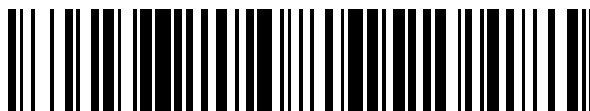


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 040**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/90** (2006.01)

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.05.2015 PCT/EP2015/060653**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.11.2015 WO15173329**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.05.2015 E 15722212 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.07.2018 EP 3143007**

54 Título: **Derivados antibacterianos de quinazolin4(3H)ona**

30 Prioridad:

**16.05.2014 EP 14168718**

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

**23.10.2018**

73 Titular/es:

**IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD (100.0%)  
Hegenheimermattweg 91  
4123 Allschwil, CH**

72 Inventor/es:

**GAUVIN, JEAN-CHRISTOPHE;  
SURIVET, JEAN-PHILIPPE;  
CHAPOUX, GAËLLE y  
MIRRE, AZELY**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 687 040 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

Derivados antibacterianos de quinazolin-4(3H)-ona

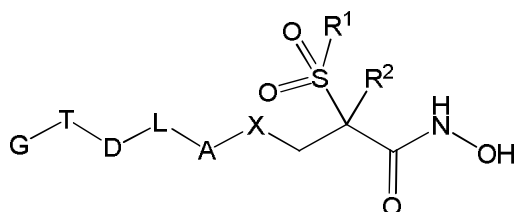
La presente invención se refiere a derivados antibacterianos de quinazolin-4(3H)-ona, composiciones farmacéuticas que las comprenden y usos de estos compuestos en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son agentes antimicrobianos útiles eficaces contra una variedad de patógenos humanos y veterinarios, especialmente bacterias Gram-negativas aeróbicas y anaeróbicas. Estos compuestos de la presente invención pueden opcionalmente ser utilizados en combinación, ya sea secuencial o simultáneamente, con uno o más agentes terapéuticos eficaces contra infecciones bacterianas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva sobre microorganismos para producir mecanismos de resistencia basados genéticamente. La medicina moderna y el comportamiento socio-económico exacerban el problema de desarrollo de la resistencia creando situaciones de crecimiento lento para microbios patógenos, por ejemplo en articulaciones artificiales y manteniendo depósitos huésped de largo plazo, por ejemplo en pacientes con compromiso inmune.

En escenarios hospitalarios, un número en crecimiento de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus spp.*, *Enterobacteriaceae* tal como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, principales fuentes de infecciones, están tornándose resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto difícil si no imposible de tratar. Este es particularmente el caso para organismos Gram-negativos en los que la situación está volviéndose preocupante dado que no han sido aprobados agentes novedosos durante décadas y la línea de desarrollo parece vacía.

Por lo tanto, existe una importante necesidad médica de obtener nuevos compuestos antibacterianos que se enfoquen a bacterias resistentes Gram-negativas, en particular *Klebsiella pneumoniae* resistentes a cefalosporinas y carbapenemas de tercera generación y *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos. Una forma de abordar el problema de resistencia cruzada a clases de antibióticos establecidas es inhibir un nuevo objetivo esencial. En este sentido, LpxC, que es una enzima en la biosíntesis de lipopolisacáridos (un constituyente principal de la membrana externa de bacteria Gram-negativa), ha recibido alguna atención y varias solicitudes de patente en referencia a inhibidores LpxC han sido publicadas últimamente.

Por ejemplo, WO 2011/045703 describe compuestos antibacterianos de fórmula (A1)

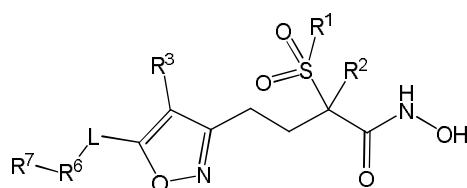


(A1)

