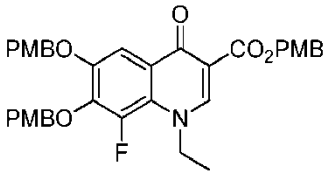
Ejemplo 15g: Ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



A una disolución de 1-etil-8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (24 g, 74,2 mmol) en diclorometano (DCM) (300 ml) se le añadió tribromuro de boro (35,1 ml, 371 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a 25 ºC durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con EtOH y se concentró al vacío. Se repitió el mismo procedimiento varias veces para producir ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (18 g, 67,4 mmol, 91% de

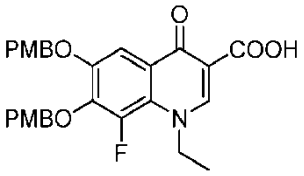
rendimiento) como un sólido amarillo. Este producto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 268,0

Ejemplo 15h: 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



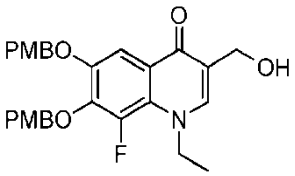
A una disolución del ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (18 g, 67,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) se le añadió K_2CO_3 (46,5 g, 337 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (36,6 ml, 269 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua para producir 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (32 g, 51,0 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 628,4

Ejemplo 15i: Ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



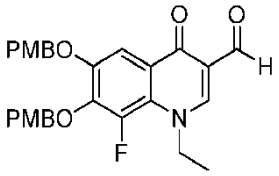
A una suspensión de 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (32 g, 59,8 mmol) en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (125 ml) se le añadió KOH (6,70 g, 120 mmol) de modo discontinuo. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Después se añadió agua y la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 1 empleando HCl acuoso 6 N. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (28 g, 55,2 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 508,2

Ejemplo 15j: 1-etil-8-fluoro-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona



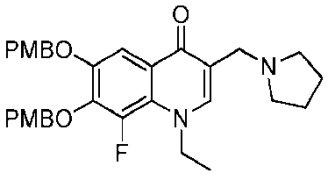
A una suspensión de ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (15 g, 29,6 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se le añadió TEA (6.18 ml, 44.3 mmol) (6,18 ml, 44,3 mmol) y cloroformiato de isobutilo (5,82 ml, 44,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla después se enfrió hasta -40 °C y se añadió una disolución de DIBAL-H (49,3 ml, 73,9 mmol) en tolueno (1,5 M). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado (acuoso), se calentó hasta la temperatura ambiente y se concentró. La mezcla se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con diclorometano (2 x 30 ml). La disolución orgánica reunida después se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-etil-8-fluoro-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (10 g, 20,26 mmol, 68,6% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa de oxidación sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 494,2

Ejemplo 15k: 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído



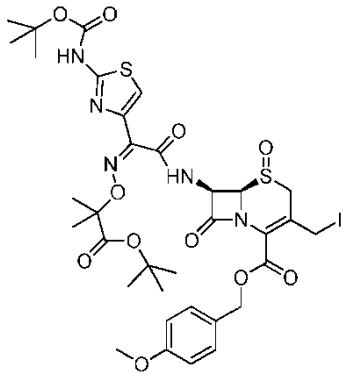
A una disolución amarilla de 1-etil-8-fluoro-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (10 g, 20,26 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (17,62 g, 203 mmol), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 6,5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se filtró a través de Celite y se lavó con DCM, y el filtrado se concentró para producir 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (6,5 g, 13,22 mmol, 65,3% de rendimiento) como un sólido de color amarillo que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 492,2

Ejemplo 15l: 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



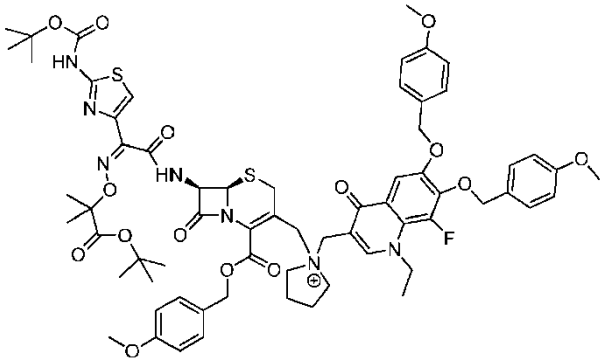
A una disolución de 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (6,5 g, 13,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (100 ml) se le añadió pirrolidina (1,637 ml, 19,84 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (5,61 g, 26,4 mmol) y AcOH (0,076 ml, 1,322 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF, columna 40g Golden), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%), y se volvió a purificar con una cromatografía en columna de sílice automática en fase inversa (Combiflash RF, columna 150g Golden), eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0-60%) para producir 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (4,3 g, 7,87 mmol, 59,5% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 15m: 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo



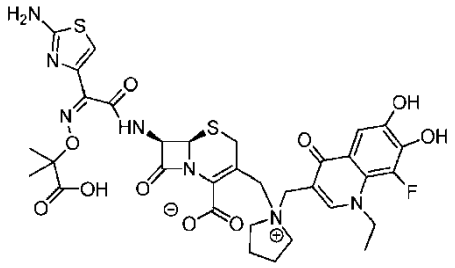
A una disolución 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo (5 g, 6,28 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió yoduro de sodio (1,176 g, 7,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se cromatografió para obtener 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo (4,5 g, 5,07 mmol, 81% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 887,6

Ejemplo 15n: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



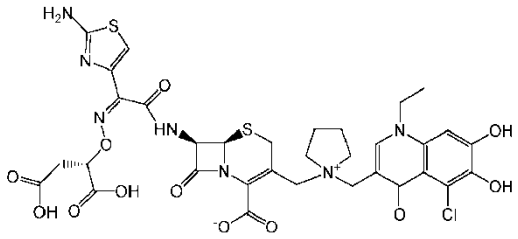
Una disolución de 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo (1,624 g, 1,829 mmol) y 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 15l) (1 g, 1,829 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se dejó durante la noche en la nevera. Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10,00 ml) y la mezcla se enfrió hasta -40 °C, seguido de la adición de PBr_3 (0,345 ml, 3,66 mmol). Se agitó a -40 °C durante 30 min. Se extinguió con una disolución de cloruro de sodio al 5%. Se filtró. Se cromatografió en una columna de gel de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,67g, 2,067 mmol, 113% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 1291,2

Ejemplo 15o: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

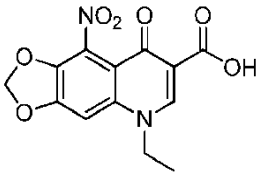


A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,6 g, 2,013 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) se le añadió anisol (2,199 ml, 20,13 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (4,65 ml, 60,4 mmol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se trituró con éter isopropílico. Se filtró. Se disolvió en acetonitrilo, agua, ácido clorhídrico 2 N y se añadió la resina HP-20-ss. El disolvente se eliminó. Se purificó a través de una resina HP-20-ss y una columna C18 ISCO. Las fracciones deseadas se destilaron y se liofilizaron hasta alcanzar un peso constante. Se añadió 1 eq. de hidróxido de sodio 0,2 N, seguido de hielo seco. Se liofilizó para producir la sal de sodio de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (442 mg, 0,555 mmol, 27,6% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 774,3;. RMN de ^1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,45 (m, 9H), 2,13 (sa, 4H), 3,58 (sa, 6H), 3,75-4,16 (m, 4H), 4,49 (d, J = 7,58 Hz, 4H), 5,45 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).

Ejemplo 16: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

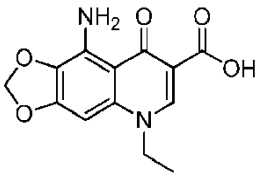


Ejemplo 16a: Ácido 5-etil-9-nitro-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico



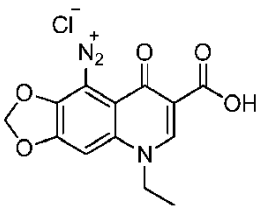
Se disolvió el ácido 5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico (50 g, 191 mmol) en H_2SO_4 (112 ml, 2105 mmol) con agitación. La disolución espesa se enfrió hasta 0 °C y se añadió nitrato de potasio (21,29 g, 211 mmol) en pequeñas porciones. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo por debajo de 10 °C empleando un baño de agua helada. Después de la adición, la mezcla se mantuvo por debajo de 10 °C durante 1 h, y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se vertió sobre agua helada (2 l). Los precipitados amarillos se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y etanol, y se secaron al vacío para producir el ácido 5-etil-9-nitro-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico (61 g, 187 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 307,4

Ejemplo 16b: Ácido 9-amino-5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico



Una suspensión del ácido 5-etil-9-nitro-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico (6 g, 19,59 mmol) y Pd/C (1 g, 0,940 mmol) en una mezcla de ácido acético (150 ml) y HCl concentrado (50 ml) se hidrogenó en un aparato Parr a 0,34 MPa (50 psi) de H_2 durante 1 h a temperatura ambiente. Una LCMS indicó que la reacción había finalizado. El catalizador se retiró mediante filtración. El filtrado se añadió gota a gota a agua (675 ml). Los precipitados de color amarillo claro se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y etanol, y se secaron al vacío para producir el ácido 9-amino-5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico (4,72 g, 17,09 mmol, 87% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 277,2

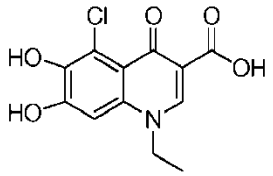
Ejemplo 16c: Cloruro de 7-carboxi-5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-9-diazonio



A una suspensión de color marrón pálido del ácido 9-amino-5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-7-carboxílico (11 g, 39,8 mmol) en HCl concentrado (25 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió gota a gota

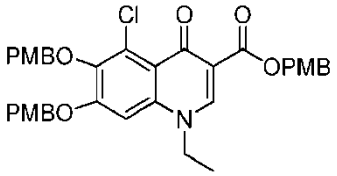
nitrito de sodio (3,57 g, 51,8 mmol) en agua (9 ml) a una velocidad por la cual la temperatura de la mezcla de reacción no aumentase por encima de 45 °C (¡Baño de hielo, adición lenta!). Se continuó la agitación durante 5 h. La disolución se vertió en 120 ml de agua y se dejó en reposo durante la noche en la nevera. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir cloruro de 7-carboxi-5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-9-diazonio (5 g, 15,45 mmol, 38,8% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 324,2 Nota: A partir de una LCMS y. RMN de ^{1}H, se determinó que el sólido era una mezcla del compuesto del título y ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 16d).

Ejemplo 16d: Ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



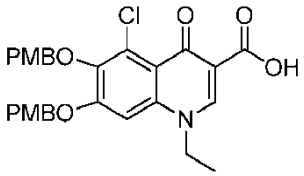
Una disolución de cloruro de 7-carboxi-5-etil-8-oxo-5,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-9-diazonio (7,5 g, 23,17 mmol) (mezcla de 16c y 16d) en H_2SO_4 al 50% (60 ml) se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en 450 ml de agua. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (6 g, 18,61 mmol, 80% de rendimiento) como un sólido de color marrón amarillo. LCMS: (M+H)+: 284,1

Ejemplo 16e: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



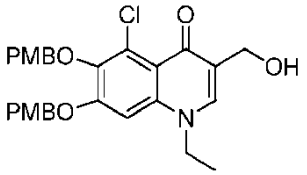
A una suspensión roja del ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (12,2 g, 43,0 mmol), K_2CO_3 (23,78 g, 172 mmol) y KI (0,714 g, 4,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (19,26 ml, 142 mmol). La mezcla se calentó a 90 °C durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró y se repartió entre agua (200 ml) y DCM (200 ml), y se extrajo con DCM (150 ml) dos veces. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron y se concentraron. El producto bruto se purificó dos veces mediante una cromatografía en columna, eluyendo con EtOAc/hexanos (al 0-100%) para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo puro (14 g, 20,65 mmol, 48,0% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 644,1

Ejemplo 16f: Ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



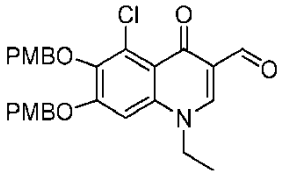
A una suspensión de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (8,4 g, 13,04 mmol) en una mezcla de metanol (90 ml) y agua (30,0 ml) se le añadió KOH (1,463 g, 26,1 mmol) de forma discontinua. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1,5 h. La mezcla después se enfrió hasta la temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua (150 ml) y se ajustó a pH 2-3 empleando HCl 6 N (acuoso). Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (6,7 g, 12,79 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 524,2

Ejemplo 16g: 5-cloro-1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona



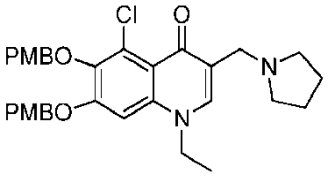
A una suspensión del ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (24 g, 41,7 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (450 ml) se le añadió trimetilamina (8,71 ml, 62,5 mmol), seguido de la adición cuidadosa de cloroformiato de isobutilo (7,66 ml, 58,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla después se enfrió hasta -40 °C y se añadió una disolución de DIBAL-H (69,5 ml, 104 mmol) en tolueno (1,5 M). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3,5 h. Después de haber finalizado la reacción, esta se extinguió con NH_4Cl saturado (acuoso), se calentó hasta la temperatura ambiente, se diluyó con NH_4Cl saturado (acuoso), se filtró a través de Celite para eliminar el precipitado gomoso, y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos después se saturaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado resultante se concentró al vacío para producir 5-cloro-1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (19 g, 30,9 mmol, 74,2% de rendimiento) como un sólido amarillo, que se empleó en la siguiente etapa de oxidación. LCMS: (M+H)+: 510,0

Ejemplo 16h: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído



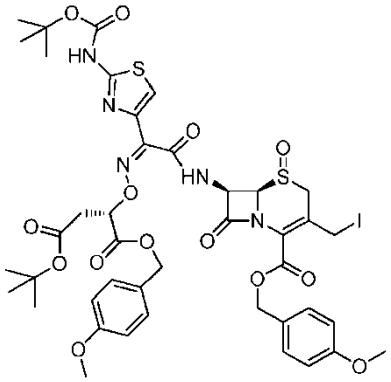
A una disolución amarilla de 5-cloro-1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (19 g, 30,9 mmol) en diclorometano (DCM) (250 ml) se le añadió dióxido de manganeso (41,1 g, 402 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después la mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (17 g, 27,4 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 508,1

Ejemplo 16i: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



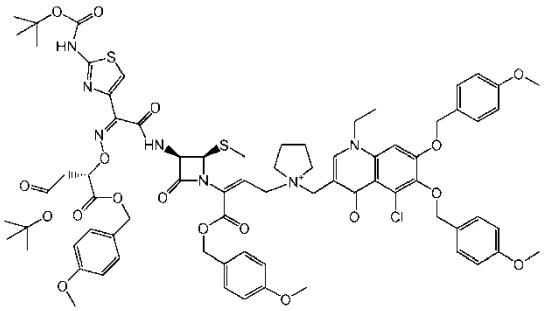
A una disolución de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (21,3 g, 34,4 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (200 ml) se le añadió pirrolidina (3,13 ml, 37,8 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (10,93 g, 51,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después la mezcla de reacción se concentró, se repartió entre DCM y salmuera, y se extrajo dos veces con DCM. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto después se purificó mediante una cromatografía en fase normal (CombiFlash Rf), eluyendo con [DCM/MeOH/NH4OH (v:v:v = 80:20:2)]:DCM (del 0% al 60%) para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (17 g, 30,2 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 563,2

Ejemplo 16j: 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



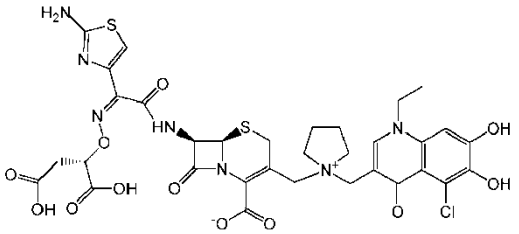
A una disolución de 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(clorometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (10,60 g, 11,20 mmol) (de Shionogi) en acetona (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de sodio (2,52 g, 16,80 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática Combiflash (columna 120 g Gold), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 0-50%) para producir 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (9,7 g, 9,35 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 1037,8

Ejemplo 16k: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



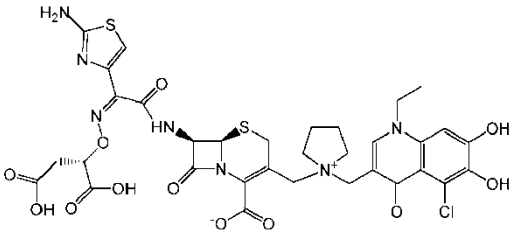
A una suspensión de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 16i) (2,0 g, 3,55 mmol) en DMA (20 ml) a 15 °C bajo una atmósfera de N_2 se le añadió 2-(((Z)-(1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((5R,6R,7R)-3-(yodometil)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (3,69 g, 3,55 mmol) en DMA (8 ml). La mezcla se transformó en una disolución transparente después de unos pocos minutos y se continuó la agitación a la misma temperatura a lo largo de 2 h. Después se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (56,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se trató con PBr_3 (0,737 ml, 7,81 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40 °C. Una LCMS indicó la completa reducción del sulfóxido. La disolución orgánica se vertió en NaCl al 5% enfriado en hielo (250 ml, que contenía HCl 0,05 M) y se agitó durante aproximadamente 15 min. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a un vacío elevado para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (5,99 g, 84% de pureza, 3,45 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 1456,5

Ejemplo 16l: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



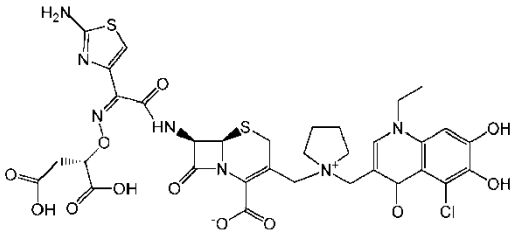
A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (5,99 g, 3,45 mmol) en diclorometano (DCM) (30 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (3,77 ml, 34,5 mmol), seguido de ácido 2,2,2-trifluoroacético (10,0 ml, 130 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que se había completado la desprotección. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se añadió éter diisopropílico (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con éter diisopropílico (2 x 20 ml). El sólido (aproximadamente 4,4 g) se disolvió en una mezcla de CH_3CN (25 ml)/agua (25 ml)/HCl 2 M (10 ml), y después se añadió resina HP20SS (30 g). La mezcla se concentró hasta la sequedad, y la resina se cargó en una precolumna que contenía resina HP20SS (45 g), y después se purificó mediante Combiflash en fase inversa empleando una columna C18 y eluyendo con CH_3CN al 0-30%/agua para producir (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (F1: 0,975 g, 1,189 mmol, 34,4%) como un sólido de color ligeramente marrón. LCMS: (M+H)+: 820,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,50 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,22 (sa, 4H), 2,93-2,99 (m, 2H), 3,44-3,65 (m, 6H), 3,89-3,98 (m, 1H), 4,09-4,21 (m, 1H), 4,27-4,41 (m, 3H), 4,46-4,55 (m, 1H), 5,09-5,16 (m, 1H), 5,25-5,33 (m, 1H), 5,85-5,90 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,04-7,11 (m, 1H), 8,19-8,26 (m, 1H)

Ejemplo 17: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



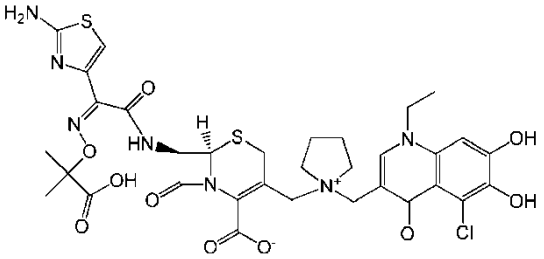
Se suspendió (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (ejemplo 16l) (0,233 g, 0,284 mmol) en agua pura (calidad HPLC, 15 ml) con la ayuda de sonicación, y se enfrió hasta 0 °C. Con una agitación vigorosa se añadió NaOH acuoso (0,2 N, 1,42 ml, 0,284 mmol) lentamente a la suspensión desde una pipeta Eppendorf. Después de la adición, se añadió un pequeño trozo de hielo seco para extinguir cualquier exceso de NaOH. La disolución de color amarillo pálido después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,239 g, 0,278 mmol, 8,05% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: (M+H)+: 820,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,30 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,01 (sa, 4H), 2,59-2,68 (m, 2H), 3,18-3,47 (m, 6H), 3,87 (d, J = 16,67 Hz, 1H), 3,94-4,36 (m, 5H), 4,78-4,88 (m, 1H), 5,28 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 6,88 (s, 2H), 7,98-8,09 (m, 1H).

