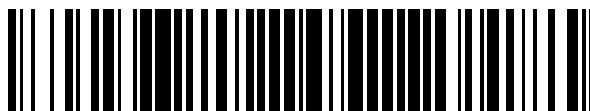


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 837**

51 Int. Cl.:

C07D 477/14 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 477/10 (2006.01)
C07D 477/16 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2011 PCT/US2011/040883**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.12.2011 WO11160020**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11796509 (5)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2590978**

54 Título: **Antibacterianos carbapenem con actividad gramo-negativa**

30 Prioridad:

18.06.2010 US 356398 P

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

09.02.2018

73 Titular/es:

**FOB SYNTHESIS, INC. (100.0%)
3400 Cobb International Boulevard
Kennesaw, GA 30152, US**

72 Inventor/es:

**CHOI, WOO-BAEG;
KIM, DEOG-IL;
GRUSZECKA-KOWALIK, EWA;
JOO, HYUNG-YEUL;
LIU, SHUANGPEI;
MAO, SHULI y
LI, YONGFENG**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 653 837 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

Antibacterianos carbapenem con actividad gramo-negativaCAMPO DE LA INVENCION

5 **[0001]** Esta solicitud proporciona nuevos compuestos de carbapenemo y sus sales, nuevos compuestos de carbapenemo para uso en métodos de tratamiento de infecciones bacterianas gram-negativas y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos.

FONDO

10 **[0002]** La explotación mundial de antibióticos para tratar enfermedades infecciosas ha crecido espectacularmente en los últimos cuarenta años. En 1954, se produjeron dos millones libras de antibióticos en los Estados Unidos. Hoy, la cifra supera los 50 millones de libras. De acuerdo con los Centros de Control de Enfermedades (CDC), los humanos consumen 235 millones de dosis de antibióticos al año.

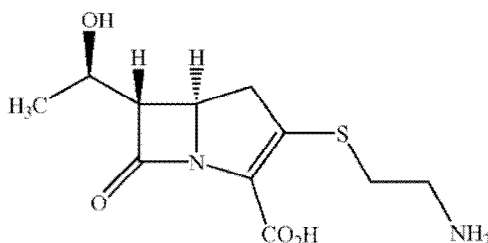
15 **[0003]** El uso indebido generalizado o el uso excesivo de antibióticos ha fomentado la propagación de la resistencia a los antibióticos y ha contribuido al desarrollo de un grave problema de salud pública. La resistencia a los antibióticos se produce cuando las bacterias que causan la infección no mueren a causa de los antibióticos que se toman para detener la infección. Las bacterias sobreviven y continúan multiplicándose, causando más daño. Por ejemplo, la bacteria *Staphylococcus aureus* es una causa importante de infecciones adquiridas en el hospital que, históricamente, respondieron satisfactoriamente al antibiótico vancomicina. Recientemente, sin embargo, se ha encontrado que muchas cepas de *S. aureus* son resistentes a la vancomicina. Además, las tasas de mortalidad por algunas enfermedades transmisibles como la tuberculosis han comenzado a aumentar nuevamente, en parte debido a los aumentos en la resistencia bacteriana a los antibióticos.

20 **[0004]** Los antibióticos se usan terapéuticamente para tratar infecciones bacterianas. Varios tipos de antibióticos, clasificados según su mecanismo de acción, se emplean actualmente. Los tipos conocidos de antibióticos incluyen, por ejemplo, inhibidores de la síntesis de la pared celular, inhibidores de la membrana celular, inhibidores de la síntesis de proteínas e inhibidores que se unen o afectan a la síntesis de ADN o ARN.

25 **[0005]** Los inhibidores de la síntesis de la pared celular, tales como los antibióticos betalactámicos, generalmente inhiben algún paso en la síntesis de peptidoglicano bacteriano. La penicilina generalmente es efectiva contra el estreptococo no resistente, el gonococo y el estafilococo. La amoxicilina y la ampicilina tienen espectros ampliados contra bacterias gram-negativas. Las cefalosporinas se usan generalmente como sustitutos de la penicilina, contra bacterias gram-negativas y en la profilaxis quirúrgica. Los monobactams son generalmente útiles para el tratamiento de individuos alérgicos.

30 **[0006]** Se conocen y describen numerosos agentes antibióticos, adecuados para su uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con bacterias, por ejemplo en *The Physician's Desk Reference (PDR)*, Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53ª edición), 1999; *Mayo Medical Center Formulary*, versión íntegra, Mayo Clinic (Rochester, MN), enero de 1998; *Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals*, (11ª edición), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989; *University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide*, <http://www.medsch.wisc.edu/clinski/5amcg/amcg.html>; *Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes*, Thomas Jefferson University, http://jeffine.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.html; y referencias citadas en el mismo.

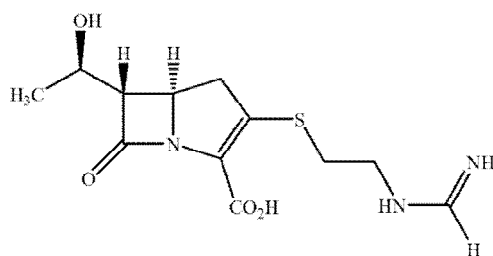
35 **[0007]** El primer carbapenemo que se aisló fue tienamicina, que se muestra a continuación, que se aisló de *Streptomyces cattleya* (Patente de Estados Unidos N° 3.950.357) y demostró tener una fuerte actividad antibacteriana, incluida la potencia frente a *Pseudomonas spp.* y estabilidad de β-lactamasa (Kahan, JS, y col., *J. Antibiot.*, 32, pp. 1-12 (1979); Bodey, GP, y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 15, pp. 518- 521 (1979). La síntesis racémica de tienamicina se informó poco después por Merck (Johnston, DBR, y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 100, págs. 313-315 (1978); Bouffard, FA, y col., *J. Org. Chem.*, 45, 1130-1142 (1980)), así como una síntesis total asimétrica (Salzmann, TN, y col., *J. Am. Chem. Soc.* 102, pág. 6161-6163 (1980)). El núcleo y la cadena lateral que contiene amino de esta molécula,



tienamicina

sin embargo, contribuyó a su inestabilidad química. Además de su potencial para ser hidrolizado por la β -lactamasa activada con zinc que está presente en especies de *Bacillus*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas* y especies de *Bacteroides* (Saino, Y., y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 22, pp. 564-570 (1982); Yotsujii, A., y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 24, págs. 925-929 (1983)), problemas de estabilidad química asociados con la aminólisis intermolecular del anillo de azetidionona (β -lactama) de una molécula de tienamicina por la amina primaria en la cadena lateral de la cisteamina de otra molécula de tienamicina, dio como resultado el uso de la tienamicina como fármaco candidato para ser abandonado.

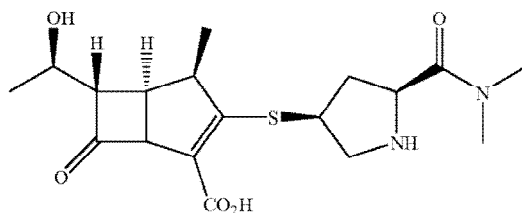
[0008] Como resultado de los problemas asociados con la tienamicina, se sintetizó N-formimidoil-tienamicina, conocida como imipenem (Leanza, WJ, y col., *J. Med. Chem.*, 22, pp. 1435-1436 (1979)). Este compuesto tiene una funcionalidad de amidina más básica en la cadena lateral 2', que está protonada a pH fisiológico, evitando que el compuesto inicie un ataque nucleófilo sobre otra molécula de imipenem.



imipenem

[0009] Sin embargo, la recuperación deficiente del tracto urinario de los sujetos de prueba reveló una inestabilidad de este compuesto para la β -lactamasa renal dehidropeptidasa-I (DHP-I) de mamíferos (Shimada, J., y col., *Drugs Exp Clin Res.*, 20, pp. 241 - 245 (1994)). En consecuencia, el compuesto cilastatina se desarrolló para su uso en la administración conjunta con el fin de prevenir la hidrólisis y la degradación por DHP-I; esta terapia de combinación actualmente se receta bajo el nombre de Primaxin® (Merck Frosst Std).

[0010] En respuesta al problema de la destrucción de carbapenémicos por deshidropeptidasa-1 renal, se desarrolló el meropenem antibiótico de carbapenemo (SM7338) (mostrado a continuación) (véase, Edwards, JR, y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, págs. 215 - 222 (1989); Neu, HC, y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 33, págs. 1009 - 1018 (1989)).



meropenem

Este compuesto demostró ser activo contra un gran número de bacterias gram-negativas. El medicamento actualmente se prescribe para uso intravenoso (Merrem® IV; AstraZeneca) en el tratamiento de infecciones intraabdominales y meningitis bacteriana.

[0011] El carbapenemo ertapenem (anteriormente MK-0826; Cunha, BA, *Drugs of Today*, 38, págs. 195-213 (2002)) fue el primero de un grupo de carbapenémicos con potencial frente a estafilococos resistentes a la meticilina (MRS). Para ser útil como carbapenemo parenteral de acción prolongada (Shah, PM, y col., *J. Antimicrob. Chemother.*, 52, págs. 538-542 (2003); Aldridge, KE, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 44 (2), pp. 181 - 6 (2002)). Es adecuado para la administración tanto como agente único (p.ej., no se requiere administración conjunta con un compuesto tal como cilastatina), como por vía intravenosa o intramuscular (Legua, P., y col., *Clin. Therapeut.*, 24, págs. 434 - 444 (2002); Majumdar, AK, y col., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 46, págs. 3506 - 3511 (2002)). Ertapenem ha recibido aprobación regulatoria tanto en los Estados Unidos (noviembre de 2001) como en la Unión Europea (abril de 2002).

[0012] Se desarrolló un carbapenemo que tiene un sistema de anillo de pirazol fusionado (L-627; Biapenem) por Lederle Ltd. (Japón), e introdujo un radical metilo en la posición 1- β del esqueleto de carbapenemo (véase, Patente

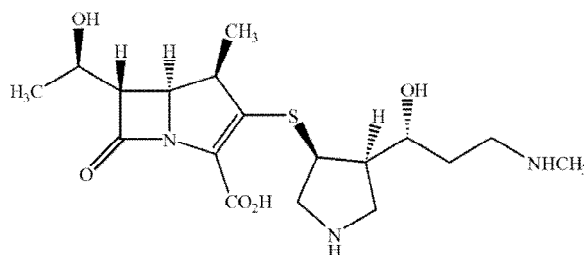
de EE. UU. 4.866.171). Según los informes, esta modificación estructural dio estabilidad al biapenemo frente a la hidrólisis por la deshidropeptidasa renal, por lo que no es necesaria la administración conjunta de un inhibidor de la deshidropeptidasa.

5 **[0013]** Más recientemente, un nuevo antibiótico inyectable de antibiótico de carbapenemo de 1-β-etilo que tiene un grupo (R)-1-hidroximetilo-metilamino-propilo que exhibe un amplio espectro, potente actividad antibacteriana (BO-2727) y que tiene actividad antipseudomonal informada (Nakagawa, S., y col., Antimicrob. Agents Chemother., 37, págs. 2756-2759 (1993); Hazumi, N., y col., Antimicrob. Agents Chemother., 39, págs. 702- 706 (1995).

10

15

20



25

BO-2727

[0014] Desde el descubrimiento de la tienamicina que tiene una actividad antimicrobiana potencial frente a bacterias gram-negativas y gram-positivas, se han desarrollado ampliamente estudios sobre las síntesis de derivados de carbapenemo que son análogos a la tienamicina. Como resultado, se descubrió que los derivados de carbapenemo que tienen, como su cadena de 2 lados, un sustituyente derivado de 4-hidroxi-prolina muestran una actividad antimicrobiana potencial y son útiles como medicamentos o como compuestos intermedios para compuestos que poseen actividad antimicrobiana.

35 **[0015]** Los antibióticos de carbapenemo de 1-β-metilo, son particularmente bien conocidos para tratar un amplio espectro de infecciones bacterianas gram-negativas y gram-positivas. Véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 4.962.103; Patente de los Estados Unidos N° 4.933.333; Patente de los Estados Unidos N° 4,943,569; Patente de los Estados Unidos N° 5.122.604; Patente de los Estados Unidos N° 5.034, 384 y la Patente de los Estados Unidos N° 5.011.832.

40 **[0016]** La Patente de Estados Unidos N° 6.255.300 de Merck & Co. describe ciertos agentes antibacterianos de carbapenemo en los que el núcleo de carbapenemo está sustituido con un yodo-fenilo unido mediante un enlace metilo-oxígeno. La patente establece que estos compuestos son útiles contra infecciones bacterianas gram positivas. De forma similar, la Patente de Estados Unidos N° 6.310.055 proporciona compuestos de carbapenemo con cadenas laterales aromáticas que están sustituidas con halógeno, unidas mediante un grupo alcoxi insaturado.

45 **[0017]** La publicación europea N° 0 292 191 de Merck & Co. describe ciertos compuestos 2-(metilo sustituido)-1-alquilcarbapenemo útiles como agentes antibióticos.

50 **[0018]** La Patente de los Estados Unidos N° 6.399.597, también de Merck & Co., describe ciertos compuestos de naftosultama que son presuntamente útiles en el tratamiento de ciertas infecciones bacterianas resistentes a los medicamentos.

[0019] La patente de los Estados Unidos N° 7.683.049 de FOB Synthesis, Inc. describe ciertos compuestos de carbapenemo β-metilo para el tratamiento de infecciones bacterianas gram-negativas.

55 **[0020]** Debido a los desafíos de resistencia a los fármacos asociados con el tratamiento de infecciones bacterianas, sigue existiendo la necesidad de nuevos agentes antimicrobianos.

[0021] Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos de carbapenemo de β-metilo que sean agentes antimicrobianos efectivos.

60

[0022] Otro objeto de la presente invención consiste en proporcionar métodos para el tratamiento de bacterias gram-negativas, que opcionalmente pueden ser resistentes a fármacos y/o resistentes a múltiples fármacos.

65 **[0023]** El documento WO 2005/123066 A1 proporciona compuestos de carbapenemo de β-metilo y composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas y métodos para tratar infecciones en tales compuestos y/o composiciones.

[0024] El documento US 4.424.230 A divulga los ácidos 6-(1'-hidroxietilo)-3-sustituido amino-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-7-ona-2-carboxílico, se dice que estos compuestos y sus derivados O- y carboxílicos son útiles como antibióticos.

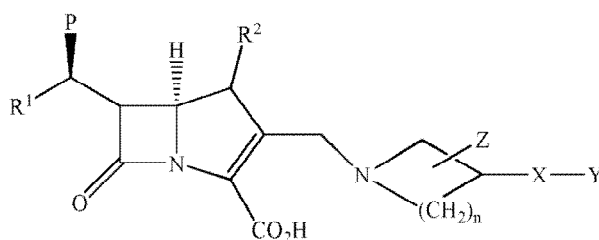
5 [0025] El documento WO 92/02521 A1 describe compuestos de ácido 1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico que se dice que son útiles como agentes antimicrobianos.

10 [0026] El documento EP 048116 A1 divulga que un intermedio funcionalizado para carbapenémicos antibacterianos, 2-halometilcarbapenemo se sintetiza eficazmente tratando 2-hidroximetilcarbapenemo con un reactivo fosforilante para dar 2-fosforiloximetilcarbapenemo, tratando este producto con un reactivo de halogenación. También se describen algunos carbapenémicos derivados del intermedio.

15 [0027] Imuta et. Alabama. (Bioorg. Med. Chem. Lett, volumen 3, nº 11, 1993, páginas 2199 - 2204) describe la síntesis y la actividad antibacteriana de 2-funcionalizado-vinilo 1β-metilcarbapenemos y compuestos relacionados.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0028] En una realización de la presente invención, los compuestos de carbapenemo de la Fórmula general (I):



35 Formula I

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, se describen en donde

40 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
P es H, OH, halógeno o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo

45 en donde el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (CBz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

n es 0, 1 o 2;

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;

m es 0, 1 o 2;

50 Y es CN, SR' o NRR';

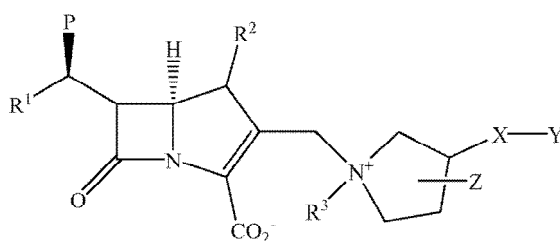
cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo; y

R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R;

C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

55 [0029] En otra realización, los compuestos de carbapenemo de Fórmula IV:



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, se describen en donde

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;

P es H, OH, halógeno o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo

en donde el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenziloicarbonylo (ONB), p-nitrobenziloicarbonylo (PNB), benziloicarbonylo (CBz), aliloxycarbonylo (Alloc), t-butiloxycarbonylo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonylo (Troc);

X es $-(CR^2)_m-$ o $-C(=O)-$;

m es 0, 1 o 2;

Y es CN, OR, SR o NRR';

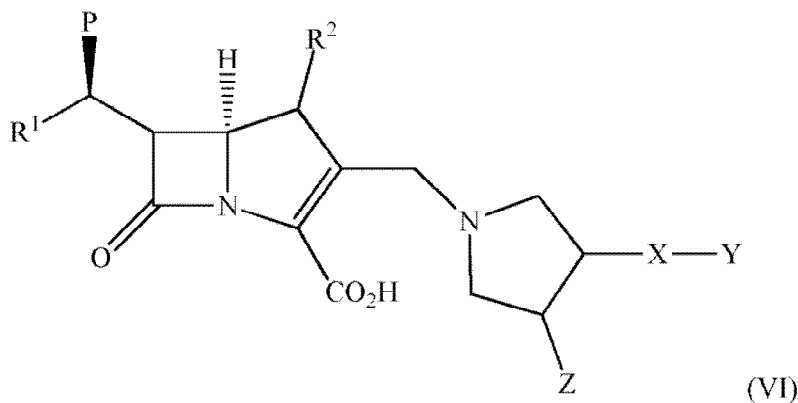
cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo; y

R' es H, alquilo, NR_2 ; $C(=O)R$; SO_2R ; SO_2NR_2 ; $C(=NR)NR_2$; $C(=O)NR_2$; $CR_2C(=O)NR_2$; $C(=NR)R$;

$C(=NR)NRSO_2R$; $C(=NR)NRC(=O)R$; $C(=O)CR_2NRSO_2NR_2$; o $C(=O)CR_2NRC(=NR)NR_2$; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

[0030] En otra realización, los compuestos de carbapenemo de Fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, se describen en donde

R^1 y R^2 se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;

P es H, OH, halógeno o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo

en donde el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenziloicarbonylo (ONB), p-nitrobenziloicarbonylo (PNB), benziloicarbonylo (CBz), aliloxycarbonylo (Alloc), t-butiloxycarbonylo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonylo (Troc);

X es $-(CR_2)_m-$ o $-C(=O)-$;

m es 0, 1 o 2;

Y es CN, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es alquilo, NR_2 ; $C(=O)R$; SO_2R ; SO_2NR_2 ; $C(=NR)NR_2$; $C(=O)NR_2$; $CR_2C(=O)NR_2$; $C(=NR)R$; $C(=NR)NRSO_2R$;

$C(=NR)NRC(=O)R$; $C(=O)CR_2NRSO_2NR_2$; o $C(=O)CR_2NRC(=NR)NR_2$; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

[0031] La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0032] En una realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo, en combinación con uno o más agentes antimicrobianos diferentes, opcionalmente con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0033] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un huésped, típicamente un animal, y más típicamente un ser humano, en donde el método comprende administrar al huésped una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0034] En una realización separada, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana gram-negativa en un hospedador, en el que el método incluye administrar una cantidad terapéutica de un compuesto

de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo, en combinación o alternancia con uno o más agentes antimicrobianos diferentes, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

[0035] En una realización principal, la infección bacteriana se debe a una bacteria gram-negativa. En otra realización, la infección bacteriana es de una bacteria gram-negativa resistente a fármacos y/o resistente a múltiples fármacos.

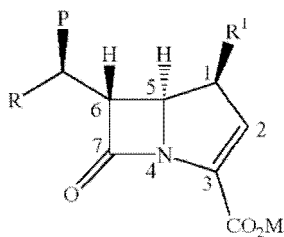
[0036] La descripción también proporciona un compuesto divulgado en este documento para uso en terapia médica, y se describe en la presente el uso de compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente infecciones bacterianas gram-negativas, solo o en combinación con otro agente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0037] La invención proporciona compuestos de carbapenemo o sus sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas gram-negativas.

DEFINICIONES

[0038] El sistema de numeración para los compuestos de carbapenemo usados en esta especificación se expone a continuación, en el que la numeración del núcleo de carbapenemo está de acuerdo con los estándares en la técnica (véase, Tiraby, G., y col., Biochem J, 276). (punto 1), páginas 269 - 270 (1991)).



[0039] Siempre que se presente un rango en este documento, debe entenderse que incluye cada elemento del rango. Por ejemplo, el intervalo "C₁ a C₄" alquilo incluye independientemente grupos alquilo C₁, C₂, C₃ y C₄. Cuando se establece dicho rango, cada elemento ha sido contemplado y el rango se usa simplemente por conveniencia.

[0040] Generalmente, aunque los compuestos, las composiciones y los métodos se describen en términos de "comprender" diversos componentes o etapas, los compuestos, composiciones y métodos también pueden "consistir esencialmente en" o "consistir en" los diversos componentes y etapas.

[0041] El término "alquilo", como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, incluye un hidrocarburo primario, secundario o terciario lineal, ramificado o cíclico saturado de C₁ a C₁₀. El término incluye tanto grupos alquilo sustituidos como no sustituidos. Los restos con los que se puede sustituir el grupo alquilo se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, halo (F, Cl, Br, I), amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, ya sea desprotegido, o protegido según sea necesario, como conocen los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991. Cuando se dice que el grupo alquilo está sustituido con un grupo alquilo, éste se usa indistintamente con "grupo alquilo ramificado". Los ejemplos específicos de alquilos y/o alquilos sustituidos incluyen, pero no están limitados a, metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

[0042] El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, y salvo que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo saturado de C₁ a C₄ lineal, ramificado o, si procede, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo) alquilo, al incluir formas tanto sustituidas como no sustituidas. A menos que se indique específicamente lo contrario en esta solicitud, cuando el alquilo es un resto adecuado, el alquilo inferior es típico. De forma similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, es típico alquilo no sustituido o alquilo inferior.

[0043] El cicloalquilo es una especie de alquilo que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, sin dobles enlaces alternativos o resonantes entre átomos de carbono. Puede contener de 1 a 4 anillos, que están fusionados.

[0044] El término "alqueno" incluye un radical hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

[0045] El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

5 **[0046]** "Alcoxi" incluye C₁-C₄ alquilo-O-, con el grupo alquilo opcionalmente sustituido como se describe en la presente memoria.

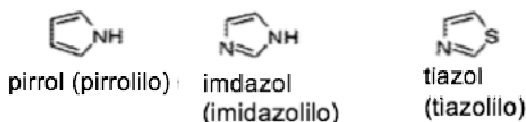
[0047] El término "alquilamino" o "arilamino" se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

10 **[0048]** "Ariilo" se refiere a anillos aromáticos, por ejemplo, fenilo, fenilo sustituido, bifenilo y similares, así como anillos que están condensados, por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y similares. Un grupo ariilo contiene así al menos un anillo que tiene al menos 6 átomos, con hasta cinco de tales anillos presentes, que contienen hasta 22 átomos en el mismo, con enlaces dobles (resonantes) alternativos entre átomos de carbono adyacentes o heteroátomos adecuados. Los grupos ariilo típicos son fenilo, naftilo y fenantrenilo. El término incluye tanto restos sustituidos como no sustituidos. El grupo ariilo puede estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en bromo, cloro, fluoro, yodo, hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato, o fosfonato, ya sea desprotegido, o protegido según sea necesario, como conocen los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991. Los ariilos sustituidos típicos incluyen fenilo y naftilo.

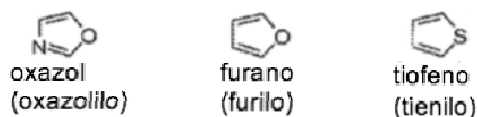
[0049] El término "alcarilo" o "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

25 **[0050]** El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aromático que incluye al menos un azufre, oxígeno, nitrógeno o fósforo en el anillo aromático. Heteroarilo o compuestos heteroaromáticos incluyen un grupo hidrocarburo aromático monocíclico que tiene 5 o 6 átomos en el anillo, o un grupo aromático bicíclico que tiene de 8 a 10 átomos, que contiene al menos un heteroátomo, O, S o N, en el que un átomo de carbono o nitrógeno es el punto de unión, y en el que uno, dos o tres átomos de carbono adicionales están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado entre oxígeno, azufre o heteroátomo de nitrógeno. Ejemplos de este tipo son pirrol, piridina, oxazol, tiazol y oxazina. Pueden estar presentes átomos de nitrógeno adicionales junto con el primer nitrógeno y oxígeno o azufre, dando, por ejemplo, tiadiazol. Los ejemplos incluyen los siguientes.

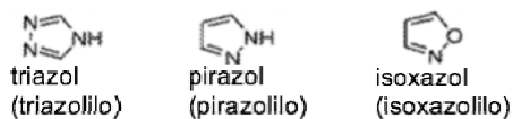
35



40



45



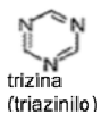
50



55



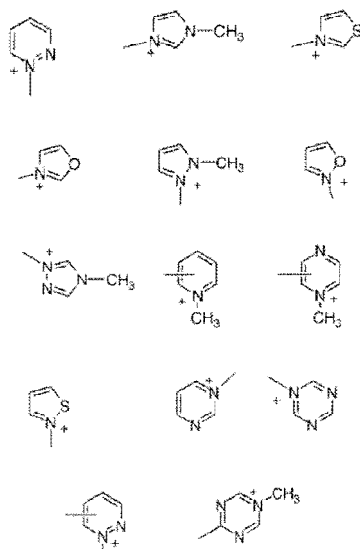
60



65

[0051] El grupo heteroarilo o heteroaromático puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, derivados de carboxilo, amido, amino, alquilamino, dialquilamino. Los grupos funcionales de oxígeno y nitrógeno en el grupo heterocíclico o heteroarilo se pueden proteger según sea necesario o deseable. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, t-butildimetilsililo y t-butilo-difenilsililo, tritilo sustituido, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y p-toluenilsulfonilo.

[0052] "Heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que llevan un átomo de nitrógeno cuaternario y, por lo tanto, una carga positiva. Los ejemplos incluyen los siguientes.



[0053] Cuando se muestra una carga en un átomo de nitrógeno particular en un anillo, que contiene uno o más átomos de nitrógeno adicionales, se entiende que la carga puede residir en un átomo de nitrógeno diferente en el anillo en virtud de la resonancia de carga que se produce.



y



[0054] El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo (no aromático) en el que uno de los átomos de carbono en el anillo se reemplaza por un heteroátomo seleccionado de O, S o N, y en el que pueden estar presentes hasta tres átomos de carbono adicionales. reemplazado por heteroátomos.

[0055] Los términos "nitrógeno cuaternario" y "carga positiva" se refieren a átomos de nitrógeno tetravalente cargados positivamente que incluyen, por ejemplo, el nitrógeno cargado positivamente en un grupo tetraalquilamonio (por ejemplo, tetrametilamonio), heteroarilo (por ejemplo, N-metilo-piridinio), nitrógenos básicos que están protonados a pH fisiológico y similares. Por lo tanto, los grupos catiónicos abarcan grupos que contienen nitrógeno cargados positivamente, así como nitrógenos básicos que están protonados a pH fisiológico.

[0056] El término "heteroátomo" se refiere a oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo y selenio, seleccionados de manera independiente.

[0057] Halógeno y "halo", como se usan en la presente memoria, incluyen bromo, cloro, flúor y yodo.

[0058] El término acilo se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que se selecciona el resto no carbonilo del grupo éster de alquilo o alquilo inferior lineal, ramificado o cíclico, alcoialquilo incluyendo metoximetilo, aralquilo incluyendo bencilo, ariloxialquilo como fenoximetilo, arilo incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, C₁ a C₄ alquilo o C₁ a C₄ alcoxi, ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilo sulfonilo incluyendo metanosulfonilo, el éster mono, di o trifosfato, trilito o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialkilsililo (por ejemplo, dimetilo-*t*-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los ésteres incluyen típicamente un grupo fenilo. El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que el resto no carbonilo es alquilo inferior.

[0059] "Anión carboxilato" se refiere a un grupo cargado negativamente -COO.

[0060] "Guanidinilo" se refiere al grupo: H₂NC(NH)NH-.

[0061] "Carbamimidoilo" se refiere al grupo: H₂NC(NH)-.

[0062] "Ureido" se refiere al grupo: H₂NC(O)NH-.

[0063] Cuando un grupo está "opcionalmente interrumpido", esto incluye uno o más de los restos de interrupción en combinación, así como dichos restos ubicados en uno o ambos extremos de la cadena. Por lo tanto, incluye la terminación del grupo también.

[0064] Cuando un grupo se denomina "sustituido", a menos que se indique lo contrario, esto significa que el grupo contiene de 1 a 4 sustituyentes en el mismo. Con respecto a R, R^a, R^b y R^c, los sustituyentes disponibles en grupos alquilo se seleccionan a partir de los valores de R^d. Muchos de los grupos variables están opcionalmente sustituidos con hasta cuatro grupos Rⁱ. Con respecto a R^e, R^f y R^g, cuando estas variables representan alquilo sustituido, los sustituyentes disponibles en el mismo se seleccionan a partir de los valores de Rⁱ.

[0065] Cuando un grupo funcional se denomina "protegido", esto significa que el grupo está en forma modificada para evitar reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido, y a menos que se defina lo contrario se refiere a un grupo que se agrega a un oxígeno, nitrógeno o átomo de fósforo para evitar su reacción posterior o para otros fines. En algunos de los compuestos de carbapenemo de la presente invención, M es un grupo protector de carboxilo fácilmente eliminable, y/o P representa un hidroxilo que está protegido por un grupo protector de hidroxilo. Dichos grupos protectores se usan para bloquear de forma protectora el grupo hidroxilo o carboxilo durante los procedimientos de síntesis y son fácilmente eliminables mediante procedimientos que no provocarán la rotura u otra alteración de las porciones restantes de la molécula. Tales procedimientos incluyen hidrólisis química y enzimática, tratamiento con agentes reductores u oxidantes químicos en condiciones suaves, tratamiento con un catalizador de metal de transición y un nucleófilo e hidrogenación catalítica.

[0066] Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno. Los grupos protectores adecuados para los compuestos de la presente invención se reconocerán a partir de la presente solicitud teniendo en cuenta el nivel de habilidad en la técnica, y con referencia a libros de texto estándar, tales como Greene, TW y Wuts, PM, Protective Groups in Organic Synthesis, 3^a Ed., Wiley, Nueva York (1991). Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen alilo, benzhidrilo, 2-naftilmétilo, bencilo (Bn), sililo tal como *t*-butildimetilsililo (TBDMS), fenacilo, *p*-metoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-metoxifenilo, *p*-nitrobencilo, 4-piridilmétilo y *t*-butilo. Los ejemplos de grupos protectores de hidroxietilo C-6 adecuados incluyen trietilsililo (TES), *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *o*-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), *p*-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (CBz), aliloxicarbonilo (Alloc) y *t*-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc). Estos grupos protectores se usan en la invención como grupos protectores de hidroxilo.

[0067] La frase "éster, sal o hidrato farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales, ésteres y formas hidratadas de los compuestos de la presente invención, que serían evidentes para el químico farmacéutico. Es decir, aquellos que son sustancialmente no tóxicos y que pueden afectar favorablemente a las propiedades farmacocinéticas de dichos compuestos, tales como palatabilidad, absorción, distribución, metabolismo y excreción. Otros factores que también son importantes en la selección son el costo de las materias primas, la facilidad de cristalización, el rendimiento, la estabilidad, la solubilidad, la higroscopicidad y la fluidez del fármaco a granel resultante.

[0068] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto parental y no imparten efectos toxicológicos indeseados. Estas sales pueden tomar la forma -COOM, donde M es una carga positiva, que se equilibra con un contraión. Estos incluyen sales formadas con cationes tales como cationes de sodio, potasio, NH₄⁺, magnesio, zinc, amonio o alquilamonio tales como tetraamilamonio, tetrabutylamonio, colina, trietilhidroamonio, meglumina, trietanol-hidroamonio, calcio y poliaminas de calcio tales como espermina y espermidina. Estos también pueden incluir sales formadas a partir de aniones elementales como cloruro, bromuro y yoduro. También pueden incluir sales de adición de ácido, por ejemplo, sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Entre estas sales se incluyen las siguientes: acetato, adipato, alginato, ácido ascórbico, aspartato, benzoato, benzenosulfonato, bisulfato, butadieno, citrato, alcanforado, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, ácido glucónico,

glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrurromida, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicoinato, ácido nítrico, oxalato, ácido palmítico, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, ácido fosfórico, picrato, pivalato, ácido poligalacturónico; ácido poliglutámico, propionato, ácido p-toluenosulfónico, succinato, ácido sulfúrico, ácido tánico, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

[0069] El término "profármaco" incluye un compuesto que, cuando se administra a un animal, se convierte en condiciones fisiológicas en un compuesto de la invención, por ejemplo un éster farmacéuticamente aceptable.

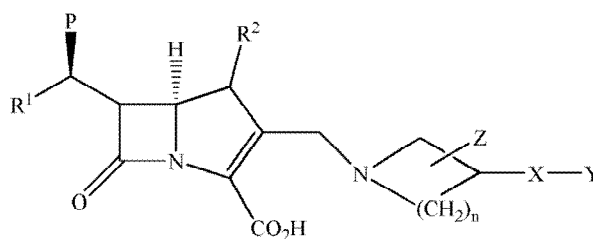
[0070] Los ésteres farmacéuticamente aceptables son tales que serían fácilmente evidentes para un químico farmacéutico, e incluyen, por ejemplo, los descritos con detalle en la patente de EE.UU. N° 4,309,438. Se incluyen dentro de tales ésteres farmacéuticamente aceptables aquellos que se hidrolizan en condiciones fisiológicas, tales como pivaloiloximetilo, acetoximetilo, ftalidilo, indanilo y metoximetilo. Éstos también se conocen como "ésteres biolábiles", que son biológicamente hidrolizables. Los ejemplos de ésteres biolábiles incluyen compuestos en los que M representa un grupo alcóxialquilo, alquilcarboniloalquilo, alcóxicarboniloalquilo, cicloalcóxialquilo, alqueniloalquilo, ariloalquilo, alcóxiarilo, alquiltioalquilo, cicloalquiltioalquilo, alqueniiltioalquilo, ariltioalquilo o alquiltioarilo. Estos grupos pueden estar sustituidos en las porciones alquilo o arilo de los mismos con grupos acilo o halo. Las siguientes especies M son ejemplos de restos formadores de ésteres biolábiles: acetoximetilo, 1-acetoxietilo, 1-acetoxipropilo, pivaloiloximetilo, lisopropiloxycarboniloalquilo, 1-ciclohexiloxycarboniloalquilo, ftalidilo y (2-oxo-metilo-1,3-dioxolenilo) metilo.

[0071] El término "huésped", como se usa en el presente documento, se refiere a un organismo unicelular o multicelular en el que las bacterias pueden replicarse, incluyendo líneas celulares y animales. Alternativamente, el huésped puede estar llevando una parte de las partículas bacterianas, cuya replicación y/o función puede alterarse por los compuestos de la presente invención. El término huésped se refiere a células infectadas, células transfectadas con todo o parte de las bacterias y animales, tales como, primates (incluyendo chimpancés) y, en una realización, el huésped es un humano. Aplicaciones veterinarias también están abarcadas por la presente invención.

[0072] El término "tratamiento" como se usa en este documento, incluye un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos, incluyendo el alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad, prevención de la propagación de la enfermedad, prevenir o reducir la aparición o recurrencia de la enfermedad, retraso o ralentización de la progresión de la enfermedad, y la reducción de la incidencia de la enfermedad o síntomas. Como se usa aquí, la frase "cantidad anti-bacterianamente eficaz" significa una cantidad eficaz para tratar la infección bacteriana.

Compuestos de la invención

[0073] En una realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula I,



Formula I

o una sal
aceptable, o éster de la
en donde

farmacéuticamente
misma,

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo
en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxycarbonilo
(ONB), p-nitrobenciloxycarbonilo (PNB), benciloxycarbonilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Alloc), t-butiloxycarbonilo (Boc),
2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc);
n es 0, 1 o 2;
X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;
m es 0, 1 o 2;
Y es CN, SR' o NRR';
cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;
R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R;
C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y
Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

[0074] En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R² es H. En una realización, R² es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R¹ y R² son alquilo, por ejemplo CH₃.

5 **[0075]** En una realización, P es H. En una realización, P es OH. En una realización, P es Halógeno. En una realización, P es Hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente. En una realización particular, P es OH o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente.

10 **[0076]** En una realización, n es 0. En una realización, n es 1. En otra realización, n es 2. En una realización, n es 1 ó 2. En una realización, n no es 0.

[0077] En una realización, X es -(CR₂)_m-. En una subrealización, m es 0. En otra subrealización, m es 1. En otra subrealización, m es 2. En una realización, X es -C(=O)-.

15 **[0078]** En una realización, al menos un R es H. En una realización, al menos dos Rs son H. En una realización, al menos un R es alquilo, por ejemplo CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂CH₃. En una realización, al menos un R es haloalquilo, por ejemplo CF₃.