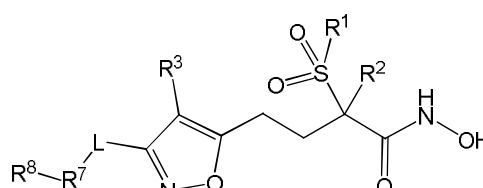
en la que R<sup>1</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); R<sup>2</sup> es H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); X es CH<sub>2</sub>, O, NH, S o SO<sub>2</sub>; A es un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 6 miembros; L está ausente o es S, SH, OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -S-(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-S-; D está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido que contiene un componente carbocíclico o heterocíclico con opcionalmente una cadena alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) anexada; T está ausente o es -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>z</sub>-O- o -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-; G está ausente o es un grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido; y n y p son números enteros cada uno en el rango que va desde 0 hasta 3 y z es un número entero que va desde 1 hasta 3.

La WO 2011/073845 y WO 2012/120397 describen compuestos antibacterianos con una fórmula estructural similar a la fórmula (A1), por la cual el grupo que corresponde al grupo A de la fórmula (A1) no obstante respectivamente representa un residuo piridin-2-ona o uno fluoropiridin-2-ona.

La WO 2012/137094 describe compuestos antibacterianos de fórmulas (A2) y (A3)



(A2)

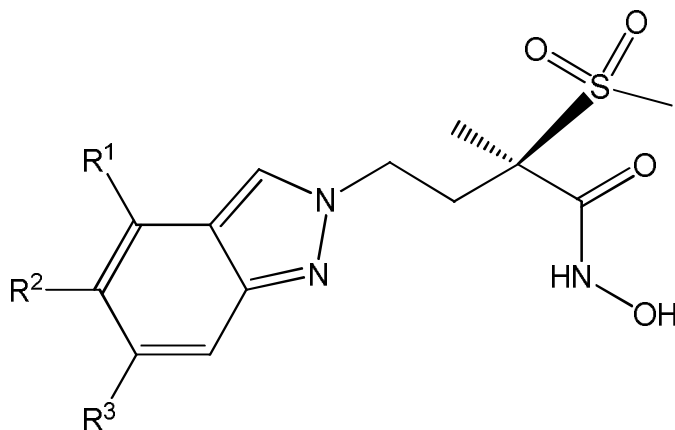


(A3)



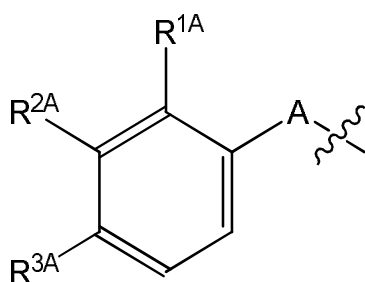
están unidos, forman un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) no sustituido o un grupo heterocíclico de 4-6 miembros no sustituido; y R<sup>3</sup> se selecciona del grupo formado por hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

En la WO 2015/036964, hemos informado derivados de 2H-indazol antibacterianos de la fórmula general (A6)

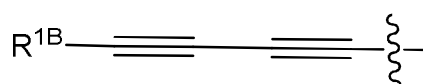


(A6)

10 en la que R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es alquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) o el grupo M; R<sup>3</sup> es H o halógeno; M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



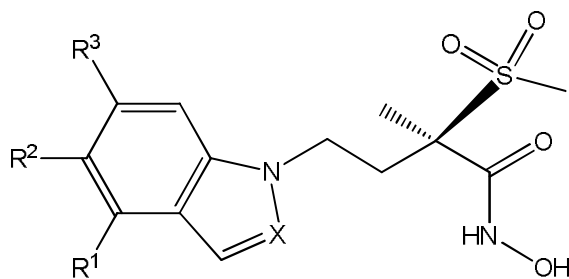
M<sup>A</sup>



M<sup>B</sup>

15 en la que A es un enlace, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o C≡C; R<sup>1A</sup> es H o halógeno; R<sup>2A</sup> es H, alcoxi o halógeno; R<sup>3A</sup> es H, alcoxi, hidroxialcoxi, tioalcoxi, trifluorometoxi, amino, dialquilamino, hidroxialquilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil)oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino)oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi, morfolin-4-ilalquilo, oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y R<sup>1B</sup> es 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo.