Ejemplo 18: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

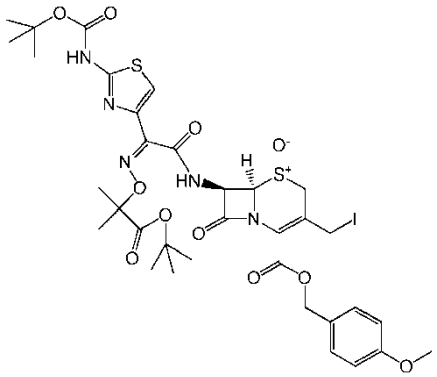


Una suspensión de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (ejemplo 16l) (0,601 g, 0,733 mmol) se enfrió hasta -5-0 °C empleando un baño de hielo seco-acetona. Con agitación vigorosa, se añadió lentamente NaOH acuoso (0,2 N) a la suspensión desde una pipeta Eppendorf hasta que el pH de la mezcla alcanzó 6,5 (se añadieron aproximadamente 7,2 ml de NaOH). Después de la adición, se añadió un pequeño trozo de hielo seco para extinguir cualquier exceso de NaOH. La disolución después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,633 g, 0,687 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blancuzco. LCMS: (M+H)+: 820,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,33 (t, J = 6,69 Hz, 3H), 2,02 (sa, 4H), 2,60 (s, 2H), 3,22-3,50 (m, 6H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,96-4,07 (m, 1H), 4,10-4,40 (m, 4H), 4,81-4,90 (m, 1H), 5,26-5,32 (m, 1H), 5,70-5,78 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 8,01-8,12 (m, 1H).

Ejemplo 19: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



Ejemplo 19a: 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-4-metoxibencilo

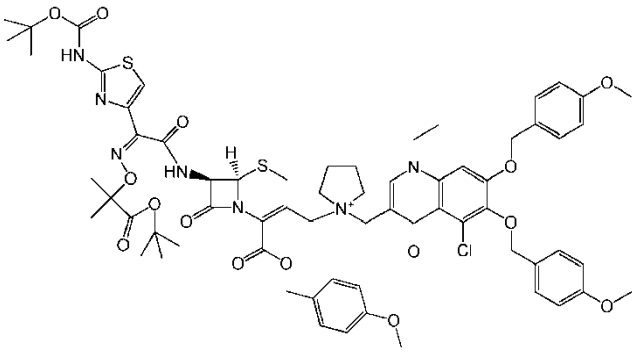


A una disolución del 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-4-metoxibencilo (10,00 g, 12,56 mmol) en acetona (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió yoduro de

sodio (2,82 g, 18,84 mmol).

La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática Combiflash (columna 120 g Gold), eluyendo con acetato de etilo/hexanos (al 0-50%) para producir 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-4-metoxibencilo (10,86 g, 12,23 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 887,9

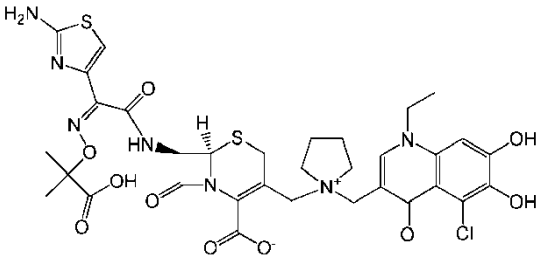
Ejemplo 19b: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-



il)metil)pirrolidin-1-io

A una suspensión de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 16i) (0,982 g, 1,744 mmol) en DMA (10 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 10 °C se le añadió 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-4-metoxibencilo (1,548 g, 1,744 mmol) en DMA (5 ml). La mezcla se transformó en una disolución transparente después de unos pocos minutos y se continuó la agitación a 10-15 °C a lo largo de 2,5 h. Después se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (30,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se trató con tribromofosfina (0,362 ml, 3,84 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40 °C a lo largo de 30 min. Una LCMS indicó la completa reducción del sulfóxido. La disolución orgánica se vertió en NaCl al 5% enfriado en hielo (150 ml, que contenía HCl 0,05 M) y se agitó durante aproximadamente 15 min. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó a un vacío elevado para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,668 g, 80% de pureza, 1,632 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido espumoso de color marrón oscuro. LCMS: (M+H)+: 1306,1

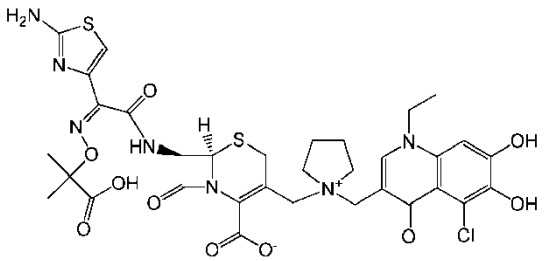
Ejemplo 19c: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,668 g, 80% de pureza, 1,632 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (1,783

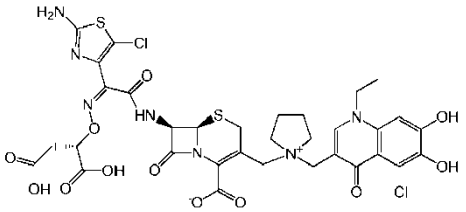
ml, 16,32 mmol), seguido de TFA (5,0 ml, 64,9 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que se había completado la desprotección. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió éter diisopropílico (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con éter diisopropílico (2 x 20 ml). El sólido (aproximadamente 2,0 g) se disolvió en una mezcla de CH_3CN (10 ml)/agua (10 ml)/HCl 2 M (2,5 ml), y después se añadió resina HP20SS (12 g). La mezcla se concentró hasta la sequedad, y la resina se cargó en una precolumna que contenía resina HP20SS (15 g), y después se purificó mediante Combiflash en fase inversa empleando una columna C18 y eluyendo con CH_3CN al 0-30%/agua para producir (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,66 g, 0,793 mmol, 48,6% de rendimiento) como un sólido de color ligeramente marrón. LCMS: (M+H)+: 790,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,50 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 2,12-2,28 (m, 4H), 3,42-3,63 (m, 6H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,07-4,16 (m, 1H), 4,26-4,40 (m, 3H), 4,47-4,55 (m, 1H), 5,30-5,37 (m, 1H), 5,89-5,97 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 8,17-8,24 (m, 1H).

Ejemplo 20: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxilatopropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

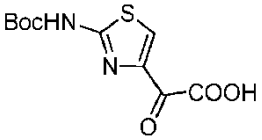


A una suspensión de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (ejemplo 19c) (0,361 g, 0,457 mmol) en agua (20 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido de sodio 0,2 N (2,284 ml, 0,457 mmol) gota a gota, seguido de un pequeño cubo de hielo seco. La mezcla después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxilatopropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,371 g, 0,411 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 790,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,20-1,48 (m, 9H), 2,03 (sa, 4H), 3,18-3,52 (m, 6H), 3,81-4,09 (m, 4H), 4,11-4,34 (m, 2H), 5,30 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,94 (sa, 1H).

Ejemplo 21: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



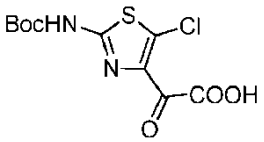
Ejemplo 21a: Ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacético



A una suspensión de 2-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoacetato de etilo (30 g, 150 mmol) en diclorometano (DCM) (500 ml) se le añadió $(Boc)_2O$ (48,7 ml, 210 mmol) y DABCO (16,81 g, 150 mmol). La mezcla se agitó a temperatura

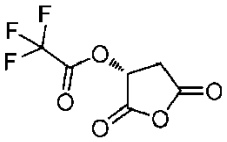
ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El disolvente se eliminó al vacío, y al residuo resultante se le añadió una disolución preenfriada de NaOH 2 M (300 ml, 599 mmol) y la mezcla se agitó en un baño de hielo durante 2 h. Se añadió agua helada (250 ml), y la mezcla se acidificó cuidadosamente con HCl 6 N (acuoso) hasta pH = 1. El material precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío para producir ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacético (33,5 g, 123 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+Na)+: 295,0

Ejemplo 21b: Ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacético



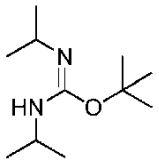
A una suspensión del ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacético (23,5 g, 86 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió NCS (12,22 g, 91 mmol) de modo discontinuo. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2,5 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en Et_2O y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Al residuo oleoso se le añadió n-hexano y Et_2O, y la mezcla se concentró al vacío. Después de una trituración, se obtuvo el ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacético (22,8 g, 74,3 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+Na)+: 329,0

Ejemplo 21c: 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilo



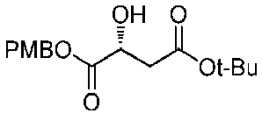
Al ácido (R)-2-hidroxisuccínico puro (60 g, 447 mmol) agitado en un baño de hielo se le añadió TFAA (145 ml, 1029 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió tolueno y la mezcla se concentró al vacío para producir 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilo (94,7 g, 447 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido blanco que se empleó para la siguiente etapa sin más purificación. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 3,35-3,59 (m, 2H), 6,10 (dd, 1H)

Ejemplo 21d: N,N'-diisopropilcarbamimidato de (E)-terc-butilo



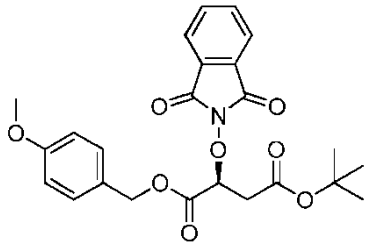
A una disolución de N,N'-metandiiliden-bis(propan-2-amina) (307 ml, 1981 mmol) en t-BuOH (227 ml, 2377 mmol) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de cobre(I) (1,961 g, 19,81 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y la mezcla resultante se destiló a presión reducida para producir N,N'-diisopropilcarbamimidato de (E)-terc-butilo (279 g, 1393 mmol, 70,3% de rendimiento) como un líquido incoloro. RMN de ^{1}H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*4) δ ppm 1,04 (d, J = 6,06 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 2,98-3,19 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,64 (s, 1H)

Ejemplo 21e: 2-hidroxisuccinato de (R)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



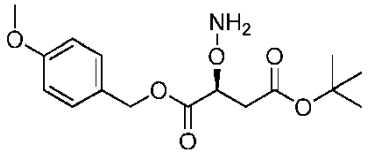
A una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de (R)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilo (85 g, 401 mmol) en diclorometano (DCM) (600 ml) se le añadió (4-metoxifenil)metanol (150 ml, 1202 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se extrajo tres veces con una disolución acuosa al 10% de $NaHCO_3$. Los extractos acuosos reunidos se lavaron con DCM, se acidificaron hasta pH 2 con HCl 2 N, y después se extrajeron con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se filtró. Al filtrado se le añadió N,N'-diisopropilcarbamimidato de (E)-terc-butilo (161 g, 802 mmol) gota a gota a lo largo de 1 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado se retiró mediante filtración y el filtrado se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con AE/hexano (al 10-80%) para producir 2-hidroxisuccinato de (R)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (62,5 g, 201 mmol, 50,2% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS: (M+Na)+: 333,1

Ejemplo 21f: 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



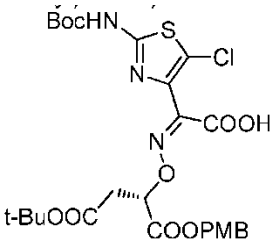
A una mezcla de 2-hidroxisuccinato de (R)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (61 g, 197 mmol), N-hidroxiftalimida (38,5 g, 236 mmol) y trifenilfosfina (61,9 g, 236 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (1000 ml) se le añadió DIAD (45,9 ml, 236 mmol) gota a gota a 0 °C a lo largo de 30 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con AE/hexano (al 0-90%) para producir 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (88 g, 193 mmol, 98% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS: (M+Na)+: 478,3

Ejemplo 21g: 2-(aminooxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



A una disolución de 2-((1,3-dioxoisoindolin-2-il)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (68 g, 149 mmol) en diclorometano (DCM) (500 ml) se le añadió metilhidrazina (7,86 ml, 149 mmol) gota a gota a 0 °C a lo largo 30 min. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El material insoluble se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró y se diluyó con tolueno. El precipitado resultante se retiró de nuevo mediante filtración y el filtrado se concentró para producir el 2-(aminooxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) bruto (47 g, 144 mmol, 97% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. El producto se empleó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 326,1

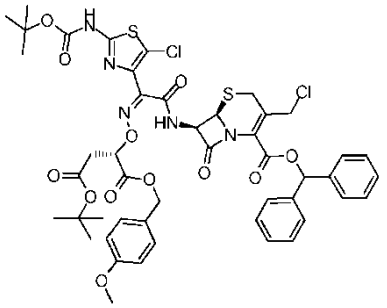
Ejemplo 21h: Ácido (S,Z)-2-(((4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acético



A una disolución de 2-(aminooxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (39,7 g, 122 mmol) en metanol

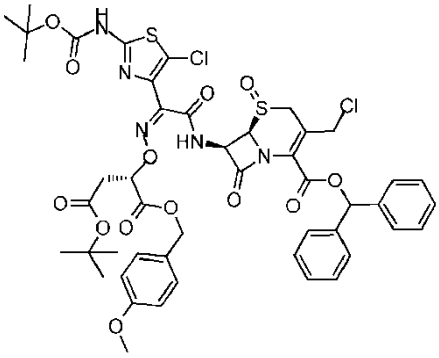
(300 ml) se le añadió una disolución de ácido 2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoacético (ejemplo 21b) (34 g, 111 mmol) a 0 °C. Después se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado y que el producto aparece como una mezcla de isómeros Z/E (19:1). La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna C18 automática en fase inversa (Combinflash RF, columna 150g, seis ejecuciones), eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0-90%) para producir ácido (S,Z)-2-(((4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acético (46 g, 74,9 mmol, 67,6% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 614,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,55 (s, 9H), 2,74-2,96 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 5,06-5,13 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 6,86 (d, J = 8,84 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,59 Hz, 2H)

Ejemplo 21i: 2-(((Z)-(2-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



A una suspensión del ácido (S,Z)-2-(((4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acético (16,7 g, 27,2 mmol) y clorhidrato de 7-amino-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (12,89 g, 28,6 mmol) en diclorometano (DCM) (210 ml) a -30 °C se le añadió fosforodicloridato de fenilo (4,95 ml, 32,6 mmol), seguido de la adición gota a gota de N-metilmorfolina (8,97 ml, 82 mmol) a lo largo de 15 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura a lo largo de 3 h. Una LCMS indicó que se había completado la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% (85 ml), la disolución orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ al 5%, salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática CombiFlash (columna de 330 g, EtOAc al 0-50%/hexanos) para producir 2-(((Z)-(2-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (26 g, 25,7 mmol, 95% de rendimiento) como un sólido espumoso de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 1010,6

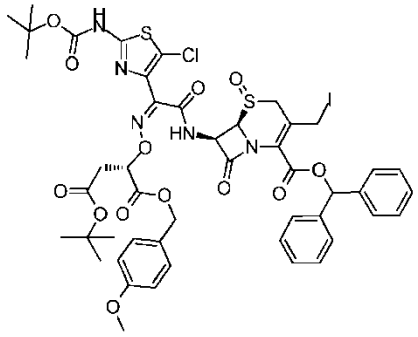
Ejemplo 21j: 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(clorometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



A una disolución de 2-(((Z)-(2-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (27,5 g, 27,2 mmol) en diclorometano (DCM) (1 l) a -40 °C se le añadió gota a gota una disolución de m-CPBA (6,40 g, 28,6 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se trató con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 15% (200 ml). La disolución orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ al 5% (400 ml), salmuera (400 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró (la temperatura del baño de agua no debe ser muy

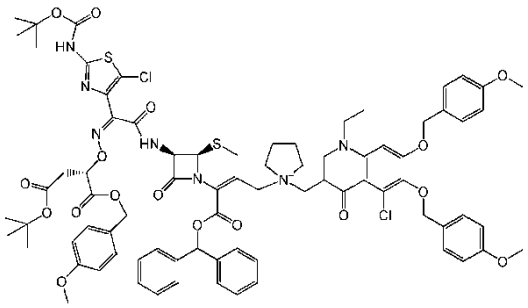
alta, aproximadamente 25 °C.). El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática CombiFlash (columna de 220 g), eluyendo con EtOAc/hexanos (al 0-60%) para producir 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(clorometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (27,5 g, 25,4 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido espumoso de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 1026,3

Ejemplo 21k: 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(yodometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo)



A una disolución de 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(clorometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (27 g, 24,98 mmol) en acetonitrilo (300 ml) se le añadió yoduro de sodio (5,62 g, 37,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática Combiflash Rf (columna de 330 g), eluyendo con EtOAc/hexanos (al 0-50%) para producir 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(yodometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (18 g, 14,97 mmol, 59,9% de rendimiento) como un sólido de color rojo-marrón. LCMS: (M+H)+: 1118,1

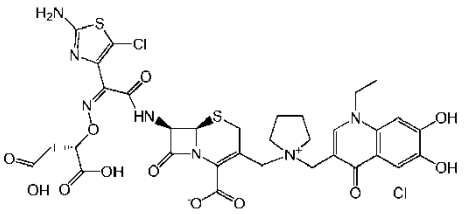
Ejemplo 21l: 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



A una disolución de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 16i) (0,736 g, 1,307 mmol) en DMA (5 ml) a 15 °C bajo una atmósfera de N_2 se le añadió 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(yodometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (1,462 g, 1,307 mmol) en DMA (5 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (20,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se trató con PBr_3 (0,271 ml, 2,88 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40 °C. Una LCMS indicó la completa reducción del sulfóxido. La disolución orgánica se vertió en NaCl al 5% enfriado en hielo (120 ml, que contenía HCl 0,05 M) y se agitó durante aproximadamente 15 min. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó a un vacío elevado para producir 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,41 g, 1,018 mmol, 65% de pureza, 78% de rendimiento) como un sólido de color marrón