20 **[0079]** En una realización, Y es CN. En una realización, Y es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Y es SR' y R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En una realización, Y es NRR'. En una subrealización, Y es NHR'. En otra realización, Y es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

25 **[0080]** En una realización, R' es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R' es NR₂, por ejemplo NH₂, NHR, NHCH₃, o N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)R, por ejemplo C(=O)CH₃ o C(=O)CF₃. En otra realización, R' es SO₂R, por ejemplo SO₂CH₃. En otra realización, R' es SO₂NR₂, por ejemplo SO₂NH₂. En otra realización, R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En otra realización, R' es C(=O)NR₂, por ejemplo C(=O)NH₂, C(=O)NHR, C(=O)NHCH₃ o C(=O)N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=NR)R, por ejemplo C(=NH)H, C(=NH)R o C(=NH)CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NR₂SO₂R, por ejemplo C(=NH)NHSO₂H, C(=NH)NHSO₂R, o C(=NH)NHSO₂CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRC(=O)R, por ejemplo C(=NH)NHC(=O)R o C(=NH)NHC(=O)CH₃. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NR₂SO₂NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHSO₂NR₂, C(=O)CH₂NHSO₂NH₂, o C(=O)CH₂NHSO₂N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHC(=NH)NR₂, C(=O)CH₂NHC(=NH)NH₂ o C(=O)CH₂NHC(=NH)N(CH₃)₂.

35 **[0081]** En ciertas realizaciones, Y es CN, NR₂, SC(=NR)NR₂, C(=O)NR₂; C(=O)NRSS₂R; C(=O)NR₂SO₂NR₂; NRC(=NR)NR₂; NR₂SO₂NR₂; NRC(O)NR₂; NRCR₂C(O)NR₂; NRCR(=NR); CR₂NRC(=NR)NR₂; NRC(=NR)NR₂SO₂R; NRC(=NR)NRC(O)R; C(O)NRCR₂C(O)NR₂; C(O)NRC(=NR)NR₂; OR; NRC(O)CR₂NR₂SO₂NR₂; o NRC(O)CR₂NRC(=NR)NR₂.

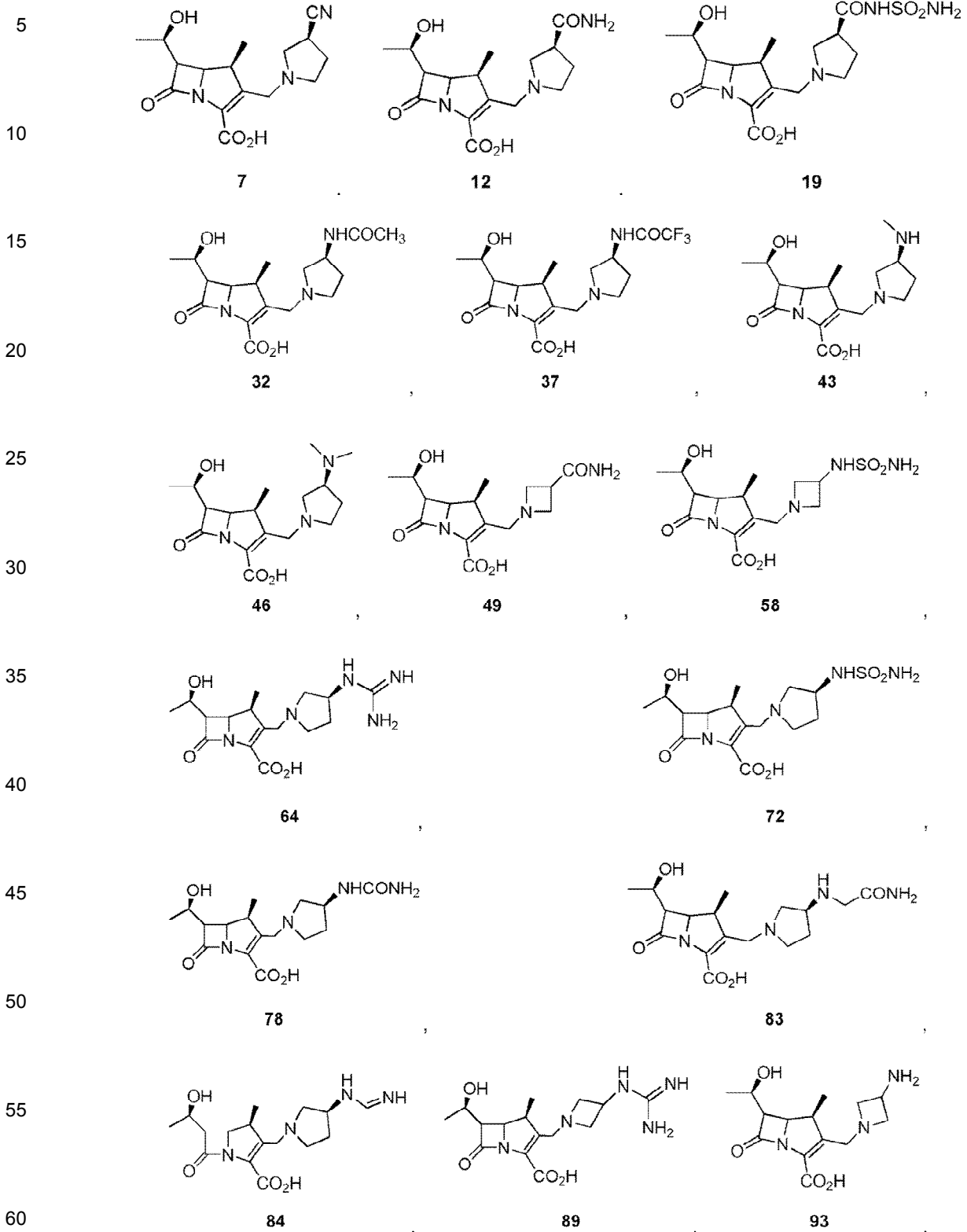
40 **[0082]** En una realización, Z es H. En otra realización, Z es alquilo. En una realización, Z es CN. En otra realización, Z es halo. En ciertas realizaciones, Z es O, por ejemplo OH. En una realización, Z es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Z es NRR'. En una submodalidad, Z es NHR'. En otra subrealización, Z es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

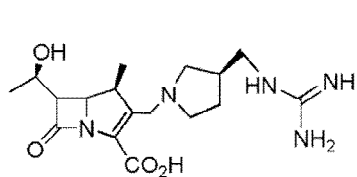
45 **[0083]** En una realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; m es 0; e Y es -CN. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; m es 0; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; e Y es NRR'. En una realización, cuando Y es CN, X no es -C(=O)-. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es NRR'.

50 **[0084]** En una realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; m es 0; e Y es -CN. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; m es 0; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; m es 0 o 1; e Y es NRR'. En una realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es NRR'.

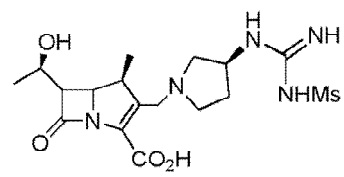
65

[0085] En una realización, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en:

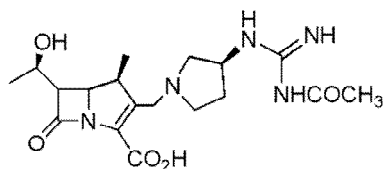




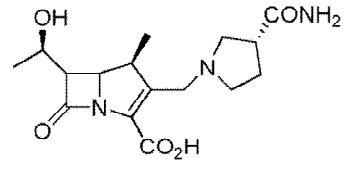
99



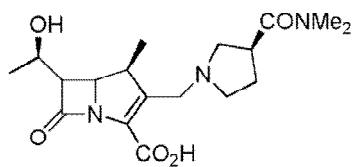
106



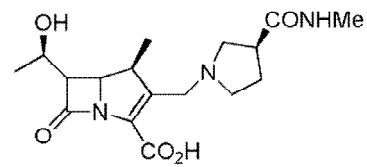
111



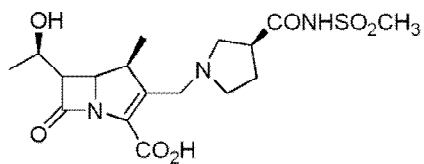
115



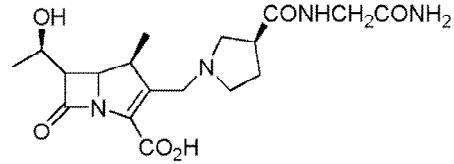
120



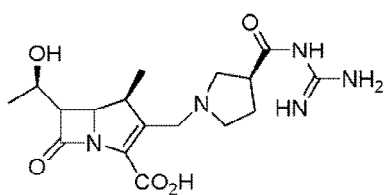
127



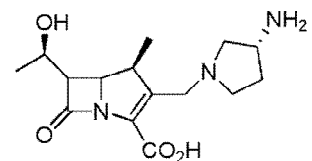
132



137



143



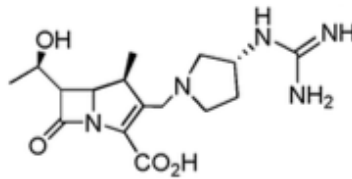
151

5

10

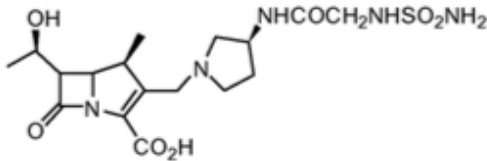
15

20

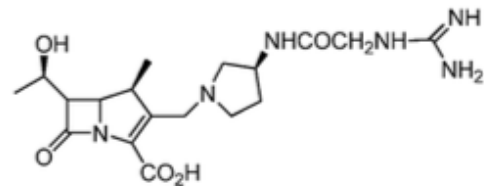


156

25



163

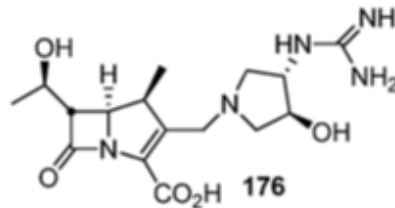


167

30

35

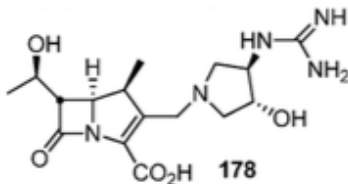
40



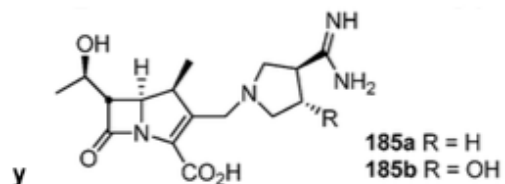
176

45

50



178

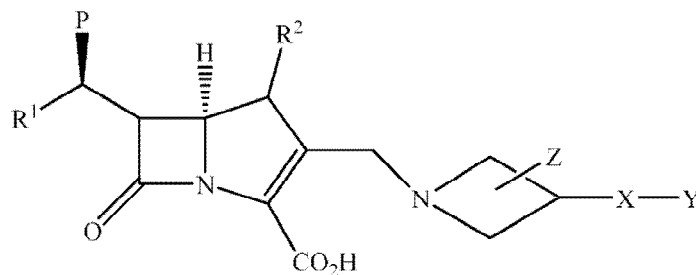


185a R = H
185b R = OH

55 **[0086]** En una realización, el compuesto es el Compuesto 7. En otra realización, el compuesto es el compuesto 12. En otra realización, el compuesto es el compuesto 19. En otra realización, el compuesto es el compuesto 27. En otra realización, el compuesto es el compuesto 32. En otra realización, el compuesto es el compuesto 43. En otra realización, el compuesto es el compuesto 46. En otra realización, el compuesto es el compuesto 49. En otra realización, el compuesto es el compuesto 64. En otra realización, la compuesto es el compuesto 89. En otra realización, el compuesto es el compuesto 99. En otra realización, el compuesto es el compuesto 137. En otra realización, el compuesto es el compuesto 146. En otra realización, el compuesto es el compuesto 151. En otra realización, el compuesto es el compuesto 156.

60

[0087] En otra realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula II,



Formula II

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;

P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenzilo (ONB), p-nitrobenzilo (PNB), benzilo (Cbz), aliloxycarbonilo (Alloc), t-butiloxycarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo (Troc); X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;

m es 0, 1 o 2;

Y es CN, OR, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es H, alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R; C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'

[0088] En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R₂ es H. En una realización, R² es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R¹ y R² son alquilo, por ejemplo CH₃.

[0089] En una realización, P es H. En una realización, P es OH. En una realización, P es Halógeno. En una realización, P es Hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente. En una realización particular, P es OH o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente.

[0090] En una realización, X es -(CR₂)_m-. En una subrealización, m es 0. En otra subrealización, m es 1. En otra subrealización, m es 2. En una realización, X es -C(=O)-.

[0091] En una realización, al menos un R es H. En una realización, al menos dos Rs son H. En una realización, al menos un R es alquilo, por ejemplo CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂CH₃. En una realización, al menos un R es haloalquilo, por ejemplo CF₃.

[0092] En una realización, Z es H. En una realización, Z es halógeno. En otra realización, Z es alquilo. En una realización, Z es CN. En otra realización, Z es halo. En ciertas realizaciones, Z es O, por ejemplo OH. En una realización, Z es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Z es halógeno, por ejemplo mono- o multi-F o Cl. En una realización, Z es NRR'. En una submodalidad, Z es NHR'. En otra subrealización, Z es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

[0093] En una realización, Y es CN. En otra realización, Y es OR. En una realización particular, Y es OH. En una realización, Y es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Y es SR' y R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En una realización, Y es NRR'. En una subrealización, Y es NHR'. En otra subrealización, Y es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

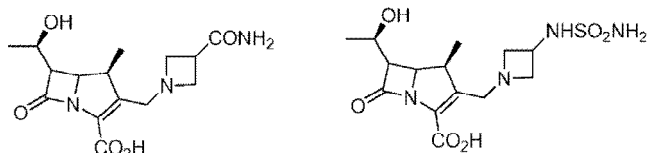
[0094] En una realización, R' es H. En una realización, R' es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R' es NR₂, por ejemplo NH₂, NHR, NHCH₃, o N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)R, por ejemplo CH₃ C(=O) o C(=O)CF₃. En otra realización, R' es SO₂R, por ejemplo SO₂CH₃. En otra realización, R' es SO₂NR₂, por ejemplo SO₂NH₂. En otra realización, R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En otra realización, R' es C(=O)NR₂, por ejemplo C(=O)NH₂, C(=O)NHR, C(=O)NHCH₃ o C(=O)N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=NR)R, por ejemplo C(=NH)H, C(=NH)R o C(=NH)CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRSO₂R por ejemplo C(=NH)NHSO₂H C(=NH)NHSO₂R o C(=NH)NHSO₂CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRC(=O)R, por ejemplo C(=NH)NHC(=O)R o C(=NH)NHC(=O)CH₃. En otra

realización, R' es C(=O)CR₂NRSO₂NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHSO₂NR₂, C(=O)CH₂NHSO₂NH₂, o C(=O)CH₂NHSO₂N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHC(=NH)NR₂, C(=O)CH₂NHC(=NH)NH₂ o C(=O)CH₂NHC(=NH)N(CH₃)₂.

5 **[0095]** En una realización particular, Y es NH₂, NHC(=NH)NH₂, o NHSO₂NH₂.

[0096] En una realización, el compuesto de Fórmula II se selecciona del grupo que consiste en

10

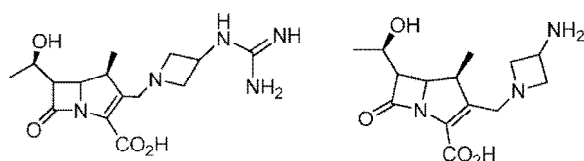


49

58

15

20



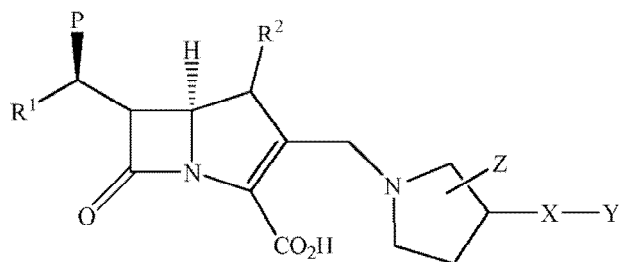
89

93

25

[0097] En otra realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula III,

30



Formula III

35

40

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

45

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
 P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);
 X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;
 m es 0, 1 o 2;
 Y es CN, SR' o NRR';
 cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;
 R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R
 C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y
 Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

50

55

60

[0098] En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R² es H. En una realización, R² es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R¹ y R² son alquilo, por ejemplo CH₃.

65

[0099] En una realización, P es H. En una realización, P es OH. En una realización, P es Halógeno. En una realización, P es Hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente. En una realización particular, P es OH o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente.

[0100] En una realización, X es $-(CR_2)_m-$. En una subrealización, m es 0. En otra subrealización, m es 1. En otra subrealización, m es 2. En una realización, X es $-C(=O)-$.

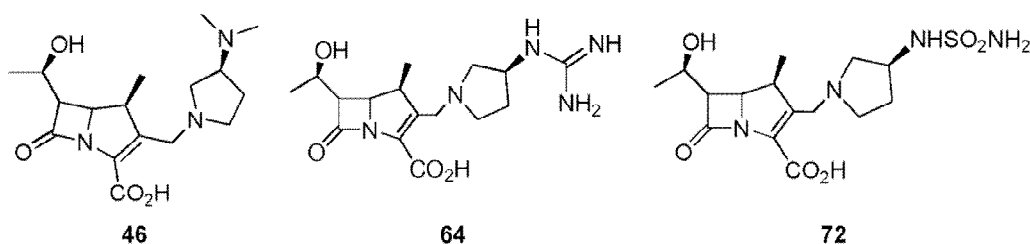
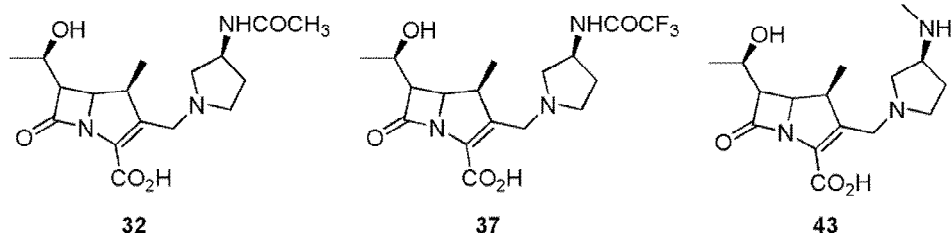
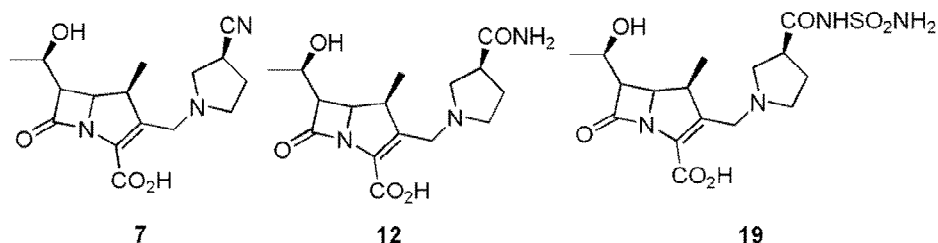
[0101] En una realización, al menos un R es H. En una realización, al menos dos Rs son H. En una realización, al menos un R es alquilo, por ejemplo CH_3 , CH_2CH_3 o $CH_2CH_2CH_3$. En una realización, al menos un R es haloalquilo, por ejemplo CF_3 .

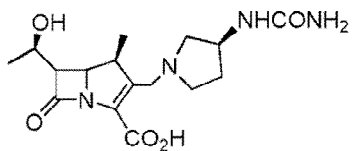
[0102] En una realización, Y es CN. En una realización, Y es SR' , por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Y es SR' y R' es $C(=NR)NR_2$, por ejemplo $C(=NH)NH_2$, $C(=NCH_3)NH_2$, $C(=NCH_3)NHCH_3$, $C(=NCH_3)N(CH_3)_2$, $C(=NR)NH(CH_3)$ o $C(=NCF_3)NH_2$. En una realización, Y es NRR' . En una subrealización, Y es NHR' . En otra realización, Y es $N(\text{alquilo})R'$ por ejemplo, $N(CH_3)R'$.

[0103] En una realización, Z es H. En una realización, Z es halógeno. En otra realización, Z es alquilo. En una realización, Z es CN. En otra realización, Z es halo. En ciertas realizaciones, Z es O, por ejemplo OH. En una realización, Z es SR' , por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Z es halógeno, por ejemplo mono- o multi-F o Cl. En una realización, Z es NRR' . En una submodalidad, Z es NHR' . En otra subrealización, Z es $N(\text{alquilo})R'$ por ejemplo, $N(CH_3)R'$.

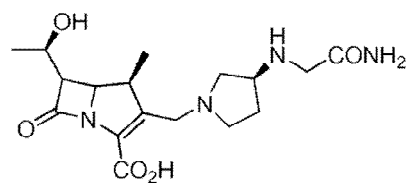
[0104] En una realización, R' es alquilo, por ejemplo CH_3 . En una realización, R' es NR_2 , por ejemplo NH_2 , NHR , $NHCH_3$, o $N(CH_3)_2$. En otra realización, R' es $C(=O)R$, por ejemplo CH_3 , $C(=O)O$ o $C(=O)CF_3$. En otra realización, R' es SO_2R , por ejemplo SO_2CH_3 . En otra realización, R' es SO_2NR_2 , por ejemplo SO_2NH_2 . En otra realización, R' es $C(=NR)NR_2$, por ejemplo $C(=NH)NH_2$, $C(=NCH_3)NH_2$, $C(=NCH_3)NHCH_3$, $C(=NCH_3)N(CH_3)_2$, $C(=NR)NH(CH_3)$ o $C(=NCF_3)NH_2$. En otra realización, R' es $C(=O)NR_2$, por ejemplo $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHR$, $C(=O)NHCH_3$ o $C(=O)N(CH_3)_2$. En otra realización, R' es $C(=NR)R$, por ejemplo $C(=NH)H$, $C(=NH)R$ o $C(=NH)CH_3$. En otra realización, R' es $C(=NR)NRSO_2R$ por ejemplo $C(=NH)NHSO_2H$, $C(=NH)NHSO_2R$ o $C(=NH)NHSO_2CH_3$. En otra realización, R' es $C(=NR)NRC(=O)R$, por ejemplo $(=NH)NHC(=O)R$ o $C(=NH)NHC(=O)CH_3$. En otra realización, R' es $C(=O)CR_2NRSO_2NR_2$, por ejemplo $C(=O)CH_2NHSO_2NR_2$, $C(=O)CH_2NHSO_2NH_2$, o $C(=O)CH_2NHSO_2N(CH_3)_2$. En otra realización, R' es $C(=O)CR_2NRC(=NR)NR_2$, por ejemplo $C(=O)CH_2NHC(=NH)NR_2$, $C(=O)CH_2NHC(=NH)NH_2$ o $C(=O)CH_2NHC(=NH)N(CH_3)_2$.

[0105] En una realización, el compuesto de fórmula III se selecciona de entre el grupo que consiste en:

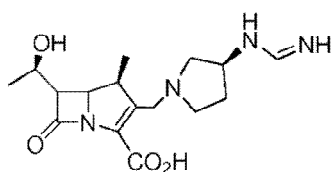




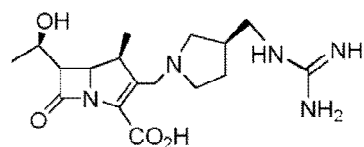
78



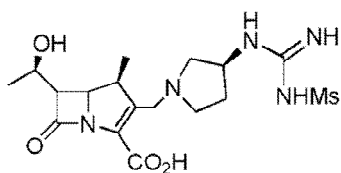
83



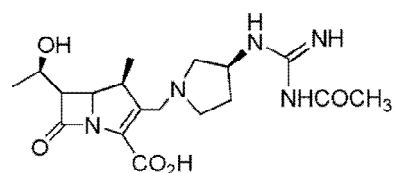
84



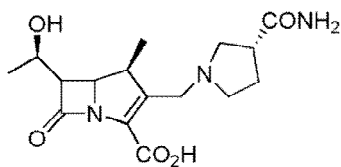
99



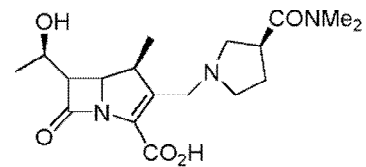
106



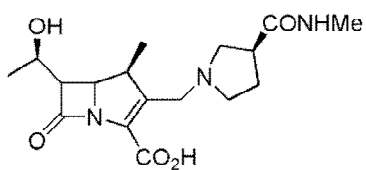
111



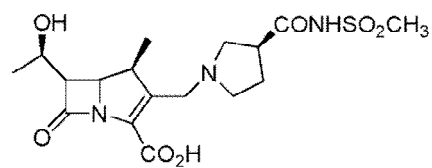
115



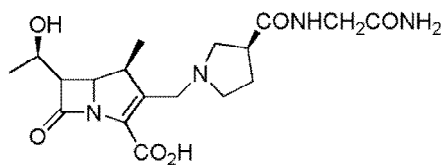
120



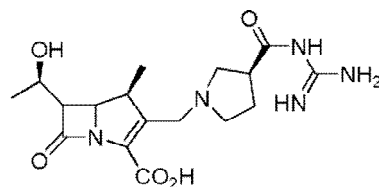
127



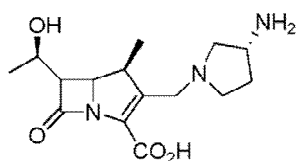
132



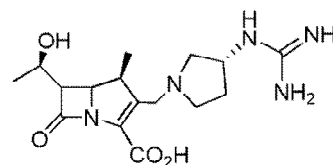
137



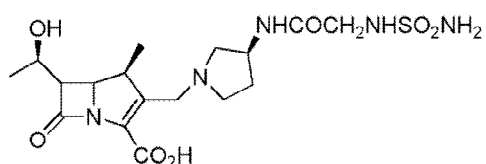
143



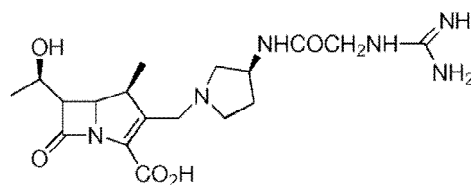
151



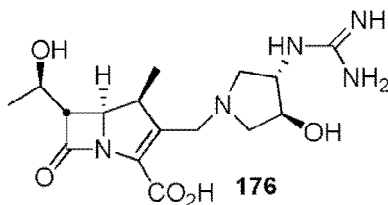
156



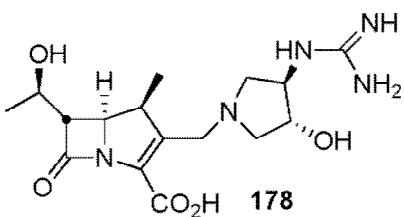
163



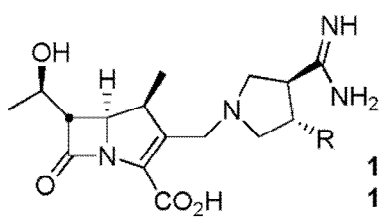
167



176

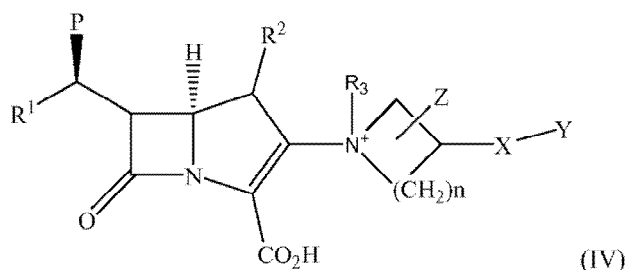


178



185a R = H
185b R = OH

[0106] En otra realización particular, el compuesto es un compuesto de Fórmula IV,



o una sal farmacéuticamente aceptable, un éster del mismo, en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;

P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc); n es 0, 1, o 2

X es $-(CR_2)_m-$ o $-C(=O)-$;

m es 0, 1 o 2;

Y es CN, OR, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es H, alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R;

C(=NR)NRSO₂R C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

[0107] En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R² es H. En una realización, R² es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R¹ y R² son alquilo, por ejemplo CH₃.

[0108] En una realización, P es H. En una realización, P es OH. En una realización, P es Halógeno. En una realización, P es Hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente. En una realización particular, P es OH o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente.

[0109] En una realización, n es 0. En una realización, n es 1. En otra realización, n es 2. En una realización, n es 1 ó 2. En una realización, n es 0.

[0110] En una realización, X es $-(CR_2)_m-$. En una subrealización, m es 0. En otra subrealización, m es 1. En otra subrealización, m es 2. En una realización, X es $-C(=O)-$.

[0111] En una realización, al menos un R es H. En una realización, al menos dos Rs son H. En una realización, al menos un R es alquilo, por ejemplo CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂CH₃. En una realización, al menos un R es haloalquilo, por ejemplo CF₃.

[0112] En una realización, Y es CN. En otra realización, Y es OR. En una realización particular, Y es OH. En una realización, Y es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Y es SR' y R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En una realización, Y es NRR'. En una subrealización, Y es NHR'. En otra subrealización, Y es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

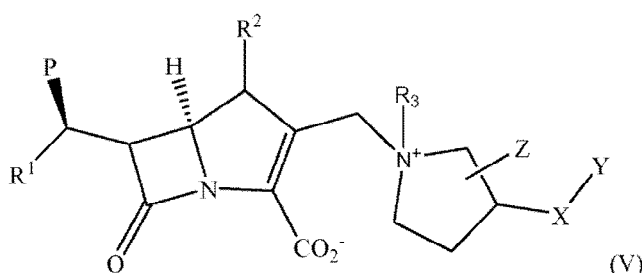
[0113] En una realización, R' es H. En una realización, R' es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R' es NR₂, por ejemplo NH₂, NHR, NHCH₃, o N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)R, por ejemplo CH₃ C(=O) o C(=O)CF₃. En otra realización, R' es SO₂R, por ejemplo SO₂CH₃. En otra realización, R' es SO₂NR₂, por ejemplo SO₂NH₂. En otra realización, R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En otra realización, R' es C(=O)NR₂, por ejemplo C(=O)NH₂, C(=O)NHR, C(=O)NHCH₃ o C(=O)N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=NR)R, por ejemplo C(=NH)H, C(=NH)R o C(=NH)CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRSO₂R por ejemplo C(=NH)NHSO₂H C(=NH)NHSO₂R o C(=NH)NHSO₂CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRC(=O)R, por ejemplo (=NH)NHC(=O)R C o C(=NH)NHC(=O)CH₃. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NRSO₂NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHSO₂NR₂, C(=O)CH₂NHSO₂NH₂, o C(=O)CH₂NHSO₂N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHC(=NH)NR₂, C(=O)CH₂NHC(=NH)NH₂ o C(=O)CH₂NHC(=NH)N(CH₃)₂.

[0114] En una realización, Y es CN, NR₂, SC(=NR)NR₂, C(=O)NR₂, C(=O)NRSO₂R, C(=O)NRSO₂NR₂; NRC(=NR)NR₂; NRSO₂NR₂; NRC(O)NR₂; NR₂CR₂C(O)NR₂; NR₂CR(=NR); CR₂NRC(=NR)NR₂; NRC(=NR)NRSO₂R; NRC(=NR)NRC(O)R; C(O)NR₂CR₂C(O)NR₂; C(O)NRC(=NR)NR₂; O; NRC(O)CR₂NRSO₂NR₂; o NRC(O)CR₂NRC(=NR)NR₂. En una realización, Z es H. En una realización, Z es halógeno. En otra realización, Z es alquilo. En una realización, Z es CN. En otra realización, Z es halo. En ciertas realizaciones, Z es O, por ejemplo OH. En una realización, Z es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Z es halógeno, por ejemplo mono- o multi-F o Cl. En una realización, Z es NRR'. En una submodalidad, Z es NHR'. En otra subrealización, Z es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

[0115] En una realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; m es 0; e Y es -CN. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es Hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; m es 0; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; m es 0 o 1; e Y es NRR'. En una realización, cuando Y es CN, X no es -C(=O)-. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 0, 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es NRR'.

[0116] En una realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; m es 0; e Y es -CN. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; m es 0; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; m es 0 o 1; e Y es NRR'. En una realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es OR. En otra realización, R¹ es alquilo; R² es alquilo; P es hidroxilo o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente; n es 1 o 2; X es -C(=O)-; e Y es NRR'.

[0117] En otra realización particular, el compuesto es un compuesto de Fórmula V,



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo; P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo

en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenziloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenziloxicarbonilo (PNB), benziloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), carbonilo t-butiloxi- (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-; m es 0, 1 o 2;

Y es CN, OR, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es H, alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R, SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R; C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

[0118] En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R² es H. En una realización, R² es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R¹ y R² son alquilo, por ejemplo CH₃.

[0119] En una realización, P es H. En una realización, P es OH. En una realización, P es halógeno. En una realización, P es hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente. En una realización particular, P es OH o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió

anteriormente.

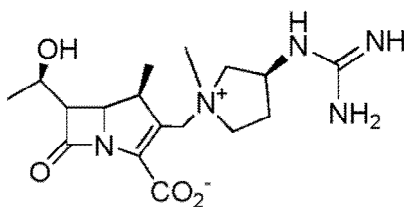
[0120] En una realización, X es $-(CR_2)_m-$. En una subrealización, m es 0. En otra subrealización, m es 1. En otra subrealización, m es 2. En una realización, X es $-C(=O)-$.

[0121] En una realización, al menos un R es H. En una realización, al menos dos Rs son H. En una realización, al menos un R es alquilo, por ejemplo CH_3 , CH_2CH_3 o $CH_2CH_2CH_3$. En una realización, al menos un R es haloalquilo, por ejemplo CF_3 .

[0122] En una realización, Z es H. En una realización, Z es halógeno. En otra realización, Z es alquilo. En una realización, Z es CN. En otra realización, Z es halo. En ciertas realizaciones, Z es O, por ejemplo OH. En una realización, Z es SR' , por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Z es halógeno, por ejemplo mono- o multi-F o Cl. En una realización, Z es NRR' . En una submodalidad, Z es NHR' . En otra subrealización, Z es $N(\text{alquilo})R'$ por ejemplo, $N(CH_3)R'$.

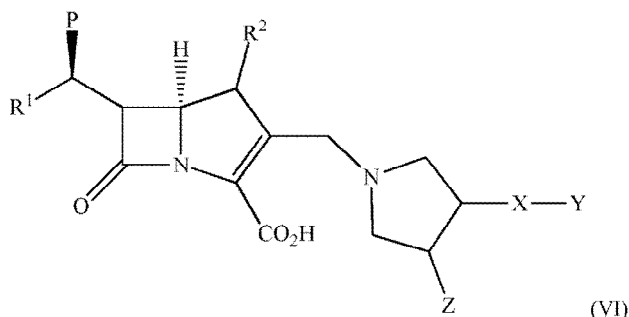
[0123] En una realización, Y es CN. En otra realización, Y es OR. En una realización particular, Y es OH. En una realización, Y es SR' , por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Y es SR' y R' es $C(=NR)NR_2$, por ejemplo $C(=NH)NH_2$, $C(=NCH_3)NH_2$, $C(=NCH_3)NHCH_3$, $C(=NCH_3)N(CH_3)_2$, $C(=NR)NH(CH_3)$ o $C(=NCF_3)NH_2$. En una realización, Y es NRR' . En una subrealización, Y es NHR' . En otra subrealización, Y es $N(\text{alquilo})R'$ por ejemplo, $N(CH_3)R'$.

[0124] En una realización, R' es H. En una realización, R' es alquilo, por ejemplo CH_3 . En una realización, R' es NR_2 , por ejemplo NH_2 , NHR , $NHCH_3$, o $N(CH_3)_2$. En otra realización, R' es $C(=O)R$, por ejemplo CH_3 , $C(=O)$ o $C(=O)CF_3$. En otra realización, R' es SO_2R , por ejemplo SO_2CH_3 . En otra realización, R' es SO_2NR_2 , por ejemplo SO_2NH_2 . En otra realización, R' es $C(=NR)NR_2$, por ejemplo $C(=NH)NH_2$, $C(=NCH_3)NH_2$, $C(=NCH_3)NHCH_3$, $C(=NCH_3)N(CH_3)_2$, $C(=NR)NH(CH_3)$ o $C(=NCF_3)NH_2$. En otra realización, R' es $C(=O)NR_2$, por ejemplo $C(=O)NH_2$, $C(=O)NHR$, $C(=O)NHCH_3$ o $C(=O)N(CH_3)_2$. En otra realización, R' es $C(=NR)R$, por ejemplo $C(=NH)H$, $C(=NH)R$ o $C(=NH)CH_3$. En otra realización, R' es $C(=NR)NRSO_2R$ por ejemplo $C(=NH)NHSO_2H$, $C(=NH)NHSO_2R$ o $C(=NH)NHSO_2CH_3$. En otra realización, R' es $C(=NR)NRC(=O)R$, por ejemplo $(=NH)NHC(=O)R$ o $C(=NH)NHC(=O)CH_3$. En otra realización, R' es $C(=O)CR_2NRSO_2NR_2$, por ejemplo $C(=O)CH_2NHSO_2NR_2$, $C(=O)CH_2NHSO_2NH_2$, o $C(=O)CH_2NHSO_2N(CH_3)_2$. En otra realización, R' es $C(=O)CR_2NRC(=NR)NR_2$, por ejemplo $C(=O)CH_2NHC(=NH)NR_2$, $C(=O)CH_2NHC(=NH)NH_2$ o $C(=O)CH_2NHC(=NH)N(CH_3)_2$. En una realización, el compuesto de Fórmula IV es el compuesto:



67

[0125] En otra realización particular, el compuesto es un compuesto de Fórmula VI,



(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo

5 en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxi-carbonilo (Boc), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;

m es 0, 1 o 2;

10 Y es CN, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R
C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

15 **[0126]** En una realización, R¹ es H. En una realización, R¹ es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R² es H. En una realización, R² es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R¹ y R² son alquilo, por ejemplo CH₃.

20 **[0127]** En una realización, P es H. En una realización, P es OH. En una realización, P es halógeno. En una realización, P es hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente. En una realización particular, P es OH o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo como se definió anteriormente.

25 **[0128]** En una realización, X es -(CR₂)_m-. En una subrealización, m es 0. En otra subrealización, m es 1. En otra subrealización, m es 2. En una realización, X es -C(=O)-.