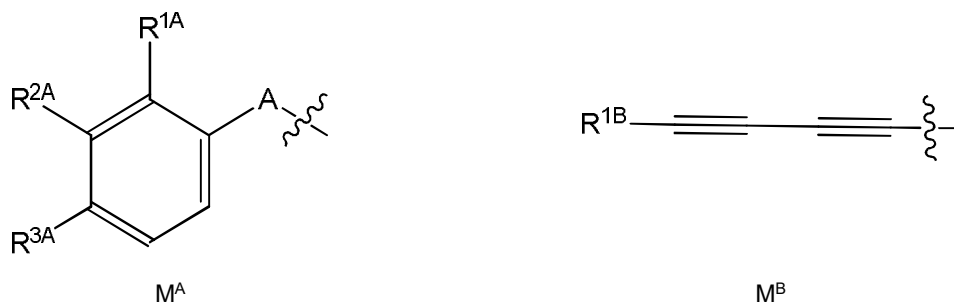
En otra solicitud de patente anterior, aún no publicada, hemos informado derivados de 1H-indazol antibacterianos de fórmula general (A7)



(A7)

20

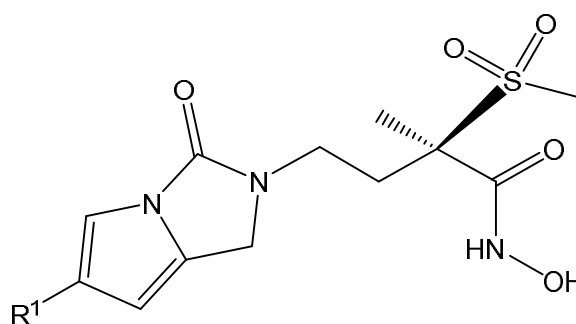
en la que X es N o CH; R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es alquiloxi (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>) o el grupo M; R<sup>3</sup> es H o halógeno; M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



5 en la que A es un enlace, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH o C≡C; R<sup>1A</sup> es H o halógeno; R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno; R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y R<sup>1B</sup> es 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ol, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetol-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

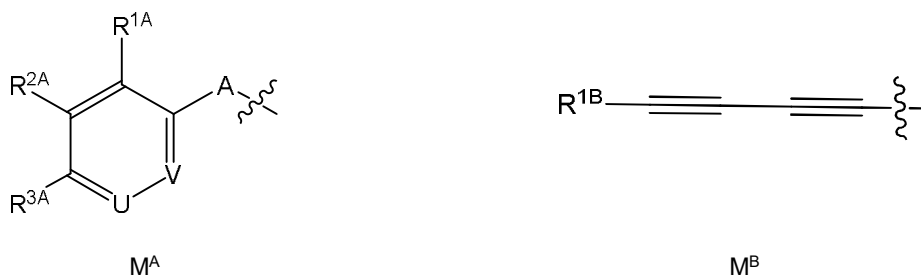
10

En una solicitud de patente anterior adicional aún no publicada, hemos informado derivados de 1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-3-ona antibacterianos de la fórmula general (A8)



(A8)

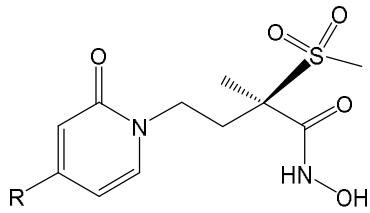
15 en la que R<sup>1</sup> es el grupo M; M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



20 en la que A es un enlace, CH=CH o C≡C; U es N o CH; V es N o CH; R<sup>1A</sup> es H o halógeno; R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno; R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), tioalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 3-hidroxil-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-ol)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>), [4-*N*-alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) piperazin-1-il] alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), [1,2,3]triazol-2-ilo o 3-[hidroxialquil (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)]-2-oxo-imidazolidin-1-ilo; y R<sup>1B</sup> es 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi etilo, aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbicyclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