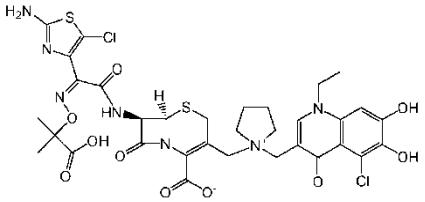
oscuro. LCMS: (M+H)+: 1538,1

Ejemplo 21m: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

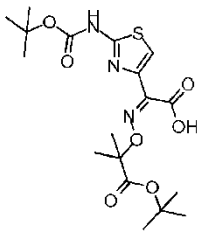


A una disolución de 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,41 g, 1,018 mmol) en diclorometano (DCM) (15 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (1,112 ml, 10,18 mmol), seguido de TFA (5,0 ml, 64,9 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que se había completado la desprotección. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se añadió éter diisopropílico (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con éter diisopropílico (2 x 20 ml). El producto bruto se disolvió en una mezcla de CH_3CN (10 ml)/agua (10 ml)/HCl 2 M (2.5 ml), y después se añadió resina HP20SS (10 g). La mezcla se concentró hasta la sequedad, y la resina se cargó en una precolumna que contenía resina HP20SS (15 g), y después se purificó mediante Combiflash en fase inversa empleando una columna C18 y eluyendo con CH_3CN al 0-30%/agua para producir la sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,504 g, 0,59 mmol, 43,3% de rendimiento) como un sólido de color ligeramente marrón. Una porción de este producto (0,283 g, 0,331 mmol) se suspendió en agua pura (calidad HPLC, 20 ml) con la ayuda de sonicación, y se enfrió hasta 0 °C. Con una agitación vigorosa se añadió NaOH acuoso (0,2 N, 1,655 ml, 0,331 mmol) lentamente a la suspensión desde una pipeta Eppendorf. Después de la adición, se añadió un pequeño trozo de hielo seco para extinguir cualquier exceso de NaOH. La mezcla después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,291 g, 0,315 mmol, 95,2% de rendimiento) como un sólido de color ligeramente marrón. LCMS: (M+H)+: 854,0. RMN de ^1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,30 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 2,01 (sa, 4H), 2,69 (d, J = 6,57 Hz, 2H), 3,23-3,47 (m, 6H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 2H), 4,18-4,37 (m, 2H) 4,86 (t, J = 6,57 Hz, 1H), 5,27 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,67-5,76 (m, 1H), 6,83-6,91 (m, 1H), 7,97-8,06 (m, 1H)

Ejemplo 22: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

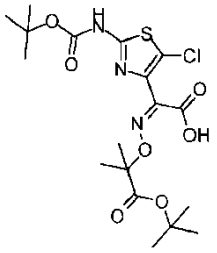


Ejemplo 22a: Ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético



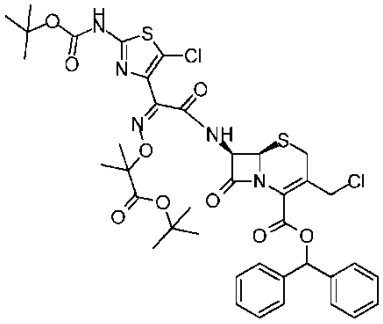
A una disolución del ácido (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)acético (120 g, 364 mmol) en diclorometano (DCM) (840 ml) en un baño de hielo se le añadió TEA (76 ml, 546 mmol), una disolución de Boc-anhídrido (110 ml, 474 mmol), y DMAP (8,90 g, 72,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después el disolvente se retiró al vacío. Se añadió agua (1 L) y éter diisopropílico (700 ml) a la mezcla. La capa acuosa se separó, se lavó con tolueno y se ajustó a un pH de aproximadamente 2 con HCl 2 N. La capa acuosa se extrajo con tolueno. La capa orgánica se concentró. Se añadió IPE y el material insoluble se trituró. El material se recogió mediante filtración y se secó para producir el ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (69 g, 145 mmol, 39,7% de rendimiento) como un polvo de color blanco. LCMS: (M+H)+: 430,0

Ejemplo 22b: Ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acético



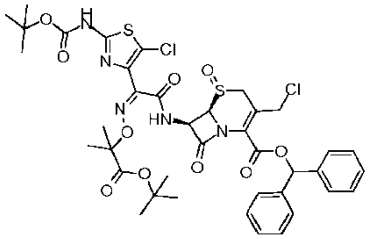
Una disolución del ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (70 g, 147 mmol) y NCS (23,50 g, 176 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (735 ml) se agitó a 40 °C durante 2,5 h. La reacción se extinguió mediante la adición de H_2O (2 L), EtOAc (1 L) y una disolución de tiosulfato de sodio acuosa al 5% (400 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con H_2O (2 x), salmuera, se secó y se evaporó para producir el ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acético (69 g, 91% de pureza, 135 mmol, 92% de rendimiento) como un sólido espumoso de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 464,2

Ejemplo 22c: 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo



A una suspensión del ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acético (20 g, 39,2 mmol) y clorhidrato de 7-amino-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (18,59 g, 41,2 mmol) en diclorometano (DCM) (300 ml) a -30 °C se le añadió fosforodicloridato de fenilo (7,15 ml, 47,1 mmol), seguido de la adición gota a gota de N-metilmorfolina (12,94 ml, 118 mmol) a lo largo de 15 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura a lo largo de 3 h. Una LCMS indicó que se había completado la reacción. La reacción se extinguió mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 10% (120 ml), la disolución orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ al 5%, salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática CombiFlash (columna de 330 g, EtOAc al 0-45%/hexanos) para producir 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (29,9 g, 34,7 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido espumoso de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 860,3

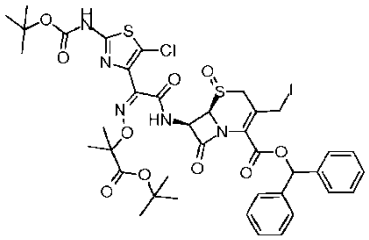
Ejemplo 22d: 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-



carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo

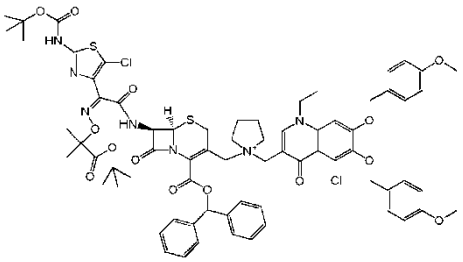
A una disolución de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (6R,7R)-benzhidrilo (29,9 g, 34,7 mmol) en diclorometano (DCM) (1,1 ml) a -40 °C se le añadió gota a gota una disolución de m-CPBA (8,17 g, 36,5 mmol) en diclorometano (DCM) (220 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se trató con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 15% (200 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ al 5% (400 ml), salmuera (400 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática CombiFlash (columna de 330 g, EtOAc al 0-50%/hexanos) para producir 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo (29 g, 31,8 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 876,3

Ejemplo 22e: 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo



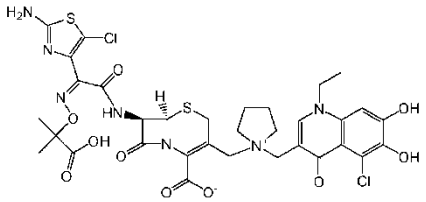
A una disolución de 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(clorometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo (10,5 g, 11,50 mmol) en acetona (120 ml) se le añadió yoduro de sodio (2,58 g, 17,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se retiró mediante filtración, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó dos veces mediante una cromatografía en gel de sílice automática Combiflash Rf (columna 120 g), eluyendo con EtOAc/hexanos (al 0-45%) para producir 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo (7,5 g, 7,75 mmol, 67,4% de rendimiento) como un sólido espumoso de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 967,9

Ejemplo 22f: 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io



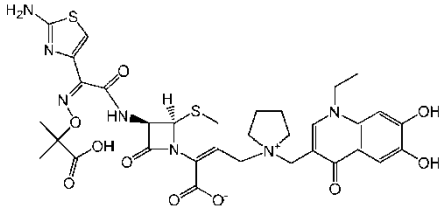
A una disolución de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 16i) (0,734 g, 1,304 mmol) en DMA (5 ml) a 15 °C bajo una atmósfera de N_2 se le añadió 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo (1,262 g, 1,304 mmol) en DMA (5 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 h. Después se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (20,00 ml). La mezcla se enfrió hasta -70 °C y se trató con tribromofosfina (0,270 ml, 2,87 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentase hasta -40 °C. Una LCMS indicó la completa reducción del sulfóxido. La disolución orgánica se vertió en NaCl al 5% enfriado en hielo (120 ml, que contenía HCl 0,05 M) y se agitó durante aproximadamente 15 min. El sólido se separó mediante filtración, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó a un vacío elevado para producir 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,19 g, 1,136 mmol, 87% de rendimiento) como un sólido de color marrón oscuro. LCMS: (M+H)+: 1388,1

Ejemplo 22g: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



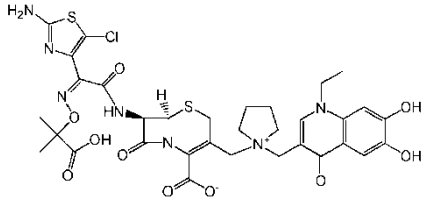
A una disolución de 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io (2,19 g, 1,136 mmol) en diclorometano (DCM) (12 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (1,240 ml, 11,36 mmol), seguido de TFA (4,0 ml, 51,9 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que se había completado la desprotección. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y después se añadió éter diisopropílico (50 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y el sólido se recogió mediante filtración, y se lavó dos veces con éter diisopropílico (2 x 20 ml). El producto bruto se disolvió en una mezcla de CH_3CN (10 ml)/agua (10 ml)/HCl 2 M (2.5 ml), y después se añadió resina HP20SS (10 g). La mezcla se concentró hasta la sequedad, y la resina se cargó en una precolumna que contenía resina HP20SS (15 g), y después se purificó mediante Combiflash en fase inversa empleando una columna C18 y eluyendo con CH_3CN al 0-30%/agua para producir (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,440 g, 0,534 mmol, 47,0% de rendimiento) como un sólido blancuzco. Una porción de este producto (0,246 g, 0,298 mmol) se suspendió en agua pura (calidad HPLC, 20 ml) con la ayuda de sonicación, y se enfrió hasta 0 °C. Con una agitación vigorosa se añadió NaOH acuoso (0,2 N, 1,49 ml, 0,298 mmol) lentamente a la suspensión desde una pipeta Eppendorf. Después de la adición, se añadió un pequeño trozo de hielo seco para extinguir cualquier exceso de NaOH. La mezcla después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,253 g, 0,278 mmol, 93,3% de rendimiento) como un sólido espumoso de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 824,2. RMN de ^1H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,27 (t, J = 6,82 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 1,90-2,09 (m, 4H), 3,34 (sa, 6H), 3,84-4,11 (m, 4H), 4,15-4,36 (m, 2H), 5,30 (s, 1H), 5,72-5,82 (m, 1H), 6,69-6,80 (m, 1H), 7,96 (s, 1H).

Ejemplo 23: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



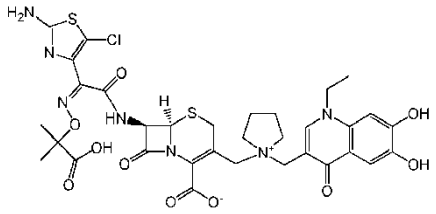
El compuesto se preparó según los procedimientos en los ejemplos 19b-19c y el ejemplo 20, utilizando 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 9a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 19b. LCMS: (M+H)+: 756,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,24-1,43 (m, 9H), 2,00 (sa, 4H), 3,29 (sa, 6H), 3,84-4,03 (m, 2H), 4,12 (d, J = 7,33 Hz, 2H), 4,19-4,28 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 5,29 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,03 (s, 1H)

Ejemplo 24: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



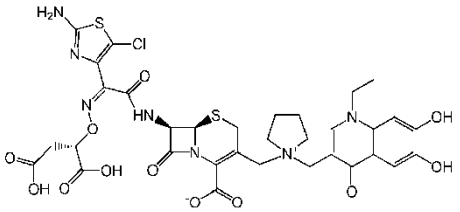
El compuesto se preparó según la secuencia en dos etapas de los ejemplos 22f-22g, utilizando 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 9a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 22f. LCMS: (M+H)+: 790,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,52 (s, 3H), 1,61 (d, J = 1,52 Hz, 6H), 2,19 (d, J = 9,85 Hz, 4H), 3,40-3,68 (m, 6H), 3,92-4,02 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,31-4,44 (m, 3H), 4,50-4,58 (m, 1H), 4,98-5,05 (m, 1H), 5,25-5,32 (m, 1H), 5,86-5,92 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,25 (s, 1H)

Ejemplo 25: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



El compuesto se preparó según el procedimiento del ejemplo 20, utilizando (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (ejemplo 24) en lugar de (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato. LCMS: (M+H)+: 790,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,32 (s, 3H), 1,39 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 1,88-2,09 (m, 4H), 3,24-3,50 (m, 6H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,05-4,21 (m, 2H), 4,20-4,31 (m, 1H), 4,31-4,43 (m, 1H), 5,28 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

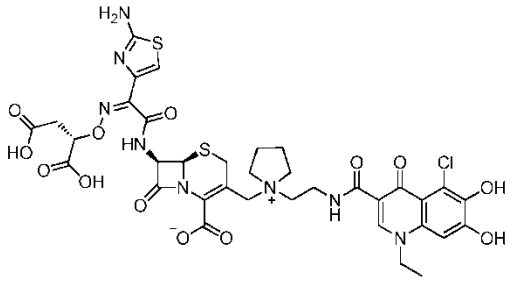
Ejemplo 26: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



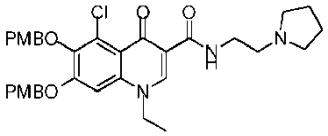
El compuesto se preparó según la secuencia en dos etapas de los ejemplos 21l-21m, utilizando 1-etil-6,7-bis((4-

metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 9a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 21l. LCMS: (M+H)+: 820,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,33 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,00 (sa, 4H), 2,69-2,79 (m, 2H) 3,23-3,49 (m, 6H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,12-4,24 (m, 2H), 4,25-4,42 (m, 2H), 4,82-4,92 (m, 1H), 4,87 (dd, J = 7,83, 5,31 Hz, 2H), 5,27 (s, 1H), 5,67-5,77 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 8,09 (s, 1H)

Ejemplo 27: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

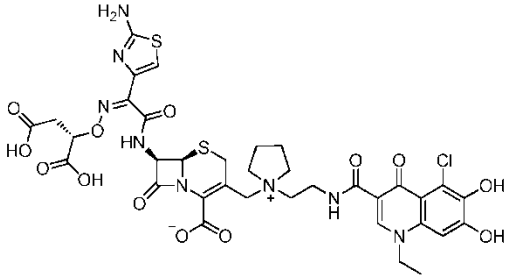


Ejemplo 27a: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



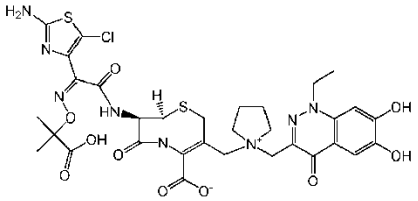
A una disolución de ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 16f) (5 g, 8,68 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (75 ml) se le añadió HATU (3,96 g, 10,42 mmol) y DIPEA (4,55 ml, 26,1 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (1,502 ml, 9,55 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y se repartió entre agua y DCM. La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 x), $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y salmuera. La disolución orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice automática (CombiFlash Rf), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-25%), seguido de una cromatografía en fase inversa (CombiFlash Rf), eluyendo con ACN/agua (al 0-100%) para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (3,6 g, 5,81 mmol, 66,9% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS: (M+H)+: 620,5

Ejemplo 27b: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



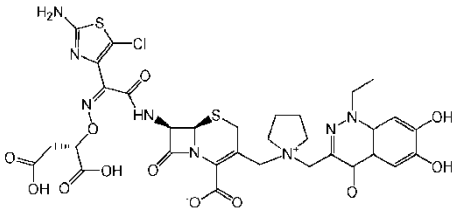
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin(1H)-ona en el ejemplo 16k. LCMS: (M+H)+: 877,6. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,27 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,11 (sa, 4H), 2,65 (sa, 2H), 3,37-3,72 (m, 8H), 3,76-3.89 (m, 2H), 3,92-4,15 (m, 4H), 4,80-4,86 (m, 1H), 5,20-5,29 (m, 1H), 5,74 (d, J = 4,55 Hz, 1H), 6,67-6,75 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 8,20-8,29 (m, 1H)

Ejemplo 28: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



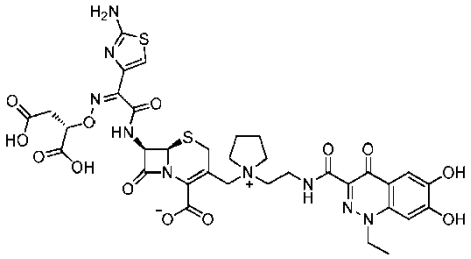
El compuesto se preparó según el procedimiento de los ejemplos 22f-22g, utilizando 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (ejemplo 8f) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 22f. LCMS: (M+H)+: 791,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,28-1,47 (m, 9H), 2,04 (sa, 4H), 3,33-3,63 (m, 6H), 3,81-3,92 (m, 1H), 4,10-4,22 (m, 1H), 4,34 (sa, 2H), 4,47 (sa, 2H), 5,27 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,73-5,80 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,17 (s, 1H)

Ejemplo 29: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



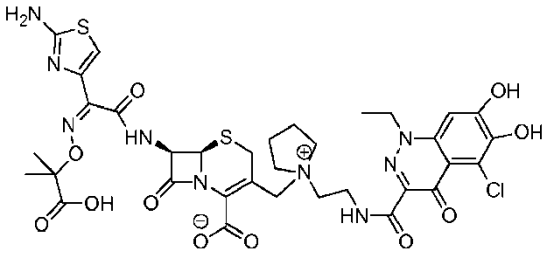
El compuesto se preparó según el procedimiento de los ejemplos 21l-21m, utilizando 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (ejemplo 8f) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 211. LCMS: (M+H)+: 821,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,37 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,05 (sa, 4H), 2,73-2,84 (m, 2H) 3,49 (d, J = 16,42 Hz, 6H), 3,85 (d, J = 16,93 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 4.38 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 4,48 (sa, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 5,25 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,21 (s, 1H)

Ejemplo 30: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

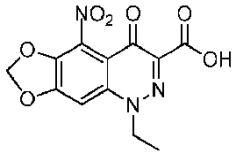


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamida (ejemplo 11a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 16k. LCMS: (M+H)+: 844,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,35 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 2,12 (d, J = 3,79 Hz, 4H), 2,58-2,65 (m, 2H), 3,36-3,64 (m, 8H), 3,69-3,96 (m, 3H), 4,03-4,13 (m, 1H), 4,32-4,45 (m, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,24 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,19 (s, 1H)

Ejemplo 31: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

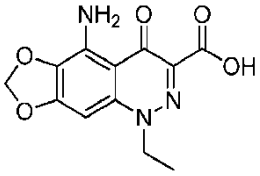


Ejemplo 31a: Ácido 1-etil-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico



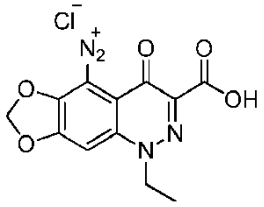
A una disolución del ácido 1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico (5 g, 19,07 mmol) en ácido sulfúrico (15 ml) enfriada hasta 0 °C se le añadió nitrato de potasio (2,121 g, 20,97 mmol) en pequeñas porciones para mantener la temperatura por debajo de 10 °C con agua helada. La mezcla se agitó a 10 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h, y después se vertió en agua helada (200 ml). La mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y etanol para producir ácido 1-etil-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico (4,4 g, 14,32 mmol, 75% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 308,2

Ejemplo 31b: Ácido 5-amino-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico



A una suspensión del ácido 1-etil-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico (4,25 g, 13,83 mmol) en ácido acético (100 ml) y ácido clorhídrico (30 ml) en una botella de agitación Parr se le añadió Pd/C (0,6 g, 5,64 mmol) y la mezcla se hidrogenó a 0,34 MPa (50 psi) en un agitador Parr durante 5 h. La mezcla se filtró. Se dejó que el filtrado cayese gota a gota sobre 500 ml de agua y el precipitado se recogió mediante filtración y se secó para producir ácido 5-amino-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico (3,6 g, 12,99 mmol, 94% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 278,2

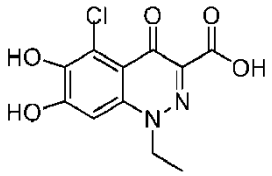
Ejemplo 31c: Cloruro de 3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-5-diazonio