30 **[0129]** En una realización, al menos un R es H. En una realización, al menos dos Rs son H. En una realización, al menos un R es alquilo, por ejemplo CH₃, CH₂CH₃ o CH₂CH₂CH₃. En una realización, al menos un R es haloalquilo, por ejemplo CF₃.

35 **[0130]** En una realización, Y es CN. En una realización, Y es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Y es SR' y R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En una realización, Y es NRR'. En una subrealización, Y es NHR'. En otra realización, Y es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

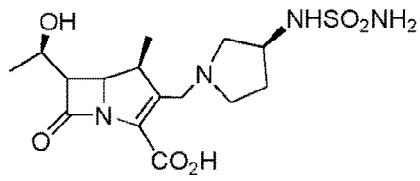
40 **[0131]** En una realización, Z es H. En una realización, Z es halógeno. En otra realización, Z es alquilo. En una realización, Z es CN. En otra realización, Z es halo. En ciertas realizaciones, Z es O, por ejemplo OH. En una realización, Z es SR', por ejemplo SH o S (alquilo). En una realización, Z es halógeno, por ejemplo mono- o multi-F o Cl. En una realización, Z es NRR'. En una submodalidad, Z es NHR'. En otra subrealización, Z es N(alquilo)R' por ejemplo, N(CH₃)R'.

45 **[0132]** En una realización, el sustituyente Z y el sustituyente XY están en una configuración cis con respecto a la otra. En otra realización, el sustituyente Z y el sustituyente XY están en una configuración trans con respecto a la otra. En una realización preferida, Z es hidroxilo. En otra realización preferida, m es 0 e Y es NRR' donde R es H y R' es C(=NR)NR₂. En aún otra realización preferida, Z es hidroxilo, m es 0 e Y es NRR' donde R es H y R' es C(=NR)NR₂.

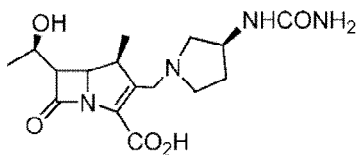
50 **[0133]** En una realización, R' es alquilo, por ejemplo CH₃. En una realización, R' es NR₂, por ejemplo NH₂, NHR, NHCH₃, o N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)R, por ejemplo CH₃ C(=O) o C(=O)CF₃. En otra realización, R' es SO₂R, por ejemplo SO₂CH₃. En otra realización, R' es SO₂NR₂, por ejemplo SO₂NH₂. En otra realización, R' es C(=NR)NR₂, por ejemplo C(=NH)NH₂, C(=NCH₃)NH₂, C(=NCH₃)NHCH₃, C(=NCH₃)N(CH₃)₂, C(=NR)NH(CH₃) o C(=NCF₃)NH₂. En otra realización, R' es C(=O)NR₂, por ejemplo C(=O)NH₂, C(=O)NHR, C(=O)NHCH₃ o C(=O)N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=NR)R, por ejemplo C(=NH)H, C(=NH)R o C(=NH)CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRSO₂R por ejemplo C(=NH)NHSO₂H C(=NH)NHSO₂R o C(=NH)NHSO₂CH₃. En otra realización, R' es C(=NR)NRC(=O)R, por ejemplo (=NH)NHC(=O)R o C(=NH)NHC(=O)CH₃. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NRSO₂NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHSO₂NR₂, C(=O)CH₂NHSO₂NH₂, o C(=O)CH₂NHSO₂N(CH₃)₂. En otra realización, R' es C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂, por ejemplo C(=O)CH₂NHC(=NH)NR₂, C(=O)CH₂NHC(=NH)NH₂ o C(=O)CH₂NHC(=NH)N(CH₃)₂.

60 **[0134]** En una realización, el compuesto de fórmula III se selecciona de entre el grupo que consiste en:

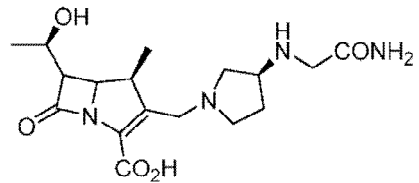
65



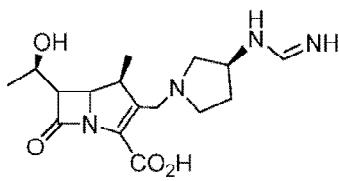
72



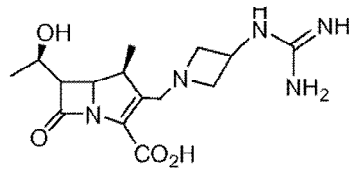
78



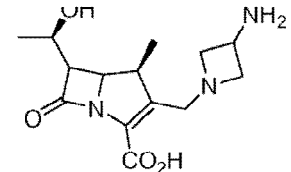
83



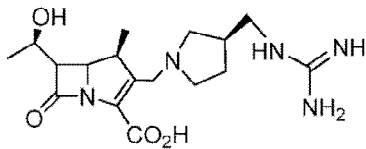
84



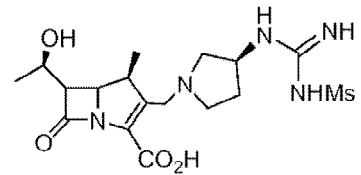
89



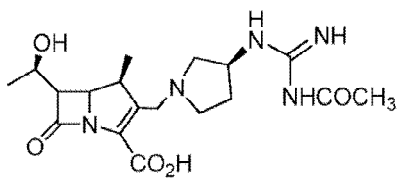
93



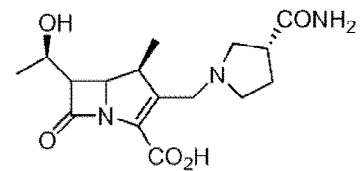
99



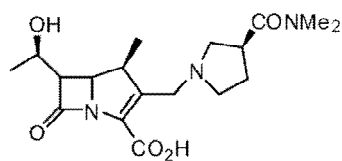
106



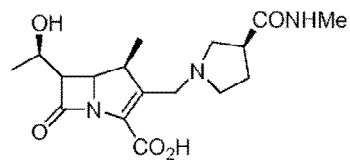
111



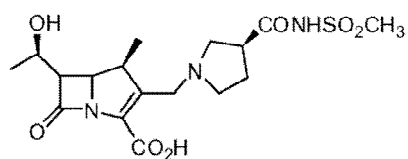
115



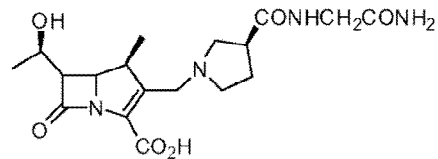
120



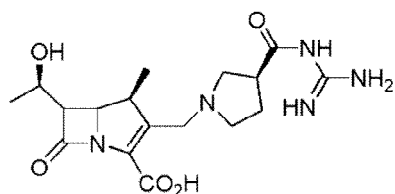
127



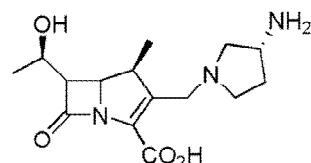
132



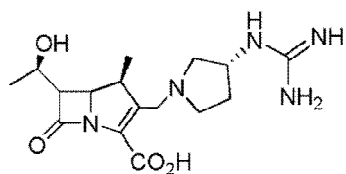
137



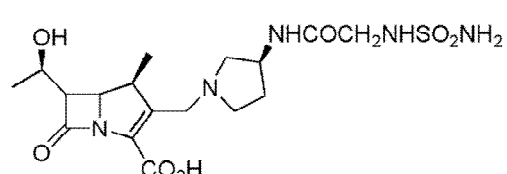
143



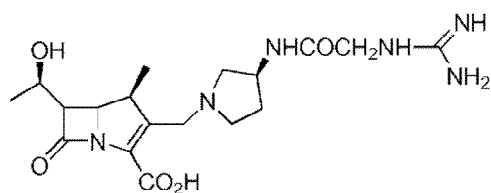
151



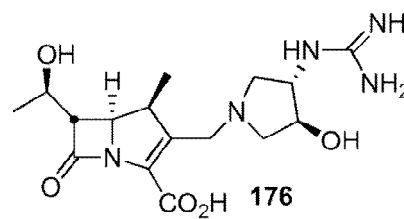
156



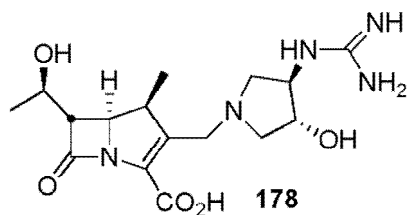
163



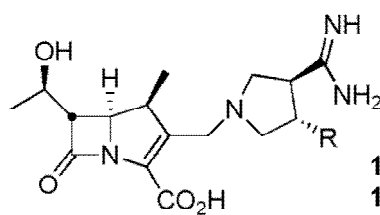
167



176



178



185a R = H
185b R = OH

USOS DE LOS COMPUESTOS

5 **[0135]** La presente invención también proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en un huésped, por ejemplo un animal, y típicamente un ser humano, en el que la método incluye administrar una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, donde la infección bacteriana se debe a bacterias gram-negativas. En una realización, la infección bacteriana es una infección bacteriana resistente a fármacos y/o resistente a múltiples fármacos.

[0136] La divulgación también proporciona un compuesto descrito en este documento para uso en terapia médica.

15 **[0137]** La presente invención también proporciona un uso de una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable en el mismo, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para prevenir o tratar una infección bacteriana gram-negativa, en un huésped, tal como un animal, y por lo general un ser humano.

20 **[0138]** La característica distintiva de las bacterias gram-negativas es la presencia de una doble membrana que rodea a cada célula bacteriana. Aunque todas las bacterias tienen una membrana celular interna, las bacterias gram-negativas tienen una membrana externa única. Esta membrana externa excluye que ciertas drogas y antibióticos penetren en la célula, parcialmente representando el por qué las bacterias gram-negativas son generalmente más resistentes a los antibióticos que son bacterias gram-positivas. La capacidad patogénica de bacterias gram-negativas se asocia generalmente con ciertos componentes de sus paredes celulares, en particular la capa de lipopolisacárido (endotoxina). La membrana externa de las bacterias gram-negativas es rica en lipopolisacárido. Si las bacterias gram-negativas entran en el torrente sanguíneo, lipopolisacárido puede desencadenar una cascada de eventos, incluyendo fiebre alta y una caída en la presión arterial. A diferencia de las bacterias gram-positivas, que asumen un color violeta en la tinción gram, bacterias gram-negativas incorporan la contratinción en lugar de la mancha principal. Debido a que la pared celular de las bacterias gram (-) es alta en contenido en lípidos y baja en contenido de peptidoglicano, la cristal-violeta primaria se escapa de la célula cuando se añade el decolorante. La mayor parte de las enfermedades entéricas (relacionadas con el intestino) también se pueden atribuir a este grupo de bacterias.

35 **[0139]** Ejemplos de bacterias gram-negativas incluyen *Aeromonas* sp., *Acinetobacter* sp. tales como *Acinetobacter baumannii* (o *A. calcoaceticus*), *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides* sp. tales como *Bacteroides fragilis*, *Bartonella*, *Bdellovibrio* spp., *Bordetella pertussis*, *Brucella* sp., *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei*, *Campylobacter* sp., *Capnocytophaga* sp., *Cardiobacterium hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter* sp., *Corrosión Eikenella* antros, *Enterobacter* sp., *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Flavobacterium* sp., *Fusobacterium* sp., *Helicobacter pylori*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Klebsiella* spp. tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Kingella kingae*, *Legionella* spp. tales como *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella pestis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Prevotella* sp., *Proteus* spp., *Providencia*, *Pseudomonas* spp. tales como *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp. tales como *Salmonella enteritidis* y *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Veillonella* sp., *Xanthomonas maltophilia* o *Stenotrophomonas maltophilia*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*. Adicionalmente, algunos organismos simplemente no tienden a ser bien diferenciados por tinción de gram, a pesar de cualquier afiliación filogenética conocida con los gram-negativos o gram-positivos. *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii* y *Treponema pallidum*. Clamidas son cocos pequeños gram-negativos, sin peptidoglicano, que son parásitos intracelulares de animales. Las espiroquetas son bacterias quemoheterotróficas cuyas células están estrechamente enrolladas o se parecen a un muelle estirado con envolturas celulares negativas como gram. Las espiroquetas incluyen *Spirillum minus*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Leptospira* spp. (*Leptospirosis*) y *Treponema pallidum* (sífilis). *Rickettsias* y actinomicetos son también bacilos gramnegativos pleomórficos y cocobacilos que son parásitos intracelulares obligados de eucariotas transmitidos generalmente por los insectos y garrapatas.

55 **[0140]** Se describe aquí un uso de una cantidad terapéutica de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para prevenir o tratar una infección bacteriana gram-negativa, en un huésped, tal como un animal, y por lo general un ser humano.

60 **[0141]** Un compuesto de la invención puede usarse en métodos para inhibir la infección bacteriana en un huésped. La inhibición de la replicación o el tratamiento de una infección en una célula bacteriana se puede medir por mostrar una reducción de la replicación bacteriana en una célula a un nivel inferior al nivel en una célula por lo demás idéntico, que no se administra el compuesto de la invención. La reducción puede ser por aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95%, aproximadamente el 99,9% o más. El nivel de replicación bacteriana en una célula puede ser evaluada por cualquier método conocido. Por ejemplo, el nivel de replicación bacteriana en una célula se puede evaluar mediante la evaluación del número de partículas bacterianas o cantidad de un componente bacteriano, tal

como una proteína bacteriana, una enzima bacteriana, o ácido nucleico bacteriano, en la célula o en los residuos de fluido o asociado con la célula. El número de bacterias infecciosas en una célula se puede evaluar, por ejemplo, en un ensayo de placa. El nivel de un componente bacteriano tal como una proteína bacteriana o enzima en una célula se puede evaluar utilizando técnicas estándar de análisis de bioquímica de proteínas, tales como, por ejemplo, usando un ensayo de actividad de una enzima bacteriana, o el uso de transferencia de Western o electroforesis en gel cuantitativo para una proteína bacteriana. los niveles de ácidos nucleicos bacterianos en una célula pueden evaluarse usando técnicas analíticas estándar, tales como transferencia de Northern y transferencia de Southern o cuantificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

[0142] Como se usa en el presente documento, para inhibir la replicación bacteriana en un huésped significa reducir la carga bacteriana en un huésped a un nivel, que es menor que el nivel de la carga bacteriana en un huésped por lo demás idéntico, que no se administra el compuesto. La carga bacteriana en un mamífero se puede reducir en alrededor de 1 a 12 registros₁₀ o más con relación a un mamífero por lo demás idéntico, que no se administra el compuesto. La carga bacteriana en un mamífero puede evaluarse mediante una serie de métodos conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, la obtención de una muestra de tejido o fluido del mamífero y la evaluación de la cantidad de componentes bacterianos en el mamífero conteniendo el mismo utilizando la tecnología que es o bien inmunológica, bioquímica o biológica molecular en la naturaleza y que es bien conocido para el experto en la técnica y que se describen en este documento. La inhibición de la replicación bacteriana en una célula se evalúa usando ensayos similares o idénticos como los utilizados para evaluar la carga bacteriana en un mamífero.

TERAPIAS DE COMBINACIÓN Y ALTERNANCIA

[0143] En una realización de la invención, uno o más agentes terapéuticos, incluyendo agentes particularmente antimicrobianos tales como agentes antibióticos que son eficaces contra bacterias gram-negativas, se puede utilizar en combinación y/o alternancia con el compuesto/composición de la presente invención para lograr un aditivo y/o efecto terapéutico sinérgico.

[0144] Los compuestos activos pueden administrarse en combinación, alternancia o pasos secuenciales con otro agente antibacteriano. En la terapia de combinación, las dosificaciones eficaces de dos o más agentes se administran juntas, mientras que en alternancia o la terapia secuencial a paso, una dosificación eficaz de cada agente se administra en serie o secuencialmente. Las dosis dadas dependerán de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Es de notar que los valores de dosificación variarán también con la gravedad de la afección a aliviar. Es de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes y programas de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones. En algunas realizaciones, un agente anti-bacteriano exhibe una CE₅₀ de 10-15 mM o menos, o típicamente menos de 1-5 mM.

[0145] En una realización particular, la combinación incluye un inhibidor de la β-lactamasa, tal como ácido clavulánico, que se ha utilizado como en la administración de cantidades profilácticas de antibióticos en los pacientes. Aunque el ácido clavulánico tiene algún grado de actividad bacteriana, su función principal es como un inhibidor de beta-lactamasa. El ácido clavulánico tiene una estructura similar a los antibióticos beta-lactámicos, pero se une irreversiblemente a las enzimas de beta-lactamasa. Al utilizarse en combinación con los antibióticos beta-lactámicos, se ha convertido en uno de los antibióticos más recetados en el mundo occidental que prolongan la vida útil de los antibióticos como la ampicilina (como en Augmentin® de GSK).

[0146] Es posible que las variantes resistentes a los fármacos de bacterias pueden surgir después de un tratamiento prolongado con un agente anti-bacteriano. La eficacia de un fármaco contra la infección bacteriana puede prolongarse, aumentarse, o restaurarse por la administración del compuesto en combinación o alternancia con un segundo, y quizás tercer agente anti-bacteriano, por ejemplo, con un sitio diferente de la actividad que la droga principal. Alternativamente, la farmacocinética, biodistribución u otro parámetro del fármaco pueden alterarse por dicha terapia de combinación o alternancia.

[0147] Agentes antibióticos adecuados se describen, por ejemplo, en Physician's Desk 30 Reference (PDR), Medical Economics Company (Montvale, NJ), (53a Ed.), 1999; Mayo Medical Center Formulary, Unabridged Version, Mayo Clinic (Rochester, MN), enero de 1998; Merck Index An Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals, (11ª Ed), Merck & Co., Inc. (Rahway, NJ), 1989; University of Wisconsin Antimicrobial Use Guide, <http://www.medsch.wisc.edu/clinsci/5amcg/amcg.html>; Introduction on the Use of the Antibiotics Guideline, of Specific Antibiotic Classes, Thomas Jefferson University, http://jeffline.tju.edu/CWIS/OAC/antibiotics_guide/intro.htm; y las referencias citadas en el mismo.

[0148] Los ejemplos no limitantes de agentes que pueden ser utilizados en combinación o alternancia con los compuestos de la invención incluyen: aminoglucósidos, antibióticos β-lactámicos, cephalosporium, macrólidos, antibióticos diversos, penicilinas, tetraciclinas, tífungales, agentes antipalúdicos, agentes antituberculosos, antibacterianos, leprostáticos, diversos antiinfecciosos, quinolonas, sulfonamidas, urinarios antiinfecciosos, antibióticos nasales, antibióticos oftálmicos, antibacterianos oftálmicos, optalmicquinalonas, sulfonamidas oftálmicas,

la piel y antibióticos de membranas mucosas, la piel y antifúngicos de membranas mucosas, la piel y antibacterianos mucosos de membrana, la piel y la membrana mucosa antiinfecciosa diversa, piel y membranes cúbicas mucosas y pedunculadas, la piel y las antineoplastos membranos mucosos, nitrofuranos y oxazolidinonas.

5 **[0149]** Los compuestos específicos incluyen, por ejemplo, Amikacina (sulfato de amikacina); Cramieína (sulfato de gentamicina); Nebcina (sulfato de tobramicina); Netromicina (sulfato de netilmicina); Sulfato de Estreptomina; y TOBI (tobramicina), Azactam (aztreonam); Cefotano (cefotetan); Lorabida (loracarbef); Mefoxina (cefotaxima); Merrem (meropenem); y Primaxina (imipenem y cilastatina para suspensión inyectable); Ancef (cefazolina); Ceclor (cefalor); Cedax (ceffibuten); Cefizox (sodio de cefizoxima); Cefobid (sodio de cefoperazona); Cefina (cefuroxima axetilo); Cefzil (cefprozil); Ceptaz (ceftazidima); Claforan (cefotaxima); Duricef (cefadroxilo monohidrato); Fortaz (ceftazidima); Keflex (cefalexina); Keftab (cefalexina HCl); Kefurox (cefuroxima); Kefzol (cefazolina); Mandol (nafato cefamandol); Maxipima (cefepima HCl); Monocida (sodio de cefonicida); Omnicef (cefdinir); Rocefina (Ceftriaxona); Suprax (cefixima); Tazicef (ceftazidima); Tazidima (ceftazidima); Vantina (cefpodoxima proxetilo); y Zinacef (cefuroxima); Biaxina (claritromicina); Dinabac (diritromicina); EES 200 (Eritromicina Etilsuccinato); EES 400 (Eritromicina Etilsuccinato); EryPed 200 (Eritromicina Etilsuccinato); EryPed 400 (Eritromicina Etilsuccinato); Ery-Tab (Eritromicina comprimida de liberación retardada); Eritrocina Estearato (tasa de eritromicina estearato); Ilosona (Eritromicinestolato); PCE Dispertab (partículas de la eritromicina en pastillas); Pediazol (succinato etilo-eritromicina y acetilo sulfisoxazol para suspensión oral); Tao (troleandomicina); Zithromax (azitromicina); y eritromicina; Cleocina HCl (clorhidrato de clindamicina); Cleotina fosfato (fosfato elindamicina); Coli-Micina M (sodio de colistimetato); y Vancocina HCl (hidrocloruro de vancomicina); Amoxilo (amoxicilina); Augmentina (amoxicilina/clavulanato de potasio); Bicilina CR 900/300 (penicilina G benzatina y la suspensión de procaína penicilina G); Bicilina CR (penicilina G benzatina y la suspensión de procaína penicilina G); Bicilina LA (suspensión de penicilina G benzatina); Geoeilina (sodio de indanilo decarbencilina); Mezlina (mezlocilinsodio estéril); Omnipen (ampicilina); Pen-Vee K (penicilina V potasio); Pfizerpen (potasio de penicilina G); Pipracilo (piperacilina sódica); Speetrobid (bacampicilina-HCl); Ticar (ticarcilina disódica); Timentina (ticarcilina disódica y clavulanato de potasio); Unasyn (ampicilina sódica/sulbactam sódico); Zosyn (piperacilina de sodio y tazobactam sódico); y dicloxacilina de sodio; Acromicina V (tetraciclina HCl); Declomicina (demeclociclina HCl); Dinacina (minociclina HCl); Minocina (Clorhidrato de minociclina); Monodox (cápsulas de monohidrato de doxiciclina); Terramicina (oxitetraciclina); Vectrina (Clorhidrato de minociclina); Vibramicina de calcio (doxiciclina de sodio); Hiclato de vibramicina (hiclato de doxiciclina); monohidrato de vibramicina (monohidrato de doxiciclina); Vibra-Tabs (doxiciclina-hidrato); Declomicina (demeclociclina HCl); Vibramicina (doxiciclina); Dinacina (minociclina HCl); Terramicina (oxitetraciclina HCl); Acromicina V cápsulas 5 (tetraciclina HCl); Linco-micinas; y Cleotina HCl (clindamicina HCl); Abelcet (complejo lipídico de anfotericina B); AmBisoma (anfotericina B); Amphotec (anfotericina B colesterol sulfatocomplejo); Ancobon (flucitosina); Diflucan (fluconazol); Fulvicina P/Gamma (ultramicronizada griseofulvina); Fulvicina P/G 165 y 330 (ultramicronizada griseofulvina); Grifulvina V (griseofulvina); Gals-PEG (gxiseofulvina ultramicronizada); Lamisilo (terbinafina hidrocloruro); Nizoral (ketoconazol); Anfotericina.

[0150] B; Lotrimina (Clotrimazol); tabletas de dapsona (dapsona); Diflucan (fluconazol); crema Monistat-Derm (miconazol); Micostalina Crc.am (Nistatina); y Sporanox (itraconazol); clorhidrato araleno (Cloroquina HCl); fosfato de araleno (fosfato de cloroquina); Dataprim (pirimetamina); Ladam (mefloquina HCl); y Plaquenio (sulfato hidroxicloroquina); sulfato capastat (capreomicinasulfato); Miambutol (clorhidrato de etambutol); Micobutina (cápsulas de rifabutina); Nidrazida (inyección isoniácida); Paser (ácido aminosalicílico); Prifiina (rifapentina); tabletas pirazinamida (pirazinamida); Rifadina (Cápsulas rifampina); Rifadina IV (rifampina para inyección); Rifamato (rifampicina e isoniácida); Rifater (rifampicina, isoniácida y pirazinamida); Seromicina (Cápsulas de cicloserina); Estreptomina-sulfato; Tice BCG (vacuna BCG); Cicloserina (cápsulas de seromicina); Urised (metenamina); y Trecator-SC (comprimidos de etionamida); Alferon N (interferón alfa-n3); Crixivan (sulfato de indinavir); Citoveno (ganciclovir); Citoveno-IV (ganciclovir sódico); Epivir (lamivudina); Famvir (ciclovir FAM); Flumadina (rimantadina HCl); Foscavir (foscarnet sódico); Hivid (zalcitabina); Intron A (interferón alfa-2b); Invirasa (saquinavir mesilato); Norvir (ritonavir); terapia de combinación Rebetron, que contiene Rebetrol (ribavirina) y Intron A (interferón alfa-2b); Rescriptor (mesilato de delavirdina); Retrovir (ziduvudina); Retrovir IV (ziduvudina); Symmetrel (amantadina HCl); Synagis (palivizumab); Valtrex (valaciclovir HCl); Videx (didanosina); Viracept (nelfinavir mesilato); Virmune (nevirapina); Virazol (ribavirina); Vistide (cidofovir); Zerit (estavudina (d4T)); Jarabe de Symmetrel (amantadina HCl); tabletas de Combivir (lamivudina); y Zovirax (aciclovir); tabletas de Dapsona (dapsona); Daraprim (pirimetamina); Flagyl 375 (metronidazol); tabletas de Flagyl ER (metronidazol); Flagyl LV. (Metronidazol); Furoxona (furazolidona); Mepron (atovacuna); y Neutrexina (tmetretaxato glucuronato); Cipro (ciprofloxacina HCl); Floxina (ofloxacina); Levaquina (levofloxacina); Mazaquina (lomefioxacina HCl); Noroxina (norfloxacina); Penetrex (enoxacina); Raxar (grefaploxacina HCl); trovan (mesilato trovafloxacina); y Zagam (esparfloxacina); Bactrim (trimetoprim y sulfametoxazol); Bactrim DS (Irimethoprim y la fuerza doble sulfametoxazol); Pediazol (etilsuccinato de eritromicina y acetilo sulfisoxazol); Septra (trimetoprim y sulfametoxazol); Septra DS (trimetoprim y sulfametoxazol); Cotrimoxazol, Sulfadiazina, Batrim LV. Infusion (sulfametoxazol); Sulfapiridina y Pediazol (etilsuccinato de eritromicina y acetilo sulfisoxazol); Furadantina (nitrofurantoina); (Macrocrisales de monohidrato de nitrofurantoina) Macrobid; Macroclor (macrocrisales de nitrofurantoina); Monurol Sachet (trometamina de fosfomicina); Neggram Caplets (ácido nalidíxico); Septra (trimetoprim y sulfametoxazol); Septra DS (trimetoprim y sulfametoxazol); Urised (combinación de la metenamina antiséptica, azul de metileno, salicilato de fenilo, ácido benzoico y parasimpatolíticos (sulfato de atropina) hiosciamina); (oxitetraciclina HCl, sulfametizol y fenazopiridina HCl); (Mandelato de metenamina); Bactroban (mupirocina); Cloromicetina oftálmica (cloranfenicol); Cortisporin (neomicina y polimixina [3

5 sulfatos y crema de acetato de hidrocortisona); loticina (eritromicina pomada oftálmica); NeoDecadron (sulfato de neomicina - fosfato de sodio de dexametasona); Politrin (tímetoprim y politixina [3 solución oftálmica de sulfato]; Terra-Cortril (oxitetraciclina HCl y acetato de hidrocortisona); Terramicina (oxitetraciclina); y Tobradex (tobramicina y suspensión oftálmica de dexametasona y ungüento); Vita-A pomada oftálmica, (vidatabina); (Solución norfloxacino oftálmica; solución oftálmica de Ciloxan y ungüento (Ciprofloxacina HCl); y la solución oftálmica Ocuflor (ofloxacina), ungüento oftálmico de blefamida (sulfacetamida sódica y acetato de prednisona); y la suspensión Blefamida oftálmica (sulfacetamida sódica y acetato de prednisona); A/T/S (eritromicina); Bactroban (mupirocina); Benzamicina (gel tópico peróxido de eritromicina-benzoilo); Betadina (povidona-odina); Cleotina T (solución tópica de fosfato de clindamicina); (compresas de fosfato de clindamicina) Clindets; Cortisporina (neomicina, polimixina B sulfatos y crema de acetato de hidrocortisona); Emgel (eritromicina); Erycette (solución tópica de eritromicina); Garamicina (sulfato de gentamicina); Klaron (loción de sodio de sulfacetamida); Micostatina (crema de nistatina); teramicina Z (solución tópica de eritromicina); T-Stat (eritromicina); Cloromicetina (Cloranfenicol pomada oftálmica); Cortisporina (neomicina y polimixina B sulfatos, bacitracina de zinc y hidrocortisona pomada oftálmica); loticina (eritromicina); NeoDeedron (fosfato de sodio sulfato-dexametasona neomicina); Politrin (trimetoprim y sulfato de polimixina B); Terra-Cortril (oxitetraciclina HCl y hidrocortisona de etilo); Terramicina (oxitetraciclina); Exelderm (nitrato de sulconazol); Fungizona (suspensión oral de anfotericina B); Lamisilo (crema de clorhidrato de terbinafina); Loprox (ciclopiroxolamina); Lotrimina (Clotrimazol); Lotrisona (clotrimazol y betametasona dipropionato); Mentax (butenafina HCl); Monistat-Denn (nitrato de miconazol); Mycelex (clotrimazol); Micostatina (nistatina); Naffm (natifina HCl); acetoconazol de nizoral); Nystop (nistatina); Oxistat (nitrato de oxiconazol); Selsun Rx (2,5% loción de sulfuro de selenio); y Espectazol (nitrato de econazol); Denavir (crema penciclovir); y Zovirax (aciclovir); peróxido de coenzilo de Benzashave); Betadina (povidona-yodo); Betasept (gluconato de clorhexidina); Cetafilo (jabón sustituto); Cloractina WCS-90 (oxicloroseno de sodio); Tabletas Dapsona (dapsona); Desquam-E peróxido Coenzilo); Desquam-X (peróxido de benzoilo); Hibiclenos (gluconato de clorhexidina); Hibistat (clorhexidina gluconato); Impregon (tetraclorosalicilanilida 2%); Metro-Cream (metronidazol); MetroGel (metronidazol); Noritato (metronidazol); pHisoHex (limpiador de detergente de hexaclorofeno); Sulfacet-R (sulfacetamida de sodio 10% y azufre 5%); Sulfamilon (acetato materfide); peróxido de Coenzilo Tfiarz); y hidrocortisona de peróxido de coenzilo Vanóxido-HC); Acticina (permetrina); Elimito (permetrina); Eurax (crotamiton); Efudex (fluoro-uracilo); Fluoroplex.

Composiciones farmacéuticas

30 **[0151]** Huéspedes, incluyendo seres humanos pueden ser tratados administrando al paciente una cantidad eficaz del compuesto activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la presencia de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los materiales activos se pueden administrar por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea, o tópica, en forma líquida o sólida.

35 **[0152]** Una dosis opcional del compuesto para el tratamiento de una infección bacteriana (tal como una bacteria gram-negativa) es de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, o de 1 a 20 mg/kg, de peso corporal por día, más generalmente de 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor por día. El intervalo de dosificación eficaz de las sales farmacéuticamente aceptables se puede calcular en base al peso del nucleósido padre a suministrar. Si la sal exhibe actividad en sí misma, la dosificación eficaz se puede estimar como anteriormente usando el peso de la sal, o por otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

40 **[0153]** Opcionalmente, el ingrediente activo debe administrarse para conseguir concentraciones máximas en plasma del compuesto activo de desde aproximadamente 0,2 a 70 m, por ejemplo, aproximadamente 1,0 a 10 uM. Esto puede conseguirse, por ejemplo, por la inyección intravenosa de una solución de 0,1 a 5% del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o administrado como un bolo del ingrediente activo. La concentración del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Es de entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en este documento son a modo de ejemplo solamente y no están destinados a limitar el alcance o práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar a la vez, o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas para ser administradas a intervalos variables de tiempo.

55 **[0154]** El compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero no limitado a uno que contiene de 7 a 3000 mg, o de 70 a 1400 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosis de 50-1000 mg es óptima.

60 **[0155]** El compuesto activo se puede administrar en un vehículo farmacéuticamente aceptable disponible en la técnica, y se puede administrar por una vía de administración elegida. Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse, envasarse o venderse en una variedad de formulaciones que pueden ser adecuadas para una o más vías de administración tales como, por ejemplo, administración oral, intravenosa, intramuscular, tópica, subcutánea, rectal, vaginal, parenteral, pulmonar, intranasal, bucal, oftálmica, u otra vía de administración. Los materiales activos se pueden administrar en forma líquida o sólida. Otras formulaciones contempladas incluyen nanopartículas proyectadas, preparaciones liposomales, eritrocitos resellados que contienen el ingrediente activo, y formulaciones

basadas inmunológicamente.

[0156] El compuesto activo se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales pueden prepararse en agua o solución salina, opcionalmente mezclada con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina, y mezclas de los mismos, y en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

[0157] Las formas de dosificación farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir soluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo, que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o infusibles estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. La forma de dosificación final es opcionalmente estéril, fluida y estable en condiciones de fabricación y almacenamiento. El vehículo líquido o vehículo puede ser un disolvente o medio líquido de dispersión que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos, y mezclas adecuadas de los mismos.

[0158] Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones pueden contener al menos 0,1% (p/p) de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse, por ejemplo de aproximadamente 0,1% a casi el 100% del peso de una forma de dosificación unitaria dada. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que un nivel de dosificación eficaz se obtiene después de la administración.

[0159] Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener uno o más de los siguientes: aglutinantes, tales como celulosa microcristalina, goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz, o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico, almidón o lactosa; un agente disgregante, tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, Primogel, y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio o esterotes; un deslizante, tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante, tal como sacarosa, fructosa, lactosa, sacarina, o aspartamo; un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo, aceite de gaulteria, o aroma de cereza; y un agente antibacteriano de péptidos, tales como envuvirtida (Fuzeon™). Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar de otro modo la forma física de la forma de dosificación unitaria sólida.

[0160] En una realización, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Polímeros biodegradables, biocompatibles se pueden utilizar, tales como etileno acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, y ácido polilacético. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation.

[0161] Los compuestos/composiciones de la presente invención se administran opcionalmente en una formulación de liberación controlada, que puede ser un polímero degradable o no degradable, hidrogel o ganogel u otra construcción física que modifica la bioabsorción, la vida media o la biodegradación del agente activo. La formulación de liberación controlada puede ser un material que se pinta o de otra manera se aplica sobre el sitio afectado, ya sea interna o externamente. En una realización, la invención proporciona un bolo biodegradable o implante. La formulación de liberación controlada con el agente de formación de imágenes seleccionado apropiado puede ser utilizado para recubrir un órgano o tejido trasplantado para prevenir el rechazo. Es alternativamente puede ser implantado o se aplica de otra manera cerca del sitio de infección potencial.

[0162] Otras formulaciones también se pueden desarrollar. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar en suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales para antígenos bacterianos). Estos se pueden preparar según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 4.522.811. Por ejemplo, formulaciones de liposomas se pueden preparar en una variedad de lípidos(s) (tal como etanolamina estearoílo fosfatidilo, colina de fosfatidilo de estearoílo, colina de fosfatidilo de araquidoílo, y colesterol).

[0163] Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para la administración rectal. Tal composición puede estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio, una preparación de enema de retención y una solución para irrigación rectal o colónica. Una composición farmacéutica de la invención también puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración vaginal. Tal composición puede estar en la forma de, por ejemplo, un supositorio, un impregnado o revestido de material por vía vaginal-insertable tal como un tampón, una preparación de ducha, o una solución para irrigación vaginal.

5 [0164] Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para la administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Tal formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 nanómetros, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para la administración, que puede incluir partículas en la que al menos el 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor de 0,5 nanómetros y al menos el 95% de las partículas por número tienen un diámetro de menos de 7 nanómetros. Típicamente al menos el 95% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 1 nanómetro y al menos el 90% de las partículas por número tienen un diámetro de menos de 6 nanómetros. El ingrediente activo también puede estar en forma de gotitas de una solución o suspensión, por ejemplo los que tienen un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros.

15 [0165] Las formulaciones descritas en el presente documento como útiles para la administración pulmonar también son útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica de la invención. Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula promedio de aproximadamente 0,2 a 500 micrómetros.

20 [0166] Una composición farmacéutica de la invención puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para la administración oftálmica. Para la administración tópica, los presentes compuestos pueden aplicarse en forma pura, es decir, como un líquido. Sin embargo, típicamente, los compuestos se administran a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable. Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finamente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina, y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes, glicoles, y mezclas de dos o más de estos, en los que los presentes compuestos pueden disolverse o dispersarse a niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Los adyuvantes tales como fragancias y agentes antimicrobianos adicionales pueden añadirse para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes pueden aplicarse utilizando almohadillas absorbentes, usadas para impregnar vendajes u otros apósitos, o pulverizarse sobre el área afectada usando pulverizadores de tipo bomba o de aerosol.

30 [0167] Los espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales de ácidos grasos y ésteres, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados pueden emplearse también con vehículos líquidos para formar pastas extensibles, geles, ungüentos, jabones, y similares, para aplicación directamente a la piel del usuario.

35 [0168] El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables también se pueden mezclar con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que suplementan la acción deseada, tales como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios, u otros agentes antibacterianos, incluyendo otros compuestos de nucleósidos. Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o parabenos de metilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes tales como ácido etilendiaminotetraacético quelante; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas de disposición o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico. Si se administra intravenosamente, los vehículos útiles son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PS).