25

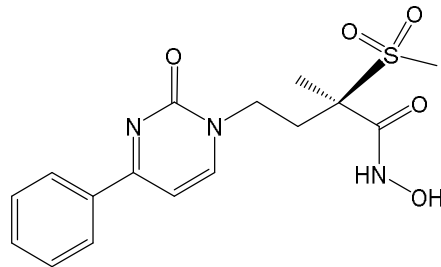
En la WO 2011/073845, WO 2012/120397 o WO 2013/170165, se desvelan inhibidores LpxC adicionales, entre otros los compuestos de la fórmula general (A9)



(A9)

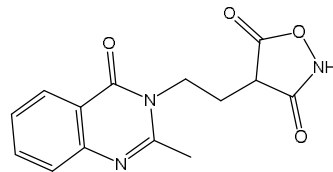
5 en la que R puede notablemente se feniletinilo o estirilo.

Además, en Montgomery y col., *J. Med. Chem.* (2012), 55(4), 1662–1670, se desvelan aún más inhibidores LpxC, entre otros los compuestos de fórmula (A10)



(A10)

10 El compuesto antibacteriano de fórmula (A11)



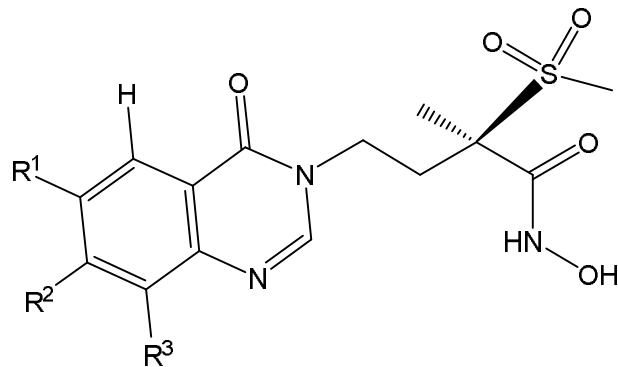
(A11)

se ha descrito adicionalmente en El-Zohry y Abd-Alla, *J. Chem. Tech. Biotechnol.* (1992), 55, 209–215.

15 La invención presente proporciona nuevos derivados antibacterianos quinazolin-4(3H)-ona, es decir los compuestos de fórmula I descritos en el presente documento.

Diversas realizaciones de la invención se presentan a continuación en el presente documento.

1) La invención se refiere a compuestos de fórmula I



I

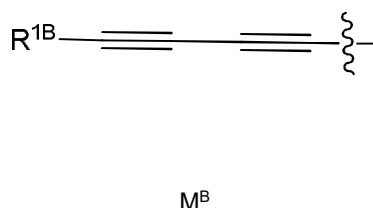
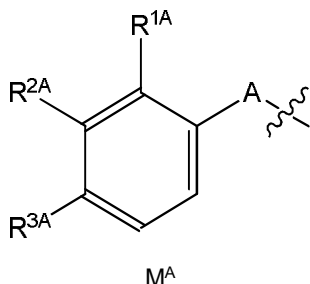
en la que

R<sup>1</sup> es H o halógeno;

R<sup>2</sup> es el grupo M;

R<sup>3</sup> es H o halógeno;

5 M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



en la que A representa un enlace o C≡C;

R<sup>1A</sup> es H o halógeno;

R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

10 R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxietilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

15 R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), [dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxietil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroximetilbicyclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo;

20 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de compuestos de fórmula I.

Los párrafos que siguen proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y tienen la intención de aplicarse de forma uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente de otro modo proporcione una definición más amplia o más estrecha:

25 ❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente a flúor o cloro y con máxima preferencia a flúor.

30 ❖ El término "alquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificada que contiene x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) contiene desde uno hasta tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Es de máxima preferencia metilo.