Una mezcla de ácido 5-amino-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-3-carboxílico (3,6 g, 12,99 mmol) en ácido clorhídrico (concentrado) (20 ml) se agitó a temperatura ambiente y se añadió gota a gota nitrito de sodio (0,986 g, 14,28 mmol) en agua (7 ml) para mantener la temperatura por debajo de 45 °C. Se continuó la agitación durante 5 h. La disolución se vertió en 50 ml de agua y se dejó en reposo durante la noche en la nevera. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó sobre drierita en un secador para producir cloruro de 3-carboxi-1-

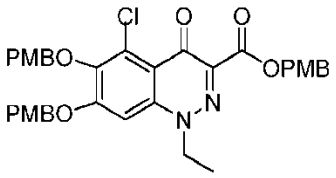
etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-5-diazonio (3,15 g, 9,67 mmol, 74,5% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 326,2

Ejemplo 31d: Ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico



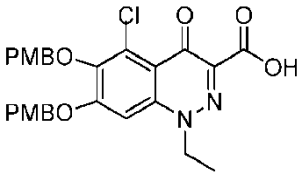
Una disolución de cloruro de 3-carboxi-1-etil-4-oxo-1,4-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]cinnolin-5-diazonio (1,85 g, 5,68 mmol) en ácido sulfúrico (19,98 ml, 187 mmol) se calentó a 95 °C durante 20 h. Se añadió agua, y los precipitados se recogieron para proporcionar el ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (1,46 g, 5,13 mmol, 90% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 285,2

Ejemplo 31e: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



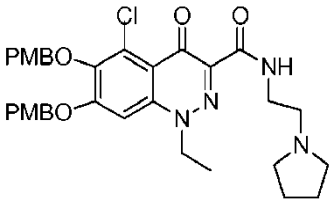
A una disolución del ácido 5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (1,46 g, 5,13 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,772 g, 12,82 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (1,392 ml, 10,26 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h, se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se cromatografió en una columna de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-10%:diclorometano para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (1,4 g, 2,170 mmol, 42,3% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 645,2

Ejemplo 31f: Ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico



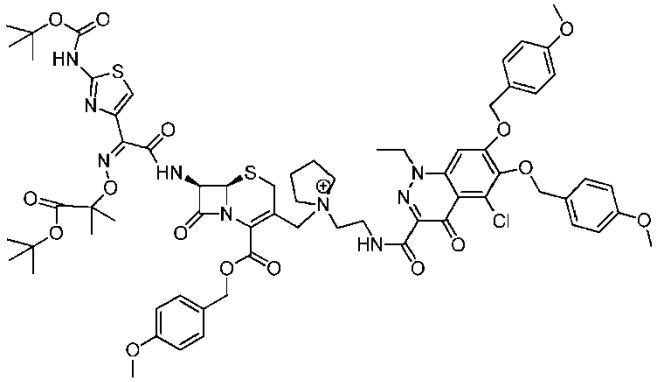
A una disolución de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (24 g, 37,2 mmol) en metanol (400 ml) y agua (133 ml) se le añadió hidróxido de potasio (8,35 g, 149 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se suspendió en agua y la mezcla resultante se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico 2 N. El sólido precipitado se filtró y se secó para producir ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (12,6 g, 24,00 mmol, 64,5% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 525,2

Ejemplo 31g: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamida



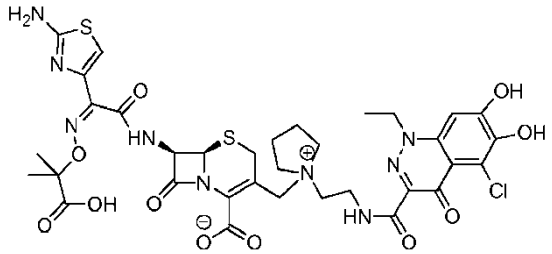
A una suspensión del ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (3 g, 5,71 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml) se le añadió trimetilamina (0,876 ml, 6,29 mmol), seguido de cloroformiato de isobutilo (0,826 ml, 6,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,979 g, 8,57 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó hasta la temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró y el residuo se cromatografió para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamida (1,2 g, 1,932 mmol, 33,8% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 621,2

Ejemplo 31h: 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etan-1-ilio-1-il)pirrolidin-1-io



Una disolución de 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo (ejemplo 19a) (0,858 g, 0,966 mmol) y 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamida (0,6 g, 0,966 mmol) en N,N-dimetilacetamida (DMA) (10 ml) se calentó a 40 °C durante 3 h, y después se dejó en reposo durante la noche en la nevera. Se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta -40 °C, seguido de la adición de PBr_3 (0,182 ml, 1,932 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C durante 30 min, y la reacción después se extinguió con una disolución de NaCl al 5%. El sólido se recogió mediante filtración y se purificó en una columna de gel de sílice ISCO, eluyendo con metanol al 0-20%:diclorometano para producir 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etan-1-ilio-1-il)pirrolidin-1-io (1,08 g, 0,791 mmol, 82% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 1364,2

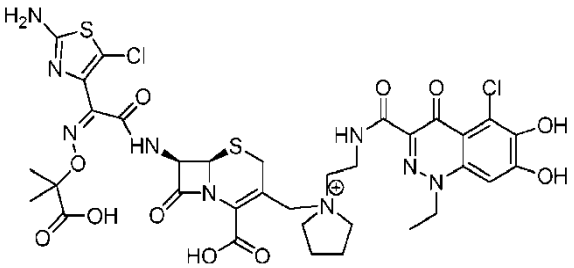
Ejemplo 31i: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



A una disolución de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio (1,08 g, 0,791 mmol) en diclorometano (DCM) (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió anisol (2,59 ml, 23,74 mmol), seguido de ácido trifluoroacético (3,05 ml, 39,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y después se trituró con éter isopropílico. El sólido resultante se redisolvió en acetonitrilo, agua y ácido clorhídrico 1 N, y se añadió resina HP20ss. La mezcla se concentró y se cargó en un cartucho que contenía

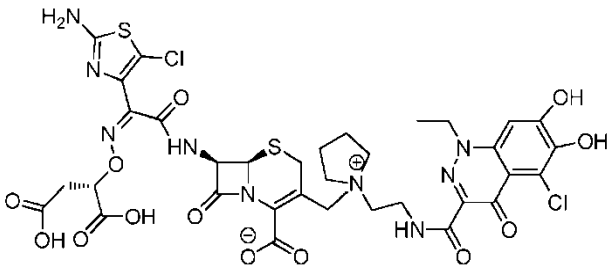
resina HP20ss. El cartucho se conectó a una columna ISCO en fase inversa C18 y se eluyó con acetonitrilo al 0-95%:agua. Las fracciones con el producto deseado puro se concentraron y se liofilizaron hasta un peso constante, y después se convirtieron en la sal de sodio mediante la adición de 1 eq. de hidróxido de sodio 0,2 N, seguido de una liofilización, para producir la sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (150 mg, 0,172 mmol, 21,78% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 847,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,45 (m, 9H), 2,13 (sa, 4H), 3,58 (sa, 6H), 3,75-4,16 (m, 4H), 4,49 (d, J = 7,58 Hz, 4H), 5,35 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,93 (s, 1H)

Ejemplo 32: Sal de sodio del 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etan-1-ilio-1-il)pirrolidin-1-io



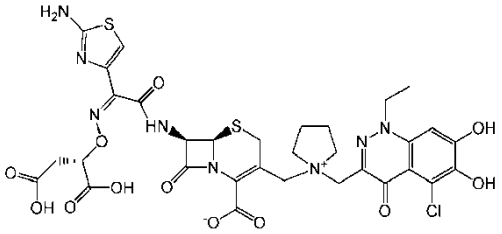
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 31h-31i, utilizando 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-benzhidrilo (ejemplo 22e) en lugar de 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo en el ejemplo 31h. LCMS: (M+H)+: 882,6. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,45 (m, 9H), 2,13 (sa, 4H), 3,58 (sa, 6H), 3,75-4,16 (m, 4H), 4,49 (d, J = 7,58 Hz, 4H), 5,35 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 6,93 (s, 1H)

Ejemplo 33: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

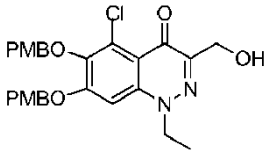


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 31h-31i, utilizando 2-(((Z)-(2-(((5R,6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-3-(yodometil)-5-óxido-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-7-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)-2-oxoetiliden)amino)oxi)succinato de (S)-4-terc-butilo y 1-(4-metoxibencilo) (ejemplo 21k) en lugar de 5-óxido de 7-((Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-3-(yodometil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato de (5R,6R,7R)-4-metoxibencilo en la etapa 31h. LCMS: (M+H)+: 911,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,45 (m, 9H), 2,13 (sa, 4H), 3,58 (sa, 6H), 3,75-4,16 (m, 4H), 4,49 (d, J = 7,58 Hz, 4H), 5,28 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,4 (s, 1H)

Ejemplo 34: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

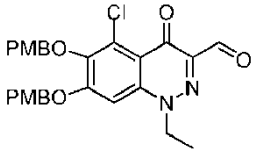


Ejemplo 34a: 5-cloro-1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona



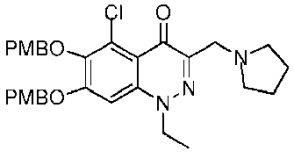
A una suspensión amarilla del ácido 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxílico (ejemplo 31f) (6,7 g, 12,25 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (250 ml) se le añadió TEA (3,42 ml, 24,51 mmol), seguido de la adición cuidadosa de cloroformiato de isobutilo (2,57 ml, 19,60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después se añadió lentamente la disolución de carbonato bruta a $NaBH_4$ (3,01 g, 80 mmol) en etanol (150 ml) en un baño de hielo a lo largo de 15 min y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extinguió mediante la adición de H_2O (10 ml) y se evaporó al vacío. El residuo después se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (200 ml) dos veces. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado resultante se concentró al vacío para producir 5-cloro-1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona (6,5 g, 9,16 mmol, 74,8% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa de oxidación sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 511,4

Ejemplo 34b: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carbaldehído



A una disolución amarilla de 5-cloro-1-etil-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)cinnolin-4(1H)-ona (6 g, 8,45 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (12,11 g, 118 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se retiró mediante filtración y se lavó con DCM. El filtrado se concentró para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carbaldehído (4 g, 4,79 mmol, 56,7% de rendimiento) como un sólido de color marrón oscuro bruto. LCMS: (M+H)+: 509,3

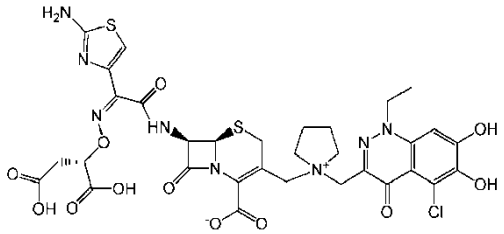
Ejemplo 34c: 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona



A una disolución de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carbaldehído (3,5 g, 4,26 mmol) en diclorometano (DCM) (80 ml) se le añadió pirrolidina (0,370 ml, 4,48 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,355 g, 6,40 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después la mezcla de reacción se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se retiró al vacío. El producto bruto después se purificó mediante una cromatografía en fase normal (CombiFlash Rf), eluyendo con

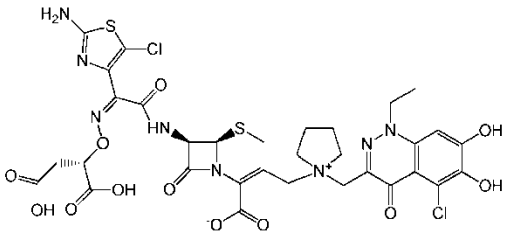
MeOH/DCM (al 0-20%) para producir 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (1,9 g, 3,37 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido de color naranja. El producto deseado se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y salmuera, se concentró y se hizo pasar a través de una cromatografía en columna de resolución rápida antes de emplearse en la siguiente etapa. LCMS: (M+H)+: 564,4

Ejemplo 34d: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



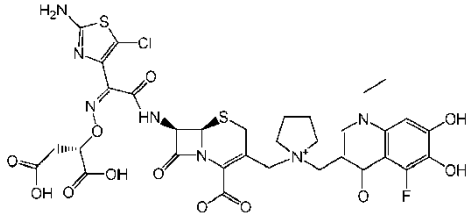
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (ejemplo 34c) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. LCMS: (M+H)+: 821,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,33 (s, 3H), 2,10 (sa, 4H), 2,74 (sa, 2H), 3,37-3,70 (m, 6H), 3,80-3,94 (m, 1H), 4,09-4,48 (m, 5H), 4,84-4,92 (m, 1H), 5,24-5,33 (m, 1H), 5,72 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,83-6,95 (m, 1H)

Ejemplo 35: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

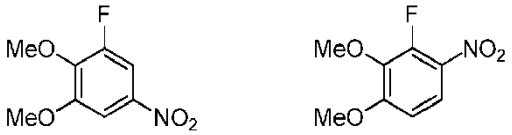


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 21l-21m, utilizando 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)cinnolin-4(1H)-ona (ejemplo 34c) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 21l. LCMS: (M+H)+: 855,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,36 (s, 3H), 2,10 (sa, 4H), 2,74-2,85 (m, 2H), 3,49 (sa, 6H), 3,81-3,92 (m, 1H), 4,13-4,24 (m, 1H), 4,25-4,36 (m, 2H), 4,44 (sa, 2H), 4,85-4,92 (m, 1H), 5,23-5,32 (m, 1H), 5,73 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H)

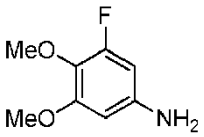
Ejemplo 36: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



Ejemplo 36a: 1-fluoro-2,3-dimetoxi-5-nitrobenceno y 2-fluoro-3,4-dimetoxi-1-nitrobenceno



A una disolución de ácido nítrico (853 ml, 1,91E+04 mmol) agitada a 0 °C se le añadió gota a gota 1-fluoro-2,3-dimetoxibenceno (149 g, 954 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min, y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 15 min. La disolución de color naranja se vertió en hielo y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. Una LCMS demostró que el sólido de color amarillo pálido era la mezcla de dos productos (proporción 1/1,8). El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna

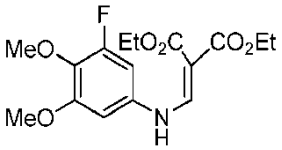


C18 automática en fase inversa (Combiflash RF, columna de 120 g), eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0-90%) a lo largo de 35 min para producir 2-fluoro-3,4-dimetoxi-1-nitrobenceno (53 g, 263 mmol, 28% de rendimiento) y 1-fluoro-2,3-dimetoxi-5-nitrobenceno (94 g, 467 mmol, 49% de rendimiento) como sólidos de color blanco. LCMS: (M+H)+: 202,1

Ejemplo 36b: 3-fluoro-4,5-dimetoxianilina

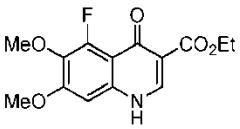
Una mezcla de 1-fluoro-2,3-dimetoxi-5-nitrobenceno (91 g, 452 mmol) y óxido de platino(IV) (9 g, 39,6 mmol) en etanol (500 ml) se hidrogenó con un agitador Parr (0,27 MPa (40 psi)) a la temperatura ambiente durante 30 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para producir 3-fluoro-4,5-dimetoxianilina (73 g, 426 mmol, 94% de rendimiento) como un aceite de color marrón que se empleó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (M+H)+: 171,9

Ejemplo 36c: 2-(((3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo



A una suspensión de 3-fluoro-4,5-dimetoxianilina (73 g, 426 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (85 ml, 426 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol y el residuo se lavó con hexano para producir 2-(((3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (142 g, 416 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 342,1

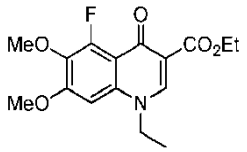
Ejemplo 36d: 5-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (6a) y 7-fluoro-5,6-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (6b)



A un Dowtherm (150 ml) calentado a aproximadamente 250 °C se le añadió 2-(((3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (30 g, 87 mmol). La mezcla se agitó a 250 ºC durante 30 min. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase un poco y después se añadió a hexano frío, los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con hexano y después se dejaron secar al aire. Se repitieron reacciones a escala similares varias veces. De una cantidad total del malonato (148 g, 434 mmol), se obtuvo una mezcla de 5-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo y 7-fluoro-5,6-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo como un sólido de color marrón sin

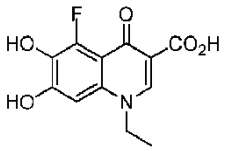
más purificación (103 g, 349 mmol, 80% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 296,1

Ejemplo 36e: 1-etil-5-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



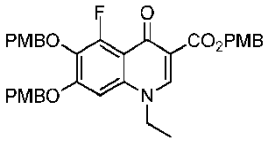
Una mezcla de 5-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo y 7-fluoro-5,6-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (103 g, 349 mmol), y carbonato de potasio (72,3 g, 523 mmol) en fosfato de trietilo (297 ml, 1744 mmol) se agitó a 120 °C durante 8 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El material bruto se recristalizó en EtOH, el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con EtOH frío y se secó al aire. Otra recristalización produjo 1-etil-5-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo puro (65 g, 201 mmol, 57,6% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 324,1

Ejemplo 36f: Ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



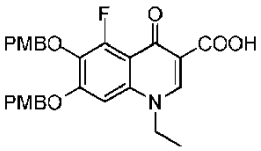
A una disolución de 1-etil-5-fluoro-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (65 g, 201 mmol) en diclorometano (DCM) (300 ml) se le añadió BBr_3 (95 ml, 1005 mmol) a -78 °C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a 25 ºC durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con MeOH y se concentró hasta la sequedad. Se repitió el mismo proceso varias veces para producir ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (48 g, 180 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido amarillo. El producto bruto era una mezcla del ácido y una pequeña cantidad del éster metílico, que se empleó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 268,0

Ejemplo 36g: 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



A una disolución del ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (48 g, 180 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (500 ml) se le añadió K_2CO_3 (124 g, 898 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (98 ml, 719 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los precipitados amarillos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para producir 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (68 g, 108 mmol, 60,3% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 628,4

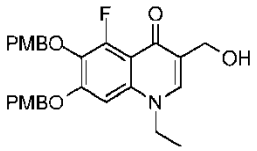
Ejemplo 36h: Ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



A una suspensión de 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (68 g, 108 mmol) en una mezcla de metanol (250 ml) y agua (125 ml) se le añadió KOH (12,16 g, 217 mmol) de forma discontinua. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se

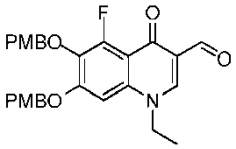
había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, y después se diluyó con agua y se ajustó a pH 1 empleando HCl 6 N (acuoso). Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (50 g, 99 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 508,2

Ejemplo 36i: 1-etil-5-fluoro-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona



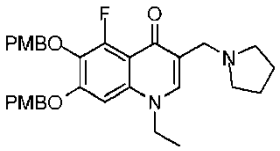
A una suspensión de ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (20 g, 39,4 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) se le añadió TEA (6,04 ml, 43,3 mmol) y cloroformiato de isobutilo (5,69 ml, 44,3 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla después se enfrió hasta -78 °C y se añadió DIBAL-H (52,5 ml, 79 mmol) en tolueno (1,5 M). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado (acuoso), y se calentó hasta la temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con diclorometano. La mezcla orgánica se filtró a través de Celite para eliminar el precipitado gomoso. La disolución orgánica reunida después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir 1-etil-5-fluoro-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (11,5 g, 23,30 mmol, 59,1% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa de oxidación sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 494,2

Ejemplo 36j: 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído



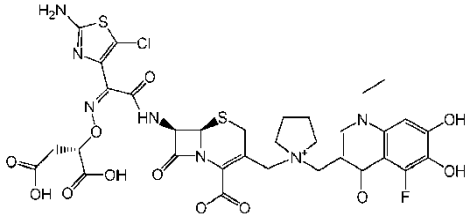
A una disolución amarilla de 1-etil-5-fluoro-3-(hidroximetil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (11 g, 22,29 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se le añadió dióxido de manganeso (19,38 g, 223 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. La mezcla después se filtró a través de Celite y se lavó con DCM, y el filtrado se concentró para producir 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (9,8 g, 19,94 mmol, 89% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 492,2