50 [0169] La concentración del compuesto en una composición líquida, tal como una loción, será, por ejemplo, intervalo de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 95% en peso, o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25% en peso. La concentración en una composición semisólida o sólida tal como un gel o un polvo, por ejemplo, estarán intervalo de aproximadamente 0,1% a 100% en peso, o aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% en peso. Las dosis únicas para inyección intravenosa, subcutánea, intramuscular o modo de gestión tópica, infusión, ingestión o supositorio serán generalmente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5000 mg, y se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 veces al día, para producir niveles de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg/kg, para adultos.

60 [0170] La invención también incluye uno o más compuestos descritos en el presente documento, o cualquier combinación de los mismos, o sal de los mismos, en una cantidad eficaz para inhibir bacteriana (tal como una bacteria gram-negativa) la replicación en un huésped. El compuesto puede ser útil para inhibir la replicación bacteriana en una célula o de neutralización (es decir, la inactivación) de las bacterias extracelulares.

65 [0171] Se da a conocer en el presente documento es un kit para la administración de un compuesto de la invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica, a un huésped para el tratamiento de una infección bacteriana (por ejemplo, bacterias gram-negativas) de la infección. Típicamente, el huésped es un humano. El kit comprende uno o más compuestos de la invención, o una combinación de los mismos, y opcionalmente un material de instrucción, que describe la administración de la composición al mamífero mediante cualquiera de las vías de administración descritas en este documento. En otra realización, este kit comprende un

disolvente adecuado (típicamente estéril) para disolver o suspender la composición de la invención antes de la administración del compuesto al mamífero.

Ejemplos

5 **[0172]** Espectrómetros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un espectrómetro Varian INOVA 400 (400 MHz); desplazamientos químicos (δ) se indican en partes por millón (ppm), y las señales se describen como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), bs r (singlete ancho), dd (doblete de doblete), dt (tripleto de doblete), y m (multiplete). Todas las reacciones se controlaron usando cromatografía en capa fina (TLC; 200 placas mm de gel de sílice GF) en Analtech o HPLC. Diclorometano seco, acetonitrilo, DMF, y THF se obtuvieron de secado sobre tamices moleculares de 4 Å.

ABREVIATURAS

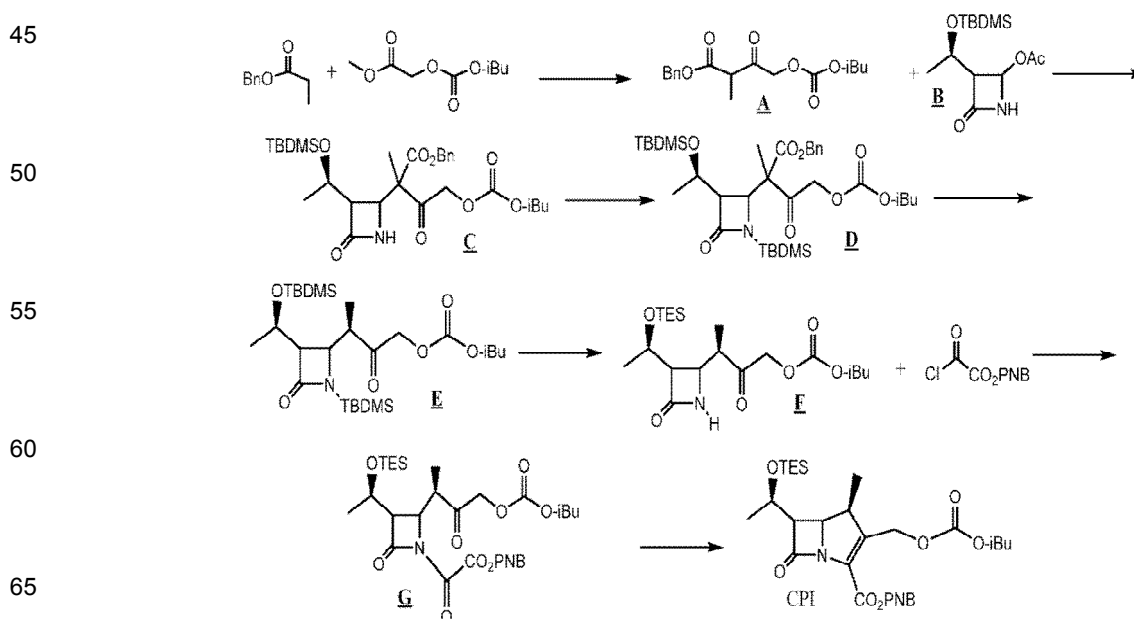
- 15 **[0173]**
- ACN: acetonitrilo
 - DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
 - DCM: diclorometano
 - 20 DIEA: diisopropiletilo-amina
 - DI H₂O: Agua desionizada
 - DMAP: 4-(dimetilamino) piridina
 - DMF: N,N-dimetilformamida
 - EDC: N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
 - 25 HOBT: 1-hidroxibenzotriazol
 - IPA: iso-propanol
 - LDA: diisopropilamida de litio
 - TBS o TBDMS: tert-butildimetilsililo
 - TBSOTf: terc-butildimetilsililo trifluorometanosulfonato
 - 30 LAH: hidruro de litio y aluminio
 - Pt/C: platino sobre carbón
 - PNB: para-nitrobencilo
 - TES: trietilsililo
 - TFA: ácido trifluoroacético
 - 35 THF: tetrahidrofurano

Métodos generales de síntesis

Preparación del intermedio de carbapenemo (CPI)

40 **[0174]**

ESQUEMA 1



[0175] Intermedio de carbapenemo (IPC) se preparó de acuerdo con el esquema sintético mostrado en el **Esquema 1**. En el primer paso del proceso, propionato de bencilo se hace reaccionar con éster metílico del ácido acético isobutoxicarbonilo en un disolvente a baja temperatura en presencia de LDA a forma cetoéster **A**. El cetoéster **A** se pone en contacto con el acetoxiazetidina **B** (preparado por cualquier número de rutas conocidas, sintéticas) en un disolvente, y se añade carbonato de sodio. Las edades de reacción durante un período de tiempo a una temperatura tal que la reacción va sustancialmente hasta su finalización, la generación de la lactama objetivo C.

[0176] La lactama **C** se disuelve en un disolvente, tal como DMF, a la que una base adecuada (tal como DIEA) y TBSOTf se añaden, y la mezcla se dejó envejecer durante un período de tiempo a una temperatura. Después del tratamiento, se aísla el bis-TBS-cetoéster **D**.

[0177] El cetoéster crudo **D** se disuelve en acetato de etilo en un recipiente de reacción apropiado. El ácido fórmico y un catalizador, tal como Pd/C, se añaden al recipiente de reacción, y toda la mezcla se hidrogena a una presión de hidrógeno apropiada (40-50 psi) durante un período de tiempo tal que la reacción de descarboxilación procede a la finalización. La mezcla de reacción se filtra sobre una almohadilla de Celite®, y el disolvente se retira al vacío. El producto E es aislado tras la purificación por cromatografía en columna.

[0178] La cetolactama bis-TBDMS **E** está des-sililada usando 2 N HCl en ACN y el producto se aísla después de un tratamiento acuoso estándar. El producto bruto se disuelve en un disolvente, tal como DCM, y se deja reaccionar con cloruro de trietilsililo e imidazol por varias horas (controlada por TLC) a ta. Después de tratamiento final acuoso, O-TES cetolactama **F** se aisló y se purificó en gel de sílice.

[0179] N-PNB, O-TES cetolactama **G** se produce haciendo reaccionar cetolactama **F** con cloruro de oxalilo p-nitrobencilo en un disolvente adecuado (DCM, por ejemplo) en presencia de una base (DIEA, por ejemplo). La mezcla se dejó envejecer durante un período de tiempo (y a una temperatura apropiada) para efectuar una reacción sustancialmente completa como la supervisión de un medio apropiado (por ejemplo, TLC o HPLC). Después del tratamiento final de una manera usual, se aisló el intermedio **G**.

[0180] A una solución de compuesto **G** en un disolvente adecuado se añadió fosfito de trietilo, y la mezcla se calentó a reflujo hasta que se completó por TLC. Después de tratamiento y purificación de la manera apropiada, CPI fue aislado.

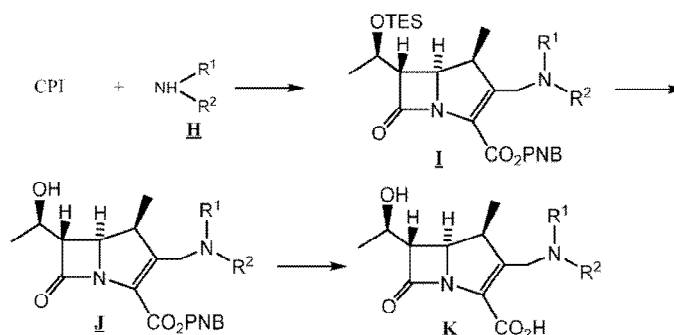
Preparación de carbapenemos activos gram-negativos

[0181] Los compuestos de 1-β-metilcarbapenemo que poseen actividad gram-negativa se sintetizaron usando los métodos descritos anteriormente y como se ilustra en el **Esquema 2** a continuación, a menos que se indique lo contrario. En general, una serie de aminas secundarias o cíclicas (**H**) se acopla a IPC en DMF usando una combinación de Pd₂(dba)₃CHCl₃ con P(OEt)₃ a temperatura ambiente para producir el intermedio acoplado **I**. En algunos casos, 2,6-lutidina (Método B), TsOH (Método C), o DIEA (Método D) se añadieron para conducir la reacción hasta su finalización. Las aminas secundarias o cíclicas se adquirieron de fuentes comerciales o se prepararon por alquilación o sustitución de las reacciones de aminas primarias-protégidas con Boc N seguido de la escisión del grupo protector Boc con TFA/agua en DCM.

[0182] La eliminación del grupo protector TES de la serie del intermediario **I** se llevó a cabo como se describe en el Método E.

[0183] Por último, el grupo PNB (s) en intermedio **J** se eliminaron mediante hidrogenación de los correspondientes ésteres de PNB usando métodos F, G o H y los productos finales **K** se aislaron.

ESQUEMA 2



*Paso 1: Procedimiento general para la reacción de acoplamiento de paladio*5 *Método A:*

10 **[0184]** A un matraz de fondo redondo secado al horno se añadió DMF anhidro. Esto se desgasificó a ta con dos ciclos de nitrógeno/vacío. A continuación se añadieron Pd₂(dba)₃CHCl₃ y P(OEt)₃. La solución se desgasificó con ciclos DE nitrógeno/vacío y se envejeció durante 20 min. Después se neutralizó amina se disolvió en DMF y se añadieron CPI y la mezcla resultante se desgasificó con dos ciclos nitrógeno/vacío, y se dejó en agitación a ta. Después de que el consumo de CPI, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ para proporcionar el producto acoplado deseado.

15 *Método B:*

20 **[0185]** A un matraz de fondo redondo secado al horno se añadió DMF anhidro. Esto se desgasificó a ta con dos ciclos de nitrógeno/vacío. A continuación se añadieron Pd₂(dba)₃CHCl₃ y P(OEt)₃. La solución se desgasificó con dos átomos de ciclos nitrógeno/vacío y se envejeció durante 20 min. Entonces amina (sal de TFA) y CPI se añadieron, seguido por 2,6-lutidina y la mezcla resultante se desgasificó con dos ciclos nitrógeno/vacío, y se dejó en agitación a ta. Después del consumo de CPI, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ para proporcionar el producto acoplado deseado y su producto de-TES.

25 *Método C:*

30 **[0186]** A un matraz de fondo redondo secado al horno se añadieron DMF anhidro y tamices moleculares de 4Å. Esto se desgasificó a ta con dos ciclos de nitrógeno/vacío. A continuación se añadieron Pd₂(dba)₃CHCl₃ y P(OEt)₃. La solución se desgasificó con dos ciclos nitrógeno/vacío y se envejeció durante 20 min. Entonces amina y CPI se añadieron, seguido de TsOH y la mezcla resultante se desgasificó con dos ciclos nitrógeno/vacío, y se dejó en agitación a ta. Después del consumo de CPI, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ para proporcionar el producto acoplado deseado.

35 *Método D:*

40 **[0187]** A un matraz de fondo redondo secado al horno se añadió tolueno anhidro y THF (relación de 10 a 1). Esto se desgasificó en baño de hielo con dos ciclos de nitrógeno/vacío. A continuación se añadieron Pd₂(dba)₃CHCl₃ y P(OEt)₃. La solución se desgasificó con dos ciclos nitrógeno/vacío y se envejeció durante 20 min. Entonces amina (sal de TFA) y CPI se añadieron, seguido de DIEA y la mezcla resultante se desgasificó con dos ciclos nitrógeno/vacío, y se dejó en agitación a ta. Después de que el consumo de CPI, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se purificó por columna de cromatografía SiO₂ para proporcionar el producto acoplado deseado.

45 *Paso 2: Procedimiento general para la eliminación del grupo protector TES*50 *Método E:*

55 **[0188]** A un matraz de fondo redondo cargado con el compuesto TES se añadió THF anhidro y DMF en atmósfera de N₂. Ésta se enfrió a 0°C y luego AcOH se añadió seguido por Me₄NF·4H₂O. Después de agitarse durante la noche a 0°C, la mezcla en bruto se inactivó con agua DI, seguido de la adición de NaHCO₃ saturado para ajustar el pH 7. A continuación, esta se extrajo con EtOAc o una mezcla de DCM y MeOH. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ para proporcionar el producto deseado OH.

60 *Paso 3: Procedimiento general para la eliminación del grupo protector de PNB*65 *Método F:*

70 **[0189]** A un matraz de fondo redondo cargado con el compuesto de OH se añadió THF, IPA, agua DI y tampón de fosfato (pH 6, 0,35 M). Esto se desgasificó y se cargó con N₂. Después, se añadió Pt/C, seguido por desgasificación y de carga con H₂ (globo de H₂). Después de agitarse a 0°C hasta que el consumo de SM, se añadió agua DI fría. La mezcla en bruto se filtró a través de Celite y el filtrado se extrajo con EtOAc frío dos veces. La capa acuosa separada se concentró en vacío. El material en bruto se purificó por resina SP-207 con IPA y agua DI como eluyente. Las fracciones de la columna se concentraron a presión reducida a 6°C para eliminar el IPA y después se liofilizó para proporcionar el producto final.

75 *Método G:*

80 **[0190]** A una solución de compuesto OH en THF y tampón de fosfato (pH 6,0, 0,35 M) se añadió polvo de cinc a

10°C y se envejeció de hasta el consumo de SM. La mezcla se diluyó con agua DI fría, se filtró a través de un lecho de Celite, y la almohadilla se lavó con agua y acetato de etilo. Después de la separación, la capa acuosa se liofilizó y después se purificó en resinas HP-20 o SP-207 con un sistema de gradiente de disolvente (de 100% de agua a 45% de i-PrOH en agua). Las fracciones de la columna que contenían el producto se concentraron a vacío y se liofilizaron para proporcionar el producto final.

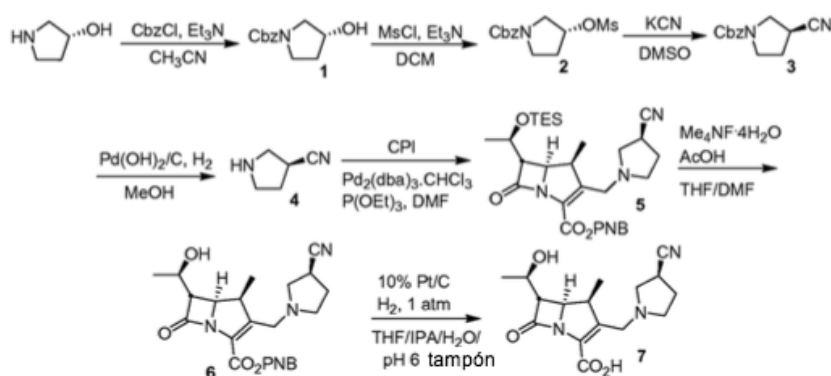
Método H:

[0191] Se disolvió compuesto OH en un recipiente de vidrio de parr-hidrogenación con un disolvente mixto de tampón de THF/*iso*-propanol/DI-agua/fosfato (pH 6, 0,35 M). A la mezcla se le añadió catalizador de Pt (5% o 10% sobre carbono), se desgasificó a vacío, y se cargó con gas H₂ a 30 psi. Después de agitarse aproximadamente 30 min hasta no más ningún cambio de presión, la mezcla de reacción se enfrió a cero grados y se diluyó con agua DI. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con agua. Después de lavarse con acetato de etilo, la capa acuosa se liofilizó y después se purificó en resina SP-207 con un sistema de gradiente de disolvente (de 100% de agua a 45% de i-PrOH en agua). Las fracciones de la columna que contenían el producto se concentraron a vacío y se liofilizaron para dar derivado de carbapenemo final deseado.

Ejemplo 1: Síntesis del Compuesto 7

[0192]

ESQUEMA 3



Paso 1:

[0193] En un matraz de fondo redondo secado al horno 500 ml cargado con (R)-3-pirrolidinol (5,15 g, 58 mmol) se añadió CH₃CN seco (200 ml) para dar una solución de color marrón claro bajo N₂. Entonces Et₃N (16,2 ml, 0,12 mol) se añadió gota a gota. Esta se enfrió a 0°C y luego CbzCl (48 ml, 83 mmol) se añadió gota a gota. La temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de agitarse durante 24 h, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con DCM y agua DI. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM una vez. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con hexano: EtOAc = 1: 1 para proporcionar el alcohol deseado 1 (12,6 g, 98%).
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,37-7,30 (m, 5H), 5,14 (s, 2H), 4,52 - 4,46 (m, 1H), 3,60 - 3,41 (m, 4H), 2,01 - 1,95 (m, 2H), 1,61 (br s, 1H).

Paso 2:

[0194] En un matraz de fondo redondo secado al horno 1 l cargado con alcohol 1 (12,6 g, 56,9 mmol) se añadió DCM seco (250 ml) para dar una solución incolora bajo N₂. Esta se enfrió a 0°C y Et₃N (16 ml, 0,11 mol) se añadió. Después de 10 min, se añadió gota a gota MsCl (6,5 ml, 84 mmol). La temperatura se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de 14 h, se añadió agua DI. La capa orgánica se separó, se lavó con agua DI, una vez, con salmuera una vez, se secó (Na₂SO₄) y se concentró en vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con hexano: EtOAc = 2: 1 a 1: 1 para proporcionar el mesilato deseado 2 (14,7 g, 86%) como un aceite amarillo.
¹H RMN(CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38-7,30 (m, 5H), 5,30 - 5,28 (m, 1H), 5,14 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,81 - 3,74 (m, 1H), 3,70 - 3,51 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 2,21 - 2,09 (m, 1H).

Paso 3:

[0195] En 150 ml de matraz de fondo redondo secado al horno cargado con mesitato de **2** (4,12 g, 0,014 mol) se añadió DMSO seco (30 ml) bajo N₂. Esta se trató con KCN (1,94 g, 0,03 mol) a ta. La mezcla se calentó a 80°C. Después de 21 h, el matraz se retiró del baño de aceite. Después de enfriarse a ta, se añadió NaHCO₃ sat, que se extrajo con EtOAc (X4). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con hexano: EtOAc = 3: 1 a 2: 1 para proporcionar el cianato deseado **3** (2,23 g, 7 0%) como un aceite amarillo.

¹H RMN(CDCl₃, 400 MHz): δ 7,37-7,30 (m, 5H), 5,14 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 3,78 - 3,47 (m, 4H), 3,15 - 3,7 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H).

10 *Paso 4:*

[0196] A un matraz de dos bocas de 250 ml se añadió una solución de cianato de MeOH **3** (0,53 g, 2,3 mmol) bajo N₂. Luego 20% en moles de Pd (OH)₂/C se añadió (0,16 g, 0,23 mmol), seguido de vacío y carga con H₂, esto se repitió dos veces. Después de agitarse durante 1 h bajo globo de hidrógeno, la TLC no mostró SM. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró para dar la amina en bruto **4** (0,13 g, 61%) como un aceite de color amarillo claro que se usó directamente para la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,25 a 3,09 (m, 2H), 3,00 - 2,86 (m, 2H), 2,70 - 2,38 (m, 1H), 2,26 - 2,2 (m, 2H).

20 *Paso 5:*

[0197] De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (1,54 g, 2,6 mmol), cadena lateral de **4** (0,25 g, 2,6 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0,14 g, 0,135 mmol) y P(OEt)₃ (0,15 ml, 0,86 mmol) en DMF (53 ml) se hizo reaccionar durante 17,5 h para proporcionar el producto TES **5** (0,39 g, 26%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,14 - 4,7 (m, 1H), 3,89 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,36-3,29 (m, 1H), 3,26 - 3,23 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 2H), 2,62 - 2,56 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,25 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

30 *Paso 6:*

[0198] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **5** (390 mg), Me₄NF₄H₂O (0,17 g), AcOH (79 ml) en THF (15 ml) y DMF (5 ml) se hicieron reaccionar durante 7,5 h para permitir el deseado producto OH **6** (240 mg, 77%) como un sólido vítreo blanco. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,26 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 3,89 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,40 - 3,37 (m, 1H), 3,30 - 3,28 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,61 - 2,55 (m, 1H), 2,27 - 2,9 (m, 2H), 1,72 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

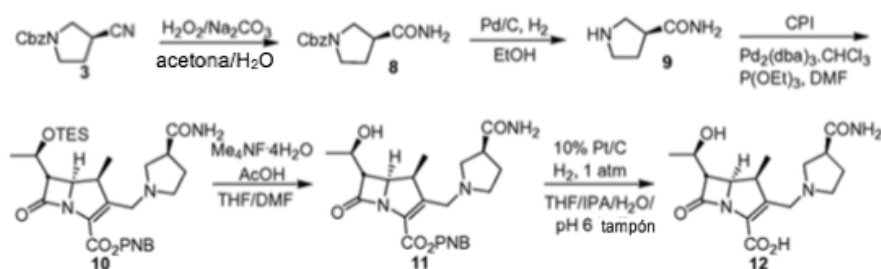
40 *Paso 7:*

[0199] De acuerdo con el Procedimiento General F, compuesto OH **6** (240 mg, 0,53 mmol), 10% de Pt/C (280 mg) en IPA (10 ml), THF (20 ml), agua DI (16 ml) y el tampón de pH 6 (7 ml) se hicieron reaccionar durante 8 h para dar el producto final deseado **7** (18 mg, 11%). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,21 - 4,13 (m, 2H), 3,72 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,14 (m, 2H), 2,99 (br s, 1H), 2,86 (br s, 2H), 2,67 (br s, 1H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Síntesis del Compuesto 12

50 **[0200]**

ESQUEMA 4



65 *Paso 1:*

[0201] En un matraz de fondo redondo de 150 ml cargado con cianato de **3** (0,64 g, 2,78 mmol) se añadió acetona (15 ml), seguido de agua DI (4,9 ml) para dar una solución incolora. Después, se añadió H₂O₂ al 30% acuoso (7,8 ml), seguido de Na₂CO₃ (0,97 g, 9,15 mmol). Después de agitarse a ta durante 20 h, la mezcla bruta se trató con EtOAc y salmuera. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo con hexano: EtOAc = 1: 1 a EtOAc para proporcionar la amida deseada **8** (0,38 g, 55%) como un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,46 (s ancho, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 6,97 (br s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,53 - 3,24 (m, 4H), 2,94 - 2,87 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 2H).

Paso 2:

[0202] A un matraz de dos bocas de 100 ml se añadió una solución de EtOH de amida **8** (0,38 g, 1,53 m mol). Esto se aspiró y se cargó de N₂. Después, se añadió 10% en moles de Pd/C (82 mg), seguido de vacío y cargado con H₂ (globo de hidrógeno), esto se repitió dos veces. Después de agitarse durante 1,5 h, la TLC mostró una gran cantidad de SM. La mezcla en bruto se transfirió a un matraz de hidrogenación Parr y se hidrogenó a 50 psi. Después de 1 h, la TLC no mostró SM. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró a vacío para dar la amina bruta **9** (0,15 g, 84%) que se usó directamente para el siguiente paso.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,31 (s ancho, 1H), 6,76 (br s, 1H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,80 - 2,59 (m, 4H), 1,82 - 1,67 (m, 2H).

Paso 3:

[0203] De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (0,78 g, 1,3 mmol), cadena lateral **9** (0,15 g, 1,3 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (69 mg, 0,067 mmol) y P(OEt)₃ (77 ml, 0,44 mmol) en DMF (27 ml) se hizo reaccionar durante 27 h para proporcionar el producto deseado TES **10** (0,38 g, 49%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,40 (br s, 1H), 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,91 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,90 - 2,83 (m, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 4:

[0204] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **10** (380 mg, 0,65 mmol), Me₄NF⁺4H₂O (0,16 g, 0,99 mmol), AcOH (74 ml, 1,29 mmol) en THF (14 ml) y DMF (4,5 ml) se se hizo reaccionar durante 15 h para proporcionar el producto deseado OH **11** (300 mg, 95%) como un sólido vítreo blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,35 (br s, 1H), 5,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,32 (br s, 1H), 5,21 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 2H), 3,91 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 3H), 2,49 - 2,39 (m, 2H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

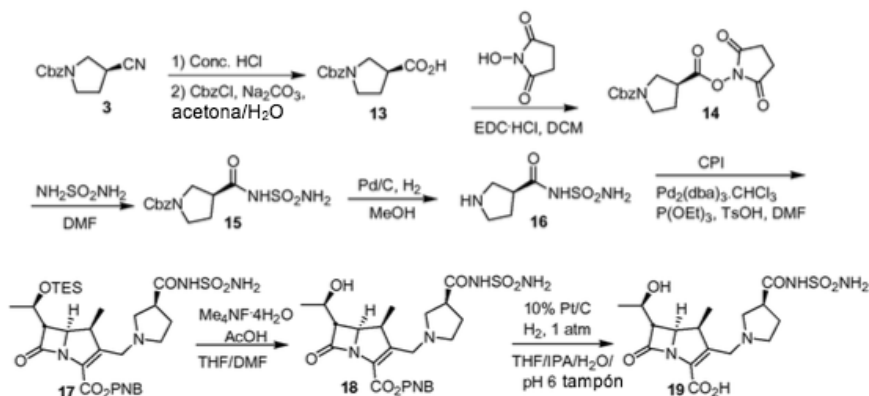
Paso 5:

[0205] De acuerdo con el Procedimiento General F, compuesto OH **11** (0,29 g, 0,62 mmol), 10% de Pt/C (300 mg) en IPA (7,5 ml), THF (15 ml), agua DI (15 ml) y el tampón de pH 6 (6 ml) se hicieron reaccionar durante 8 h para dar el producto deseado **12** (70 mg, 34%). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,22 - 4,16 (m, 2H), 4,00 (br s, 2H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,28 - 3,14 (m, 4H), 2,36 (br s, 1H), 2,16 (br s, 1H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 3: Síntesis del Compuesto 19

[0206]

ESQUEMA 5



5 *Paso 1:*

[0207] A un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con cianato de **3** (2 g, 8,7 mmol) se añadió HCl concentrado (20 ml). Después de reflujo durante 4,5 h, el disolvente se eliminó a vacío y se secó durante la noche por la bomba de aceite. El material bruto se volvió a disolver en una mezcla de acetona (20 ml) y agua DI (20 ml). Después de enfriarse a 0°C, Na₂CO₃ (2,8 g, 26 mmol) se añadió, seguido de la adición gota a gota de CbzCl (5,5 ml, 9,6 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de 7 h, el disolvente se eliminó a vacío. Después se añadió agua DI (8 ml), que se extrajo con hexano: EtOAc = 1: 1 dos veces. La capa acuosa se acidificó a pH 2 por adición de HCl concentrado y 0,5 M de KHSO₄. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (X4), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío para dar el ácido carboxílico **13** (1,46 g, 67%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,38-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 2,8 Hz, 2H), 3,72 - 3,43 (m, 4H), 3,17 - 3,9 (m, 1H), 2,21 - 2,14 (m, 2H).

20 *Paso 2:*

[0208] En un matraz de fondo redondo de 150 ml cargado con ácido carboxílico **13** (1,48 g, 5,94 mmol) se añadió DCM (30 ml) para dar una solución incolora bajo N₂. Esta se enfrió a 0°C y se añadieron luego N-hidroxisuccinimida (1,0 g, 8,7 mmol) y EDCHCl (1,37 g, 7,15 mmol). Esto se dejó calentar a temperatura ambiente gradualmente. Después de agitarse durante 18 h, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trató con EtOAc y agua DI. La capa orgánica se separó y se lavó con agua DI (X3) y salmuera una vez, se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío para dar el producto deseado **14** (1,91 g, 93%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,37-7,29 (m, 5H), 5,14 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 3,82 - 3,49 (m, 4H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,86 - 2,82 (m, 4H), 2,37 - 2,30 (m, 2H).

30 *Paso 3:*

[0209] En un tubo sellado de 75 ml se añadió una solución de DMF (mL 11) de material de partida **14** (1,9 g, 5,5 mmol), seguido de sulfamida (1,07 g, 11 mmol). La mezcla se calentó a 90°C durante 16,5 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla bruta se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se concentró a vacío. El residuo se trató con DCM y agua DI. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (x3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera una vez, se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por columna de cromatografía SiO₂ eluida de 3% de MeOH en DCM al 5% a 9% para proporcionar el producto deseado **15** (0,74 g, 41%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,34-7,28 (m, 5H), 6,13 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,10 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 3,70-3,52 (m, 3H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 2,97 - 2,85 (m, 1H), 2,20 - 2,3 (m, 2H).

40 *Paso 4:*

[0210] A un matraz de hidrogenación Parr se añadió una solución (23 ml) de material de partida **15** (0,74 g, 2,26 mmol) MeOH. Esto se aspiró y se cargó con H₂. A continuación se añadió 0,24 g de Pd/C (10% sobre carbono). Este se hidrogenó a 50 psi durante 2 h. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado se concentró a vacío para dar la amina bruta **16** (0,21 g, 48%) como un aceite incoloro que se usó directamente para el siguiente paso.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,00 (s ancho, 1H), 5,19 (br s, 1H), 3,21 - 3,10 (m, 2H), 2,98 - 2,93 (m, 1H), 2,87 - 2,74 (m, 2H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H).

50 *Paso 5:*

[0211] De acuerdo con el Procedimiento General C, CPI (0,59 g, 1,0 mmol), cadena lateral de **16** (0,21 g, 1,1 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (52 mg, 0,05 mmol), P(OEt)₃ (59 ml, 0,33 mmol) y TsOH (97 mg, 0,5 mmol) en DMF (20 ml) se hicieron reaccionar durante 16 h para proporcionar el producto TES **17** (0,53 g, 79%) como un sólido vítreo de color amarillo claro.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,39 (sa, 1H), 5,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,92 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,30 - 3,23 (m, 2H), 2,97 - 2,85 (m, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,05 - 2,01 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

60 *Paso 6:*

[0212] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **17** (0,52 g, 0,78 mmol), Me₄NF₄H₂O (0,19 g, 1,17 mmol), AcOH (89 ml, 1,55 mmol) en THF (17 ml) y DMF (5,6 ml) se se hizo reaccionar durante 16,5 h para proporcionar el producto deseado OH **18** (0,31 g, 72%) como un sólido vítreo de color blanquecino.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,30 (br s, 1H), 5,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 2H), 3,91 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,27 (m, 2H), 2,96 - 2,83 (m, 3H), 2,52 - 2,40 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 2,9 - 2,1 (m, 1H), 1,69 (sa, 1H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

5

Paso 7:

[0213] De acuerdo con el Procedimiento General F, compuesto OH 18 (0,31 g, 0,56 mmol), 10% de Pt/C (300 mg) en IPA (8 ml), THF (20 ml), agua DI (22 ml) y el pH = 6 tampón (7 ml) se hizo reaccionar durante 5 h para proporcionar el producto deseado 19 (95 mg, 41%). ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,26 - 4,22 (m, 2H), 4,15 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,50 - 3,38 (m, 7H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 2,50 - 2,42 (m, 1H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

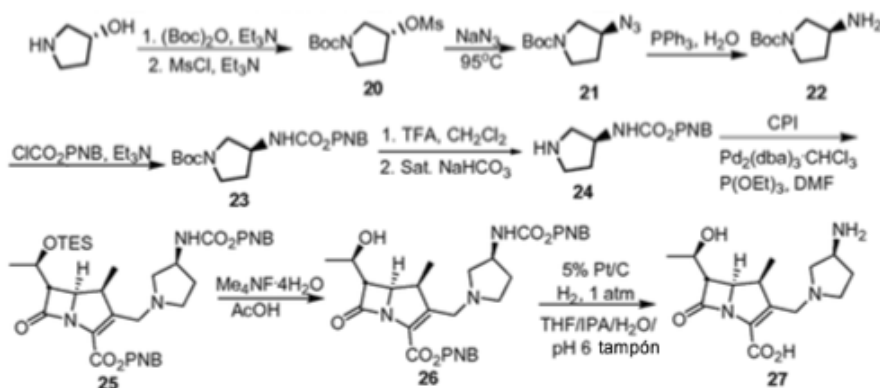
15

Ejemplo 4: Síntesis del Compuesto 27

[0214]

ESQUEMA 6

20



25

30

35

Paso 1:

[0215] (R)-pirrolidinol (43,56 g, 0,5 mol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (1 L) y se enfrió con baño de hielo a 0°C. A la solución se le añadió Et₃N (139,4 ml, 1,0 mol), seguido de la adición gota a gota de (Boc)₂O (130,95 g, 0,6 mol) en CH₂Cl₂ (160 ml), y mantenía agitación a 0°C durante 2 h. A la mezcla de reacción de protección de Boc se añadió más de Et₃N (139,4 ml, 1,0 mol), y seguido de la adición gota a gota de MsCl (42,74 ml, 0,55 mol). Después de 2 h a 0°C, se trató con H₂O (500 ml) durante 10 min, se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de sílice para dar mesilato protegido por N-Boc **20** como un producto oleoso (123 g, 93%) ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,29 - 5,23 (m, 1H), 3,74 - 3,40 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,36 - 2,20 (m, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

45

50

Paso 2:

[0216] A una solución de mesilato **20** (19,8 g, 74,7 mmol) en DMF (250 ml) se añadió NaN₃ (7,28 g, 112 mmol), y se envejeció a 95°C durante 20 h. Después de enfriarse a ta, la mezcla se concentró a presión reducida, se trató con H₂O (200 ml), y se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de sílice para proporcionar la azida deseada **21** (14,4 g, 90%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,16 - 4,10 (m, 1H), 3,54 - 3,32 (m, 4H), 2,12 - 1,94 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

55

Paso 3:

[0217] Una solución de azida **21** (14,4 g, 68,1 mmol) y H₂O (7,4 ml, 0,41 mol) en THF (200 ml) se enfrió con baño de hielo, a continuación, PPh₃ (35,73 g, 136,2 mmol) se añadió a la mezcla como un sólido en pequeñas porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta ta y después se sumerge en un baño de aceite precalentado a 50°C. Después de 5 h, la mezcla se concentró a vacío, se trató con H₂O (100 ml) y CH₂Cl₂ (100 ml), y después se acidificó con 1 N HCl a pH 2. La mezcla se lavó con DCM (100 ml x 3), y el fase acuosa se trató luego con 6 N NaOH a pH 10. Después de la extracción con CH₂Cl₂ (100 ml x 3), las capas orgánicas se combinaron y lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron para dar la amina deseada

60

65

22 (12,16 g, 96%) que se usó directamente para la siguiente etapa.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,58 - 3,28 (m, 4H), 3,08 - 2,94 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,70 - 1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

5 *Paso 4:*

[0218] Una solución de amina **22** (372 mg, 2 mmol) en CH₂Cl₂ seco (20 ml) se enfrió a 0°C, a continuación, Et₃N (558 ml, 4 mmol) y ClCO₂PNB (517 mg, 2,4 mmol) se añadieron a la solución. La mezcla de reacción se envejeció a 0°C durante 2 h, a continuación se trató con H₂O (20 ml) y se separó, la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el deseado carbamato **23** (0,35 g, 48%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,93 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 1H), 3,61 (dd, J = 6,4, 11,6 Hz, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,13 (m, 1H), 2,21 - 2,9 (m, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

15 *Paso 5:*

[0219] A una solución de TFA (1,1 ml, 14,4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a 0°C se añadió el carbamato **23** (0,35 g, 0,96 mmol). Después de toda la noche a 0°C, la mezcla se concentró, se co-evaporó con hexano (5 ml x 3) y después se secó a alto vacío para dar el producto de-Boc como una sal de TFA. La sal de TFA se neutralizó con NaHCO₃ saturado, se extrajo con 5% de metanol en DCM para dar el compuesto **24** (0,21 g, 85%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 3,16 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,76 (m, 2H), 2,20 - 2,8 (m, 1H), 1,72 - 1,56 (m, 1H).

25 *Paso 6:*

[0220] De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (0,25 g, 0,42 mmol), cadena lateral **24** (0,11 g, 0,41 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (22 mg, 0,021 mmol) y P(OEt)₃ (24 ml, 0,14 mmol) en DMF (9 ml) se hizo reaccionar durante 4 h para proporcionar el producto deseado TES **25** (0,26 g, 85%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 4H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,23 - 5,17 (m, 3H), 5,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 3H), 3,85 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,79 - 2,74 (m, 1H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,54 - 2,51 (m, 1H), 2,48 - 2,42 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 7,6 Hz, 6H).

35 *Paso 7:*

[0221] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **25** (0,28 g, 0,38 mmol), Me₄NF⁺4H₂O (94 mg, 0,58 mmol), AcOH (43 ml, 0,75 mmol) en THF (8 ml) y DMF (2,7 ml) se se hizo reaccionar durante 16 h para proporcionar el producto deseado OH **26** (0,17 g, 71%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 4H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,22 - 4,19 (m, 2H), 3,84 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 2,82 - 2,77 (m, 1H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,32 - 2,21 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

45 *Paso 8:*

[0222] De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH **26** (0,17 g, 0,27 mmol), 5% de Pt/C (370 mg) en IPA (4 ml), THF (8 ml), agua DI (8 ml) y tampón de fosfato (pH 6, 3 ml) se hizo reaccionar durante 8 h para dar el producto final deseado **27** (12 mg, 14%).