35 ❖ El término "hidroxialquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo hidroxilo, con la condición de que ninguno de los átomos de carbono cargue dos átomos de oxígeno. La expresión "hidroxialquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo hidroxialquilo tal como se ha definido que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) es un grupo hidroxialquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo y 3-hidroxipropilo. Se prefieren hidroximetilo y 2-hidroxietilo. Es de máxima preferencia hidroximetilo.

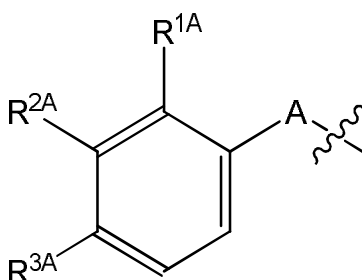
40 ❖ El término "aminoalquilo", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo amino. La expresión "aminoalquilo (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo aminoalquilo tal como se ha definido que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) es un grupo aminoalquilo tal como se ha definido anteriormente que contiene desde uno hasta tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen aminometilo, 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 2-aminoprop-2-ilo y 3-aminopropilo. Se prefieren aminometilo, 2-aminoetilo y 2-aminopropilo. Es de máxima preferencia 2-aminoprop-2-ilo.

- ❖ El término "dialquilamino", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino en el que cada átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. La expresión "dialquilamino (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo dialquilamino tal como se ha definido anteriormente en el que cada grupo alquilo independientemente contiene x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) es un grupo dialquilamino tal como se ha definido anteriormente en el que cada grupo alquilo independientemente contiene desde uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metil-amino y *N*-iso-propil-*N*-metil-amino. Se prefieren dimetilamino y dietilamino. Es de máxima preferencia dimetilamino.
- ❖ La expresión [dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) se refiere a un grupo alquilo que contiene desde uno hasta tres átomos de carbono tal como se ha definido anteriormente en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por grupo dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos [dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) incluyen dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)-etilo, 3-(dimetilamino)-propilo, dietilaminometilo, 2-(dietilamino)-etilo, 3-(dietilamino)-propilo, di(*n*-propil)aminometilo, 2-(di(*n*-propil)amino)-etilo y 3-(di(*n*-propil)amino)-propilo. Se prefieren dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)-etilo y 3-(dimetilamino)-propilo. Es de máxima preferencia dimetilaminometilo.
- ❖ El término "alcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono. La expresión "alcoxi (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo alcoxi tal como se ha definido anteriormente que contiene x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) contiene desde uno hasta tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren metoxi y etoxi. Es de máxima preferencia metoxi.
- ❖ El término "hidroxialcoxi", usado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificada que contiene desde uno hasta cuatro átomos de carbono en el que uno de los átomos de carbono carga un grupo hidroxilo. La expresión "hidroxialcoxi (C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>)" (x e y cada uno siendo un número entero) se refiere a un grupo hidroxialcoxi tal como se ha definido anteriormente que contiene x hasta y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>) contiene desde dos hasta cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos hidroxialcoxi incluyen 2-hidroxietoxi, 2-hidroxipropoxi, 3-hidroxipropoxi y 4-hidroxibutoxi. Se prefieren 2-hidroxietoxi y 3-hidroxipropoxi. Es de máxima preferencia 2-hidroxietoxi.
- ❖ La expresión "3-(hidroxialquil(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo" se refiere a un grupo oxetan-3-ilo en el que el hidrógeno en el carbono en la posición 3 del anillo oxetano ha sido reemplazado por un grupo hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos 3-(hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo son 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo y 3-(2-hidroxietil)-oxetan-3-ilo. El grupo 3-(hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo de máxima preferencia es 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo.
- ❖ La expresión "morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)" se refiere a un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) tal como se ha definido anteriormente en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Los ejemplos de grupos morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) son morfolin-4-ilmetilo y 2-morfolin-4-il-etilo. El grupo morfolin-4-il alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) de máxima preferencia es morfolin-4-ilmetilo.
- ❖ La expresión "morfolin-4-il-alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)" se refiere a un grupo alcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) tal como se ha definido anteriormente en el que uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Los ejemplos de grupos morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>) son 2-(morfolin-4-il)etoxi y 3-(morfolin-4-il)propoxi.
- ❖ La expresión "resistente a quinolona", cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual ciprofloxacina tiene una Concentración Inhibidora Mínima de al menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibidora Mínima siendo medida con el procedimiento estándar que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", estándar aprobado, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006)).
- ❖ La expresión "resistente a carbapenema", cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual imipenem tiene una Concentración Inhibidora Mínima de al menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibidora Mínima siendo medida con el procedimiento estándar que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", estándar aprobado, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006)).
- ❖ La expresión "resistente a múltiples fármacos", cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual al menos tres compuestos antibióticos seleccionados entre tres categorías de antibióticos distintas tienen Concentraciones Inhibidoras Mínimas (MICs) sobre sus respectivos puntos de ruptura clínicos, por medio del cual dichas tres categorías distintas de antibióticos se eligen entre penicilinas, combinaciones de penicilinas con inhibidores beta-lactamasa, cefalosporinas, carbapenemas, monobactámicos, fluoro-quinolonas, aminoglucósidos, ácidos fosfónicos, tetraciclinas y polimixinas. Los puntos de ruptura clínicos se definen de acuerdo a la última lista disponible publicada por el Clinical and Laboratory Standards Institute