Ejemplo 36k: 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



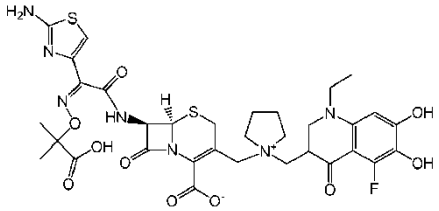
A una disolución de 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (18 g, 36,6 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (100 ml) se le añadió pirrolidina (4,53 ml, 54,9 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (15,52 g, 73,2 mmol) y AcOH (0,105 ml, 1,831 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combinflash RF), empleando una columna 40g Gold y eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%). El producto se purificó aún más mediante una cromatografía automática en fase inversa (Combinflash RF), empleando una columna 150g Gold C18 y eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0%-60%) para producir 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (9,4 g, 17,20 mmol, 47,0% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 547,3

Ejemplo 36l: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



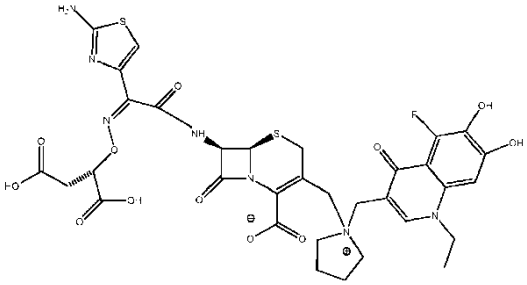
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 21l-21m, utilizando 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 36k) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 21l. LCMS: (M+H)+: 855,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 2,02 (sa, 4H), 2,76 (sa, 2H), 3,24-3,47 (m, 6H), 3,82-3,93 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,07-4,19 (m, 2H), 4,20-4,38 (m, 2H), 4,83-4,91 (m, 1H), 5,22-5,31 (m, 1H), 5,66-5,76 (m, 1H), 6,75-6,83 (m, 1H), 8,06 (s, 1H)

Ejemplo 37: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



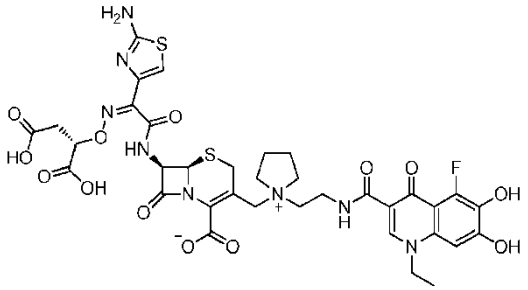
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 19b-19c, utilizando 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 36k) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 19b. LCMS: (M+H)+: 774,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d4) δ ppm 1,50 (t, J = 7,07 Hz, 3H), 1,61 (d, J = 6,32 Hz, 6H), 2,11-2,30 (m, 4H), 3,42-3,65 (m, 6H), 3,92-4,02 (m, 1H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 3H), 4,46-4,55 (m, 1H), 5,27-5,34 (m, 1H), 5,92 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 8,18-8,25 (m, 1H)

Ejemplo 38: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-fluoro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

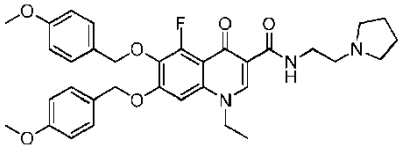


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 36k) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. LCMS: (M+H)+: 804,3;. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31-1,45 (m, 9H), 2,13 (sa, 4H), 2,7 (sa, 2H), 3,48 (sa, 6H), 3,75-4,16 (m, 4H), 4,49 (d, J = 7,58 Hz, 4H), 5,31 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,05 (s, 1H)

Ejemplo 39: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

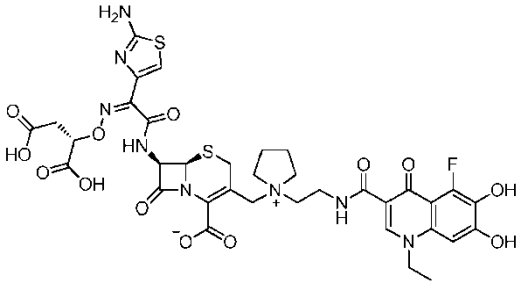


Ejemplo 39a: 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



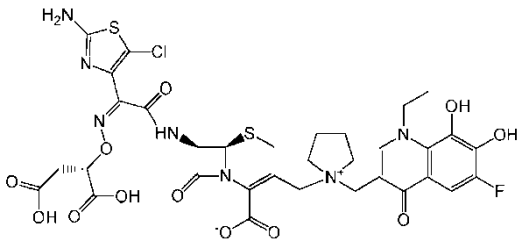
A una disolución de ácido 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 36h) (5 g, 9,85 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) se le añadió HATU (5,62 g, 14,78 mmol) y DIPEA (5,16 ml, 29,6 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (1,861 ml, 14,78 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%). El producto se purificó aún más mediante una cromatografía automática en fase inversa (Combinflash RF), empleando una columna 150g Gold C18 y eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0%-100%) para producir 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (3,8 g, 6,29 mmol, 63,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 604,4

Ejemplo 39b: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

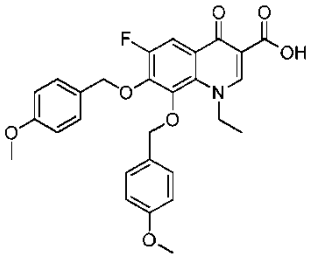


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 1-etil-5-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 39a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 16k. LCMS: (M+H)+: 861,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,30 (t, J = 6,82 Hz, 3H), 2,11 (sa, 4H), 2,61 (sa, 2H), 3,36-3,75 (m, 8H), 3,83 (d, J = 16,93 Hz, 2H), 4,00-4,16 (m, 4H), 4,83 (s, 1H), 5,19-5,28 (m, 1H), 5,72 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,35 (s, 1H)

Ejemplo 40: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

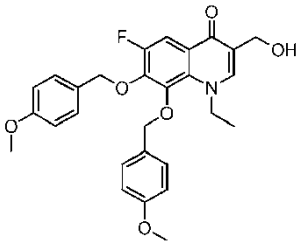


Ejemplo 40a: Ácido 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



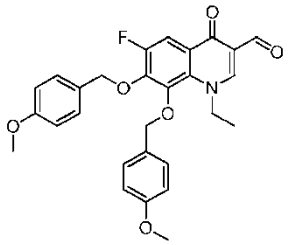
Una mezcla de 1-etil-6,7,8-trifluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (50 g, 167 mmol), KOH (94 g, 1671 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (208 ml, 1671 mmol) se calentó a 75 °C durante 4 horas. Una LCMS demostró que la reacción se había completado. La disolución se ajustó hasta pH 2 y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo, tras lo cual el producto bruto precipitó como una sustancia sólida. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó lavó con AE para producir ácido 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (44 g, 87 mmol, 51,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 508,3

Ejemplo 40b: 1-etil-6-fluoro-3-(hidroximetil)-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona



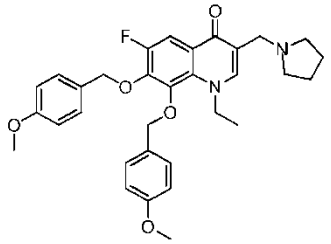
A una suspensión de ácido 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (40 g, 79 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (300 ml) se le añadió TEA (12,08 ml, 87 mmol) y cloroformiato de isobutilo (11,39 ml, 87 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Después la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió una disolución de DIBAL-H (158 ml, 236 mmol) en tolueno (1,5 M). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado (acuoso), se calentó hasta la temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con diclorometano dos veces. La mezcla orgánica se filtró a través de Celite para eliminar los sólidos. La disolución orgánica reunida después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir 1-etil-6-fluoro-3-(hidroximetil)-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (33 g, 51,5 mmol, 65,3% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa de oxidación sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 494,3

Ejemplo 40c: 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído



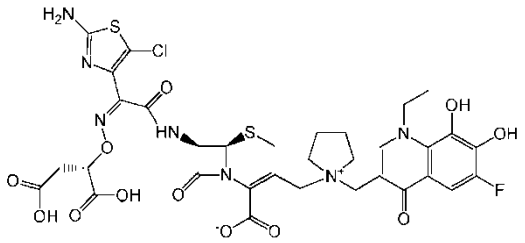
A una disolución amarilla de 1-etil-6-fluoro-3-(hidroximetil)-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (33 g, 66,9 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) se le añadió dióxido de manganeso (58,1 g, 669 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. Después la mezcla se filtró a través de Celite y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para producir 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (25 g, 50,9 mmol, 76% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 492,3

Ejemplo 40d: 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



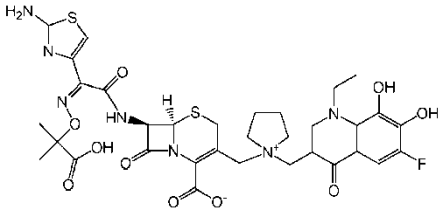
A una disolución de 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (15 g, 30,5 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (100 ml) se le añadió pirrolidina (3,78 ml, 45,8 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (12,94 g, 61,0 mmol) y AcOH (0,087 ml, 1,526 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La disolución orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), empleando una columna 40g Gold y eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%). El producto se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase inversa (Combinflash RF), empleando una columna 150g Golden y eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0%-60%) para producir 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (9,8 g, 17,93 mmol, 58,7% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 547,4

Ejemplo 40e: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



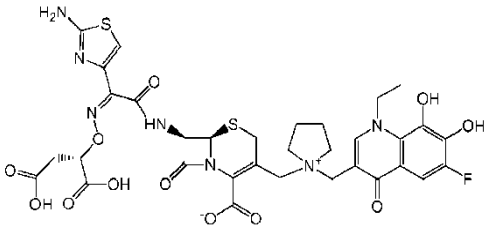
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 21l-21m, utilizando 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 40d) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 21l. LCMS: (M+H)+: 838,8. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,32 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 2,01 (sa, 4H), 2,69-2,82 (m, 2H), 3,40 (d, J = 16,93 Hz, 6H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 1H), 4,23-4,44 (m, 2H), 4,53-4,64 (m, 2H), 4,86 (s, 1H), 5,22-5,29 (m, 1H), 5,71 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 8,10 (s, 1H)

Ejemplo 41: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



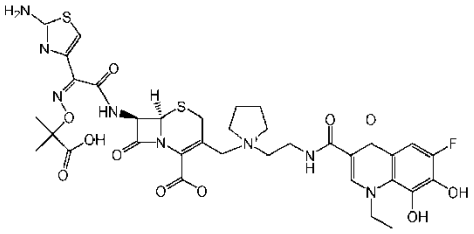
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 19b-19c, utilizando 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 40d) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 19b. LCMS: (M+H)+: 773,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,51 (sa, 9H), 2,20 (sa, 4H), 3,50 (d, J = 1,52 Hz, 6H), 3,91-4,04 (m, 1H), 4,07-4,20 (m, 1H), 4,31-4,44 (m, 1H), 4,48-4,61 (m, 1H), 4,69-4,83 (m, 2H), 5,27-5,35 (m, 1H), 5,86-6,01 (m, 1H), 6,82-6,96 (m, 1H), 7,55-7,69 (m, 1H), 8,17-8,34 (m, 1H)

Ejemplo 42: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

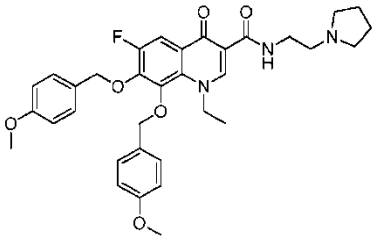


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 40d) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. LCMS: (M+H)+: 804,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,31 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 2,02 (sa, 4H), 2,62-2,75 (m, 2H), 3,18-3,48 (m, 6H), 3,80-3,91 (m, 1H), 3,95-4,07 (m, 1H), 4,22-4,44 (m, 2H), 4,52-4,63 (m, 2H), 4,83-4,90 (m, 1H), 5,21-5,31 (m, 1H), 5,68-5,75 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,47 (d, J = 10,61 Hz, 1H), 8,07-8,18 (m, 1H)

Ejemplo 43: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

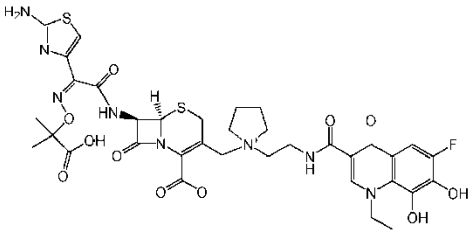


Ejemplo 43a: 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



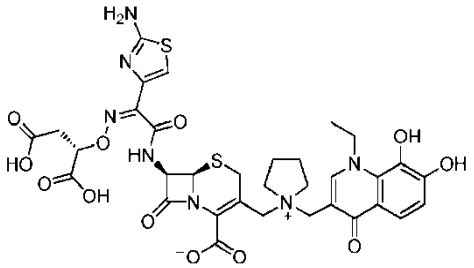
A una disolución del ácido 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 40a) (8 g, 15,76 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (15 ml) se le añadió HATU (8,99 g, 23,64 mmol) y DIPEA (8,26 ml, 47,3 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (2,98 ml, 23,64 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%) para producir 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (6,6 g, 10,93 mmol, 69,4% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 604,5

Ejemplo 43b: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

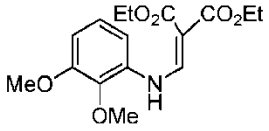


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 19b-19c, utilizando 1-etil-6-fluoro-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 43a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 19b. LCMS: (M+H)+: 832,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 1,61 (d, J = 3,54 Hz, 9H), 2,15-2,32 (m, 4H), 3,46-3,73 (m, 6H), 3,87-4,07 (m, 3H), 4,11-4,22 (m, 1H), 4,76-4,85 (m, 2H), 5,27-5,33 (m, 1H), 5,88-5,96 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,65-7,73 (m, 1H), 8,64-8,71 (m, 1H)

Ejemplo 44: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

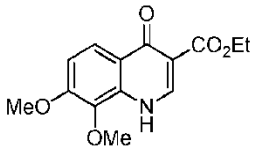


Ejemplo 44a: 2-(((2,3-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo



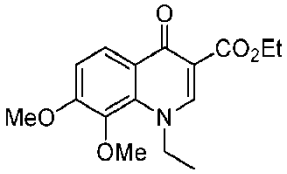
A una mezcla de 2,3-dimetoxianilina (20 g, 131 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió 2-(etoximetilen)malonato de dietilo (26,2 ml, 131 mmol). La mezcla se calentó a 80 ºC durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol y después se lavó con hexano para producir 2-(((2,3-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (38 g, 118 mmol, 90% de rendimiento) como un sólido de color blanco. Esta mezcla bruta se empleó directamente en la siguiente etapa. LCMS: (M+H)+: 324,2

Ejemplo 44b: 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



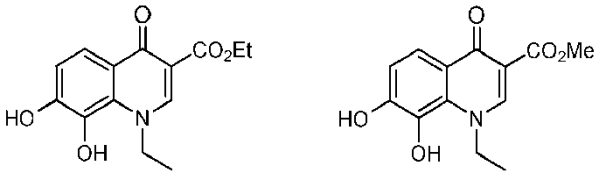
A un Dowtherm (100 ml) calentado a aproximadamente 250 °C se le añadió 2-(((2,3-dimetoxifenil)amino)metilen)malonato de dietilo (48 g, 148 mmol). La mezcla se agitó a 250 °C durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase un poco y después se añadió a hexano frío, los precipitados se recogieron mediante filtración, se lavaron con hexano y después se dejaron secar al aire para producir 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (35 g, 126 mmol, 85% de rendimiento) como un sólido de color marrón. LCMS: (M+H)+: 278,2

Ejemplo 44c: 1-etil-7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



Una mezcla de 7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (40 g, 144 mmol) y carbonato de potasio (29,9 g, 216 mmol) en fosfato de trietilo (123 ml, 721 mmol) se agitó a 120 °C durante 24 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El material bruto se recristalizó en EtOH, el precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con EtOH frío y se secó al aire para producir 1-etil-7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (26 g, 85 mmol, 59,0% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 306,2

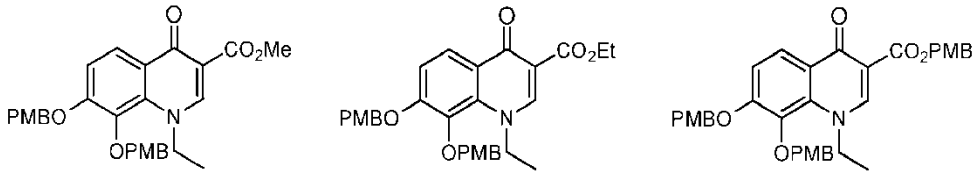
Ejemplo 44d: 1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo y 1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo



A una disolución de 1-etil-7,8-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (12 g, 39,3 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) se le añadió BBr_3 (18,58 ml, 197 mmol) a -78 °C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado y que los productos eran una mezcla de ésteres etílico y metílico. La mezcla se diluyó con MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió varias veces para producir una mezcla de 1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo y 1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo como un

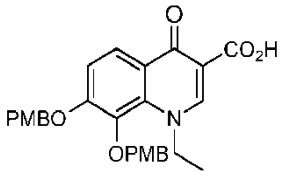
sólido de color amarillo (proporción 1:1,5, 10 g, 36,1 mmol, 92% de rendimiento). La mezcla bruta se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 278,1 (éster etílico); 264,1 (éster metílico).

Ejemplo 44e: 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo, 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo y 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



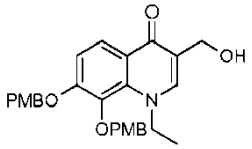
A una disolución de la mezcla del ejemplo 44d (28 g, 106 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (200 ml) se le añadió K_2CO_3 (73,5 g, 532 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (43,3 ml, 319 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado y que el producto era una mezcla de ésteres metílico, etílico y de PMB. Se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para producir una mezcla de 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de metilo, 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo y 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (proporción 1:2:1,5, 45 g, 73,8 mmol, 69,4% de rendimiento) como un sólido de color marrón. La mezcla bruta se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 504,3 (éster metílico); 518,3 (éster etílico); 610,4 (éster de PMB).