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,63 - 3,60 (m, 1H), 3,45 - 3,43 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 2,91 (br s, 2H), 2,76 (br s, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

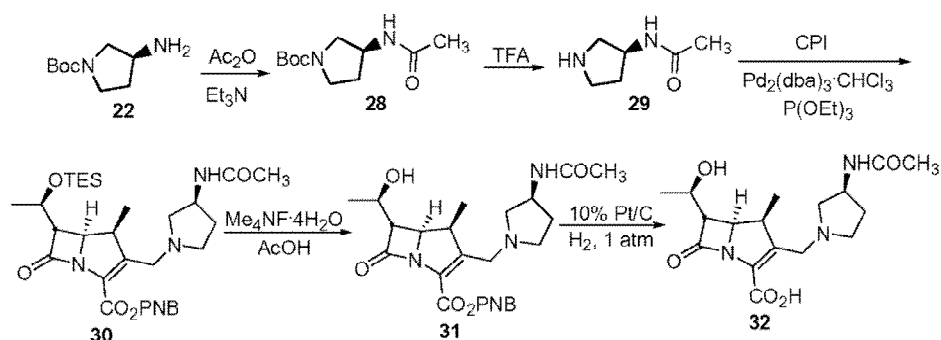
55 **Ejemplo 5: Síntesis del Compuesto 32**

[0223]

60

65

ESQUEMA 7



5

10

15 *Paso 1:*

[0224] Una solución de la amina 22 (930 mg, 5 mmol) en CH_2Cl_2 seco (50 ml) se enfrió a 0°C , a continuación se añadieron Et_3N (1,4 ml, 10 mmol) y anhídrido acético (567 mg, 6 mmol) en la solución, se calentó lentamente hasta ta. Después durante la noche, se trató con H_2O (20 ml) y se separaron, la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 dos veces (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), después se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar una amida deseada 28 (0,69 g, 60%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,36-6,06 (s ancho, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 3,68 - 3,48 (m, 1H), 3,43 - 3,30 (m, 2H), 3,24 - 3,08 (m, 1H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,90 - 1,73 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

25 *Paso 2:*

[0225] El procedimiento similar con cadena lateral, 24, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada 29 en un rendimiento del 86%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,54 - 4,46 (m, 1H), 3,48 - 3,38 (m, 1H), 3,32 - 3,17 (m, 3H), 2,25 - 2,14 (m, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,92 (s, 3H).

30

Paso 3:

[0226] De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (0,74 g, 1,25 mmol), cadena lateral de 29 (0,16 g, 1,25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (65 mg, 0,063 mmol) y $\text{P}(\text{OEt})_3$ (72 ml, 0,41 mmol) en DMF (25 ml) se hizo reaccionar durante 24,5 h para proporcionar el producto deseado TES 30 (0,27 g, 36%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,64 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,46 - 4,39 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,19 (dd, $J = 10,4, 3,2$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,35 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 2H), 2,80 - 2,74 (m, 1H), 2,62 - 2,58 (m, 1H), 2,52 - 2,48 (m, 1H), 2,47 - 2,40 (m, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,61 - 1,53 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,18 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,94 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,60 (q, $J = 7,6$ Hz, 6H).

40

Paso 4:

[0227] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES 30 (0,27 g, 0,45 mmol), $\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,11 g, 0,68 mmol), AcOH (51 ml, 0,89 mmol) en THF (10 ml) y DMF (2,5 ml) se hizo reaccionar durante 15,5 h para proporcionar el producto deseado OH 31 (0,14 g, 64%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,23 (dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,49 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,22 (dd, $J = 10,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,36 - 3,30 (m, 1H), 3,27 (dd, $J = 7,6, 3,2$ Hz, 1H), 2,83 - 2,75 (m, 1H), 2,59 (dd, $J = 10,0, 6,4$ Hz, 1H), 2,49 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 14,8, 8,4$ Hz, 1H), 2,31 - 2,23 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,64 - 1,53 (m, 2H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

50

Paso 5:

[0228] De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH 31 (0,14 g, 0,29 mmol), 10% de Pt/C (140 mg) en IPA (5 ml), THF (15 ml), agua DI (10 ml) y 0,35 M de tampón de fosfato (pH 6, 4 ml) se hicieron reaccionar durante 8 h para dar el producto final deseado 32 (36 mg, 36%).

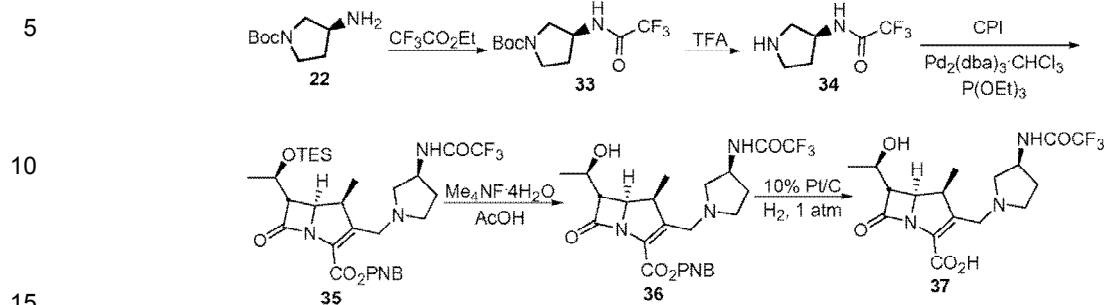
^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,15 - 3,92 (m, 2H), 3,48 - 3,20 (m, 6H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

60

Ejemplo 6: Síntesis del Compuesto 37**[0229]**

65

ESQUEMA 8



Paso 1:

20 **[0230]** Una solución de la amina **22** (1,3 g, 7 mmol) en THF seco (70 ml) se enfrió a 0°C, después acetato de trifluoroacetato (836 ml, 7 mmol) se añadieron a la solución, se envejeció a 0°C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar la amida deseada **33** (0,28 g, 14%).

25 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,49 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,54 - 4,45 (m, 1H), 3,66 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 3,60 - 3,20 (m, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,05 - 1,88 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Paso 2:

30 **[0231]** El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada **34** en un rendimiento del 83%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,69 - 4,61 (m, 1H), 3,54 - 3,45 (m, 1H), 3,43 - 3,33 (m, 1H), 3,30 - 3,22 (m, 1H), 2,38 - 2,27 (m, 1H), 2,19 - 2,9 (m, 1H).

Paso 3:

35 **[0232]** De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (0,43 g, 0,73 mmol), cadena lateral de **34** (0,13 g, 0,73 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (38 mg, 0,037 mmol) y $\text{P}(\text{OEt})_3$ (42 ml, 0,24 mmol) en DMF (18 ml) se hizo reaccionar durante 42 h para proporcionar el producto deseado TES **35** (0,3 g, 63%).

40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,69 (br s, 1H), 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,48 - 4,42 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 2H), 2,91 - 2,86 (m, 1H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,2 Hz, 6H).

Paso 4:

45 **[0233]** De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **35** (0,3 g, 0,46 mmol), $\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,11 g, 0,68 mmol), AcOH (52 ml, 0,89 mmol) en THF (10 ml) y DMF (2,5 ml) se hizo reaccionar durante 15,5 h para proporcionar el producto deseado OH **36** (0,14 g, 56%).

50 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,20 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,85 (br s, 1H), 5,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 2H), 3,87 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,32 - 3,25 (m, 2H), 2,93 - 2,87 (m, 1H), 2,65 - 2,53 (m, 3H), 2,44 - 2,36 (m, 1H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,74 - 1,66 (m, 1H), 1,32 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Paso 5:

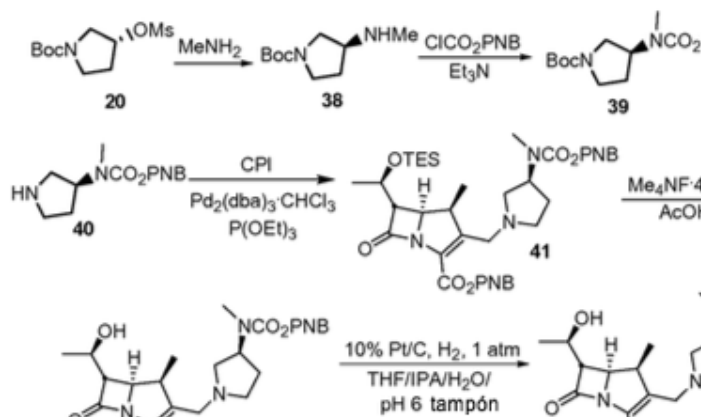
55 **[0234]** De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH **36** (0,14 g, 0,26 mmol), 10% de Pt/C (140 mg) en IPA (5 ml), THF (10 ml), agua DI (10 ml) y 0,35 de tampón de fosfato M (pH 6, 4 ml) se hicieron reaccionar durante 8 h para dar el producto final deseado **37** (26 mg, 25%).

60 ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,57 - 4,48 (m, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,95 - 3,82 (m, 2H), 3,51 - 3,40 (m, 3H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,10 - 1,93 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 7: Síntesis del Compuesto 43

[0235]

ESQUEMA 9



Paso 1:

[0236] Mesitato **20** (1,33 g, 5 mmol) y una solución 2 M de MeNH₂ en THF (25 ml, 50 mmol) se cargaron a un tubo sellado y se envejeció a 95°C durante 60 h, a continuación, la mezcla de reacción se concentró y se el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar la amina deseada **38** (0,85 g, 85%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,58 - 3,28 (m, 3H), 3,26 - 3,02 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,76 - 1,63 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2:

[0237] El procedimiento similar con cadena lateral, **23**, se utilizó síntesis para protección de átomo de nitrógeno para permitir el carbamato deseado **39** en un rendimiento del 93%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,90 - 4,60 (m, 1H), 3,62 - 3,44 (m, 2H), 3,38 - 3,12 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 3:

[0238] El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada **40** en un rendimiento del 87%.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,12 - 8,80 (s ancho, 2H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,82 - 4,65 (m, 1H), 3,42 - 3,48 (m, 2H), 3,22 - 3,8 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H).

Paso 4:

[0239] De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (0,46 g, 0,78 mmol), cadena lateral de **40** (0,22 g, 0,78 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (41 µg, 0,04 mmol) y P(OEt)₃ (45 ml, 0,26 mmol) en DMF (16 ml) se hizo reaccionar durante 24 h para proporcionar el producto deseado TES **41** (0,33 g, 56%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 4H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,87 (br s, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 3,77 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,83 - 2,78 (m, 1H), 2,64 (br s, 1H), 2,46 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 16,4, 8,0 Hz, 1H), 2,20 - 2,9 (m, 1H), 1,76 (br s, 1H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 5:

[0240] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **41** (0,33 g, 0,44 mmol), Me₄NF⁺4H₂O (0,11 g, 0,68 mmol), AcOH (50 ml, 0,87 mmol) en THF (10 ml) y DMF (2,5 ml) se hizo reaccionar durante 16 h para proporcionar el producto deseado OH **42** (0,18 g, 64%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,76 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,32 - 3,27 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,83 - 2,79 (m, 1H), 2,45 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 2,38 (dd, J = 16,4, 8,0 Hz, 1H), 2,13 (br s, 2H), 1,76 (br s, 1H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 6:

[0241] De acuerdo con el Procedimiento General F, compuesto OH **42** (0,21 g, 0,33 mmol), 10% de Pt/C (300 mg)

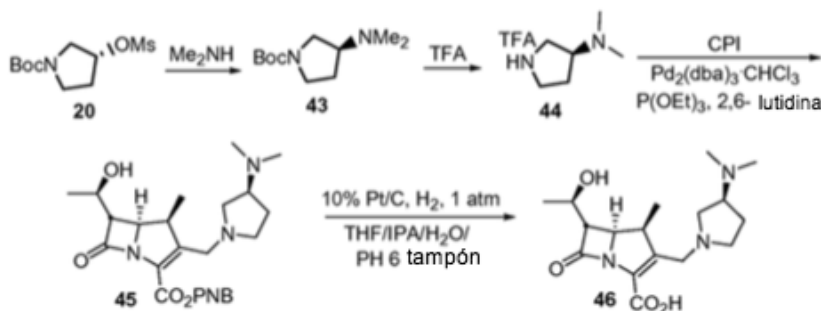
en IPA (5 ml), THF (10 ml), agua DI (10 ml) y 0,35 M de tampón de fosfato (pH 6, 4 ml) se hicieron reaccionar durante 8 h para dar el producto final deseado **43** (29 mg, 27%).

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,25 - 4,18 (m, 2H), 3,74 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,68 - 3,61 (m, 1H), 3,48 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,43 (dd, $J = 6,0, 2,8$ Hz, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 1H), 3,12 - 3,06 (m, 1H), 2,81 (br s, 1H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,67 - 2,61 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,34 - 2,24 (m, 1H), 1,90 - 1,82 (m, 1H), 1,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 8 Síntesis del Compuesto 46

[0242]

ESQUEMA 10



Paso 1:

[0243] El procedimiento similar con cadena lateral, 38, la síntesis se utilizó para obtener la amina de dimetilo deseada 43 con un rendimiento del 64%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,70 - 3,61 (m, 0,5H), 3,60 - 3,43 (m, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1,5H), 2,26 (s, 6H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,80 - 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Paso 2:

[0244] El procedimiento similar con cadena lateral, 24, la síntesis se utilizó para la desprotección del grupo Boc para dar la amina deseada 44 como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 4,10 (m, 1H), 3,82 (dd, $J = 12,4, 8,4$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 12,4, 7,6$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 11,6, 8,4, 4,0$ Hz, 1H), 3,40 (ddd, $J = 11,6, 10,0, 7,6$ Hz, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,54 - 2,44 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H).

Paso 3:

[0245] De acuerdo con el Procedimiento General B, el IPC (0,77 g, 1,3 mmol), cadena lateral **44** (0,28 g, 1,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (68 mg, 0,066 mmol), $\text{P}(\text{OEt})_3$ (75 ml, 0,43 mmol) y 2,6-lutidina (0,3 ml, 2,58 mmol) en DMF (23 ml) se hicieron reaccionar durante 74,5 h para proporcionar el producto OH **45** (0,17 g, 27%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,46 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,89 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 3,68 (br s, 1H), 3,40 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,32 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,26 (dd, $J = 6,4, 2,8$ Hz, 1H), 3,12 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,01 - 2,97 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,52 (br s, 2H), 2,25 - 2,18 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,33 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Paso 4:

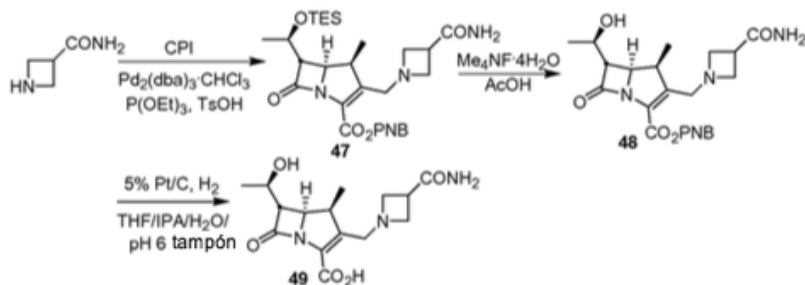
[0246] De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH **45** (0,12 g, 0,25 mmol), 10% de Pt/C (120 mg) en IPA (4 ml), THF (8 ml), agua DI (8 ml) y 0,35 M de tampón fosfato (pH = 6, 3 ml) se hicieron reaccionar durante 7 h para proporcionar el producto final deseado **46** (20 mg, 23%).

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,28 - 4,14 (m, 2H), 3,86 - 3,75 (m, 1H), 3,62 - 3,43 (m, 3H), 3,17 - 3,11 (m, 2H), 3,02 - 2,75 (m, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,33 - 2,20 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 9: Síntesis del Compuesto 49

[0247]

ESQUEMA 11



Paso 1:

20 **[0248]** De acuerdo con el Procedimiento General C, CPI (3,48 g, 5,89 mmol), amida 3-azetidinocarboxílico (0,59 g, 5,89 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (0,3 g, 0,29 mmol), P(OEt)₃ (0,34 ml, 1,95 mmol) y TsOH (0,56 g, 2,94 mmol) en DMF (100 ml) se hicieron reaccionar durante 91 h para proporcionar el producto deseado TES 47 (1,03 g, 31%).
 25 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,04 (br s, 1H), 5,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,39 (br s, 1H), 5,23 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 4,18 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,50 - 3,36 (m, 4H), 3,27 - 3,19 (m, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,6 Hz, 6H).

Paso 2:

30 **[0249]** De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES 47 (0,8 g, 1,4 mmol), Me₄NF·4H₂O (0,41 g, 2,5 mmol), AcOH (0,2 ml, 3,5 mmol) en THF (30 ml) y DMF (10 ml) se hizo reaccionar durante 15,5 h para proporcionar el producto deseado OH 48 (0,35 g, 55%).
 35 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,08 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 5,49 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 4,20 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,48 - 3,34 (m, 4H), 3,32 - 3,21 (m, 3H), 3,13 - 3,6 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 3:

40 **[0250]** De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH 48 (0,35 g, 1,18 mmol), 5% de Pt/C (300 mg) en IPA (10 ml), THF (20 ml), agua DI (20 ml) y 0,35 se hicieron reaccionar tampón fosfato M (pH 6, 8 ml) durante 23 h para proporcionar el producto final deseado 49 (107 mg, 43%).
 45 ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,19 - 4,08 (m, 6H), 3,96 (br s, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,40 - 3,39 (m, 1H), 3,16 - 3,8 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 10: Síntesis del Compuesto 58

[0251]

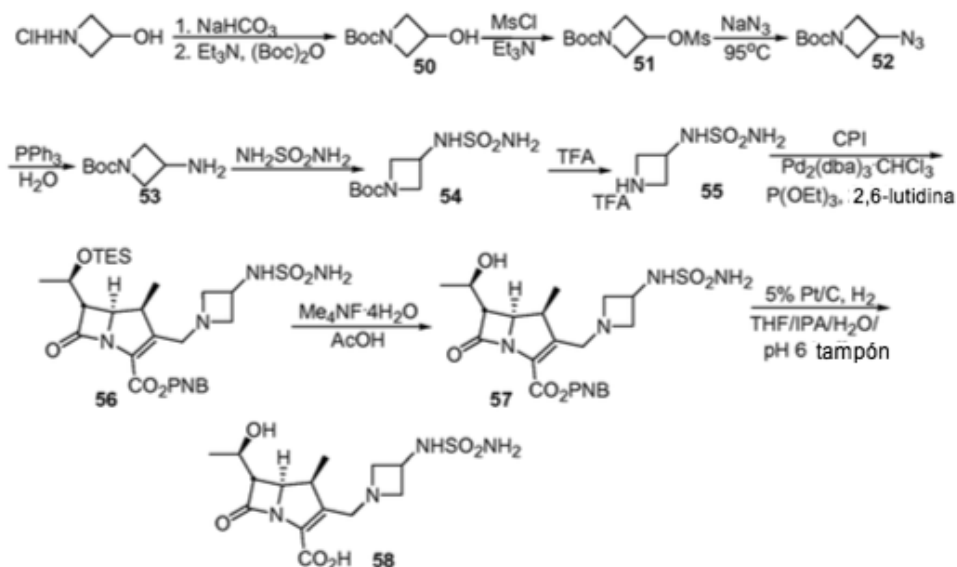
50

55

60

65

ESQUEMA 12



Paso 1:

[0252] Hidrocloruro de 3-hidroxiacetidina (10,96 g, 0,1 mol) se disolvió en H₂O (20 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml) y se enfrió con baño de hielo a 0°C. Se añadió a la solución anterior NaHCO₃ (8,4 g, 0,1 mmol) lentamente como un sólido en pequeñas porciones, envejecido a 0°C durante 10 min. Después de la adición, se añadió Et₃N (20,9 ml, 0,15 moles), seguido de la adición gota a gota de solución de (Boc)₂O (24 g, 0,11 mol) en CH₂Cl₂ (30 ml), se mantuvo en agitación a 0°C durante 1 h. La mezcla de reacción se trató con H₂O (200 ml), se agitó durante 10 min, y se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (100 ml) dos veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se secó sobre alto vacío para dar el carbamato deseado 50 como un producto oleoso (19,3 g bruto, usado para el siguiente paso sin purificación adicional).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,10 (ddd, J = 9,6, 6,8, 0,8 Hz, 2H), 3,78 (ddd, J = 9,6, 4,4, 0,8 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Paso 2:

[0253] El carbamato 50 (4,36 g, 25,2 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ seco (200 ml) y se enfrió con baño de hielo a 0°C. A la solución anterior se añadió Et₃N (7 ml, 50,34 mmol), seguido de la adición gota a gota de MsCl (2,54 ml, 32,72 mmol). Después de 2 h a 0°C, la mezcla de reacción se trató con H₂O (100 ml), se agitó durante 10 min, y se separó. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (50 ml) dos veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y se filtraron. El filtrado se concentró y se secó sobre alto vacío para dar el mesilato 51 como un producto oleoso (6,38 g en bruto, utilizado para el siguiente paso sin purificación adicional).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,22 - 5,16 (m, 1H), 4,26 (ddd, J = 10,4, 6,8, 1,2 Hz, 2H), 4,08 (ddd, J = 10,4, 4,4, 1,2 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Paso 3:

[0254] El procedimiento similar con cadena lateral, 21, la síntesis se utilizó para azidación para dar la azida deseada 52 en un rendimiento del 92%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,24 - 4,16 (m, 3H), 3,91 - 3,86 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

Paso 4:

[0255] Se utilizó el procedimiento similar con cadena lateral, 22, síntesis se utilizó para la reducción de la azida para dar la amina deseada 53 con rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,13 (dd, J = 8,4, 8,0 Hz, 2H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,56 (dd, J = 9,2, 5,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

Paso 5:

[0256] A un matraz de fondo redondo secado al horno 200 ml cargado con amina 53 (0,69 g, 4,0 mmol) se añadió en seco 1,4-dioxano (40 ml) para dar una solución incolora bajo N₂. A continuación, se añadió sulfamida (0,77 g, 8,0 mmol). Esta mezcla se puso en un baño de aceite pre-calentado (85°C). Después de calentarse durante 52 h, se

retiró del baño de aceite. La mezcla bruta se concentró a vacío. El residuo se trató con agua DI y DCM. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (x5). La capa orgánica combinada se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de SiO₂ eluyendo de 1% a 3% de MeOH en DCM para proporcionar el producto deseado **54** (0,34 g, 34%). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 5,73 (s ancho, 1H), 5,20 (br s, 1H), 5,16 (br s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 3H), 3,89 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 1,81 (br s, 1H), 1,43 (s, 9H).

Paso 6:

[0257] El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada **55** como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,74 (s ancho, 1H), 8,66 (br s, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,08 - 4,07 (m, 2H), 3,90 - 3,87 (m, 2H).

Paso 7:

[0258] De acuerdo con el Procedimiento General B, el IPC (0,80 g, 1,35 mmol), cadena lateral de **55** (0,38 g, 1,35 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (70 mg, 0,068 mmol), P(OEt)₃ (78 ml, 0,45 mmol) y 2,6-lutidina (0,31 ml, 2,67 mmol) en DMF (23 ml) se hicieron reaccionar de 73 h para proporcionar el producto deseado TES **56** (0,24 g, 29%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,66 (br s, 1H), 5,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,01 (m, 10H), 3,79 - 3,62 (m, 3H), 3,35 - 3,28 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,58 (t, J = 7,2 Hz, 6H).

Paso 8:

[0259] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **56** (0,24 g, 0,38 mmol), Me₄NF·4H₂O (0,11 g, 0,68 mmol), AcOH (56 ml, 0,98 mmol) en THF (10 ml) y DMF (3 ml) se hizo reaccionar durante 18,5 h para proporcionar el producto deseado OH **57** (0,17 g, 87%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 2H), 4,04 - 4,00 (m, 1H), 3,95 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,43 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 3H), 3,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 9:

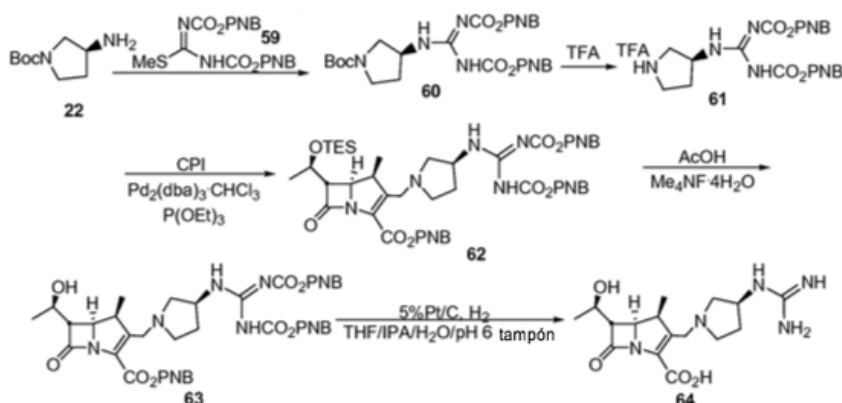
[0260] De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH **57** (0,17 g, 0,33 mmol), 5% de Pt/C (270 mg) en IPA (4,5 ml), THF (9 ml), agua DI (9 ml) y 0,35 M de tampón de fosfato (pH 6, 4 ml) se hicieron reaccionar durante 8 h para dar el producto final deseado **58** (19 mg, 15%).

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,28 (s ancho, 2H), 4,21 - 4,13 (m, 4H), 3,87 (br s, 2H), 3,72 - 3,61 (m, 1H), 3,41 - 3,39 (m, 1H), 3,17 - 3,6 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 11: Síntesis del Compuesto **64**

[0261]

ESQUEMA 13



Paso 1:

[0262] *N,N'*-bis(*p*-nitrobenciloxicarbonilo)-*S*-metilisotiurea **59** se sintetizó como se describe en la patente de EE.UU. Publicación N° 2005-020519 y WO 2005/123069 A02. A una solución del compuesto **22** (18,7 g, 100 mmol) en THF

(1 L) se añadió metilisotiurea **59** (39,05 g, 80 mmol), envejecido durante la noche a ta y después se concentró hasta aproximadamente 200 ml de volumen. El residuo se trituroó con MeOH (200 ml) y se concentró a aproximadamente 200 ml de volumen de nuevo (se repite la trituración y se concentró dos veces). El sólido precipitado se separó por filtración, se lavó con MeOH (50 ml) dos veces y se secó durante la noche a alto vacío para dar la guanidina deseada **60** (40 g, 80%) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,76 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 15,2, 8,8 Hz, 4H), 7,54 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 4H), 5,27 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 3,72 - 3,60 (m, 1H), 3,52 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,16 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

10 **Paso 2:**

[0263] A una solución de TFA (52,1 ml, 677 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) a 0°C se añadió la guanidina **60** (28,25 g, 45,13 mmol) como un sólido, la mezcla de reacción se envejeció a 0°C durante la noche, luego se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Las fracciones se recogieron y se concentraron y después se trituroaron con EtOAc (50 ml) dos veces. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó la torta con EtOAc (30 ml) dos veces y se secó bajo alto vacío para proporcionar la sal deseada amina TFA **61** (20 g, 70%) como un sólido blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,48 - 9,28 (s ancho, 1H), 9,20 - 9,00 (br s, 1H), 8,22 (dd, J = 16,8, 8,8 Hz, 4H), 7,53 (dd, J = 8,8, 6,4 Hz, 4H), 5,60 - 5,50 (br s, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,21 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 4,61 - 4,53 (m, 1H), 3,80 - 3,68 (m, 1H), 3,66 - 3,54 (m, 2H), 3,44 - 3,30 (m, 1H), 2,62 - 2,48 (m, 1H), 2,32 - 2,18 (m, 1H).

Paso 3 y 4:

[0264] En una DMF desgasificada (20 ml), Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (76 mg, 0,073 mmol) y fosfito de trietilo se añadieron (78 ml, 0,454 mmol) y se mezclaron un catalizador hasta formar una solución de color amarillo oscuro a ta. Se añadió a la solución catalítica CPI (400 mg, 0,67 mmol), sal de amina TFA **61** (350 mg, 0,58 mmol) y 2,6-lutidina (200 ml, 2,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Después de la concentración bajo vacío, se purificó la mezcla con 65% de acetato de etilo en hexano para dar una mezcla 1: 1 de **62** y **63** (670 mg). La mezcla se disolvió en THF y DMF (15 ml/5 ml) y seguido por adición de ácido acético (200 ml, 3,5 mmol) y Me₄NF₄·H₂O (200 mg, 1,2 mmol) a 4°C. Después de agitarse durante la noche, la mezcla se inactivó con una solución sat. NaHCO₃ y se extrajo con DCM dos veces. El extracto se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró bajo una presión reducida. El concentrado se purificó por una cromatografía de columna de sílice para dar el alcohol puro **63** (420 mg, 8,6% más de las dos etapas).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,2 (m, 6H), 7,63 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,18 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,82 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,26 (dd, J = 5,8, 3,2 Hz, 1H), 2,57 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 2H), 2,50 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 2,40 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

40 **Paso 5:**

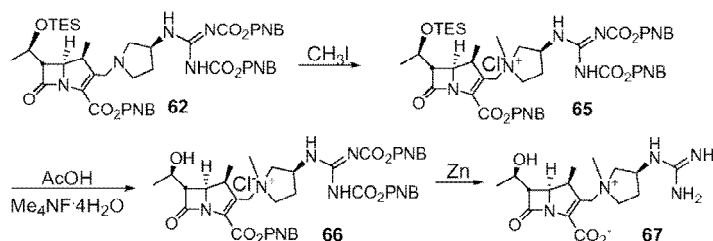
[0265] De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH **63** (0,37 g, 0,438 mmol), 5% de Pt/C (270 mg) en IPA (5 ml), THF (10 ml), y tampón de fosfato 0,35 M (pH 6, 10 ml) se hizo reaccionar durante 7 h para proporcionar el producto final deseado **64** (25 mg, 16,3%).

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,08 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 9,6, 2,8 Hz, 1H), 3,54 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 5,4, 2,8 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,68 (dd, J = 11,2, 7,2 Hz, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,46 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 12: Síntesis del Compuesto 67

[0266]

ESQUEMA 14



Paso 1:

[0267] A una solución de amina **62** (1,39 g, 1,45 mmol) en THF (7 ml) se añadió 350 ml de Mel (5,62 mmol) a 0°C y

se calentó hasta ta. Después de 3 días, se concentró y se lavó con salmuera saturada para intercambiar el anión mostrador. El extracto se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró bajo una presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de sílice con 10% de MeOH en DCM para proporcionar LA sal de amina cuaternaria **65** (1 g, 49% de rendimiento). ^1H RMN (acetona- d_6 /CDCl $_3$, 400 MHz): δ 11,53 (s, 1H), 8,66 (d, J = 6,8 Hz, 0,6 H), 8,49 (d, J = 5,6 Hz, 0,4 H), 8,10 (m, 6H), 7,62 - 7,45 (m, 6H), 5,40 - 4,87 (m, 6 H) 4,36 - 1,91 (m, 13 H), 3,38 (s, 0,4 H), 3,36 (s, 0,6 H), 1,28 - 1,05 (m, 6H), 0,84 (m, 9H), 0,49 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 2:

[0268] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **65** (1,0 g, 1,0 mmol), $\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,25 g, 1,5 mmol), AcOH (200 ml, 3,5 mmol) en THF (15 ml) y DMF (5 ml) se reaccionó durante la noche para proporcionar el producto deseado OH **66** (0,40 g, 45%).

^1H RMN (CD $_3$ OD/CDCl $_3$, 400 MHz): δ 8,22 - 8,15 (m, 6H), 7,63 (dd, J = 5,6, 4,4 Hz, 2 H), 7,53 - 7,47 (m, 4H), 5,43 - 5,05 (m, 6H), 4,95 - 4,80 (2 m, 1H), 4,43 (m, 2H), 4,20 - 3,95 (m, 3H), 3,75 - 3,45 (m, 2H), 3,34 (s, 1,8H), 3,26 (m, 1H), 3,12 (s, 1,2H), 2,88 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 1,29 - 1,19 (m, 6H).

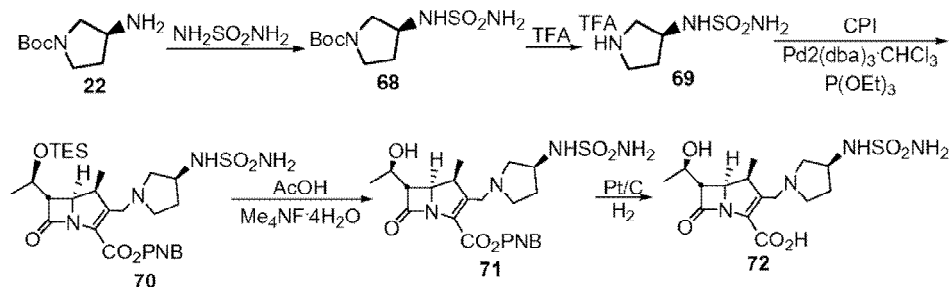
Paso 3:

[0269] De acuerdo con el Procedimiento General G, el compuesto OH **66** (0,18 g, 0,201 mmol), polvo de cinc (2,77 g) en THF (10 ml) y tampón de fosfato 0,35 M (pH 6, 20 ml) se hicieron reaccionar durante 7 h para proporcionar el producto final deseado **67** (9 mg, 12,3%). ^1H RMN (D $_2$ O, 400 MHz): δ 4,90 (m, 1H), 4,40 (br s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,35 (br s, 1H), 3,25 - 3,5 (m, 2H), 3,02 (s, 1,2H), 3,85 (s, 1,8H), 2,55 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,10 (m, 3H), 0,92 (m, 3H).

25 Ejemplo 13: Síntesis del Compuesto 72

[0270]

ESQUEMA 15



Paso 1:

[0271] El procedimiento similar con cadena lateral, **54**, la síntesis se utilizó para la reacción de sustitución para proporcionar la sulfonamida deseada **68** en un rendimiento del 24%.

^1H RMN (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 5,29 - 4,94 (m, 3H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,53 - 3,25 (m, 3H), 2,22 - 2,11 (m, 1H), 2,05 - 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2:

[0272] El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para la desprotección del grupo Boc para permitir una amina deseada **69** como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (CD $_3$ OD, 400 MHz): δ 4,14 - 4,09 (m, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 4H), 2,34 - 2,23 (m, 1H), 2,14 - 2,05 (m, 1H).

Paso 3 y 4:

[0273] Los procedimientos similares (de acoplamiento y desprotección) con la síntesis de carbapenemo **63** se utilizaron para proporcionar el carbapenemo deseado **71** en un rendimiento del 42% a lo largo de dos pasos.

^1H RMN (Acetona- d_6 , 400 MHz): δ 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 5,99 (br s, 1H), 5,55 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 4,15 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 6,4, 2,4 Hz, 1H), 3,27 - 2,63 (m, 6H), 2,32 (br s, 1H), 1,89 (s ancho, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

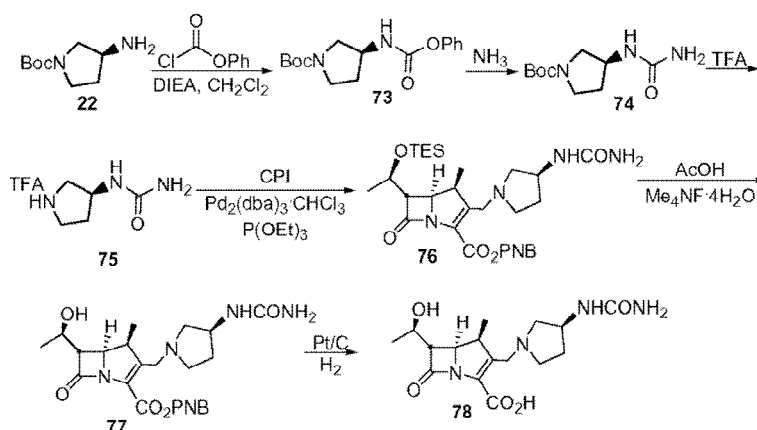
Paso 5:

[0274] De acuerdo con el Procedimiento General F, el compuesto OH **71** (0,23 g, 0,438 mmol), 5% de Pt/C (270 mg) en IPA (6 ml), THF (12 ml), y tampón de fosfato 0,35 M (pH 6, 12 ml) se hizo reaccionar durante 7 h para proporcionar el producto final deseado **72** (30 mg, 18%). ¹H RMN (D₂O en tampón a pH 7 400 MHz): δ 4,10 - 3,91 (m, 4H), 3,59 - 3,40 (m, 6H), 3,07 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 14: Síntesis del Compuesto 78

[0275]

ESQUEMA 16



Paso 1:

[0276] Una solución del compuesto **22** (0,8 g, 4,3 mmol) en CH_2Cl_2 seco (40 ml) se enfrió a 0°C, a continuación, DIEA (1,5 ml, 8,6 mmol) y ClCO_2Ph (630 ml, 5 mmol) se añadieron a la solución, se calentaron lentamente hasta t.a. Después de una noche, la mezcla se trató con H_2O (20 ml), se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (20 ml) dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el carbamato deseado **73** (1,2 g, 91%).

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,36 (dd, J = 8,0, 7,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 7,6, 7,2 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,13 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,27 (m, 1H), 3,65 (dd, J = 11,6, 6,0 Hz, 1H), 3,55 - 3,39 (m, 2H), 3,37 - 3,22 (m, 1H), 2,26 - 2,14 (m, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2:

[0277] El carbamato **73** (918 mg, 3 mmol) y 30 ml de NH_3 (solución 7 M en MeOH, 210 mmol) se cargaron a un tubo sellado y se envejeció a 90°C durante 60 h. Después de enfriarse a t.a., la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró con EtOAc (10 ml x 5). El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó la torta con CH_2Cl_2 (5 ml) dos veces y se secó bajo alto vacío para dar la urea deseada **74** (0,547 g, 80%).

¹H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 6,21 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,02 - 3,92 (m, 1H), 3,41 - 3,17 (m, 3H), 2,96 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 2,00 - 1,88 (m, 1H), 1,71 - 1,58 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Paso 3:

[0278] El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para la desprotección del grupo Boc para dar la amina deseada **75** como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8,79 - 8,73 (br s, 2H), 6,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,80 - 5,40 (br s, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 3,19 - 3,09 (m, 1H), 2,99 - 2,90 (m, 1H), 2,11 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,68 (m, 1H).

Paso 4:

[0279] De acuerdo con el Procedimiento General A, CPI (0,59 g, 1,0 mmol), la cadena lateral **75** (0,243 g, 1,0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ (76 mg, 0,073 mmol) y $\text{P}(\text{OEt})_3$ (78 ml, 0,454 mmol) en DMF (20 ml) se hicieron reaccionar durante la noche para proporcionar el producto deseado TES **76** (0,30 g, 50%).

¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,28 - 4,11 (m, 3H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,22 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 2,41 (q, J = 8,4 Hz, 1H), 2,24 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (d,

J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 9H), 0,59 (d, J = 7,6 Hz, 6H)

Paso 5:

5 **[0280]** El método general E se usó para la desprotección del grupo TES para proporcionar el compuesto deseado OH **77** con un rendimiento del 85%.

¹H RMN (CD₃OD/CDCl₃, 400 MHz): δ 8,14 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,57 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 5,38 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 5,16 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,09 (m, 2H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,31 - 3,21 (m, 3 H), 3,15 (dd, J = 2,8, 7,2 Hz, 1 H), 2,53 (br s, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,08 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

10

Paso 6:

[0281] El método general F se utilizó para la desprotección del grupo *p*-nitrobenciloxicarbonilo para proporcionar el producto final deseado **78** en un rendimiento del 33%.

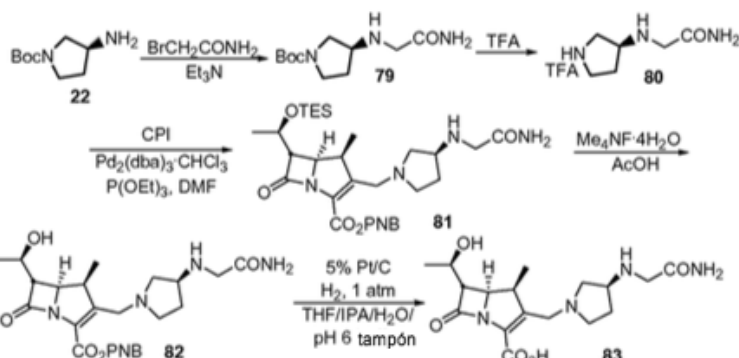
15 ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,16 (s ancho, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,83 (br s, 2H), 3,31 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1 H), 3,35 - 3,02 (m, 5H), 2,26 (br s, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,01 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 15: Síntesis del Compuesto **83**

20 **[0282]**

ESQUEMA 17

25



35

Paso 1:

40 **[0283]** Una solución del compuesto **22** (1,12 g, 6 mmol) en CH₃CN seco (20 ml) se enfrió a 0°C, después se añadió Et₃N (1,4 ml, 10 mmol) a la mezcla de reacción seguido de bromoacetamida (0,69 g, 5 mmol), y se calentó lentamente hasta ta durante una noche. Después de retirar el disolvente, el residuo se trató con H₂O (20 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml) y se separó. La capa acuosa se extrajo mediante CH₂Cl₂ (20 ml) dos veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml) y se concentraron. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto de mono-alkilación deseado **79** (0,55 g, 45%).

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,22 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,32 - 3,22 (m, 2H), 3,22 - 3,08 (m, 2H), 2,98 - 3,04 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,67 - 1,54 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Paso 2:

50 **[0284]** El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada **80** como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,34 - 3,28 (m, 1H), 3,26 - 3,18 (m, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 3H), 2,95 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,18 - 1,86 (m, 1H), 1,74 - 1,65 (m, 1H).

55

Paso 3:

[0285] De acuerdo con el Procedimiento General B, el IPC (0,59 g, 1,0 mmol), cadena lateral **80** (0,30 g, 2,1 mmol), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (76 mg, 0,073 mmol), P(OEt)₃ (78 ml, 0,454 mmol) y 2,6-lutidina (0,232 ml, se hicieron reaccionar 2,0 mmol) en DMF (20 ml) durante 4 h para proporcionar el producto de acoplamiento deseado **81** (0,30 g, 49%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (br s, 1H), 6,00 (br s, 1H), 5,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,28 - 4,6 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 3,39 - 3,23 (m, 5H), 2,79 (s ancho, 1H), 2,58 (br s, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,62 (br s, 1H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,56 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

65

Paso 4:

[0286] El método general E se usó para la desprotección del grupo TES para proporcionar el compuesto deseado OH **82** con un rendimiento del 49%.

¹H RMN (acetona-d₆/CDCl₃, 400 MHz): δ 8,08 (s ancho, 2H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,14 (br s, 1H), 6,19 (br s, 1H), 5,36 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 5,09 (d, J = 13,6 Hz, 1 H), 4,10 (br s, 1H), 3,73 (d, J = 13,2 Hz, 1 H), 3,52 (br s, 1H), 3,27 - 3,05 (m, 6H), 2,69 (br s, 1H), 2,45 (br s, 1H), 2,32 (br s, 2H), 1,99 (br s, 1H), 1,47 (br s, 1H), 1,20 (br s, 3H), 1,03 (br s, 3H)

Paso 5:

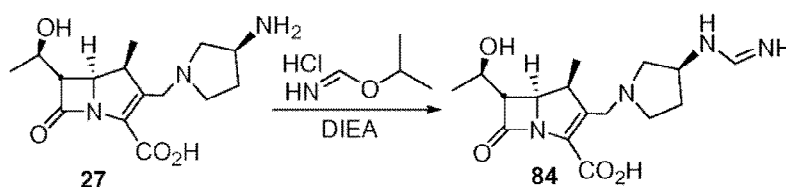
[0287] El método general F se utilizó para la desprotección del grupo *p*-nitrobenciloxicarbonilo para proporcionar el producto final deseado **83** en un rendimiento del 16%.

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,04 - 4,00 (m, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 3H), 3,36 (br s, 1H), 3,27 (dd, J = 2,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,13 (m, 1H), 3,10 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 3,05 - 2,90 (m, 3H), 2,55 (br s, 1H), 1,68 (br s, 1H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 16: Síntesis del Compuesto **84**

[0288]

ESQUEMA 18



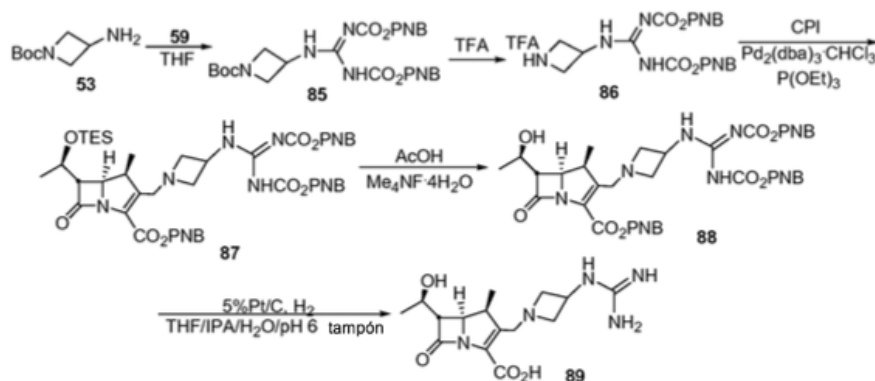
[0289] A una sal HCl de formimidato de *iso*-propilo (618 mg, 5 mmol) en *iso*-propanol (12 ml) se añadió 870 ml de DIEA (5 mmol) a -15°C. Después de 10 minutos, se transfirió a una solución tampón (pH 7, 0,25 M, 25 ml) de amina **27** (100 mg, 0,32 mmol) en baño de hielo y se agitó durante 3 h. La mezcla se diluyó agua DI fría (25 ml) y se lavó con acetato de etilo frío dos veces. La capa acuosa se liofilizó y después se purificó sobre resina SP-207 con un sistema de gradiente de disolvente (de 100% de agua a 45% de *i*-PrOH en agua). Las fracciones de la columna que contenían el producto se concentraron a vacío y se liofilizaron para proporcionar el carbapenemo de amidina deseado **84** (19 mg, 17,5%).

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 7,66 (s, 0,3H), 7,55 (s, 0,7H), 4,15 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 2H), 3,63 - 3,42 (m, 3H), 3,24 (m, 1H), 3,03 - 2,66 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 0,9 H), 1,07 (d, J = 6,4 Hz, 2,1 H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 0,9 H), 0,92 (d, J = 7,2 Hz, 2,1 H).

Ejemplo 17: Síntesis del Compuesto **89**

[0290]

ESQUEMA 19



Paso 1:

[0291] El procedimiento similar con cadena lateral, **60**, la síntesis se utilizó para guanidación para proporcionar la guanidina deseada **85** en un rendimiento del 70%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,73 (s, 1H), 8,66 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J = 8,8, 17,2$ Hz, 4H), 7,54 (dd, $J = 8,8, 6,4$ Hz, 4H), 5,29 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,28 (dd, $J = 9,6, 7,6$ Hz, 2H), 3,79 (dd, $J = 9,6, 5,2$ Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

5 **Paso 2:**

[0292] El procedimiento similar con cadena lateral, 61, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada 86 como una sal de TFA en 60% de rendimiento.

10 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 11,44 (s, 1H), 8,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 8,68 - 8,40 (m, 2H), 8,23 (dd, $J = 11,2, 8,8$ Hz, 4H), 7,67 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,86 - 4,79 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 7,6$ Hz, 4H).

Paso 3 y 4:

15 **[0293]** Los procedimientos similares (de acoplamiento y desprotección) con la síntesis de carbapenemo **63** se utilizaron para proporcionar el carbapenemo deseado **87** en un rendimiento del 44% a lo largo de dos pasos, excepto que DIEA se utilizó en lugar de la base de lutidina en THF disolvente mixto/tolueno (relación 1/10).

20 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,67 (s, 1H), 8,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 8,21 - 8,13 (m, 6H), 7,60 (dt, $J = 6,8, 2,0$ Hz, 2H), 7,49 (dt, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 2H), 7,46 (dt, $J = 4,8, 2,0$ Hz, 2H), 5,43 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 5,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,56 (s, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,20 (p, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,12 (dd, $J = 10,0, 3,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,22 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,95 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 2,83 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Paso 5:

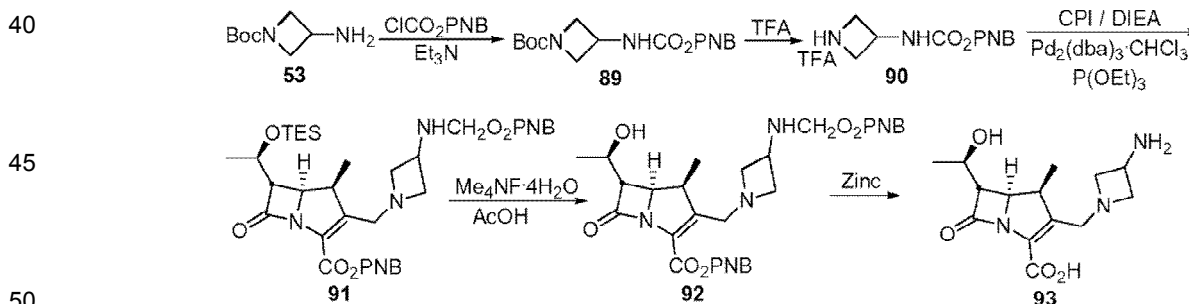
25 **[0294]** De acuerdo con el Procedimiento General H, el compuesto OH **87** (200 mg, 0,24 mmol), 5% de Pt/C (280 mg) en IPA (5 ml), THF (12 ml), agua DI (6 ml) y el tampón de pH 6 (4 ml) se hicieron reaccionar durante 0,5 h para proporcionar el producto final deseado **88** (30 mg, 37%).

30 ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,04 - 3,94 (m, 3H), 3,61 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,46 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,20 (dd, $J = 6,0, 2,8$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 2,98 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 9,6, 7,2$ Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,07 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), (d, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Ejemplo 18: Síntesis del Compuesto 93

35 **[0295]**

ESQUEMA 20



Paso 1:

55 **[0296]** El procedimiento similar con cadena lateral, 23, la síntesis se utilizó para la protección del átomo de nitrógeno para proporcionar el carbamato deseado 89 en un rendimiento del 98%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,21 (br s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (t, $J = 9,2$ Hz, 2H), 3,76 (dd, $J = 8,8, 1,2$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2:

60 **[0297]** El procedimiento similar con cadena lateral, 61, síntesis se utiliza para la de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada 90 como una sal TFA en un rendimiento del 92%.

65 ^1H RMN ($\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$, 400 MHz): δ 10,25 (s ancho, 1H), 9,35 (br s, 1H), 8,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,53 (s, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,07 (t, $J = 10,8$ Hz, 2H), 3,99 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H).

Paso 3:

[0298] De acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general D, el compuesto deseado TES **91** se sintetizó con un rendimiento del 67%. ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,22 (br s, 1H), 5,21 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,34 (s, J = 7,6 Hz, 1H), 4,23 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,67 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,63 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 3,27 - 3,21 (m, 3H), 2,99 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,13 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,58 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

10 Paso 4:

[0299] De acuerdo con el procedimiento general para la eliminación del grupo TES (Método E), el compuesto OH deseado **92** se sintetizó con un rendimiento del 81%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 5,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,33 (s, J = 6,8 Hz, 1H), 4,25 (p, J = 6,4 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,67 - 3,60 (m, 2H), 3,32 - 3,24 (m, 3H), 3,01 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,92 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,31 (br s, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

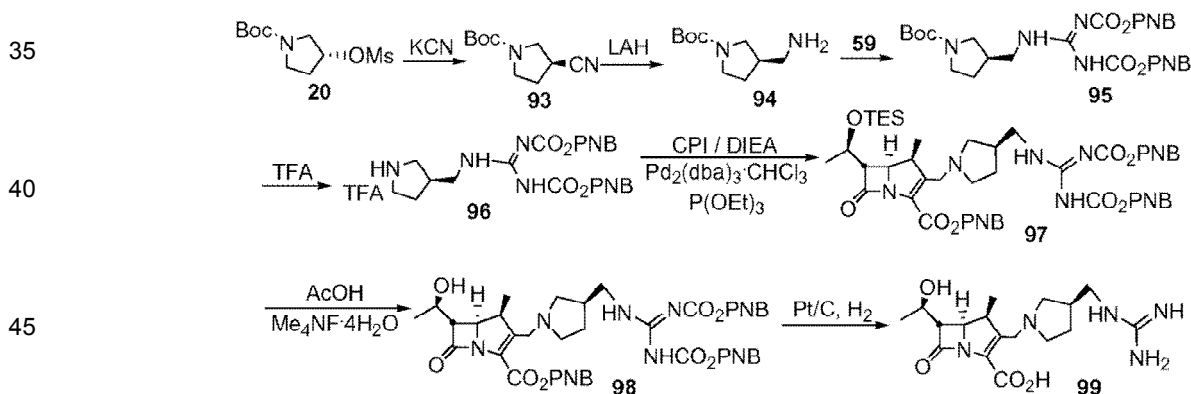
20 Paso 5:

[0300] De acuerdo con el procedimiento general para la eliminación de grupos PNB (Método G), el producto final deseado **92** se sintetizó en un rendimiento del 22%.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,04-3,95 (m, 2H), 3,87 - 3,76 (m, 3H), 3,67 (s, J = 5,4 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 2,93 (m, 1H), 1,05 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 19: Síntesis del Compuesto **99**30 **[0301]**

ESQUEMA 21



Paso 1:

[0302] El procedimiento similar con cadena lateral, 3, la síntesis se utilizó para la reacción de sustitución del grupo mesilato para proporcionar el compuesto de nitrilo deseado **93** en un rendimiento del 73%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,78 - 3,37 (m, 4H), 3,12 - 3,7 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

55 Paso 2:

[0303] A una solución de LAH (1,22 g, 32,1 mmol) en éter (15 ml) se añadió una solución del compuesto de nitrilo **93** (2,5 g, 12,8 mmol) en éter (15 ml) a baño de hielo. Después de toda la noche a 0°C , se inactivó con NaOH al 25% y se extrajo con éter tres veces. El extracto se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró bajo una presión reducida. Se usó el producto bruto **94** (1,56 g, 61%) en la siguiente reacción sin purificación adicional.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,56 - 3,36 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,98 (br s, 1H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,06 (br s, 2H).

65 Paso 3:

[0304] El procedimiento similar con cadena lateral, **60**, se utilizó síntesis para guanidación para proporcionar la guanidina deseada **95** en un rendimiento del 82%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,77 (s, 1H), 8,39 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,26 - 8,20 (m, 4H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,31 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso 4:

[0305] El procedimiento similar con cadena lateral, **24**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada **96** como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,71 (s ancho, 1H), 8,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 5,27 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,62 - 3,42 (m, 2H), 3,44 - 3,34 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 3,05 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,18 (s, J = 7,6 Hz, 1H), 1,78 (dq, J = 13,6, 8,0 Hz, 1H).

Paso 5:

[0306] De acuerdo con el procedimiento de acoplamiento general B, el compuesto deseado TES **97** se sintetizó con un rendimiento del 42%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,78 (s ancho, 1H), 8,47 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,26 - 8,19 (m, 6H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,26 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,82 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,34 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 5,6, 3,2 Hz, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,63 - 2,35 (m, 4H), 1,19 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,6 Hz, 6H).

Paso 6:

[0307] De acuerdo con el procedimiento general para la eliminación del grupo TES (Método E), el compuesto OH deseado **98** se sintetizó con un rendimiento del 77%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 8,47 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 6H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,49 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,21 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,0, 3,2 Hz, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,80 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,51 - 3,20 (m, 3H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 7:

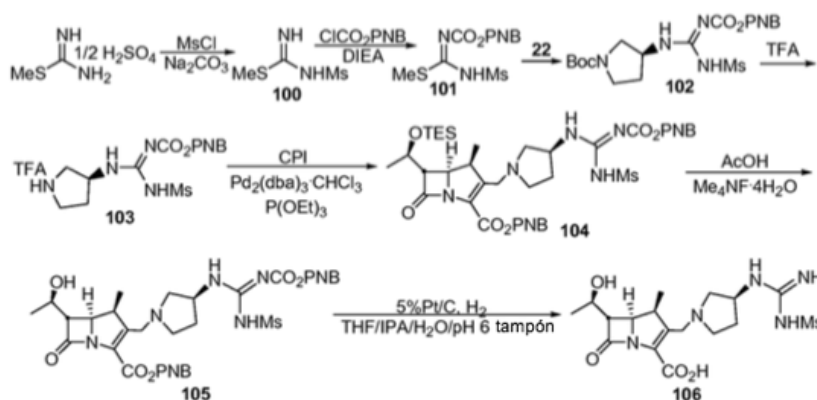
[0308] De acuerdo con el procedimiento general para la eliminación de grupos PNB (Método F), el producto final deseado **99** se sintetizó con un rendimiento del 15%.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,01 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,48 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,07 (br s, 3H), 0,96 (m, 1H), 0,90 (br s, 3H).

Ejemplo 20: Síntesis del compuesto 106

[0309]

ESQUEMA 22



Paso 1:

[0310] A una suspensión de hemisulfato de S-metilisotiourea (10 g, 71,9 mmol) y carbonato de sodio (35 g, 330 mmol) en DCM (75 ml) se añadió lentamente agua (15 ml) a ta y seguido por una adición gota a gota de cloruro de

metanosulfonilo (5,56 ml, 71,8 mmol). Después de una noche a ta, el líquido se decantó y el sólido se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con ácido cítrico al 10% en agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para proporcionar un sólido 100 (6 g, 50%) blanco.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,02 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

5

Paso 2:

[0311] El procedimiento similar con cadena lateral, **23**, la síntesis se utilizó para la protección del átomo de nitrógeno para proporcionar el producto deseado **101** con un rendimiento del 85%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,45 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Paso 3:

[0312] El procedimiento similar con cadena lateral, **60**, la síntesis se utilizó para guanidación para proporcionar la guanidina deseada **102** en un rendimiento del 52%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,23 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,43 (br s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,29 - 3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,87 (m, 1H).

Paso 4:

[0313] El procedimiento similar con cadena lateral, **61**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada **103** como una sal TFA con rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,16 (s, 1H), 9,96 (br s, 1H), 9,74 (br s, 1H), 8,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,55 (m, 1H), 3,58 - 3,35 (m, 3 H), 3,00 (s, 3H), 2,58 (s ancho, 1H), 2,42 (s, J = 6,8 Hz, 1 H), 2,07 (m, 1H).

Pasos 5 y 6:

[0314] Se utilizaron los procedimientos similares (acoplamiento y desprotección) con la síntesis de carbapenemo **63** para proporcionar el compuesto deseado OH **105** con un rendimiento del 56% a lo largo de dos pasos.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 10,20 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 10,0, 3,2Hz, 1H), 3,84 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,27 (dd, J = 6,8, 3,2 Hz, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 2H), 2,42 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 2,43 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 7:

[0315] De acuerdo con el procedimiento general para la eliminación de grupos PNB (Método F), el producto final deseado **106** se sintetizó con un rendimiento del 33%.

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,30 (s ancho, 1H), 4,10 - 4,5 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,32 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 3,06 (p, J = 6,0 Hz, 1H), 3,50 - 3,00 (m, 4H), 2,87 (s, 3 H), 2,37 (br s, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,02 (d, J = 7,6 Hz, 3 H).

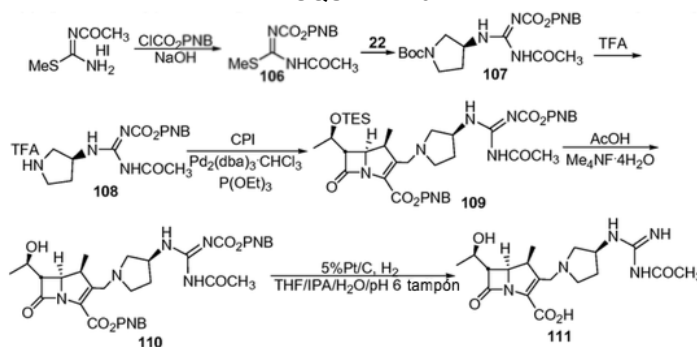
45

Ejemplo 21: Síntesis del compuesto **111**

[0316]

50

ESQUEMA 23



Paso 1:

[0317] A una mezcla en suspensión de la sal de HI *iso*-S-metilurea (5,7 g, 21,9 mmol) en DCM (100 ml) se añadió 220 ml de NaOH (0,1 N) a 0°C. Se añadió a la mezcla gota a gota una solución de formiato de *p*-nitrobencloro

65

(4,96 g, 23 mmol) en DCM (20 ml) y 1,0 N NaOH (23 ml) simultáneamente mientras que se mantiene el pH por encima de 10. La mezcla se calentó gradualmente a ta durante una noche, se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar un sólido **106** (2,9 blanco g, 43%).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,29 (s ancho, 1H), 8,23 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Paso 2:

[0318] El procedimiento similar con cadena lateral, **60**, la síntesis se utilizó para guanidación para proporcionar la guanidina deseada 107 con un rendimiento del 37%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,21 (s ancho, 1H), 9,32 (br s, 1H), 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,22 (br s, 2H), 4,65 (br s, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,50 - 3,25 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Paso 3:

[0319] El procedimiento similar con cadena lateral, **61**, la síntesis se utilizó para de-protección del grupo Boc para dar la amina deseada 108 como una sal de TFA con un rendimiento del 92%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,96 (s, 1H), 10,45 (br s, 1H), 9,78 (br s, 1H), 9,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,60 (br s, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,12 (m, 1H).

Paso 4 y 5:

[0320] Los procedimientos similares (de acoplamiento y desprotección) con la síntesis de carbapenemo **63** se utilizaron para proporcionar el compuesto deseado OH **110** con un rendimiento del 29% a lo largo de dos pasos.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 12,03 (s, 1H), 9,35 7,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 8,8$ Hz, 4H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 5,44 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,16 (d, $J = 13,6$ Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 3,81 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,36 (d, $J = 14,8$ Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,26 (dd, $J = 2,8, 6,4$ Hz, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,60 - 2,24 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,30 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Paso 6:

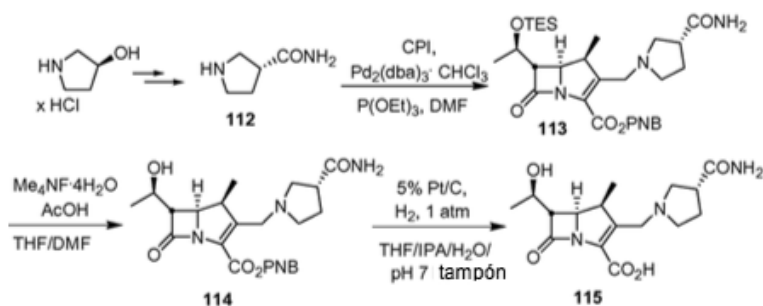
[0321] De acuerdo con el procedimiento general para la eliminación de grupos PNB (Método F), el producto final deseado **111** se sintetizó con un rendimiento del 18%.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,15 (s ancho, 1H), 4,02 (br s, 2H), 3,69 (br s, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,10 - 2,70 (m, 4H), 2,28 (br s, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,84 (br s, 1H), 1,08 (br s, 3H), 0,94 (br s, 3H).

Ejemplo 22: Síntesis del compuesto 115

[0322]

ESQUEMA 24



Paso 1:

[0323] (R)-3-Pirrolidina carboxamida **112** se preparó usando un método de síntesis similar al descrito para la preparación de (S)-3-pirrolidincarboxamida 9 (Esquema 3 y 4). La amida **112** se obtuvo a partir de (S) sal HCl -3-hidroxipirrolidina en un rendimiento del 49% (cinco pasos).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,75 (s ancho, 1H), 6,44 (br s, 1H), 2,98 - 2,80 (m, 4H), 2,70 - 2,62 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 2H).

Paso 2:

[0324] Compuesto **113** se obtuvo en un rendimiento del 64% usando el procedimiento general A que se describe para la reacción de acoplamiento de Pd. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,45 (br s, 1H), 5,54 (br s, 1H), 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,90 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 3H), 2,64 - 2,60 (m, 1H), 2,36 - 2,29 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,05 - 1,96 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 3:

[0325] Compuesto **114** se preparó en un rendimiento del 89% usando el método general E como se describe para la eliminación del grupo TES.

$^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (br s, 1H), 5,55 (br s, 1H), 5,48 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 3,90 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,39 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,37 - 3,27 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 3H), 2,63 - 2,59 (m, 1H), 2,36 - 2,30 (m, 1H), 2,22 - 2,13 (m, 1H), 2,04 - 1,96 (m, 1H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

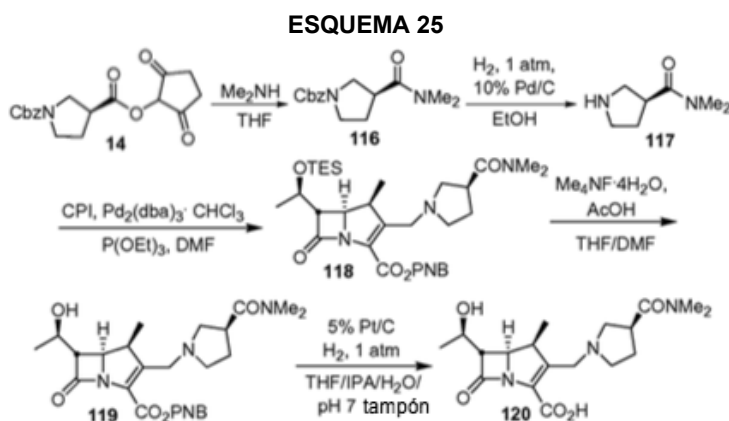
Paso 4:

[0326] El producto final **115** se obtuvo en un rendimiento del 76% según un procedimiento similar al descrito para el Método general F usando THF, IPA y solución de tampón de fosfato 0,25 M (pH 7).

$^1\text{H RMN}$ (D_2O , 400 MHz): δ 4,05-3,99 (m, 2H), 3,84 - 3,74 (m, 2H), 3,27 - 3,25 (m, 1H), 3,22 - 2,97 (m, 6 H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,98 - 1,89 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 23: Síntesis del compuesto 120

[0327]



Paso 1:

[0328] A una solución agitada de éster de **14** (0,693 g, 2,0 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se añadió de 2,0 M de solución de Me_2NH en THF gota a gota. La solución resultante se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente, y se continuó agitando durante la noche. Se filtró entonces la mezcla de reacción, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con DCM y agua DI. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó bajo presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice, usando DCM/MeOH con gradiente como eluyente, para dar la amida deseada **116** (0,486 g, 88%). $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,30 - 7,22 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 3,68 - 3,44 (m, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,24 - 3,13 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,20 - 1,96 (m, 2H).

Paso 2:

[0329] Amina **117** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo en una desprotección Cbz hidrogenolítica estándar. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,99 (s ancho, 1H), 3,38 - 3,14 (m, 5H), 3,02 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,22 - 2,09 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H).

Paso 3:

[0330] El producto de acoplamiento deseado **118** se obtuvo en un rendimiento del 60% usando el procedimiento

general A que se describe para el acoplamiento Pd reacción.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,26 - 4,18 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 1H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,08 - 2,88 (m, 3H), 3,02 (s 3H), 2,93 (s, 3H), 2,84 - 2,58 (m, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 2H), 1,23 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,15 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (t, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 4:

[0331] El grupo TES en el compuesto **118** se eliminó usando el procedimiento general E para dar el compuesto OH-119 en un rendimiento del 63%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,91 - 3,84 (m, 1H), 3,52 - 3,31 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 03/21 a 03/13 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 2,88 - 2,82 (m, 3H), 2,72 - 2,56 (m, 3H), 2,27 (br s, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 2H), 1,33 (dd, J = 6,4, 1,2 Hz, 3H), 1,16 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 3H).

Paso 5:

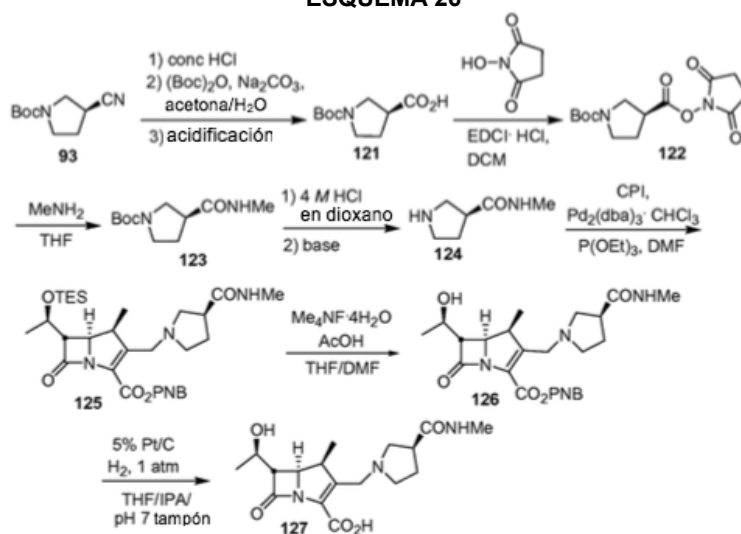
[0332] El grupo PNB en el compuesto 119 se retiró usando el Procedimiento general F, se ejecuta la hidrogenación en THF, IPA y solución de tampón de fosfato 0,25 M (pH 7), para proporcionar el producto deseado 120 con un rendimiento del 62%.

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,11 - 4,2 (m, 2H), 3,81 - 3,68 (m, 2H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 3,20 - 2,97 (m, 5H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,26 - 2,15 (m, 1H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 24: Síntesis del Compuesto 127

[0333]

ESQUEMA 26



Paso 1:

[0334] Nitrilo protegido con Boc **93** (3,93 g, 20,0 mmol) se disolvió en HCl conc. (20 ml). La solución resultante se calentó a 100°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se secó a alto vacío y después se disolvió en la mezcla de acetona (50 ml) y agua (50 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C y se trató lentamente con Na₂CO₃ (6,36 g, 60,0 mmol), como un sólido, seguido de (Boc)₂O (4,80 g, 22,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se dejó calentar hasta ta durante la noche. Entonces se eliminó la acetona a presión reducida y una solución acuosa se acidificó con 6 N HCl a pH 1 y se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el ácido deseado **121** (3,49 g, 81%).

¹H NM R (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,30 (br s, 1H), 3,66 - 3,32 (m, 4H), 3,12 - 3,4 (m, 1H), 2,18 - 2,12 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2:

[0335] El compuesto 122 se preparó con un rendimiento del 74% usando un procedimiento similar al descrito para el análogo protegido con Cbz **14** (Esquema 3).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,73 - 3,32 (m, 5H), 2,84 (s, 4H), 2,32 - 2,26 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

5 *Paso 3:*

[0336] Amida **123** se sintetizó con un rendimiento cuantitativo según el procedimiento descrito en el Esquema 23 para la preparación del compuesto **116**.

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 6,51 (s ancho, 1H), 3,57 - 3,36 (m, 3H), 3,27 - 3,20 (m 1H.), 2,87 - 2,79 (m, 1H), 2,73 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,12 - 1,97 (m 2H), 1,38 (s, 9H).

Paso 4:

15 **[0337]** Compuesto 123 (0,685 g, 3,0 mmol) se trató con 4 M HCl frío en dioxano (10,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 3 h (control por TLC). La sal de HCl de la amina deseada **124** se precipitó gradualmente de la mezcla de reacción como un sólido blanco que se filtró, se lavó con dioxano fresco seguido de éter dietílico y se secó (0,384 g, rendimiento cuantitativo).

20 ^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,48 (s ancho, 1H), 9,20 (br s, 1H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 3,31 - 3,23 (m, 1H), 3,18 - 3,07 (m, 2H), 2,99 (q, J = 7,6 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,83 (m, 1H).

Paso 5:

25 **[0338]** El compuesto **125** se sintetizó en un rendimiento del 29% en la reacción de acoplamiento de Pd de CPI intermedio con amina libre **124** utilizando el método general A.

30 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,19 (dd, J = 7,2, 2,0 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 2H), 3,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 2H), 2,89 - 2,78 (m, 3H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,53 - 2,47 (m, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,24 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,92 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 6:

35 **[0339]** Utilizando el método general E, el grupo TES se eliminó a partir del compuesto **125** para proporcionar el compuesto OH- **126** en un rendimiento del 81%.

40 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,40 (d, 4,8 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,89 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 3,34 - 3,26 (m, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 3H), 2,75 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,55 (br s, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 7:

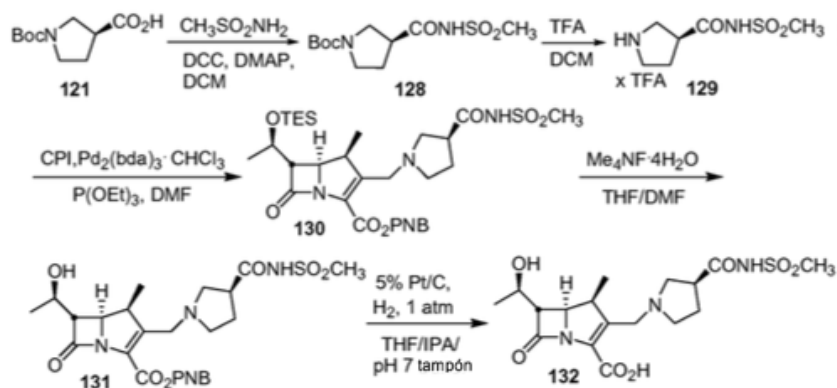
45 **[0340]** El producto final **127** se obtuvo en un rendimiento del 69% mediante un procedimiento similar al descrito para el método general F usando THF, IPA y tampón de fosfato 0,25 M pH 7,0.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,09 - 4,04 (m, 2H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,31 - 2,98 (m, 6H), 2,56 (s, 3H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,98 - 1,90 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 25: Síntesis del compuesto **132**

50 **[0341]**

ESQUEMA 27



Paso 1:

[0342] A una solución de ácido 121 (0,646 g, 3,0 mmol) en DCM anhidro (50 ml), una solución 1,0 M de DCC en DCM (4,5 ml, 0,928 g, 4,5 mmol) se añadió, seguido de metanosulfonamida (0,285 g, 3,0 mmol) y DMAP (0,366 g, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. EL precipitado resultante se retiró por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida a sequedad. El residuo se purificó por gel de sílice flash chromatog- Raphy para dar el producto deseado 128 en 52% de rendimiento.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,68 - 3,44 (m, 3H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,11 - 3,3 (m, 1H), 2,25 - 2,8 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Paso 2:

[0343] Tras un procedimiento de desprotección de Boc estándar con TFA, como se describió anteriormente, la sal TFA **129** de la amina deseada se preparó con un rendimiento del 92% y se utilizó para el siguiente paso.

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8,88 (s ancho, 2H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 3H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,02 - 1,93 (m, 1H).

Paso 3:

[0344] El método general B para la reacción de acoplamiento de Pd dio el producto protegido por TES deseado **130** en 48% de rendimiento junto con producto desprotegido por TES **131** (21% de rendimiento).