Ejemplo 44f: Ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



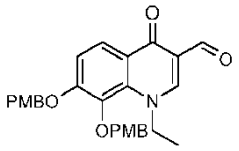
A una suspensión de la mezcla del ejemplo 44e (45 g, 73,8 mmol) en un disolvente mixto de metanol (250 ml) y agua (125 ml) se le añadió KOH (12,42 g, 221 mmol) de modo discontinuo. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, y después se diluyó con agua y se ajustó a pH 1 empleando HCl 6 N (acuoso). Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (35 g, 71,5 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 490,3

Ejemplo 44g: 1-etil-3-(hidroximetil)-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona



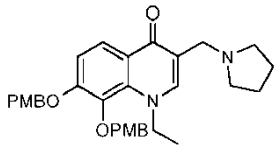
A una suspensión de ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (22 g, 44,9 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (300 ml) se le añadió TEA (6,89 ml, 49,4 mmol) y cloroformiato de isobutilo (6,49 ml, 49,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla después se enfrió hasta -78 °C y se añadió una disolución de DIBAL-H (90 ml, 135 mmol) en tolueno (1,5 M). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La reacción se extinguió con NH_4Cl saturado (acuoso), y después se calentó hasta la temperatura ambiente, se concentró y se diluyó con NH_4Cl saturado y se extrajo con diclorometano dos veces. La fase orgánica se filtró a través de Celite para eliminar el precipitado gomoso, y después se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para producir 1-etil-3-(hidroximetil)-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (20 g, 23,55 mmol, 52,4% de rendimiento) como un sólido de color amarillo, que se empleó en la siguiente etapa de oxidación sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 476,3

Ejemplo 44h: 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído



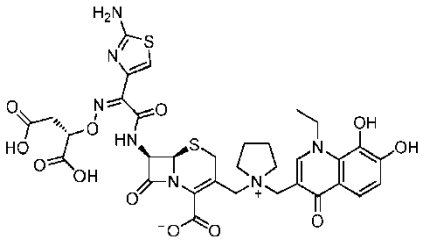
A una disolución de color amarillo de 1-etil-3-(hidroximetil)-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)quinolin-4(1H)-ona (16 g, 33,6 mmol) en diclorometano (DCM) (200 ml) se le añadió dióxido de manganeso (29,3 g, 336 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6,5 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con DCM, y el filtrado se concentró para producir 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (10 g, 21,12 mmol, 62,8% de rendimiento) como un sólido de color marrón, que se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 474,3

Ejemplo 44i: 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



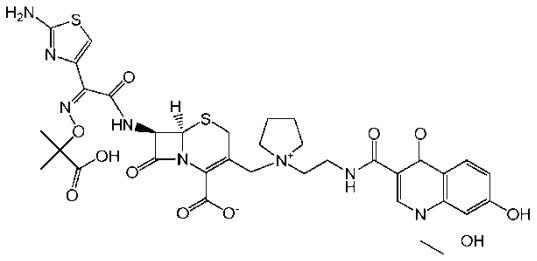
A una disolución de 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carbaldehído (10 g, 21,12 mmol) en diclorometano (DCM) (150 ml) se le añadió pirrolidina (2,61 ml, 31,7 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (8,95 g, 42,2 mmol) y AcOH (0,060 ml, 1,056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se extrajo con DCM y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), empleando una columna 120g Gold y eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%). El producto se purificó aún más mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase inversa (Combinflash RF), empleando una columna 150g Golden y eluyendo con acetonitrilo/agua (al 0%-60%) para producir 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (4,6 g, 8,70 mmol, 41,2% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 529,4

Ejemplo 44j: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

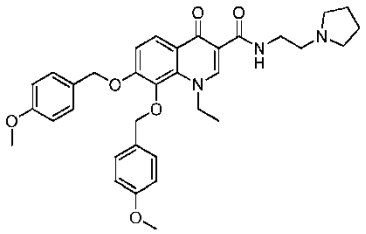


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y 17, utilizando 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 44i) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. LCMS: (M+H)+: 786,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,32 (s, 3H), 1,91-2,10 (m, 4H), 2,59 (s, 2H), 3,22-3,50 (m, 6H), 3,80-3,89 (m, 1H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,35-4,44 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 2H), 4,84 (dd, J = 8,21, 4,93 Hz, 1H), 5,22-5,32 (m, 1H), 5,69-5,77 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,09 (d, J = 9,09 Hz, 1H), 7,66-7,75 (m, 1H), 8,08-8,16 (m, 1H)

Ejemplo 45: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

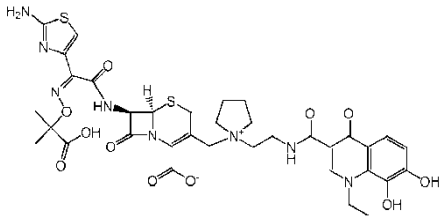


Ejemplo 45a: 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



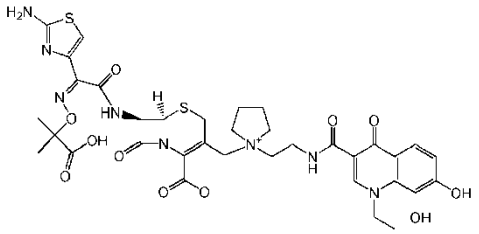
A una disolución de ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 44f) (7 g, 14,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) se le añadió HATU (8,16 g, 21,45 mmol) y DIPEA (7,49 ml, 42,9 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (2,70 ml, 21,45 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-30%) para producir 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (6,6 g, 11,27 mmol, 79% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 586,5

Ejemplo 45b: (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



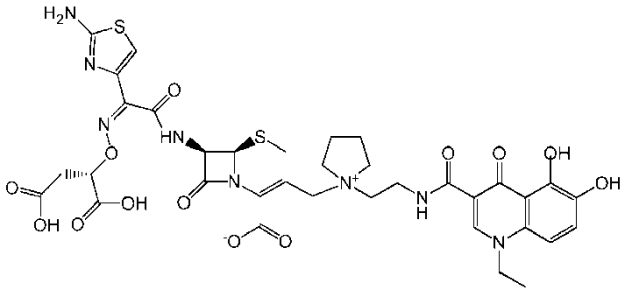
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 19b-19c, utilizando 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 45a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 19b. LCMS: (M+H)+: 813,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,52 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 1,57-1,66 (m, 6H), 2,13-2,32 (m, 4H), 3,47-3,74 (m, 8H), 3,84-4,21 (m, 4H), 4,78-4,87 (m, 2H), 5,27-5,33 (m, 1H), 5,88-5,96 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 7,05-7,13 (m, 1H), 7,86-7,93 (m, 1H), 8,63-8,70 (m, 1H)

Ejemplo 46: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

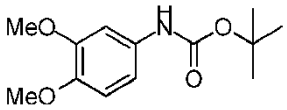


Se suspendió el (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (ejemplo 45b) (0,163 g, 91% puro, 0,182 mmol) en agua pura (calidad HPLC, 15 ml) con la ayuda de sonicación, y se enfrió hasta 0 °C. Con una agitación vigorosa se añadió NaOH acuoso (1 N, 0,182 ml) lentamente a la suspensión desde una pipeta Eppendorf. Después de la adición, se añadió un pequeño trozo de hielo seco para extinguir cualquier exceso de NaOH. La disolución de color amarillo pálido después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,164 g, 0,175 mmol, 96,15% de rendimiento) como un sólido de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 813,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,21-1,42 (m, 9H), 2,00-2,17 (m, 4H), 3,32-3,60 (m, 8H), 3,64-3,89 (m, 3H), 3,98-4,09 (m, 1H), 4,52 (d, J = 7,07 Hz, 2H), 5,22-5,29 (m, 1H), 5,71-5,80 (m, 1H), 6,78-6,83 (m, 1H), 6,89-6,97 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 8,25-8,31 (m, 1H)

Ejemplo 47: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

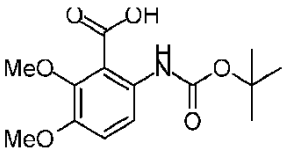


Ejemplo 47a: (3,4-dimetoxifenil)carbamato de terc-butilo



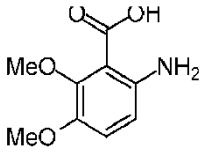
A una disolución de 3,4-dimetoxianilina (14 g, 91 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF) (385 ml) se le añadió Boc_2O (101 mmol) en una porción. La disolución resultante se sometió a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, el disolvente se evaporó y el residuo sólido se suspendió en hexano (500 ml), y la mezcla se calentó a reflujo. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el sólido blanco se recogió mediante filtración para producir (3,4-dimetoxifenil)carbamato de terc-butilo (21 g, 81 mmol, 89% de rendimiento). LCMS: (M+H)+: 254,0

Ejemplo 47b: Ácido 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,3-dimetoxibenzoico



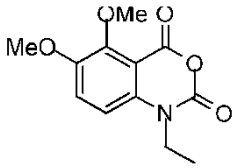
Se añadió lentamente N-butil-litio (232 ml, 464 mmol) a una disolución de (3,4-dimetoxifenil)carbamato de terc-butilo (50 g, 193 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (500 ml) bajo una atmósfera de N_2 a - 20 °C. Después de agitar durante 2 h de -10 °C a -20 °C, la mezcla se enfrió hasta - 78 °C y se diluyó con tetrahidrofurano (THF) (500 ml), seguido de la adición de dióxido de carbono sólido. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y después se repartió entre agua y Et_2O. La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N hasta un pH de 1-2 y se extrajo con Et_2O. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante recristalización en i-Pr_2O para producir ácido 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,3-dimetoxibenzoico (27,9 g, 94 mmol, 48,5% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)+: 319,9

Ejemplo 47c: Clorhidrato del ácido 6-amino-2,3-dimetoxibenzoico



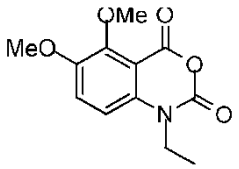
Se trató el ácido 6-((terc-butoxicarbonil)amino)-2,3-dimetoxibenzoico (39 g, 131 mmol) con HCl en dioxano (4 N, 300 ml, 1200 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter etílico y se secó para producir clorhidrato del ácido 6-amino-2,3-dimetoxibenzoico (28,5 g, 120 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color blanco. LCMS: (M+H)+: 198,2

Ejemplo 47d: 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona



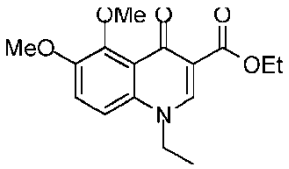
Se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (24,89 g, 84 mmol) a una disolución de clorhidrato del ácido 6-amino-2,3-dimetoxibenzoico (28 g, 120 mmol) en agua (1,1 l). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se filtró, el sólido se recogió y se secó para producir 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (24 g, 105 mmol, 88% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 223,9

Ejemplo 47e: 1-etil-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona



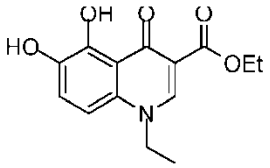
A una suspensión agitada de hidruro de sodio (4,64 g, 116 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml) en un baño de hielo bajo una atmósfera de N_2 se le añadió 5,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (22 g, 97 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (350 ml). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente se añadió gota a gota yodoetano (15,61 ml, 193 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (50 ml), y se dejó la mezcla resultante en agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío hasta un tercio del volumen original y después se vertió en agua helada (600 ml). El precipitado se recogió mediante filtración y se recristalizó en THF para producir 1-etil-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (15 g, 54,3 mmol, 56,2% de rendimiento) como un sedimento de color marrón claro. LCMS: (M+H)+: 252,0

Ejemplo 47f: 1-etil-5,6-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



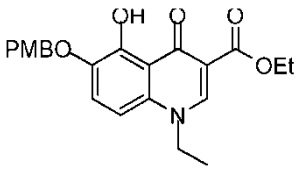
Bajo una atmósfera de N_2 se añadió 1-etil-5,6-dimetoxi-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (12 g, 43,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (250 ml) a una disolución de la sal de sodio del (Z)-3-etoxi-3-oxoprop-1-en-1-olato (18,01 g, 130 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (150 ml) con agitación. La disolución resultante se agitó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo de color naranja se suspendió en agua. La disolución acuosa se lavó con éter etílico (3 x), se acidificó hasta pH 2 con HCl 6 N y se extrajo con DCM (4 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice en fase normal (CombiFlash), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-15%) para producir 1-etil-5,6-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (4,5 g, 14,74 mmol, 33,9% de rendimiento) como un aceite de color marrón que se transformó en un sólido marrón durante la noche. LCMS: (M+H)+: 306,4

Ejemplo 47g: 1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



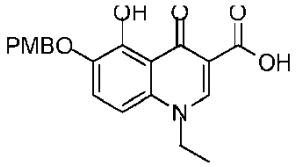
A una disolución marrón de 1-etil-5,6-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (6 g, 19,65 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se le añadió BBr_3 (6,13 ml, 64,8 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se vertió cuidadosamente en EtOH (50 ml) a -40 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con DCM y MeOH. El filtrado se concentró un poco, los precipitados se recogieron y se lavaron con DCM. Los sólidos se reunieron para producir 1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (5 g, 9,02 mmol, 45,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo que también contenía una pequeña cantidad de ácido 1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. Esta mezcla se empleó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: (M+H)+: 278,4 (éster); 250,3 (ácido).

Ejemplo 47h: 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



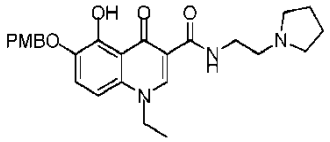
A una suspensión de 1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (5 g, 18,03 mmol) y carbonato de potasio (8,72 g, 63,1 mmol) en acetona (120 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 4-metoxibencilo (7,37 ml, 54,1 mmol) y KI (0,599 g, 3,61 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se repartió entre DCM y agua, y la capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna de sílice automática en fase normal (Combiflash RF), eluyendo con EtOAc/hexanos (al 0-100%) para producir 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,77 mmol, 20,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro que contenía una pequeña cantidad de PMB-éster. LCMS: (M+H)+: 398,3

Ejemplo 47i: Ácido 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



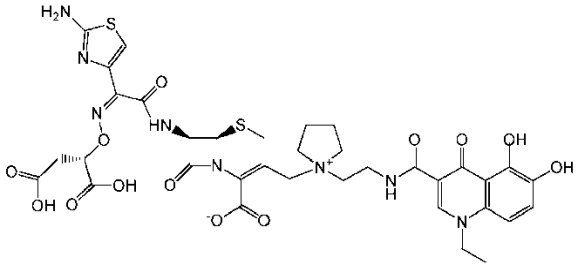
A una suspensión de 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (1,5 g, 3,77 mmol) en una mezcla de metanol (60,0 ml) y agua (20 ml) se le añadió KOH (0,424 g, 7,55 mmol) de forma discontinua. La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. Se añadió agua y la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 2 empleando HCl (acuoso) 6 N. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (1,35 g, 3,65 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color amarillo claro. LCMS: (M+H)+: 370,2

Ejemplo 47j: 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



A una disolución de ácido 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (1,4 g, 3,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (30 ml) se le añadió HATU (1,729 g, 4,55 mmol) y DIPEA (1,655 ml, 9,48 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió 2-(pirrolidin-1-il)etanamina (0,656 ml, 4,17 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua, $NaHCO_3$ saturado (acuoso) y salmuera. La capa orgánica se separó y se concentró, el residuo se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice en fase normal (CombiFlash), eluyendo con MeOH/DCM (al 0-20%) para producir 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (1 g, 2,148 mmol, 56,7% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: (M+H)+: 466,3

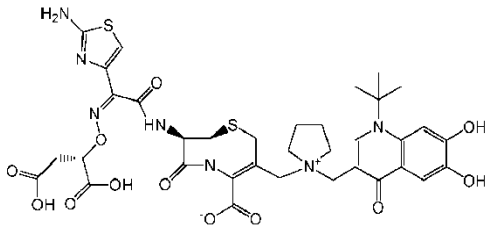
Ejemplo 47k: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



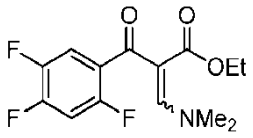
Se preparó el (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato como un sólido ligeramente marrón según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l, utilizando 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 44j) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. Este producto (0,19 g, 0,225 mmol) se suspendió en agua pura (calidad HPLC, 20 ml) con la ayuda de sonicación, y se enfrió hasta 0 °C. Con una agitación vigorosa se añadió NaOH acuoso (0,2 N, 2,15 ml, 0,43 mmol) lentamente a la suspensión desde una pipeta Eppendorf. Después de la adición, se añadió un pequeño trozo de hielo seco para extinguir cualquier exceso de NaOH. La mezcla después se congeló y se liofilizó para producir la sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato (0,19 g, 0,192 mmol) como un sólido ligeramente marrón. LCMS: (M+H)+: 843,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,29 (t, J = 7,20 Hz, 3H), 2,05-2,22 (m, 4H), 2,56-2,64 (m, 2H), 3,41-3,61 (m, 6H), 3,63-4,09 (m,

6H), 4,83-4,90 (m, 1H), 5,23-5,29 (m, 1H), 5,71-5,78 (m, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,03-7,12 (m, 1H), 8,24-8,32 (m, 1H)

Ejemplo 48: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

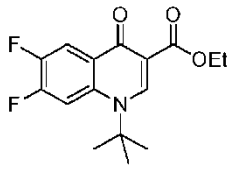


Ejemplo 48a: 3-(dimetilamino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)acrilato de etilo



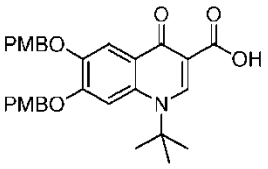
A una disolución de trietilamina (107 ml, 771 mmol) y 3-(dimetilamino)acrilato de etilo (55,2 ml, 386 mmol) en tolueno (250 ml) se le añadió gota a gota una disolución en tolueno de cloruro de 2,4,5-trifluorobenzoílo (50 g, 257 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. Una LCMS demostró que la reacción se había completado. Después de enfriar, la mezcla de reacción se lavó con agua y se extrajo con AE. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir 3-(dimetilamino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)acrilato de etilo (65 g, 216 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite de color marrón. LCMS: (M+H)+: 302,1

Ejemplo 48b: 1-(terc-butil)-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



A una disolución de 3-(dimetilamino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)acrilato de etilo (64 g, 212 mmol) en un disolvente mixto de etanol (150 ml)/éter dietílico (300 ml) se le añadió terc-butilamina (44,6 ml, 425 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo oleoso resultante se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (250 ml) y se añadió carbonato de potasio (88 g, 637 mmol). Una LCMS demostró que la reacción se había completado después de ser agitada a 100 °C durante 2 h. Se añadió agua fría a la mezcla, y los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir 1-(terc-butil)-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (60 g, 194 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 310,1

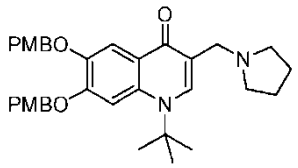
Ejemplo 48c: Ácido 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



Una mezcla de 1-(terc-butil)-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (50 g, 162 mmol), KOH (136 g, 2425 mmol) y alcohol 4-metoxibencílico (201 ml, 1617 mmol) se calentó a 80 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 8 h. Una LCMS demostró que la reacción se había completado. La disolución se ajustó hasta pH 2, se extrajo con AE y se lavó con agua. La fase orgánica se concentró al vacío y el producto bruto se trituró en Et_2O para producir el

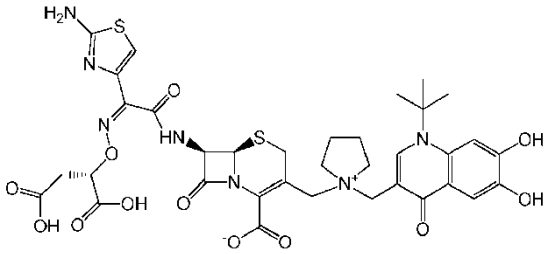
ácido 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (61 g, 118 mmol, 72,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: (M+H)+: 518,3

Ejemplo 48d: 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



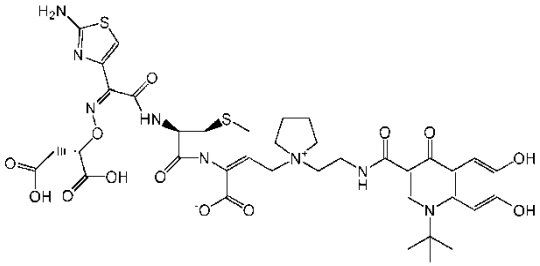
Este compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 44g-44i, utilizando ácido 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 48c) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en la etapa 44g. LCMS: (M+H)+: 557,4

Ejemplo 48e: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

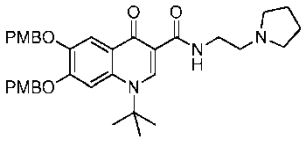


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y 17, utilizando 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 48d) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. LCMS: (M+H)+: 814,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,69-1,78 (m, 9H), 1,95-2,11 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 3,22-3,47 (m, 6H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,30-4,45 (m, 2H), 4,84-4,91 (m, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 5,71 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,22

Ejemplo 49: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



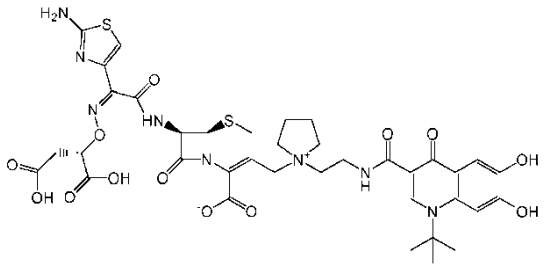
Ejemplo 49a: 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 45a, utilizando ácido 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 48c) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-

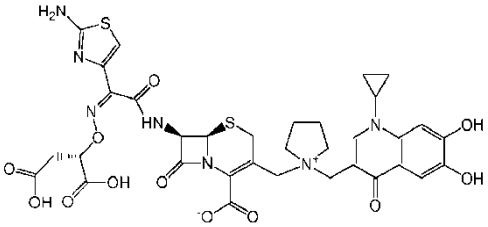
metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. LCMS: (M+H)+: 614,5

Ejemplo 49b: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

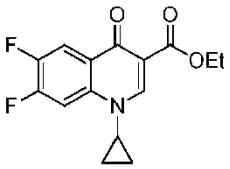


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y el ejemplo 17, utilizando 1-(terc-butil)-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 49a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 16k. LCMS: (M+H)+: 871,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,68 (s, 9H), 2,03-2,21 (m, 4H), 2,58-2,67 (m, 2H), 3,34-3,60 (m, 7H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,78-3,90 (m, 2H), 4,06 (d, J = 14,15 Hz, 1H), 4,78-4,87 (m, 1H), 5,23 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 8,67-8,74 (m, 1H)

Ejemplo 50: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

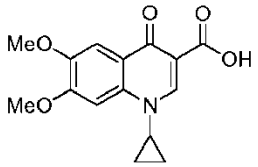


Ejemplo 50a: 1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo



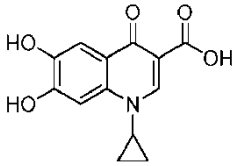
Una disolución de 3-(dimetilamino)-2-(2,4,5-trifluorobenzoil)acrilato de etilo (ejemplo 48a) (75 g, 249 mmol) en una mezcla de etanol (100 ml)/éter dietílico (200 ml) se añadió a ciclopropanamina (34,5 ml, 498 mmol). Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, una LCMS demostró la completa desaparición del material de partida. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida, el residuo oleoso se disolvió en N,N-dimetilformamida (DMF) (250 ml) y después se añadió carbonato de potasio (103 g, 747 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 ºC durante 2 h, y una LCMS demostró que la reacción se había completado. Se añadió agua fría a la mezcla. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir 1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (71 g, 242 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS M+H+: 294,1

Ejemplo 50b: Ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



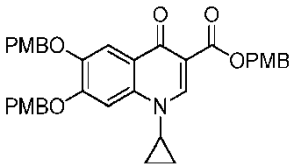
Una mezcla de 1-ciclopropil-6,7-difluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (29 g, 99 mmol), KOH (83 g, 1483 mmol) y MeOH (400 ml, 9887 mmol) se calentó a 130 °C bajo una atmósfera de N_2 durante 48 h. Una LCMS demostró que la reacción se había completado. La disolución se ajustó a pH 2, se concentró al vacío y se lavó con agua para producir ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (20 g, 69,1 mmol, 69,9% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: [M+H]+: 290,1

Ejemplo 50c: Ácido 1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



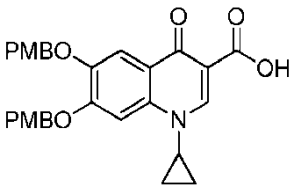
A una disolución del ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (10 g, 34,6 mmol) en diclorometano (DCM) (150 ml) se le añadió BBr_3 (16,34 ml, 173 mmol) a -78 °C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con MeOH y se concentró. Este procedimiento se repitió varias veces para producir ácido 1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (8,2 g, 31,4 mmol, 91% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. El producto bruto se empleó en la siguiente etapa sin más purificación. LCMS: [M+H]+ : 262,1

Ejemplo 50d: 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



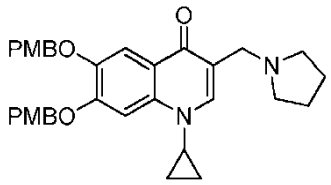
A una disolución del ácido 1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (8,2 g, 31,4 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (150 ml) se le añadió carbonato de potasio (21,69 g, 157 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (17,04 ml, 126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los precipitados de color amarillo se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para producir 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (14 g, 22,52 mmol, 71,7% de rendimiento) como un sólido amarillo que contenía ácido 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 50e). La mezcla bruta se empleó en la siguiente etapa sin más purificación.

Ejemplo 50e: Ácido 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



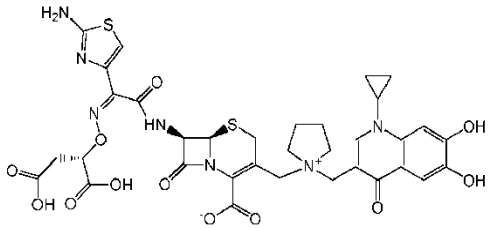
A una suspensión de 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (14 g, 22,52 mmol) en una mezcla de metanol (100 ml) y agua (50,0 ml) se le añadió KOH (2,53 g, 45,0 mmol) de forma discontinua. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 2 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, y después se diluyó con agua y se ajustó a pH 1 empleando HCl 2 N (acuoso). Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (11 g, 21,93 mmol, 97% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: [M+H]+: 502,3

Ejemplo 50f: 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



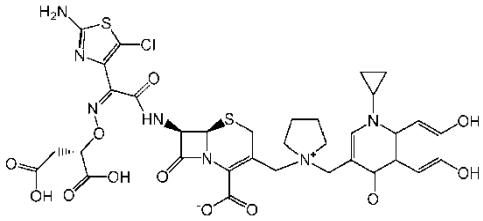
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en los ejemplos 44g-44i, utilizando ácido 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 50e) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en la etapa 44g. LCMS: (M+H)+: 541,4

Ejemplo 50g: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 16k-16l y 17, utilizando 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 50f) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 16k. LCMS: (M+H)+: 798,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,93-1,06 (m, 2H), 1,15-1,29 (m, 2H), 1,93-2,10 (m, 4H), 2,65-2,76 (m, 2H), 3,23-3,57 (m, 6H), 3,83-3,95 (m, 1H), 3,96-4,08 (m, 1H), 4,24-4,43 (m, 2H), 4,62-4,67 (m, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 5,69-5,77 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 8,17-8,24 (m, 1H)

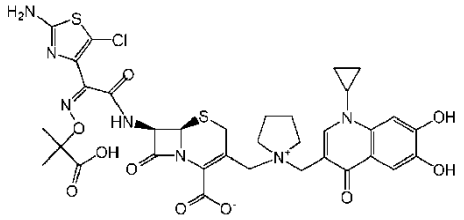
Ejemplo 51: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 21l-21m, utilizando 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 50f) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 21l. LCMS: (M+H)+: 832,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,89-1,04 (m, 2H), 1,11-1,25 (m, 2H), 1,88-2,09 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 3,25-3,50 (m, 6H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,20-4,39 (m, 2H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,82-4,92 (m, 1H), 5,21-5,30 (m,

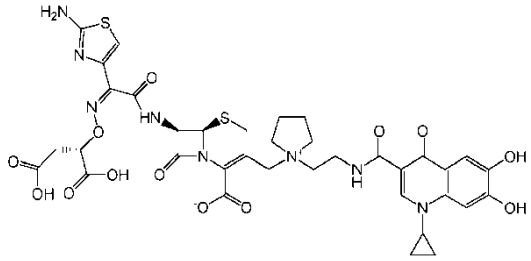
1H), 5,66-5,75 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 8,07-8,16 (m, 1H)

Ejemplo 52: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

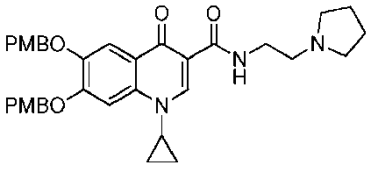


El compuesto se preparó según la secuencia en dos etapas de los ejemplos 22f-22g, utilizando 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 50f) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en el ejemplo 22f. LCMS: (M+H)+: 801,9. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,90-1,03 (m, 2H), 1,13-1,26 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,57 Hz, 6H), 1,88-2,09 (m, 4H), 3,21-3,52 (m, 6H), 3,85-4,04 (m, 2H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,62-4,68 (m, 1H), 5,24-5,34 (m, 1H), 5,77 (d, J = 5,05 Hz, 1H), 7,35 (s, 2H), 8,12 (s, 1H)

Ejemplo 53: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



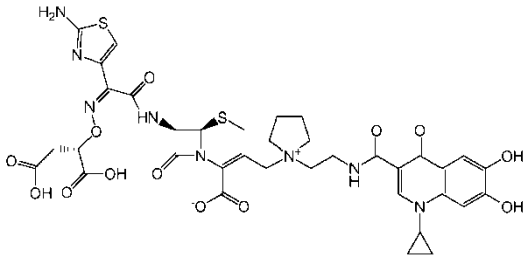
Ejemplo 53a: 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-



carboxamida

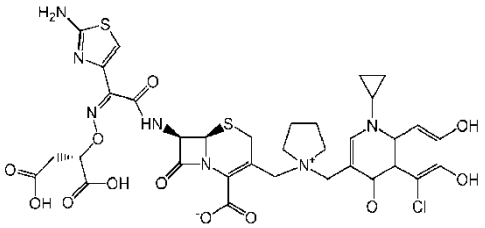
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 45a, utilizando ácido 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 50e) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. LCMS: (M+H)+: 598,4

Ejemplo 53b: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

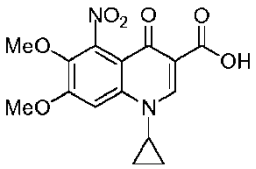


El compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplos 47k, utilizando 1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 53a) en lugar de 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 855,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,95 (d, J = 3,03 Hz, 2H), 1,14-1,26 (m, 2H), 2,13 (d, J = 3,03 Hz, 4H), 2,55-2,66 (m, 2H), 3,30-3,61 (m, 8H), 3,63-3,76 (m, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 4,03-4,14 (m, 1H), 4,82-4,89 (m, 1H), 5,23-5,29 (m, 1H), 5,75 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 2H), 8,27-8,33 (m, 1H)

Ejemplo 54: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

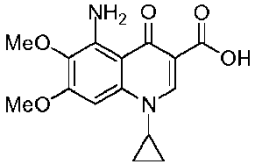


Ejemplo 54a: Ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



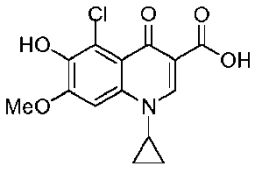
Se disolvió el ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 50b) (20 g, 69,1 mmol) en ácido sulfúrico (44,2 ml, 830 mmol) con agitación. La disolución oscura espesa se enfrió hasta 0 °C y se añadió nitrato de potasio (10,48 g, 104 mmol) en pequeñas porciones, mientras la temperatura se mantenía por debajo de 10 °C con un baño de agua helada. Después de la adición, la mezcla se mantuvo por debajo de 10 °C durante 1 h, y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Una LCMS demostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua helada (300 ml). Un sólido amarilló precipitó y fue recogido mediante filtración, se lavó con agua y etanol, y se secó al vacío para producir ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (14 g, 41,9 mmol, 60,6% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: [M+H]+: 335,1

Ejemplo 54b: Ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



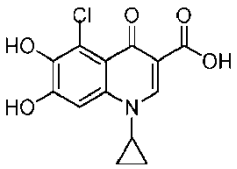
Bajo una atmósfera de N_2, se trató el ácido 1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-5-nitro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (10 g, 29,9 mmol) con sulfuro de sodio nonahidrato (71,9 g, 299 mmol) en una mezcla de etanol (100 ml) y agua (100 ml) durante 2 h a 100 °C. Una LCMS demostró que la reacción se había completado. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua fría y la disolución se ajustó a pH 2. El precipitado amarillo se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (8,9 g, 29,2 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]+ : 305,1

Ejemplo 54c: Ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



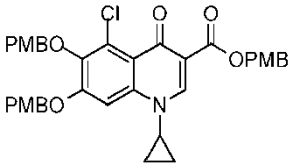
A una suspensión de color marrón pálido del ácido 5-amino-1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (9 g, 29,6 mmol) en HCl concentrado (60 ml) agitada a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución fría de nitrito de sodio (2,143 g, 31,1 mmol) en agua (20,00 ml). La agitación continuó a 0 °C durante 1 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió HCl (80 ml, 2633 mmol) y la mezcla se calentó a 95 °C durante 6 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se vertió en agua. Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (7,4 g, 23,89 mmol, 81% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: [M+H]+: 310,1

Ejemplo 54d: Ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



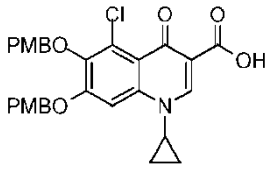
A una disolución del ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6-hidroxi-7-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (8,5 g, 27,4 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml) se le añadió BBr_3 (6,49 ml, 68,6 mmol) a -78 °C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con MeOH y se concentró hasta la sequedad. Este procedimiento se repitió varias veces para producir ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (7,8 g, 26,4 mmol, 96% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]+: 296,1

Ejemplo 54e: 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo



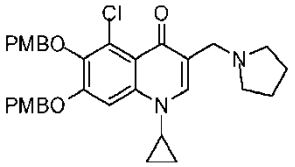
A una disolución del ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dimetoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (11 g, 37,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (120 ml) se le añadió carbonato de potasio (25,7 g, 186 mmol), seguido de 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (20,20 ml, 149 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 ºC durante 5 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. Se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Los precipitados amarillos se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua para producir 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (20 g, 30,5 mmol, 82% de rendimiento) como un sólido de color amarillo. LCMS: [M+H]+: 656,5

Ejemplo 54f: Ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico



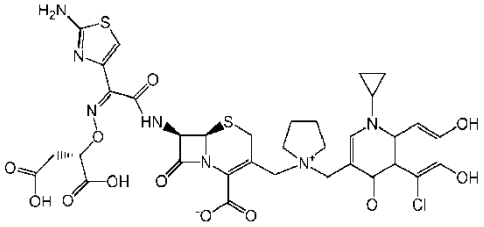
A una suspensión de 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxilato de 4-metoxibencilo (18 g, 27,4 mmol) en una mezcla de metanol (120 ml) y agua (60,0 ml) se le añadió hidróxido de potasio (3,08 g, 54,9 mmol) de forma discontinua. La mezcla resultante se agitó a 90 ºC durante 3 h. Una LCMS indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, y después se diluyó con agua y se ajustó a pH 1 empleando HCl 2 N (acuoso). Los precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron para producir el ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (12,6 g, 23,51 mmol, 86% de rendimiento) como un sólido de color amarillo pálido. LCMS: [M+H]+: 536,3

Ejemplo 54g: 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



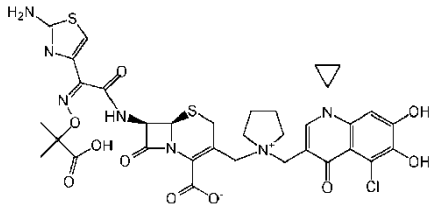
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en los ejemplos 44g-44i, utilizando ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 54f) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico en la etapa 44g. LCMS: (M+H)+: 575,2

Ejemplo 54h: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato



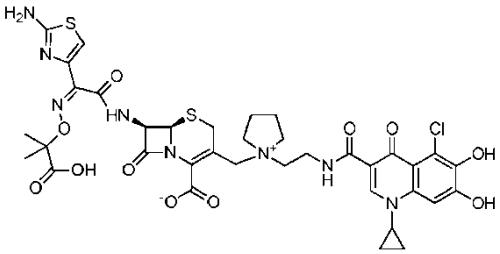
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 47k, utilizando 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 54g) en lugar de 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 832,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,87-1,03 (m, 2H), 1,13-1,26 (m,2H), 1,98-2,11 (m, 4H), 2,57-2,69 (m, 2H), 3,27-3,53 (m, 6H), 3,83-3,94 (m, 1H), 3,96-4,09 (m, 1H), 4,16-4,34 (m, 2H), 4,73-4,77 (m, 1H), 4,85-4,92 (m, 1H), 5,26-5,35 (m, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,29-7,38 (m, 1H), 8,05-8,14 (m, 1H)

Ejemplo 55: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

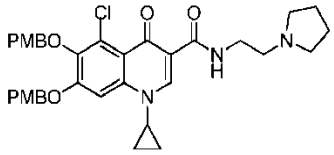


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 19b-19c y el ejemplo 20, utilizando 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 54g) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 19b. LCMS: (M+H)+: 802,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,87-1,03 (m, 2H), 1,09-1,24 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,82 Hz, 6H), 1,93-2,12 (m, 4H), 3,37 (sa, 6H), 3,90 (sa, 2H), 4,14-4,36 (m, 2H), 5,27-5,39 (m, 1H), 5,73-5,81 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H), 8,02-8,13 (m, 1H)

Ejemplo 56: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

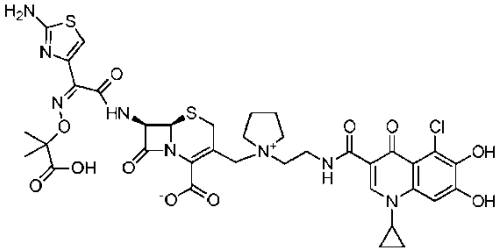


Ejemplo 56a: 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



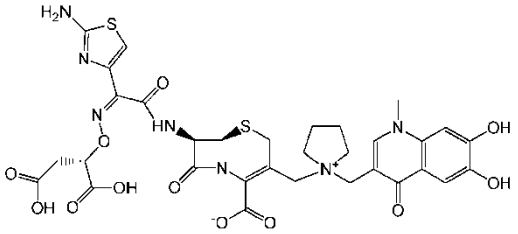
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 45a, utilizando ácido 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 54f) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. LCMS: (M+H)+: 632,5

Ejemplo 56b: Sal de sodio del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

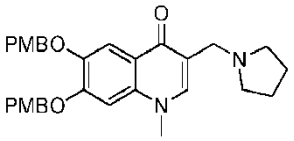


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 19b-19c y 20, utilizando 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 56a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona en la etapa 19b. LCMS: (M+H)+: 859,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 0,92-1,07 (m, 2H), 1,16-1,28 (m, 2H), 1,34 (s, 6H), 2,04-2,20 (m, 4H), 3,37-3,62 (m, 8H), 3,68-3,81 (m, 1H), 3,82-3,95 (m, 2H), 4,00-4,12 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 5,24-5,31 (m, 1H), 5,73-5,80 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 1H), 8,43-8,52 (m, 1H)

Ejemplo 57: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

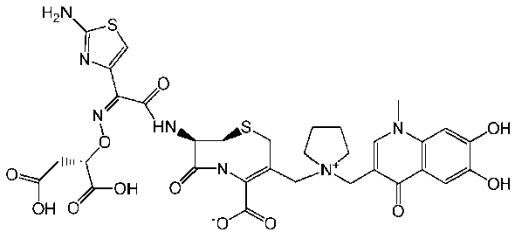


Ejemplo 57a: 6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



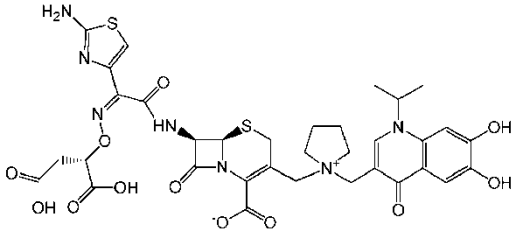
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en los ejemplos 50a-50f, utilizando metanamina en lugar de ciclopropanamina en el ejemplo 50a. LCMS: (M+H)+: 515,3