[0345] El producto **130**: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,42 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,73 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,45-3,36 (m, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,14 - 3,8 (m, 1H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,56 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 4:

[0346] El producto TES se desprotegió usando el procedimiento general E para dar el compuesto **131** con un rendimiento del 93%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,22 (dd, J = 10,0, 2,8 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,37 - 3,24 (m, 3H), 3,21 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 2H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,13 - 2,4 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Paso 5:

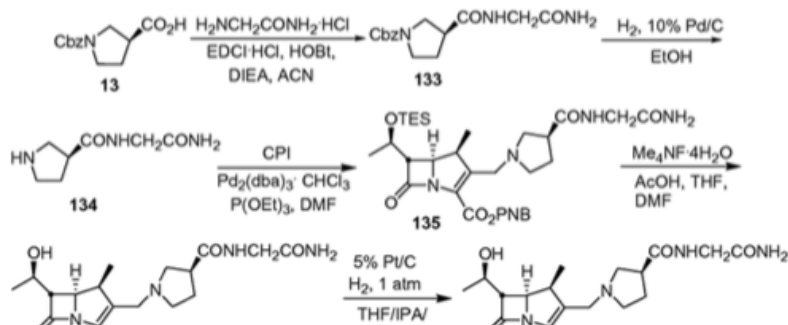
[0347] El producto final **132** se obtuvo usando el procedimiento general F con un rendimiento del 68%.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,08 - 4,2 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,70 - 3,36 (m, 2H), 3,30 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 3,26 - 3,10 (m, 3H), 3,08 - 2,98 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,30 - 1,94 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 26: Síntesis del Compuesto 137

[0348]

ESQUEMA 28



Paso 1:

[0349] El compuesto **13** (0,400 g, 1,6 mmol) se disolvió en ACN anhidro (20 ml) y se enfrió a 0°C. A la solución de hidrocloreto resultante (0,230 g, 2,08 mmol), EDCI x HCl (0,461 g, 2,4 mmol), HOBt (0,324 g, 2,4 mmol) y DIEA (0,836 ml, 4,8 mmol) se añadieron, y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de N₂ a ta durante 24 h. A continuación, la solución se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1 M HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH con gradiente para proporcionar la amida deseada **133** (0,480 g, 98%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,61 y 7,45 (t + t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,24 (m, 5H), 7,01 y 6,96 (br s + s ancho, 1H), 6,61 y 6,54 (br s + s ancho, 1H), 5,06 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,93 - 3,76 (m, 2H), 3,66 - 3,44 (m, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,12 - 2,1 (m, 2H).

Paso 2:

[0350] A una desprotección de Cbz hidrogenolítica estándar, la correspondiente amina **134** se obtuvo en un rendimiento cuantitativo.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,11 (s ancho, 1H), 8,39 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 3,68 - 3,57 (m, 2H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,21 - 3,7 (m, 4H), 2,15 - 2,6 (m, 1H), 1,97 - 1,88 (m, 1H).^β

Paso 3:

[0351] El producto de acoplamiento deseado **135** se preparó en un rendimiento del 28% usando el procedimiento general A.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,20 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,66 (dd, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (br s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,64 (s ancho, 1H), 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 3H), 3,42 - 3,31 (m, 2H), 3,25 - 3,23 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 3H), 2,27 - 2,12 (m, 2H), 2,03 - 1,94 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 4:

[0352] El compuesto TES **135** se desprotegió usando el procedimiento general E para dar el compuesto **136** con un rendimiento del 61%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (dd, J = 7,6, 2,0 Hz, 2H), 7,70 y 7,41 (t + t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,70 y 6,61 (br s + s ancho, 1H), 6,57 y 6,40 (br s + s ancho, 1H), 5,47 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 13,6, 2,4 Hz, 1H), 4,25-4 0,19 (m, 2H), 4,05 - 3,73 (br m, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 1H), 3,38 (t, J = 14,4 Hz, 1H), 3,25 (dd, J = 7,2, 2,8 Hz, 1H), 3,03 - 2,85 (m, 3H), 2,32 - 2,15 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H), 1,36 (dd, J = 9,6, 6,0 HZ, 3H), 1,17 (dd, J = 7,6, 2,8 Hz, 3H).

Paso 5:

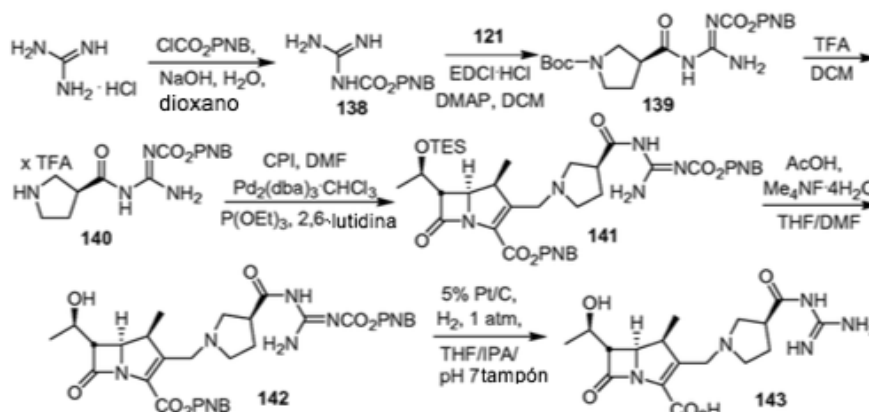
[0353] El producto final deseado **137** se obtuvo en un rendimiento del 55% usando un procedimiento similar al descrito para el Procedimiento General F.

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,10 - 4,4 (m, 2H), 3,86 - 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,34 - 3,30 (m, 2H), 3,24 - 3,1 (m, 5H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,12 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

Ejemplo 27: Síntesis del compuesto **143**

[0354]

ESQUEMA 29



Paso 1:

5 **[0355]** Se añadió 1,4-dioxano (10 ml) a una solución de hidrocloreuro de guanidina (0,96 g, 10,0 mmol) y NaOH (0,80 g, 20,0 mmol) en H₂O (10 ml), y la mezcla resultante se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió lentamente una solución de cloroforniato de 4-nitrobenzilo (1,66 g, 7,7 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) a 0-5°C con agitación vigorosa. Después de agitarse durante 10 h adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida a un tercio de su volumen original y se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y una eliminación del disolvente bajo presión reducida, se obtuvo el puro guanidina mono-prottegida 138 (1,56 g, 85%). ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,18 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,69 (br s, 4H), 4,62 (s, 2H).

Paso 2:

15 **[0356]** A una solución fría de ácido 121 (0,646 g, 3,0 mmol) en DCM anhidro (60 ml), guanidina 138 (0,929 g, 3,9 mmol), EDCI x HCl (0,863 g, 4,5 mmol) y DMAP (0,586 g, 4,8 mmol) se añadieron. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ y se dejó calentar. Después de 24 h el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con 1 N HCl y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice para dar el producto deseado 139 en 70% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10,15 (s ancho, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,74 (br s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 3,14 - 3,7 (m, 1H), 2,15 - 1,97 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).

Paso 3:

25 **[0357]** Compuesto **140** se obtuvo en un rendimiento del 91% sobre una desprotección TFA estándar. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 9,95 (s ancho, 2H), 8,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,38 - 3,30 (m, 3H), 2,41 - 2,25 (m, 2H).

Paso 4:

35 **[0358]** El método general B para la reacción de acoplamiento de Pd dio una mezcla de protegido por producto TES **141** (26%) junto con producto desprotegido por TES 142 (40%). Producto 141: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,50 (br s, 1H), 10,10 (br s, 1H), 8,40 (br s, 1H), 8,20 - 8,16 (m, 4H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,20 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,77 - 4,71 (m, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 3H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,56 - 3,28 (m, 5H), 2,49 - 2,39 (m, 1H), 2,36 - 2,24 (m, 1H), 1,28 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,57 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 5:

40 **[0359]** El producto TES se desprotegió usando el procedimiento general E para dar una cantidad adicional del compuesto 142 con un rendimiento del 94%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,60 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 4H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,17 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 4,35 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 3,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,55 - 3,38 (m, 4H), 3,32 (dd, J = 5,2, 2,8 Hz, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,50 - 2,41 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,15 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 6:

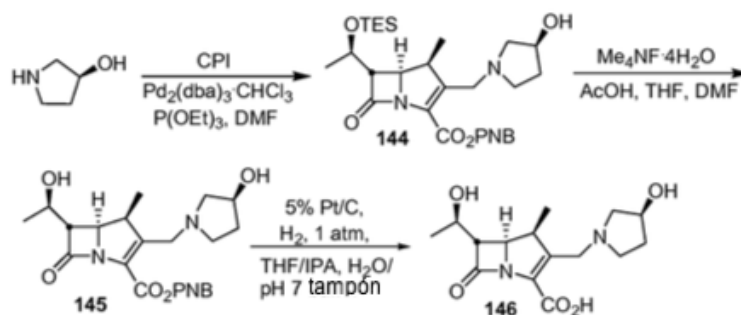
45 **[0360]** El producto final **143** se obtuvo en un rendimiento del 61% usando un procedimiento similar al descrito para el Procedimiento General F. RMN 1H (D₂O, 400 MHz): δ 4,4 - 4,1 (m, 2H), 3,90 (br s, 2H), 3,29 - 3,27 (m, 2H), 3,23 - 3,21 (m, 1H), 3,18 - 3,11 (m, 1H), 3,05 - 2,95 (m, 3H), 2,22 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 28: Síntesis del compuesto 146

60 **[0361]**

65

ES 2 (ESQUEMA 30)



Paso 1:

[0362] EL Compuesto **144** se sintetizó con un rendimiento del 82% según el método general A como se describe para la reacción de acoplamiento de Pd.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,45 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,30 (m, 1H), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,38 - 3,33 (m, 2H), 3,26 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 2,90 - 2,87 (m, 1H), 2,66 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 1H), 1,77 - 1,71 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 7,6 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 7,6 Hz, 6H).

Paso 2:

[0363] El grupo TES en el compuesto **144** se eliminó usando el procedimiento general E para dar el producto **145** en un rendimiento del 54%. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (dd, J = 6,8, 2,0 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,20 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 1H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,85 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,43 - 3,37 (m, 1H), 3,35 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,26 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 2,92 - 2,87 (m, 1H), 2,66 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,45 (s ancho, 1H), 2,39 - 2,30 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 1H), 1,77 - 1,70 (m, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

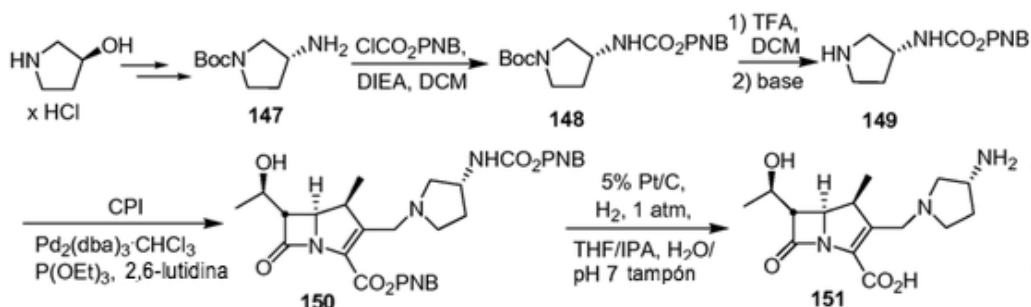
Paso 3:

[0364] El producto final **146** se obtuvo en un rendimiento del 64% usando un procedur similares e como se ha descrito para el Procedimiento General F. RMN 1H (D₂O, 400 MHz): δ 4,44 (s ancho, 1H), 4,11 - 4,5 (m, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,32 - 3,29 (m, 2H), 3,14 - 3,3 (m, 4H), 02.20 a 02.09 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 29: Síntesis del compuesto 151

[0365]

ESQUEMA 31



Pasos 1:

[0366] De acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 6 para la preparación de (S)-3-aminopirrolidina **22**, (S)-3- clorhidrato hidroxipirrolidina se convirtió en (R)-3-aminopirrolidina **147** en un rendimiento del 91% (cuatro pasos).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 3,58-3,31 (m, 4H), 3,07 - 2,97 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,68 -1,60 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2:

[0367] La amina **147** se protegió con el grupo PNB para dar el compuesto 148 con un rendimiento del 79%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (br s, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 11,2, 6,0 Hz, 1H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 1H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,90 - 1,78 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Paso 3:

[0368] Un procedimiento de deprotection Boc estándar proporcionó pirrolidina **149** en un rendimiento del 87%.

^1H RMN (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 8,80 (s ancho, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,15 - 4,11 (m, 1H), 3,34 - 3,14 (m, 4H), 3,02 (dd, J = 11,6, 4,8 Hz, 1H), 2,12 - 2,2 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H).

Paso 4:

[0369] Método general B para la reacción de acoplamiento de Pd dio compuesto de-TES **150** como un producto importante (rendimiento 54%), junto con una pequeña cantidad de producto protegido con TES.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 Hz): δ 8,13 - 8,9 (m, 4H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,40 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,60 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,30 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,22 - 4,16 (m, 1H), 3,76 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,54 - 3,48 (m, 3H), 3,31 - 3,18 (m, 3H), 3,06-2,94 (m, 1H), 2,48 - 2,38 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Paso 5:

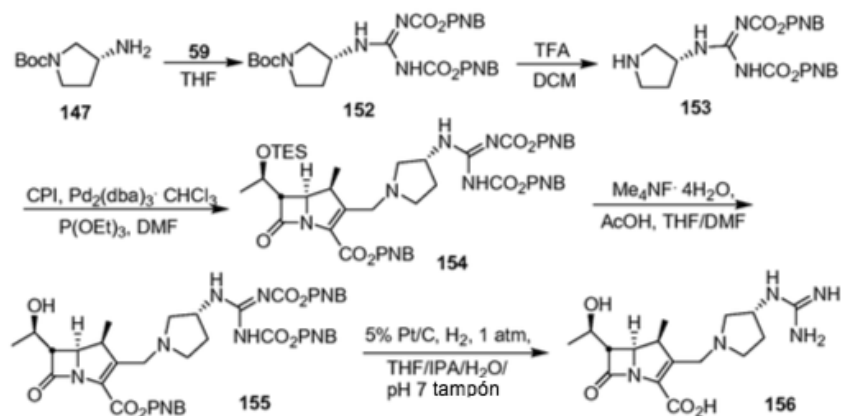
[0370] El producto final 151 se obtuvo en un rendimiento del 29% usando el Procedimiento General F.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,9 - 4,3 (m, 2H), 3,64 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,08 - 3,2 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 2,47 - 2,42 (m, 1H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 1,71 - 1,64 (m, 1H), 1,12 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 30: Síntesis del compuesto 156

[0371]

ESQUEMA 32



5 **[0372]** Metodología sintética y procedimientos que se muestran arriba son similares a los presentados en el Esquema 13 para la preparación de carbapenemo **64**.

Paso 1:

10 **[0373]** La reacción de (R)-1-Boc-3-aminopirrolidina **147**, protegido con PNB S-metilisotiurea **59** proporcionó guanidinarendimiento **152** en el 93%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 88,42 (br s, 1H), 8,25 - 8,19 (m, 4H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,68 - 4,62 (m, 1H), 3,70 - 3 0,65 (m, 1H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 1H), 2,24 - 2,16 (m, 1H), 1,93 - 1,85 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

15

Paso 2:

[0374] Un procedimiento estándar para la desprotección de Boc, con TFA proporcionó la amina deseada **153** aislado como una sal de TFA en 98% de rendimiento.

20 ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,45 (s ancho, 1H), 8,80 (br s, 2H), 8,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,25 - 8,21 (m, 4H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,69 - 4,61 (m, 1H), 3,40 - 3,27 (m, 2H), 3,18 - 3,12 (m, 2H), 2,26 - 2,1 7 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H).

25

Paso 3:

[0375] Método general B para la reacción de acoplamiento de Pd proporcionó una mezcla de producto protegido por TES **154** (28% de rendimiento), junto con producto de-TES **155** (46% de rendimiento).

30 **Producto 154:** ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,75 (s, 1H), 8,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 6H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,56 - 7,49 (m, 4H), 5,45 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,26 - 5,20 (m, 5H), 4,63 (br s, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,25 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 2H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 2,32 - 2,28 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 0,95 (t, J = 7,6 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 7,6 Hz, 6H).

35

Paso 4:

[0376] El producto TES se desprotegió usando el procedimiento general E para obtener el producto OH **155** con un rendimiento del 94%.

40 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,74 (s, 1H), 8,62 (br s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 6H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,18 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,69 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,34 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 4,24 (q, J = 6,0 Hz, 1H), 3,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,76 - 3,64 (m, 1H), 3,58 - 3,44 (m, 2H), 3,33 - 3,20 (m, 2H), 3,10 - 2,80 (m, 2H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,19 - 2,10 (m, 1H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

45 *Paso 5:*

[0377] El producto final deseado **156** se logró en un rendimiento del 35% usando el Procedimiento General F.

50 ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,04-3,96 (m, 2H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,54 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,25 - 3,20 (m, 2H), 3,03 - 2,99 (m, 1H), 2,87 - 2,83 (m, 1H), 2,68 - 2,60 (m, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 2,40 - 2,34 (m, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H), 1,62 - 1,57 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

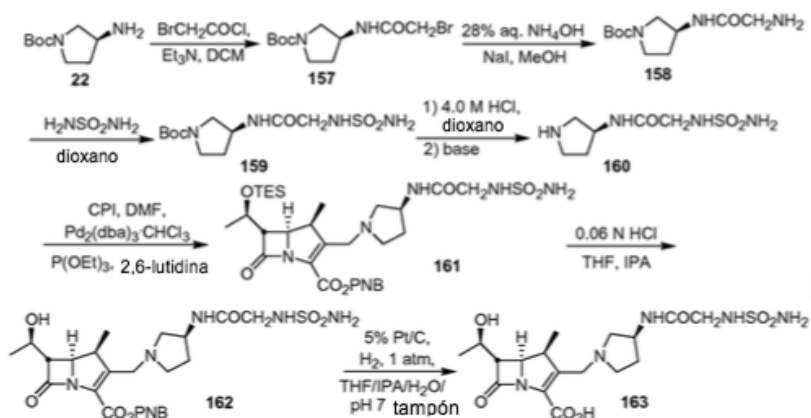
Ejemplo 31: Síntesis del compuesto **163**

55 **[0378]**

60

65

ESQUEMA 33



Paso 1:

[0379] A una solución fría de (S)-1-Boc-3-aminopirrolidina (6,15 g, 33,0 mmol) en DCM anhidro (60 ml) se añadió DIEA (7,5 ml, 42,9 mmol) en atmósfera de N₂ a 0°C y seguido de la adición de cloruro de bromoacetilo (3,3 ml, 39,6 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla de reacción para calentar, y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 24 h. Después, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida para dar un material bruto que se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc con gradiente. El producto deseado 157 se obtuvo en un rendimiento del 80% (8,1 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,62 (s ancho, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,66 - 3,61 (m, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 1H), 2,22 - 2,12 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2:

[0380] A una solución de compuesto **157** (6,0 g, 19,53 mmol) en MeOH (110 ml) se añadió NaI (8,78 g, 58,6 mmol) y 28% de NH₄OH acuoso (110 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se evaporó bajo presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice eluyendo con ACN para dar 4,6 g del producto deseado 158 (96,8%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,38 y 8,28 (s + s, 1H), 7,64 (br s, 2H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,25 - 4,00 (m, 2H), 3,66 - 3,34 (m, 4H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

Paso 3:

[0381] A una solución de compuesto **158** (0,730 g, 3,0 mmol) en dioxano (20 ml) se añadió sulfamida (0,577 g, 6,0 mmol). La mezcla resultante se agitó bajo reflujo. El progreso de la reacción se controló por TLC. Cuando la reacción era completa, la mezcla se enfrió y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se trató con EtOAc, y el material insoluble se separó por filtración de nuevo. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice usando DCM/MeOH con gradiente como eluyente. El producto deseado 159 se obtuvo en un rendimiento del 56% (0,542 g).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,40 (s ancho, 1H), 6,08 (br s, 1H), 5,79 (br s, 2H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 3,78 - 3,20 (m, 6H), 2,15 - 2,04 (m, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

Paso 4:

[0382] Un procedimiento estándar para la desprotección de Boc, con 4 M HCl en dioxano seguido de la liberación de la amina libre con una base, proporcionó la amina deseada **160** en un rendimiento del 89%.

Sal de HCl de 160: ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 9,24 (s ancho, 3H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (br s, 2H), 4,36 - 4,30 (m, 1H), 3,32 - 3,23 (m, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 1H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,13 - 2,4 (m, 1H), 1,87 - 1,79 (m, 1H).

Paso 5:

[0383] Método general B para la reacción de acoplamiento de Pd proporcionó el producto deseado **161** con un rendimiento del 41%.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,81 (br s, 2H), 5,50 (br s, 1H), 5,43 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,23 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 3,88 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,34 - 3,28 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 4,8, 2,8 Hz, 1H), 2,81 - 2,75 (m, 1H), 2,69 - 2,65 (m, 1H), 2,57 - 2,54 (m, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 1H), 2,28 - 2,19 (m, 1H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 6:

[0384] El compuesto **161** (0,32 g, 0,46 mmol) se disolvió en THF (15 ml) e IPA (4 ml), y se enfrió a 0°C. Después, se añadió una solución de 0,06 N HCl gradualmente para mantener el valor pH 2,4. La mezcla resultante se envejeció a 0°C. Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se neutralizó con 0,25 M de tampón de fosfato de sodio pH 7,0 (10 ml), se agitó durante 10 minutos y se trató con EtOAc. Después de la separación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de Flash sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH con gradiente para dar el compuesto deseado OH **162** en 60% de rendimiento. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,01 (br s, 2H), 5,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,36 - 4,29 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 2H), 3,82 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,53 - 3,29 (m, 2H), 3,022 (dd, J = 6,8, 2,8 Hz, 1H), 3,03 - 3,00 (m, 1H), 2,67 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,29 - 2,19 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 1H), 1,30 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

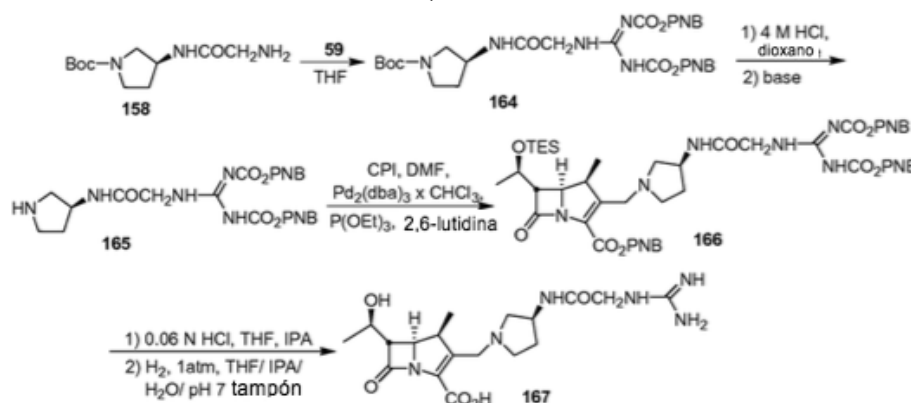
Paso 7:

[0385] Método general F para la eliminación del grupo protector PNB proporcionó el producto final deseado **163** con un rendimiento del 64%. ¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,30 - 4,23 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,73 - 3,63 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,26 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 3,06 - 2,98 (m, 3H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 32: Síntesis del compuesto **167**

[0386]

ESQUEMA 34



Paso 1:

[0387] Una reacción de guanidación estándar con 59 proporcionó el producto deseado **164** con un rendimiento del 52%. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,50 (s ancho, 1H), 8,94 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 - 8,12 (m, 4H), 7,54 - 7,50 (m, 4H), 6,68 y 6,62 (br s + s ancho, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,06 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,15 (m, 3H), 2,17 - 2,6 (m, 1H), 1,90 a 1,8 0 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Paso 2:

[0388] De acuerdo con un procedimiento de desprotección de Boc estándar, pirrolidina **165** se preparó en un rendimiento del 88%.

[0389] Sal de HCl **172**: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,52 (s ancho, 1H), 9,23 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,77 (br s, 1 H), 8,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 8,25 - 8,21 (m, 4H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,30 - 4,25 (m, 1H), 3,97 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 - 3,12 (m, 3H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 1,83 - 1,75 (m, 1H).

Paso 3:

[0390] EL Método General A para la reacción de acoplamiento Pd proporcionó el producto **166** en un rendimiento del 71%.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,46 (br s, 1H), 8,99 br s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 6H), 7,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 5,41 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,24 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,42 - 4,38 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,08 - 3,99 (m, 3H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 1H), 3,34 - 3,20 (m, 3H), 2,75 - 2,61 (m, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 1H), 2,28 - 2,20 (m, 1H), 1,22 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 1,13 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 9H), 0,57 (q, $J = 8,0$ Hz, 6H).

Paso 4:

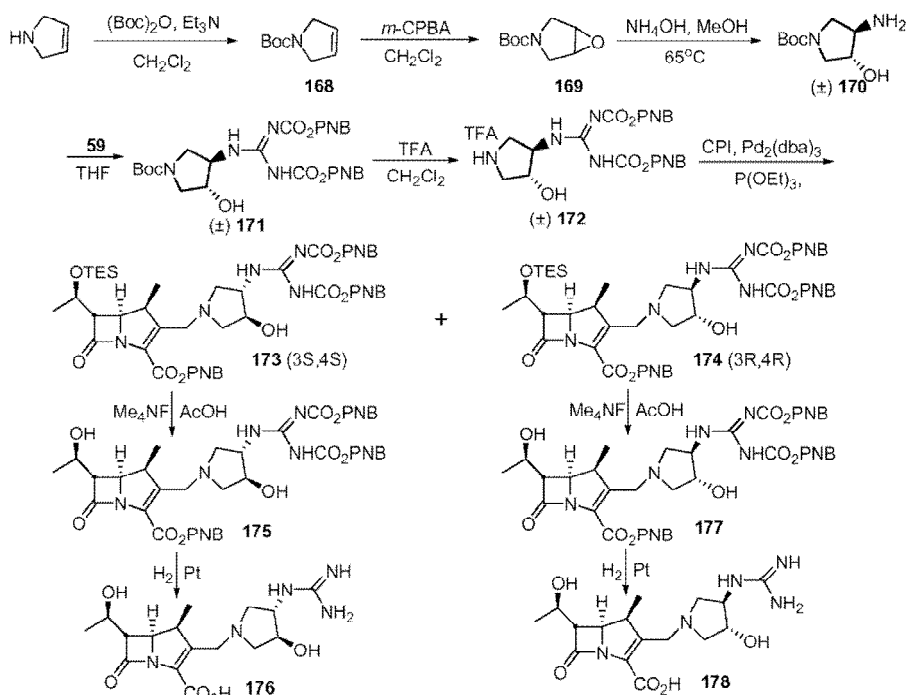
[0391] El método general para la eliminación del grupo protector TES con HCl 0,06 N (descrito en la etapa 6 del Esquema 33) dio el producto OH, que se usó para el siguiente paso - desprotección PNB (que se describe en el Método General F)- sin más aislamiento o purificación para obtener el producto final deseado 167 con un rendimiento del 20%.

^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,03 - 3,94 (m, 2H), 3,89 (dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 3,11 (dd, $J = 6,4, 2,4$ Hz, 1H), 3,00 - 2,98 (m, 1H), 2,78 - 2,69 (m, 2H), 2,56 - 2,21 (br m, 3H), 2,9 - 2,4 (m, 1H), 1,76 - 1,67 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 33: Síntesis del compuesto 176 y 178

[0392]

ESQUEMA 35



Paso 1:

[0393] A una solución de 3-pirrolina (4,68 g, 67,8 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C se añadió Et_3N (14,2 ml, 102 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución de $(\text{Boc})_2\text{O}$ (16,28 g, 74,6 mol) en CH_2Cl_2 (25 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, la mezcla de reacción se trató con H_2O y se separó. Después de la extracción dos veces con CH_2Cl_2 , las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron a vacío para dar el compuesto 168 (en bruto 12,2 g).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 5,82 - 5,70 (m, 2H), 4,18 - 4,3 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Paso 2:

[0394] La pirrolina protegida por Boc 168 (12,2 g crudo, 67,8 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) y *m*-CPBA (máximo 77% puro, 22,56 g, 101 mmol) se añadió en porciones. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, el precipitado se separó por filtración y el filtrado se trató con 6 N NaOH para $\text{pH} \approx 9$, después de la separación, la fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano-EtOAc (de 7: 3 a

1: 1) para proporcionar un pálido aceite de color amarillo 169 (7,93 g, rendimiento del 66% en 2 etapas).
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 3,83 - 3,67 (m, 4H), 3,33 - 3,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 3:

[0395] Una solución del epóxido 169 (6,48 g, 35 mmol) en una mezcla o f NH₄OH al 28% (70 ml) y MeOH (70 ml) en un reactor de pared gruesa cerrado herméticamente se dejó reposar a 65°C durante 40 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se evaporó el disolvente. La mezcla oleosa racémica (6)-170 (7,70 g) se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 4,00 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 2,10 (br s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Paso 4:

[0396] A una solución de hidroxilamina (**±**)-170 (7,70 g crudo, 35 mmol) en THF (250 ml) se añadió guanidina de tiourea de metilo protegida por *bis*-PNB **59** (15,37 g, 31,5 mmol), la mezcla de reacción se envejeció a ta. durante 4 días y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con MeOH-CH₂Cl₂ (de 2:98 a 5:95) para dar (**±**)-171 (15,33 g, rendimiento del 80%) como un sólido blanco.
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,70 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, J = 9,0, 8,8 Hz, 4H), 7,54 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 4H), 5,29 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,98 - 3,74 (m, 2H), 3,34 - 3,20 (m, 2H).

Paso 5:

[0397] Un matraz de 500 ml cargado con CH₂Cl₂ (150 ml) se enfrió con baño de hielo, a esto se le añadió TFA (17,3 ml, 0,23 mol), seguido por el compuesto (6)-171 (9,03 g, 15 mmol) como un sólido. La mezcla de reacción se envejeció a 0°C durante la noche y después se concentró a vacío. El concentrado se lavó con hexano y Et₂O seco para producir la sal TFA (6)-172 (8,68 g). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,50 (s, 1H), 10,20 (br s, 2H), 8,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 8,8 Hz, 4H), 7,42 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 4H), 5,15 (s, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,42 - 4,27 (m, 2H), 3,60 (dd, J = 12,4, 6,6 Hz, 1H), 3,46 - 3,30 (m, 2H), 3,16 (dd, J = 12,4, 2,0 Hz, 1H).

Paso 6:

[0398] De acuerdo con el Procedimiento General D, CPI (1,8 g, 3,0 mmol), cadena lateral **172** (1,85 g, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃CHCl₃ (199 mg, 0,192 mmol) y P(OEt)₃ (203 ml, 1,18 mmol) en THF/tolueno (10/90 ml) se hicieron reaccionar durante la noche para proporcionar el producto deseado **173 (3S, 4S)** (menos isómero polar: 1,3 g, 45%) y **174 (3R, 4R)** (polar isómero: 1,38 g, 48%). **173 (3S, 4S)**: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,63 (s ancho, 1H), 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (m, 6H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,28 - 5,16 (m, 5H), 4,89 (s, 1H), 4,25 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,16 - 4,2 (m, 2H), 3,88 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 3,09 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 2,62 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 2,44 (dd, J = 9,6, 6,4 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,0 Hz, 6H).
174 (3R, 4R): ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,64 (s ancho, 1H), 8,42 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,22 (m, 6H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,44 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,33 - 5,16 (m, 5H), 4,95 (s, 1H), 4,25 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 4,16 - 4,2 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,24 (dd, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H), 3,06 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 10,0, 7,2 Hz, 1H), 2,70 (dd, J = 10,0, 4,4 Hz, 1H), 2,52 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 1,25 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,60 (q, J = 8,0 Hz, 6H).

Paso 7:

[0399] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **173 (3S, 4S)** (1,3 g, 1,35 mmol), Me₄NF·4H₂O (0,40 g, 2,42 mmol), AcOH (350 ml, 5,83 mmol) en THF (20 ml) e IPA (5 ml) se hizo reaccionar durante 24 h para proporcionar el producto deseado OH **175 (3S, 4S)** (1,0 g, 85%).
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 11,62 (s ancho, 1H), 8,44 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,46 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,24 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 4,16 - 4,2 (m, 2H), 3,87 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,31 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,24 (dd, J = 6,4, 2,8 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 9,6, 7,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 2,54 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 9:

[0400] De acuerdo con el Procedimiento General H, el compuesto OH **175 (3S, 4S)** (0,44 g, 0,50 mmol), 5% de Pt/C (300 mg) en IPA (5 ml), THF (12 ml), agua DI (4 ml) y pH = 6 tampón (6 ml) se hicieron reaccionar para 0 0,5 h para proporcionar el producto deseado **176 (3S, 4S)** (60 mg, 31%).
¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,09 - 3,98 (m, 3H), 3,65 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 6,0, 3,2 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,02 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 2,94 (dd, J = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 2,86 (dd, J =

10,8, 7,2 Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 10:

5 **[0401]** De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES 174 (3R, 4R) (1,38 g, 1,44 mmol), $\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,36 g, 2,18 mmol), AcOH (343 ml, 5,72 mmol) en THF (20 ml) e IPA (5 ml) se hicieron reaccionar durante 24 h para proporcionar el producto deseado OH 177 (3R, 4R) (1,14 g, 91%).

10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 11,63 (br s, 1H), 8,42 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,25 - 8,17 (m, 6H), 7,64 (dd, J = 8,8, 3,6 Hz, 2H), 7,55 - 7,49 (m, 4H), 5,47 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,23 - 5,19 (m, 3H), 4,92 (s, 1H), 4,26 - 4,20 (m, 2H), 4,16 - 4,2 (m, 2H), 3,86 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,37 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 2,87 (dd, J = 9,6, 7,2 Hz, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,50 (dd, J = 9,6, 5,6 Hz, 1H), 1,31 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 11:

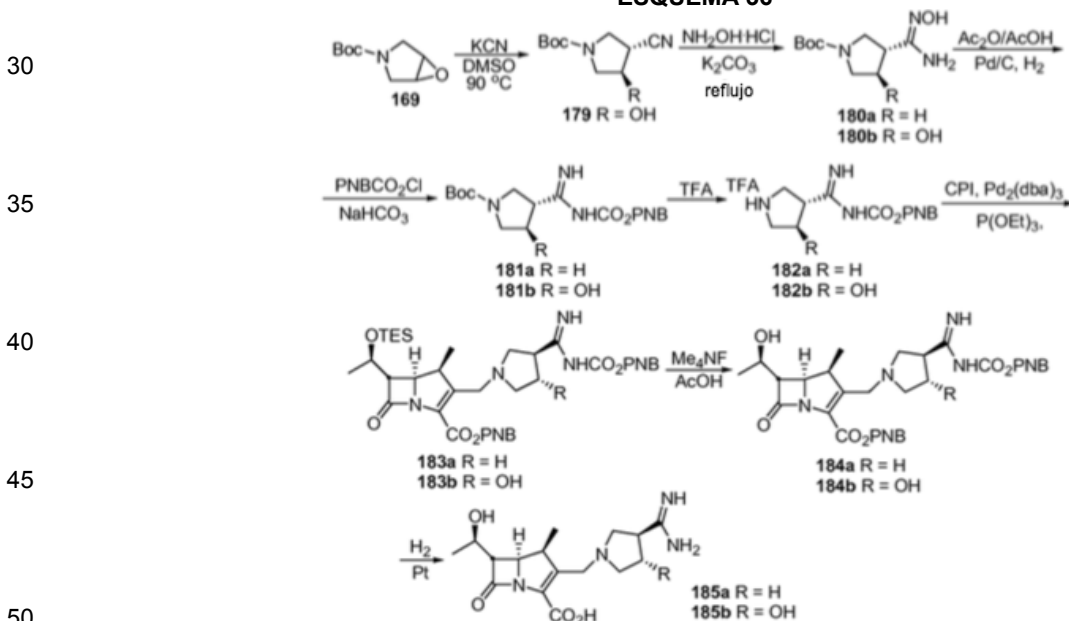
15 **[0402]** De acuerdo con el Procedimiento General H, OH en el compuesto 177 (3R, 4R) (0,50 g, 0,57 mmol), 5% de Pt/C (400 mg) en IPA (5 ml), THF (12 ml), agua DI (6 ml) y pH = 6 tampón (4 ml) se hicieron reaccionar durante 0,5 h para proporcionar el producto deseado 176 (3R, 4R) (75 mg, 35%).

20 ^1H RMN (D_2O , 400 MHz): δ 4,06-3,96 (m, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,51 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,21 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 3,16 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 10,8, 8,0 Hz, 1H), 2,77 (dd, J = 10,8, 7,2 Hz, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 34: Síntesis del Compuesto 185a y 185b

25 **[0403]**

ESQUEMA 36



Paso 1:

55 **[0404]** A una solución de epóxido **169** (4,0 g, 21,6 mmol) en DMSO seco (20 ml) se añadió KCN (2,8 g, 43,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La fase orgánica se separó, se lavó de nuevo con salmuera, y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Después de concentración, el producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna flash (EtOAc/Hexano 1: 1) para proporcionar el compuesto deseado **179** (2,0 g, 48%) como aceite incoloro.

60 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ , 4,60 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 3H), 3,40 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,42 (s ancho, 1H), 1,49 (s, 9H)

Paso 2: Procedimientos generales para hidroxiamilación de nitrilo

65 **[0405]** Una solución de **93** (2,80 g, 14,2 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (1,98 g, 28,4 mmol) y carbonato de

potasio (3,92 g, 28,4 mmol) en etanol absoluto (50 ml) se calentó a reflujo durante 3 h y se dejó que en agitación a temperatura ambiente durante la noche y se filtró. La evaporación del filtrado y la purificación del residuo por cromatografía flash usando acetato de etilo como el eluido dio 2,50 g (78%) de 180a en forma de espuma.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,51 (s, 2H), 3,59 - 3,30 (m, 5H), 2,89 (m, 1H), 2,11 - 2,1 (m, 2H), 1,41 (s, 9H)

[0406] De acuerdo con el procedimiento general que el anterior, 179 (2,0 g, 9,44 mmol), NH₂OH·HCl (2,0 g, 28 mmol) y K₂CO₃ (3,88 g, 28 mmol) se hicieron reaccionar en etanol para proporcionar t deseaba 180b producto (2,0 g, 86%).