Ejemplo 57b: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

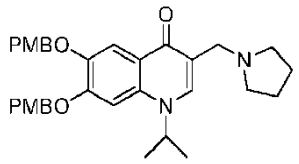


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 47k, utilizando 6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 57a) en lugar de 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 772,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,85-2,08 (m, 4H), 2,52-2,61 (m, 2H), 3,23-3,45 (m, 6H), 3,75 (s, 3H), 3,80-3,91 (m, 1H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,21-4,31 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,22-5,28 (m, 1H), 5,68-5,75 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,99-8,06 (m, 1H)

Ejemplo 58: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

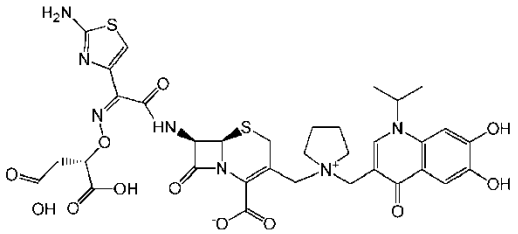


Ejemplo 58a: 1-isopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



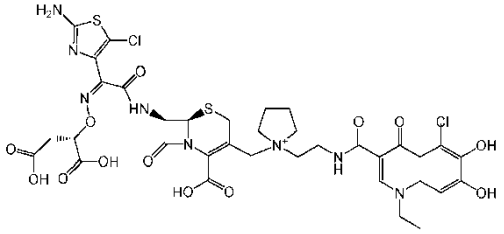
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en los ejemplos 50a-50f, utilizando propan-2-amina en lugar de ciclopropanamina en el ejemplo 50a. LCMS: (M+H)+: 543,2

Ejemplo 58b: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

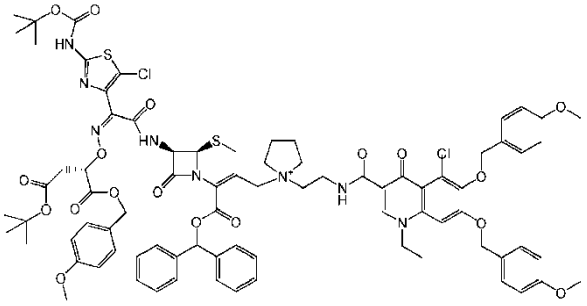


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 47k, utilizando 1-isopropil- 6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1--ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 58a) en lugar de 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 800,1. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,39-1,49 (m, 6H), 1,92-2,10 (m, 4H), 2,54-2,62 (m, 2H), 3,20-3,48 (m, 6H), 3,84-3,93 (m, 1H), 3,95-4,06 (m, 1H), 4,29-4,42 (m, 2H), 4,84 (ninguno, 2H), 5,23-5,30 (m, 1H), 5,69-5,76 (m, 1H), 6,85-6,91 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 1H), 8,09-8,15 (m, 1H)

Ejemplo 59: Sal del ácido trifluoroacético de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

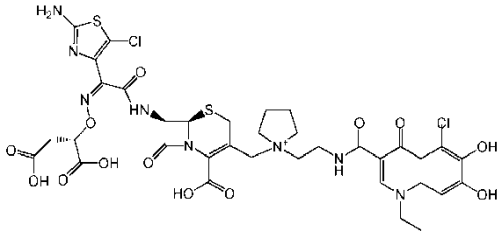


Ejemplo 59a: 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io



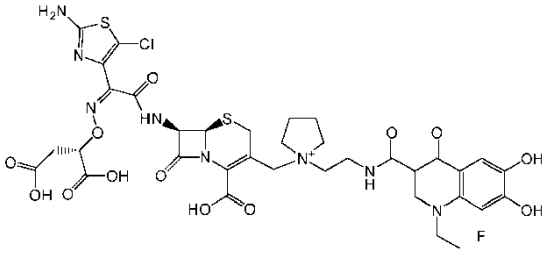
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en el ejemplo 21l, utilizando 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 27a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona. LCMS: (M+H)+: 1595,5

Ejemplo 59b: Sal del ácido trifluoroacético de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

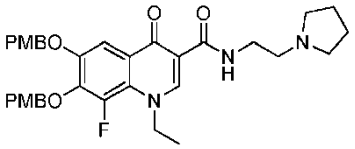


A una disolución de 1-(((6R,7R)-2-((benzhidriloxi)carbonil)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-clorotiazol-4-il)acetamido)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (0,172 g, 0,108 mmol) en diclorometano (DCM) (3 ml) bajo una atmósfera de N_2 a 0 °C se le añadió anisol (0,118 ml, 1,078 mmol), seguido de TFA (0,5 ml, 6,49 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Una LCMS indicó que se había completado la desprotección. Después se añadió éter diisopropílico (6 ml) y agua (1 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y los disolventes se decantaron del sólido. El sólido se trituró dos veces con éter diisopropílico (5 ml) y se secó a un vacío elevado para producir la sal del ácido trifluoroacético de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io (91 mg, 0,044 mmol, 41,1% de rendimiento) como un sólido de color ligeramente marrón. LCMS: (M+H)+: 913,0. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,46-1,55 (m, 3H), 2,19-2,34 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,41-4,47 (m, 14H), 4,98-5,02 (m, 1H), 5,28-5,33 (m, 1H), 5,85-5,93 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 8,68-8,75 (m, 1H)

Ejemplo 60: Sal del ácido trifluoroacético de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io

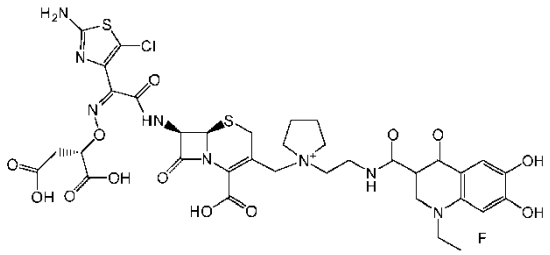


Ejemplo 60a: 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida



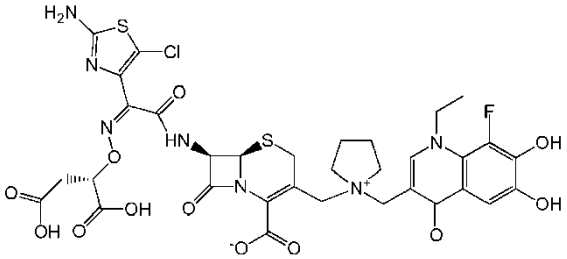
Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 45a, utilizando ácido 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (ejemplo 15i) en lugar del ácido 1-etil-7,8-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico. LCMS: (M+H)+: 604,5

Ejemplo 60b: Sal del ácido trifluoroacético de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io



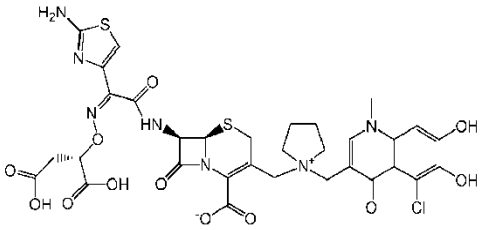
El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 59a-59b, utilizando 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (ejemplo 60a) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 895,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,32-1,43 (m, 3H), 2,04-2,30 (m, 4H), 2,70-2,89 (m, 2H), 3,31-3,77 (m, 8H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,28-4,36 (m, 2H), 4,41-4,49 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 2H), 5,00 (s, 1H), 5,35-5,42 (m, 1H), 5,51-5,58 (m, 1H), 6,81-6,89 (m, 1H), 7,25-7,34 (m, 1H), 8,33-8,40 (m, 1H)

Ejemplo 61: Sal del ácido trifluoroacético de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io

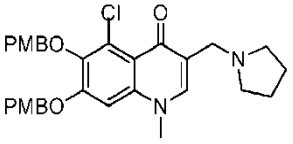


El compuesto se preparó según el procedimiento descrito en los ejemplos 59a-59b, utilizando 1-etil-8-fluoro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 151) en lugar de 5-cloro-1-etil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 838,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1,43 (t, J = 6,82 Hz, 3H), 2,10-2,31 (m, 4H), 2,95-3,04 (m, 2H), 3,47-3,73 (m, 6H), 4,26-4,67 (m, 6H), 5,12-5,20 (m, 1H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,86-5,94 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 1H), 8,17-8,20 (m, 1H)

Ejemplo 62: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

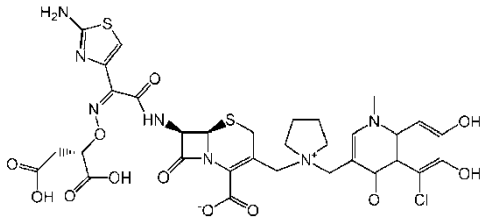


Ejemplo 62a: 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona



Este compuesto se preparó según los procedimientos para la preparación de 5-cloro-1-ciclopropil-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona, según se describe en los ejemplos 50a-50b y 54a-54g, utilizando metanamina en lugar de ciclopropanamina en el ejemplo 50a. LCMS: (M+H)+: 549,3

Ejemplo 62b: Sal de sodio 2 del (6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato

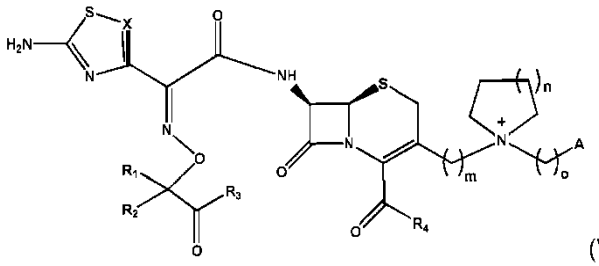


Este compuesto se preparó según los procedimientos descritos en el ejemplo 47k, utilizando 5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-metil-3-(pirrolidin-1-ilmetil)quinolin-4(1H)-ona (ejemplo 62a) en lugar de 1-etil-5-hidroxi-6-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-N-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida. LCMS: (M+H)+: 895,4. RMN de ^{1}H (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ ppm 1,88-2,07 (m, 4H), 2,50-2,66 (m, 2H), 3,18-3,49 (m, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,83-3,93 (m, 1H), 3,94-4,06 (m, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 5,24-5,32 (m, 1H), 5,72 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 6,63-6,74 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 1H), 7,88-7,98 (m, 1H)

Se entenderá que la invención no se limita a las realizaciones ilustradas anteriormente en la presente y el derecho se reserva a las realizaciones ilustradas y a todas las modificaciones que se encuentren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

en la que:

X es C-R^a;

R^1 y R^2 son, cada uno, hidrógeno, alquilo(C_{1-6}), o $(CH_2)p$-C(O)OR^b;

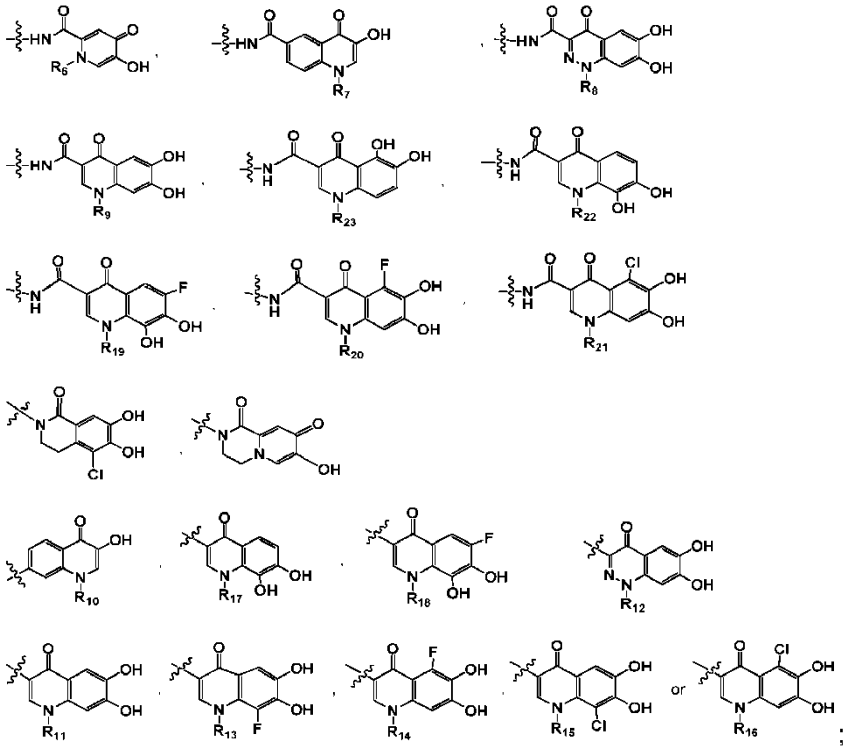
R^3 y R^4 son, cada uno, hidrógeno, OH u OR^c;

en la que:

R^a es hidrógeno o halógeno;

R^b o R^c son, cada uno, H, alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es



en la que:

R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11} or R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, o R_{23} es H, -alquilo (C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado.

cada A está opcionalmente sustituido además con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de -H, -OH, oxo (=O), -CN, -NO_2, -halógeno, -alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -haloalquilo C_{1-6} lineal o ramificado, -cicloalquilo C_{3-6} lineal o ramificado, -alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, -OC(O)OH, -OC(O)R^e, -C(O)OR^f, -O$(CH_2)_yOR^g$, -NR^hR^i, -SO_2R^j, -S$(CH_2)_qR^k$, -$NR^lC(O)R^m$, arilo o heteroarilo;

en la que:

cada R^e, R^f, R^g, R^h, R^i, R^j, R^k, R^l, o R^m, tal como se definieron anteriormente, se selecciona de H, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6};

cada arilo o heteroarilo, tal como se definió anteriormente, está opcionalmente sustituido con uno o más de los siguientes sustituyentes seleccionados de H, -OH, -CN, $-NO_2$, -halógeno, -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, -alcoxi C_{1-6}, $-OC(O)OH$, $-OC(O)R^n$, $-C(O)OR^o$, $-O(CH_2)_y-OR^p$, $-NR^qR^r$, $-SO_2R^s$, $-S(CH_2)_y-R^t$, $-NR^uC(O)R^v$;

en la que:

R^n, R^o, R^p, R^q, R^r, R^s, R^t, R^u, o R^v, cada uno tal como se definió anteriormente, se selecciona de -alquilo C_{1-6}, -haloalquilo C_{1-6}, o -alcoxi C_{1-6}; y

n, m, o, p, q o y son, cada uno, 0 o un número entero de 1 a 5; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- Un compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 1, **que se caracteriza porque**:

R^a es hidrógeno;

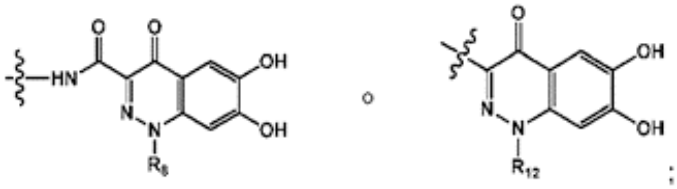
R^1 y R^2 son, cada uno, alquilo(C_{1-6});

R^3 y R^4 son, cada uno, OH u OR^c;

en la que:

R^c es H, -alquilo(C_{1-6}), un metal alcalino o una carga negativa;

A es



R^8 o R^{12} son H, -alquilo(C_{1-6}) o -cicloalquilo C_{3-6};

n es 1; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3.- Un compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 1, que es:

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-((((S)-4-(terc-butoxi)-1-((4-metoxibencil)oxi)-1,4-dioxobutan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-metoxibencil)oxi)carbonil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-6,7-bis((4-metoxibencil)oxi)-1-oxo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)etil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(7-hidroxi-1,8-dioxo-3,4-dihidro-1H-pirido[1,2-a]pirazin-2(8H)-il)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((E)-3-(2-aminotiazol-5-il)-3-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)-2-oxopropil)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)piperidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(3-hidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-8-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etan-1-ilio-1-il)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-2-ilio-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-

2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-fluoro-1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-6-fluoro-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-7,8-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-etil-5,6-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-(terc-butil)-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-

carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-3-((1-(2-(5-cloro-1-ciclopropil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((6,7-dihidroxi-1-isopropil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(5-cloro-1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

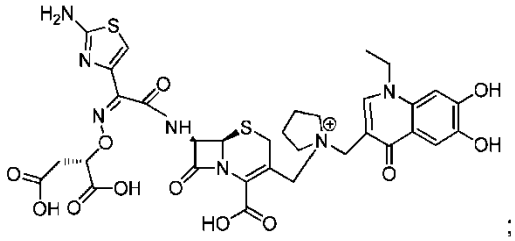
1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-(2-(1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io;

1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-amino-5-clorotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-8-fluoro-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io;

(6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((S)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-3-((1-((5-cloro-6,7-dihidroxi-1-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io-1-il)metil)-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-2-carboxilato; o

una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4.- Un compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 1, que es el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io:

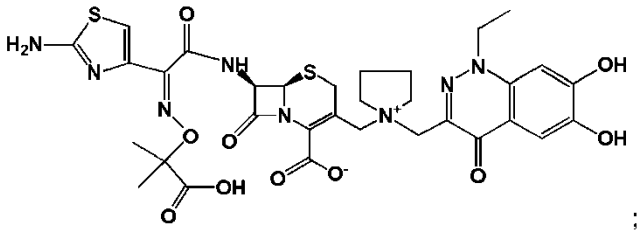


;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5.- Un compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 1, que es la sal de disodio de 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((R)-1,2-dicarboxietoxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-3-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io.

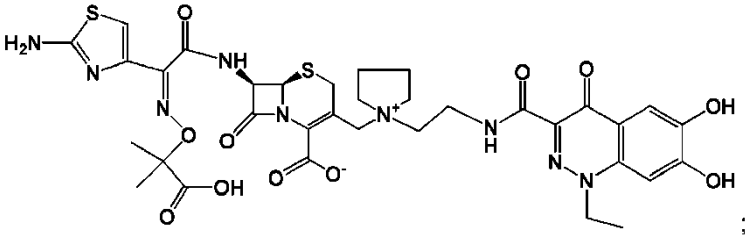
6.- Un compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 1, que es el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-il)metil)-1-((1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-il)metil)pirrolidin-1-io:



;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7.- Un compuesto de fórmula (VII) según la reivindicación 1, que es el 1-(((6R,7R)-7-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-carboxi-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]oct-2-en-il)metil)-1-(2-(1-etil-6,7-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidrocinnolin-3-carboxamido)etil)pirrolidin-1-io:



;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y al menos uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

9.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para tratar una infección bacteriana en un ser humano que lo necesite.

10.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para tratar una infección bacteriana por bacterias Gram-negativas seleccionadas de bacterias Gram-negativas de enterobacterias, bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio, bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa o bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos β-lactámicos.

11.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para tratar una infección bacteriana por:

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

bacterias Gram-negativas que colonizan el sistema respiratorio seleccionadas de *Haemophilus* o *Moraxella*;

bacterias Gram-negativas que no fermentan la glucosa seleccionadas de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas* distintas *de P. aeruginosa, Stenotrophomonas* o *Burkholderia, Acinetobacter*; y

bacterias Gram-negativas resistentes a fármacos beta-lactámicos seleccionadas de bacterias productoras de ESBL.

12.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para tratar una infección bacteriana que es una infección de las vías respiratorias, una infección del sistema urinario, una infección del sistema respiratorio, una infección por sepsis, nefritis, colecistitis, una infección de la cavidad oral, endocarditis, neumonía, mielitis de la membrana de la médula ósea, otitis media, enteritis, empiema, una infección de una herida o una infección oportunista.

13.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para inhibir la actividad de la UDP-3-O-(R-3-hidroxidecanoil)-N-acetilglucosamina desacetilasa (LpxC) mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un ser humano que lo necesite.

14.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para tratar una actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un ser

humano que lo necesite.

15.- Un compuesto de fórmula (VII) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o una composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso para tratar una actividad antimicrobiana contra bacterias Gram-positivas, en el que las bacterias Gram-positivas se seleccionan de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) o *Streptococcus pneumoniae* resistente a penicilina (PRSP).