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 9,00 (br s, 1H), 5,38 (br s, 2H), 5,19 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,41 - 3,20 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 1,39 (s, 9H)

Paso 3: Procedimientos generales para de-hidroxilación y protección

[0407] Una mezcla de **180a** (2,10 g, 10,5 mmol), anhídrido acético (1,98 ml, 21 mmol), Pd/C (5%, 210 mg) y se agitó ácido acético (0,5 ml) en etanol (100 ml) bajo hidrógeno (50 psi) en un hidrogenador Parr durante 15 h. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en una mezcla de etanol seco (50 ml) y tolueno (50 ml), y se evaporó a sequedad. Este proceso se repitió tres veces y se utilizó el residuo de amidina en bruto sin purificación adicional.

[0408] A una solución enfriada (0°C) de sal de amidina y bicarbonato de sodio (1,93 g, 23,1 mmol) en diclorometano/agua (30 ml/30 ml) se añadió cloroformiato de 4-nitrobencilo (2,71 g, 12,6 mmol). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 2 h, las capas se separaron y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 25 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron para proporcionar el material bruto. Cromatografía en columna flash (EtOAc/hexano 3: 1) dio el compuesto del título **181a** (1,60 g, 41%) como sólido de espuma blanca.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,85 (s ancho, 1H), 8,72 (br s, 1H), 8,22 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,08 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,03 - 1,82 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

[0409] De acuerdo con el procedimiento general como anteriormente, **181b** se preparó con un rendimiento del 31% (1 g) a partir de 2,0 g de **180b**. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 9,26 (s ancho, 1H), 8,12 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,50 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 1,39 (s, 9H).

Paso 4:

[0410] Se añadió compuesto **181a** (1,60 g, 4,23 mmol) en porciones a una solución agitada y enfriada (0°C) de ácido trifluoroacético (5,0 ml) en CH₂Cl₂ (20 ml). Esta mezcla se agitó bajo nitrógeno durante 2 h y después se evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando CH₂Cl₂: MeOH (7: 3) como eluato para dar trifluoroacético **182a** sal de ácido (1,5 g, 92%) como espuma.

¹H RMN (DMSO, 400 MHz) δ 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,99 (br s, 4H), 3,40 - 3,18 (m, 5H), 2,28 (m, 1H), 2,03 (m, 1H).

[0411] De una manera similar a la anterior, 181b (1,0 g, 2,53 mmol) y ácido trifluoroacético (2,9 ml, 37,95 mmol) se hicieron reaccionar para proporcionar el producto deseado 182b (0,9 g, 88%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,10 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,20 (br s, 4H), 3,88 - 3,52 (m, 4H), 3,00 (m, 2H).

Paso 5:

[0412] De acuerdo con el Procedimiento General D, CPI (524 mg, 0,89 mmol), **182a** de la cadena lateral (360 mg, 0,89 mmol), DIEA (154 ml, 0,89 mmol) Pd₂(dba)₃CHCl₃ (83,5 mg, 0,081 mmol) y se hicieron reaccionar P(OEt)₃ (87 ml, 0,51 mmol) en THF/tolueno (3/25 ml) durante 5 h para proporcionar el producto TES **183a** deseado (0,3 g, 44%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,88 (s ancho, 1H), 8,20 (m, 4H), 7,98 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,95 (d, J = 13,6 Hz, 0,7H), 3,90 (d, J = 14,4 Hz, 0,3H), 3,42 (d, J = 14,0 Hz, 0,3H), 3,32 (d, J = 14,0 Hz, 0,7H), 3,27 - 2,89 (m, 5H), 2,55 - 2,17 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,95-0,91 (m, 9H), 0,62 - 0,56 (m, 6H)

[0413] De acuerdo con el Procedimiento General D, CPI (1,2 g, 2,0 mmol), **182b** de la cadena lateral (880 mg, 2,09 mmol), DIEA (450 ml, 2,59 mmol), se hicieron reaccionar Pd₂(dba)₃CHCl₃ (145,5 mg, 0,14 mmol) y P(OEt)₃ (151 ml, 0,88 mmol) en THF/tolueno (10/40 ml) durante 5 h para proporcionar el producto TES deseado 183b (mezcla de diastereómeros, 0,33 g, 21%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,92 (s ancho, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,92 (br s, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 5,43 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,27 - 4,20 (m, 2H), 4,00 (d, J = 13,2 Hz, 0,5H), 3,90 (d, J = 14,0 Hz, 0,5H), 3,39 (d, J = 14,0 Hz, 0,5H), 3,30 - 2,89 (m, 7,5H), 2,41-2,31 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (t, J = 8,0 Hz, 9H), 0,59 (q, J = 8,0 Hz, 6H)

Paso 6:

[0414] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **183a** (0,6 g, 0,79 mmol), Me₄NF·4H₂O (0,36 g, 2,18 mmol), AcOH (300 ml, 5,00 mmol) en THF (20 ml) e IPA (5 ml) se hicieron reaccionar durante 24 h para dar el producto 184a OH deseada (270 mg, 53%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,92 (s ancho, 1H), 8,20 (m, 4H), 7,98 (br s, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,25 - 5,17 (m, 3H), 4,30 - 4,23 (m, 2H), 3,96 (d, J = 14,4 Hz, 0,5H), 3,91 (d, J = 14,8 Hz, 0,5H), 3,43 (d, J = 14,8 Hz, 0,5H), 3,34 (d, J = 14,0 Hz, 0,5H), 3,27 - 2,89 (m, 6H), 2,55 - 2,17 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

[0415] De acuerdo con el Procedimiento General E, el compuesto TES **183b** (0,33 g, 0,42 mmol), Me₄NF·4H₂O (0,40 g, 2,42 mmol), AcOH (400 ml, 6,67 mmol) en THF (20 ml) e IPA (5 ml) se hicieron reaccionar durante 24 h para dar el producto 184a OH deseada (180 mg, 64%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,92 (s ancho, 1H), 8,22 - 8,17 (m, 4H), 7,92 (br s, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,53 (m, 2H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 5,22 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,42 (br s, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 2H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 3,39 - 2,72 (m, 8H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 1,24 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

Paso 7:

[0416] De acuerdo con el Procedimiento General H, el compuesto OH 184a (0,27 g, 0,42 mmol), 5% de Pt/C (400 mg) en IPA (5 ml), THF (12 ml), agua DI (10 ml) se hicieron reaccionar durante 0,5 h para proporcionar el 185a producto deseado (35 mg, 25%).

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,07-3,98 (m, 2H), 3,54 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,23 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,84 - 2,53 (m, 4H), 2,14 (br s, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H)

[0417] De acuerdo con el Procedimiento General H, el compuesto OH 184b (0,18 g, 0,27 mmol), 5% de Pt/C (400 mg) en IPA (5 ml), THF (12 ml), agua DI (10 ml) se hizo reaccionar durante 0,5 h para proporcionar el producto deseado 185b (22 mg, 23%).

¹H RMN (D₂O, 400 MHz): δ 4,31 (s ancho, 1H), 4,03 - 3,96 (m, 2H), 3,53 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,15 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,03 - 2,80 (m, 5H), 2,64 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 1,07 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 3H)

Ejemplo 35. Pruebas de sensibilidad antimicrobiana de dilución

[0418] El MIC (concentración inhibitoria mínima) se determinó por los métodos NCCLS (Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico) de 2000. Métodos para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de dilución para bacterias que crecen aeróbicamente (M7-A5, vol.20, N° 2). El método de dilución en agar para determinar la susceptibilidad antimicrobiana se realizó utilizando agar Mueller-Hinton. Un inóculo final de 10⁴ CFU/mancha se aplicó con un dispositivo de inoculación. Pruebas de dilución en caldo se realizaron con 5 x 10⁵ CFU/pocillo en placas de 96 pocillos. Las susceptibilidades de los estreptococos se determinaron mediante agar Mueller-Hinton suplementado con sangre de oveja 5%. Todos los ensayos se realizaron con las cepas de control que se indica, disponible en la ATCC (American Type Culture Collection, Rockville, MD). Resultados de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana de ciertos compuestos contra organismos gram-negativos se muestran en la Tabla 1.

Las abreviaturas usadas en la Tabla 1 se definen del siguiente modo: Cf-R: Resistencia ceftazidima, Ci-R: resistencia a la ciprofloxacina, Gen-R: resistencia a la gentamicina, Imp-R: resistencia Imipenem, Mp-R: resistencia meropenem, Ofx-R: resistencia ofloxacina, B+: producción de β-lactamasa, AmpC: hiperproducción de AmpC-lactamasa, CBPasa: producción de carbapenemoasas.

Tabla 1. Datos de actividad antibacteriana (MIC^a) en cepas bacterianas G(-)

#	Género	Especie	Resistencia b	7	12	19	27	32	37	43	46	Meropenem
1	Acinetobacter	calcoaceticus		4	0.5	0.5	0.25	2	2	0.5	1	0.5
2	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Cf-R	2	0.5	0.5	0.5	2	4	1	2	1
3	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Cf-R, Mp-I	4	2	2	2	4	8	4	4	8
4	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Imp-I, CBPase	4	1	1	1	2	4	4	4	4
5	Citrobacter	diversus		0,063	0,13	0,25	0,25	1	0,5	0,25	0,25	0,016
6	Citrobacter	freundii		0,13	0,25	0,25	0,25	1	0,5	0,25	0,5	0,016
7	Enterobacter	aerogenes		0.5	1	1	1	4	2	1	1	0,063
8	Enterobacter	cloacae	Cf-R, B+	0.13	0.13	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.25	0.016
9	Enterobacter	cloacae	Cf-R	0.25	0.25	0.5	0.5	2	1	0.5	0.5	0.063
10	Escherichia	coli	Cf-R	0.13	0.13	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.25	0.016
11	Escherichia	coli	Cf-R, AmpC	0.13	0.13	0.25	0.25	0.5	0.5	0.25	0.25	0.016
12	Escherichia	coli		0.13	0.13	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.25	0.016
13	Escherichia	coli		0.13	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.25	0.016
14	Klebsiella	oxytoca		0.25	0.5	0.5	0.5	2	0.5	0.5	0.5	0.031
15	Klebsiella	pneumoniae		0.25	0.5	0.5	0.5	2	1	0.5	0.5	0.031
16	Moraxella	catarrhalis		≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	0,016	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008
17	Morganella	Morganii		1	2	4	4	8	2	2	2	0.13
18	Morganella	Morganii		1	1	2	2	4	2	2	2	0.13
19	Proteus	vulgaris		0.5	0.5	1	1	4	1	1	1	0.13
20	Proteus	mirabilis		0.13	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.25	0.031
21	Providencia	rettger		0.5	1	1	1	4	1	1	1	0.031
22	Salmonella	typhimurium		0.13	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.5	0.25	0.016
23	Serratia	marcescens		0.25	0.5	1	0.5	2	1	1	1	0.031
24	Serratia	marcescens		0.5	1	1	1	2	2	1	1	0.031
25	Shigella	dysenteriae		0.25	0.25	0.25	0.5	1	0.5	0.5	0.5	0.016
26	Shigella	sonnei		0.13	0.25	0.25	0.25	1	0.5	0.25	0.25	0.016
27	Shigella	flexneri		0.13	0.25	0.25	0.13	0.5	0.25	0.25	0.25	0.016
28	Stenotrophomonas	mallophilia		0.5	0.25	0.25	0.13	1	1	0.5	0.5	0.25
29	Pseudomonas	aeruginosa		16	4	4	2	16	8	4	4	0.25
30	Pseudomonas	aeruginosa		8	4	4	2	16	8	2	4	0.5
31	Pseudomonas	aeruginosa	Ofx-R	2	1	1	0.5	4	4	1	1	0.5
32	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R	8	4	4	2	16	8	4	4	0.13
33	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R	8	4	4	2	16	8	4	4	1
34	Pseudomonas	aeruginosa	Gen-R	8	4	4	2	16	8	4	4	0.5
35	Pseudomonas	aeruginosa	Ip-R	32	8	8	4	32	16	8	16	4
36	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R, Cf-R, Mp-R	>32	32	32	8	>32	32	16	32	8

1	Acinetobacter	calcoaceticus		0,25	0,5	0,13	2	1	2	2	2	0,25	0,5
2	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Ci-R	0,5	2	1	8	2	2	4	4	0,25	1
3	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Ci-R, Mp-I	2	4	1	8	4	4	8	8	1	8
4	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Imp-I, CBPase	1	2	0,5	4	4	4	4	8	1	4
5	Citrobacter	diversus		0,063	0,13	0,5	0,13	0,5	0,5	0,5	0,25	0,25	0,016
6	Citrobacter	freundii		0,13	0,25	0,5	0,25	0,5	0,5	1	1	0,5	0,016
7	Enterobacter	aerogenes		0,25	0,5	1	4	1	2	4	1	1	0,063
8	Enterobacter	cloacae	Cf-R, B+	0,063	0,13	0,5	0,13	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,016
9	Enterobacter	cloacae	Cf-R	0,13	0,25	0,5	0,25	1	1	1	0,5	0,5	0,063
10	Escherichia	coli	Ci-R	0,063	0,13	0,25	0,13	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,016
11	Escherichia	coli	Ci-R, AmpC	0,063	0,13	0,25	0,13	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,016
12	Escherichia	coli		0,063	0,13	0,5	0,13	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,016
13	Escherichia	coli		0,13	0,25	0,5	0,25	0,5	1	1	0,5	0,5	0,016
14	Klebsiella	oxytoca		0,25	0,25	1	0,25	1	1	2	0,5	0,5	0,031
15	Klebsiella	pneumoniae		0,25	0,25	1	4	0,5	1	1	0,5	0,5	0,031
16	Moraxella	catarrhalis		≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	0,016	0,016	0,031	0,031	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008
17	Morganella	Morganii		2	1	4	16	4	8	8	4	4	0,13
18	Morganella	Morganii		1	1	2	16	4	4	8	2	2	0,13
19	Proteus	vulgaris		0,5	0,5	1	16	2	4	4	1	1	0,13
20	Proteus	mirabilis		0,13	0,25	0,5	0,25	0,5	1	1	0,5	0,5	0,031
21	Providencia	reitteri		0,5	0,5	2	1	2	4	4	2	2	0,031
22	Salmonella	typhimurium		0,13	0,25	0,5	0,25	0,5	1	1	0,5	0,5	0,016
23	Serratia	marcescens		0,25	0,5	1	0,5	1	2	2	1	1	0,031
24	Serratia	marcescens		0,25	0,5	2	0,5	1	2	2	1	1	0,031
25	Shigella	dysenteriae		0,13	0,25	0,5	0,25	0,5	1	1	0,5	0,5	0,16
26	Shigella	sonnei		0,13	0,25	0,5	0,25	0,5	1	1	0,5	0,5	0,16
27	Shigella	flexneri		0,063	0,13	0,25	0,13	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,16
28	Stenotrophomonas	mallophilia		0,13	0,25	0,25	2	0,5	1	1	0,25	0,25	0,25
29	Pseudomonas	aeruginosa		4	8	1	1	8	8	16	2	2	0,25
30	Pseudomonas	aeruginosa		4	8	1	2	8	8	16	2	2	0,5
31	Pseudomonas	aeruginosa	Ofx-R	2	4	0,25	2	2	2	8	0,5	0,5	0,5
32	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R	4	8	2	2	4	16	16	2	2	0,13
33	Pseudomonas	aeruginosa	Ci-R	4	8	2	2	8	16	16	2	2	1
34	Pseudomonas	aeruginosa	Gen-R	4	8	2	2	8	16	32	2	2	0,5
35	Pseudomonas	aeruginosa	Ip-R	8	16	2	4	8	16	32	4	4	4
36	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R, Ci-R, Mp-R	32	32	16	16	32	>32	>32	16	16	8
#	Género	Especie	Resistencia	89	93	99	106	111	115	120	127	Meropenem	0,5
1	Acinetobacter	calcoaceticus		0,13	1	0,25	4	1	0,5	4	1	1	0,5

2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cf-R, Ci-R	1	2	1	2	1	2	4	1	8	1	1
3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cf-R, Ci-R, Mp-I	1	8	2	8	2	8	4	2	16	4	8
4	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cf-R, Imp-I, CBPase	0,5	2	2	2	2	2	4	1	4	2	4
5	<i>Citrobacter diversus</i>		0,13	0,25	0,5	1	0,5	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
6	<i>Citrobacter freundii</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
7	<i>Enterobacter aerogenes</i>		1	2	2	2	2	2	2	1	2	2	0,063
8	<i>Enterobacter cloacae</i>	Cf-R, B+	0,13	0,25	0,5	1	0,5	1	1	0,13	0,5	0,5	0,016
9	<i>Enterobacter cloacae</i>	Cf-R	0,25	0,5	1	2	1	2	1	0,25	1	1	0,063
10	<i>Escherichia coli</i>	Ci-R	0,13	0,25	0,5	1	0,5	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
11	<i>Escherichia coli</i>	Ci-R, AmpC	0,13	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
12	<i>Escherichia coli</i>		0,13	0,25	0,5	1	0,5	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
13	<i>Escherichia coli</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
14	<i>Klebsiella oxytoca</i>		0,5	0,5	2	2	2	2	1	0,25	1	1	0,031
15	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	1	0,5	1	1	0,031
16	<i>Moraxella catarrhalis</i>		≤ 0,008	0,031	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	≤ 0,008	0,016	≤ 0,008	≤ 0,008
17	<i>Morganella Morganii</i>		2	8	4	4	4	4	4	2	8	4	0,13
18	<i>Morganella Morganii</i>		2	4	4	4	4	4	2	2	4	4	0,13
19	<i>Proteus vulgaris</i>		0,5	2	2	2	2	2	2	1	4	2	0,13
20	<i>Proteus mirabilis</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,031
21	<i>Providencia rettgeri</i>		1	2	4	4	4	4	2	1	2	2	0,031
22	<i>Salmonella typhimurium</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
23	<i>Serratia marcescens</i>		0,5	1	2	2	2	2	1	0,5	1	1	0,031
24	<i>Serratia marcescens</i>		0,5	1	4	4	4	4	2	1	2	2	0,031
25	<i>Shigella dysenteriae</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	0,5	0,25	0,5	1	0,016
26	<i>Shigella sonnei</i>		0,25	0,5	1	1	1	1	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
27	<i>Shigella flexneri</i>		0,13	0,25	1	0,5	1	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,016
28	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		0,13	0,5	0,25	1	0,25	1	0,5	0,25	1	0,5	0,25
29	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	4	2	8	2	8	4	4	16	8	0,25
30	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		1	4	2	8	2	8	4	4	16	8	0,5
31	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ofx-R	0,5	4	1	4	1	4	1	1	4	2	0,5
32	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cf-R	1	4	4	8	4	8	4	4	16	8	0,13
33	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ci-R	1	8	4	8	4	8	8	8	16	8	1
34	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gen-R	1	8	4	8	4	8	4	8	16	8	0,5
35	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ip-R	4	16	4	16	4	16	8	8	>32	16	4
36	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cf-R, Ci-R, Mp-R	8	16	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	8
#	Género	Resistencia	132	137	143	146	151	156	167	167	163	167	Meropenem
1	<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>		4	1	8	1	0,25	1	0,25	0,5	2	32	0,5
2	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cf-R, Ci-R	16	2	32	1	0,5	2	0,5	2	4	>32	1
3	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Cf-R, Ci-R, Mp-I	16	8	32	2	2	2	2	4	8	>32	8

4	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Imp-I, CBPase	32	2	>32	4	1	2	16	>32	4
5	Citrobacter	diversus		0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	1	0,016
6	Citrobacter	freundii		0,25	1	1	0,5	0,5	0,5	1	2	0,016
7	Enterobacter	aerogenes		1	2	4	2	2	2	2	4	0,063
8	Enterobacter	cloacae	Cf-R, B+	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	2	0,016
9	Enterobacter	cloacae	Cf-R	0,5	1	1	1	0,5	1	1	2	0,063
10	Escherichia	coli	Cf-R	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	1	0,016
11	Escherichia	coli	Cf-R, AmpC	0,25	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	1	0,016
12	Escherichia	coli		0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	1	0,016
13	Escherichia	coli		0,25	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,016
14	Klebsiella	oxytoca		0,5	1	1	1	0,5	1	1	2	0,031
15	Klebsiella	pneumoniae		0,5	1	2	1	0,5	1	1	2	0,031
16	Moraxella	catarrhalis		0,016	≤0,008	0,063	0,016	<0,008	<0,008	<0,008	2	<0,008
17	Morganella	Morganii		4	4	16	8	4	4	8	8	0,13
18	Morganella	Morganii		4	4	8	8	4	4	8	8	0,13
19	Proteus	vulgaris		1	2	8	4	1	2	4	4	0,13
20	Proteus	mirabilis		0,25	0,5	1	0,5	0,5	0,5	0,5	2	0,031
21	Providencia	rettgeri		1	2	2	2	2	2	1	2	0,031
22	Salmonella	typhimurium		0,25	1	0,5	0,5	0,5	1	0,5	2	0,016
23	Serratia	marcescens		0,5	2	1	2	1	2	2	2	0,031
24	Serratia	marcescens		1	2	2	2	1	2	2	4	0,031
25	Serratia	dysenteriae		0,25	1	1	0,5	0,5	1	1	1	0,016
26	Serratia	sonnei		0,25	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,016
27	Serratia	flexneri		0,13	0,5	0,5	0,25	0,25	0,5	0,5	1	0,016
28	Stenotrophomonas	maltophilia		2	0,5	4	0,5	0,25	0,5	1	16	0,25
29	Pseudomonas	aeruginosa		>32	8	>32	8	2	4	16	>32	0,25
30	Pseudomonas	aeruginosa		>32	8	>32	8	2	4	16	>32	0,5
31	Pseudomonas	aeruginosa	Ofx-R	32	4	>32	2	1	2	4	32	0,5
32	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R	>32	8	>32	8	2	8	16	>32	0,13
33	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R	>32	16	32	8	2	8	16	>32	1
34	Pseudomonas	aeruginosa	Gen-R	>32	16	>32	8	2	8	16	>32	0,5
35	Pseudomonas	aeruginosa	Ip-R	>32	32	>32	16	4	8	16	>32	4
36	Pseudomonas	aeruginosa	Cf-R, Cf-R, Mp-R	>32	>32	>32	32	8	>32	>32	>32	8
#	Género	Especie	Resistencia	176	178	185a	185b			Meropenem		
1	Acinetobacter	calcoaceticus		0,13	0,13	0,13	0,13			0,5		
2	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Cf-R	0,5	1	0,5	0,50			1		
3	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Cf-R, Mp-I	1	1	1	2			8		
4	Acinetobacter	baumannii	Cf-R, Imp-I, CBPase	1	1	1	1			4		

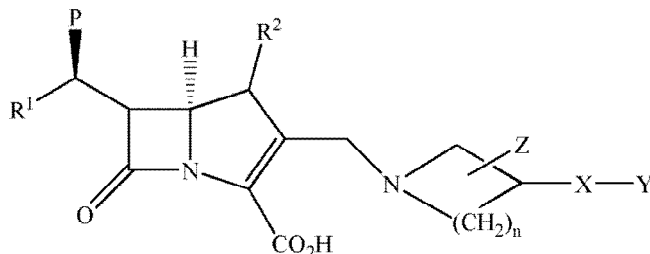
Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula I:

5

10

15



20

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo; P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo;

25

en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB),enciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc) o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

30

n es 0, 1 o 2;

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;

m es 0, 1 o 2;

Y es CN, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

35

R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R;

C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

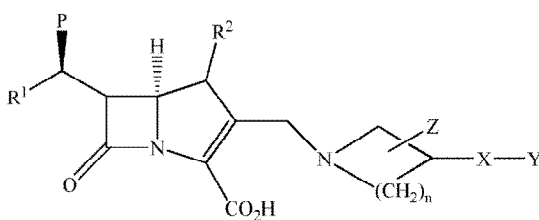
Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

2. Un compuesto de Fórmula II:

40

45

50



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

55

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;

P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo;

en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB),enciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc) o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

60

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;

m es 0, 1 o 2;

Y es CN, OR, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

65

R' es H, alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R;

C(=NR)NRSO₂R; C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

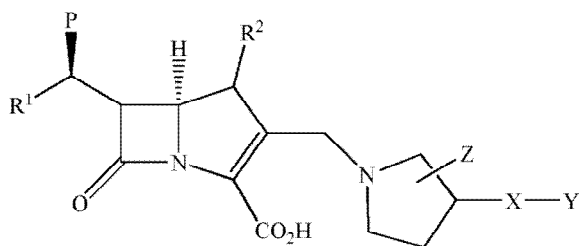
Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula III:

5

10

15



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

20

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo;

25

en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc) o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

30

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;
m es 0, 1 o 2;

35

Y es CN, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂;

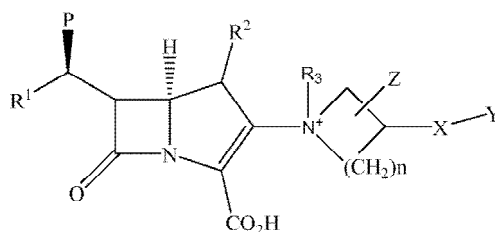
C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R; C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

4. Un compuesto de Fórmula IV:

40

45



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

50

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;

P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo;

55

en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc) o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);

n es 0, 1, o 2

X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;

m es 0, 1 o 2;

60

Y es CN, OR, SR' o NRR';

cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;

R' es H, alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂;

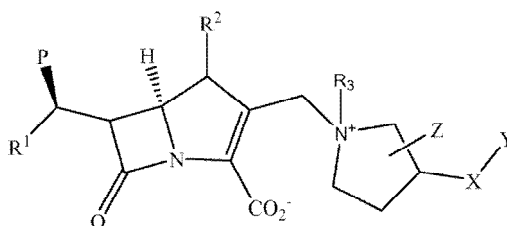
C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R; C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o

C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y

65

Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

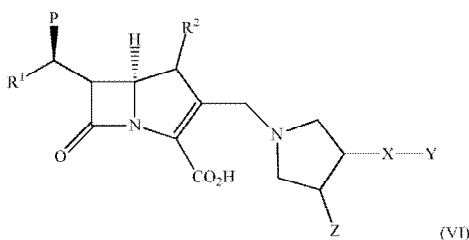
5. Un compuesto de la reivindicación 4 de fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

R¹, R² y R³ se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
 P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo;
 en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc) o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);
 X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;
 m es 0, 1 o 2;
 Y es CN, OR, SR' o NRR';
 cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;
 R' es H, alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R;
 C(=NR)NRSO₂R; C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y
 Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 de fórmula VI:



o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma, en donde

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente de H o alquilo;
 P es H, OH, halógeno, o hidroxilo protegido por un grupo protector de hidroxilo;
 en el que el grupo protector de hidroxilo es trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), o-nitrobenciloxicarbonilo (ONB), p-nitrobenciloxicarbonilo (PNB), benciloxicarbonilo (Cbz), aliloxicarbonilo (Alloc), t-butiloxicarbonilo (Boc) o 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc);
 X es -(CR₂)_m- o -C(=O)-;
 m es 0, 1 o 2;
 Y es CN, SR' o NRR';
 cada R se selecciona independientemente de H, alquilo o haloalquilo;
 R' es alquilo, NR₂; C(=O)R; SO₂R; SO₂NR₂; C(=NR)NR₂; C(=O)NR₂; CR₂C(=O)NR₂; C(=NR)R; C(=NR)NRSO₂R;
 C(=NR)NRC(=O)R; C(=O)CR₂NRSO₂NR₂; o C(=O)CR₂NRC(=NR)NR₂; y
 Z es H, alquilo, halo, CN, OR, SR' o NRR'.

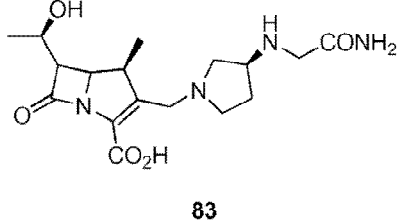
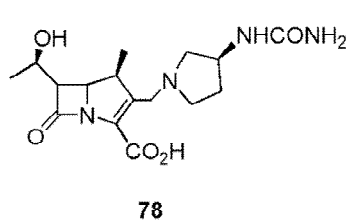
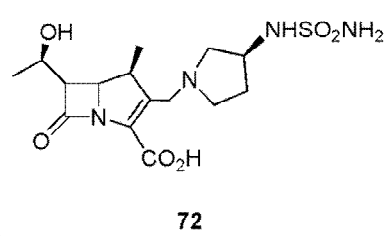
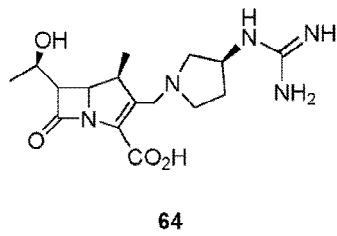
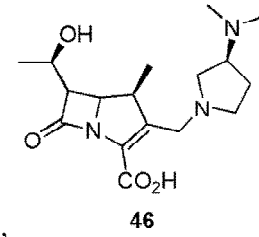
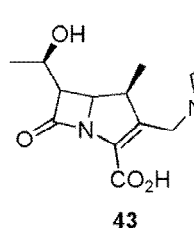
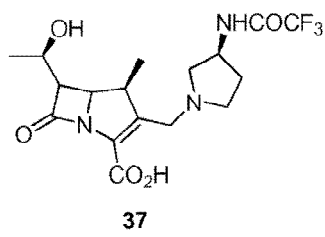
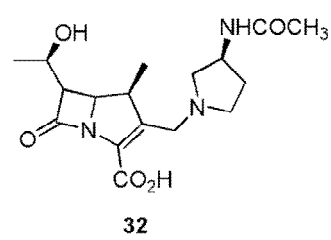
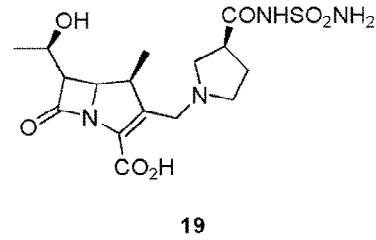
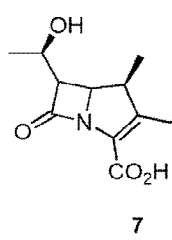
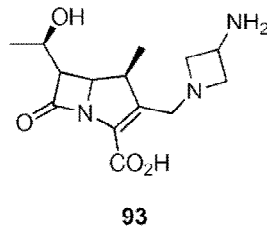
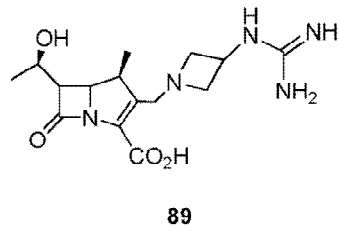
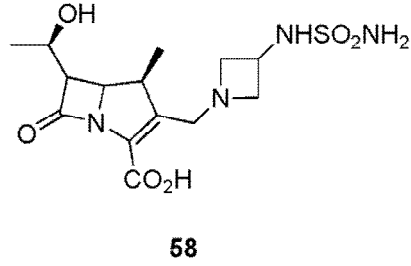
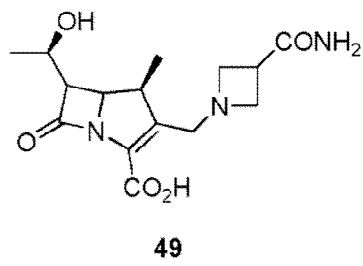
7. Un compuesto de la reivindicación 6, en el que el sustituyente Z y el sustituyente X-Y están en la configuración *trans* entre sí.

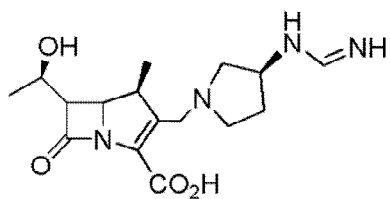
8. Un compuesto de la reivindicación 7, en el que Z es hidroxilo.

9. Un compuesto de la reivindicación 8, en el que m es 0 e Y es NRR' en donde R es H y R' es C(=NR)NR₂.

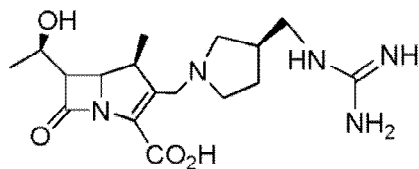
10. Un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 seleccionado del grupo que consiste en

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

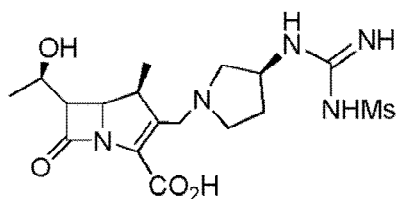




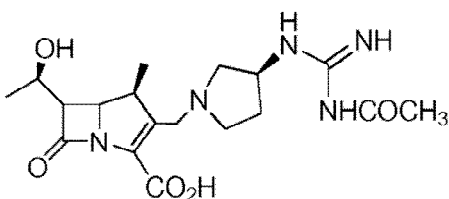
84



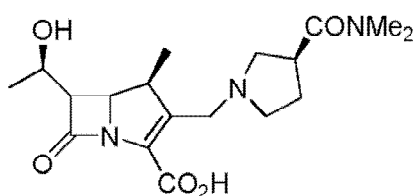
99



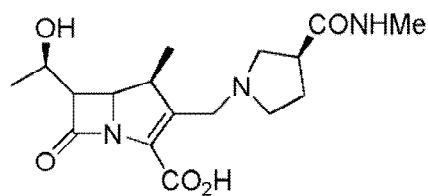
106



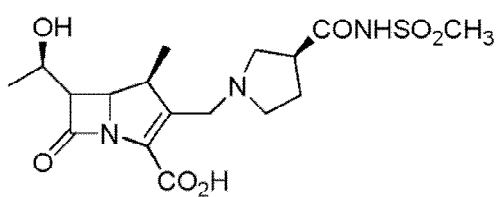
111



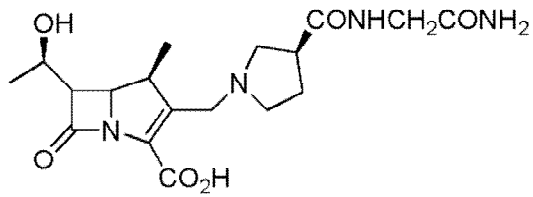
120



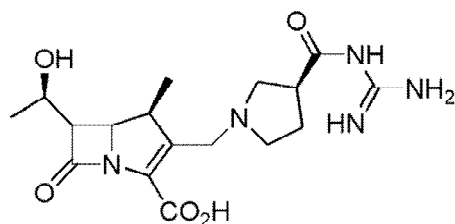
127



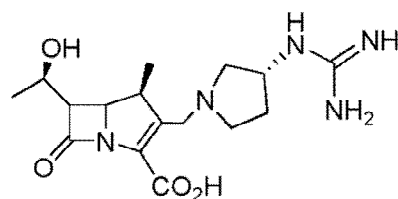
132



137

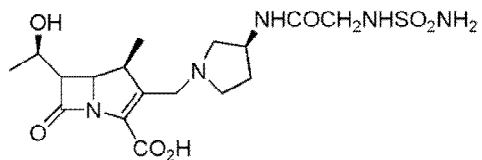


143

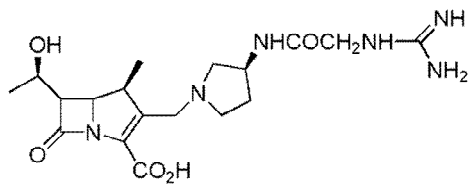


156

5



163



167

10

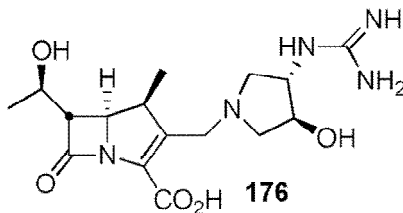
15

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma.

20

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

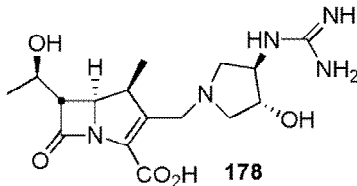
25



176

30

35

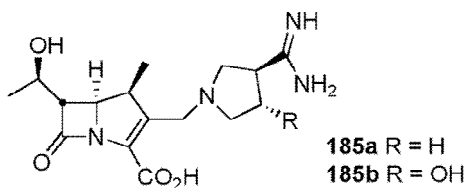


178

40

y

45



185a R = H

185b R = OH

50

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma.

55

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 1a y un portador farmacéuticamente aceptable o diluyente.

13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, que comprende además al menos un agente anti-bacteriano adicional.

60

14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que el agente adicional anti-bacteriano 5 es un inhibidor de la β -lactamasa.

65

15. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método de tratamiento de una infección bacteriana en un huésped.

16. El compuesto para uso según la reivindicación 15, en el que el huésped es un humano.

17. El compuesto para uso según la reivindicación 15 o 16, en el que el compuesto se administra por vía oral, parenteral, por vía intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica.

5 18. El compuesto para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que la infección bacteriana es debido a bacteria gram-negativa.

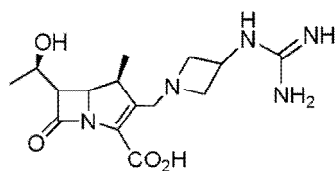
19. El compuesto para uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que la infección bacteriana es resistente a fármacos o infección bacteriana resistente a múltiples fármacos.

10 20. El compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que el compuesto se administra en combinación o alternancia con otro agente anti-bacteriano.

15 21. El compuesto para uso según la reivindicación 20, en el que el otro agente anti-bacteriano es un inhibidor de la β -lactamasa.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es:

20



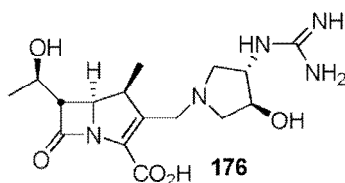
25

89

30 o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma.

23. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es:

35



40

176

o una sal farmacéuticamente aceptable, o éster de la misma.

45 24. El compuesto para uso como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que la infección bacteriana se debe a *Acinetobacter baumannii*.

50

55

60

65