(Wayne, PA, Estados Unidos). En consecuencia, los puntos de ruptura clínicos son los niveles de MIC en los cuales, en un momento determinado, una bacteria es considerada ya sea susceptible o resistente al tratamiento por el antibiótico o combinación de antibióticos correspondientes.

- 5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto en cuestión y exhiben mínimos efectos toxicológicos no deseados. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido inorgánico u orgánico y/o de base dependiendo de la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto en cuestión. A modo de referencia ver por ejemplo '*Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.*', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) y '*Pharmaceutical Salts and Co-crystals*', Johan Wouters and Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing (2012).
- 10 En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra un punto de unión del radical dibujado al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical dibujado a continuación

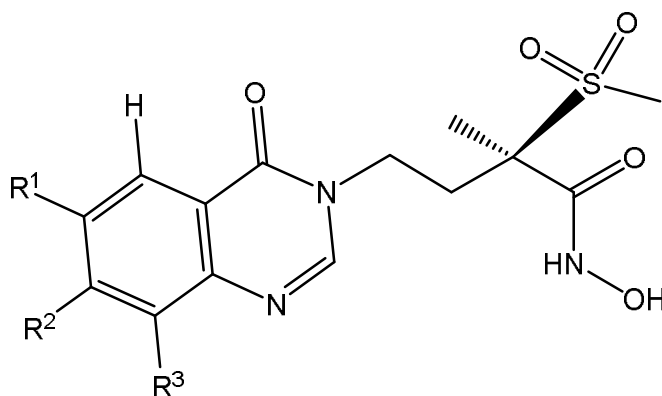


en la que A representa un enlace y cada uno de R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> representa H es el grupo fenilo.

Además, la expresión "temperatura ambiente" tal como se usa en la presente se refiere a una temperatura de 25 °C.

- 15 A menos que se use respecto a temperaturas, la expresión "aproximadamente" colocada antes de un valor numérico "X" se refiere en la actual solicitud a un intervalo que se prolonga desde X menos 10 % de X hasta X más 10 % de X y preferentemente a un intervalo que se prolonga desde X menos 5 % de X hasta X más 5 % de X. En el caso particular de temperaturas, la expresión "aproximadamente" colocada antes de una temperatura "Y" se refiere en la actual solicitud a un intervalo que se prolonga la temperatura Y menos 10 °C hasta Y más 10 °C y preferentemente a un intervalo que se prolonga desde Y menos 5 °C hasta Y más 5 °C.
- 20

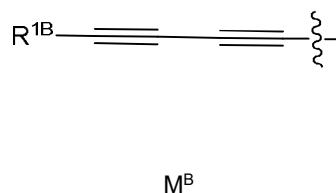
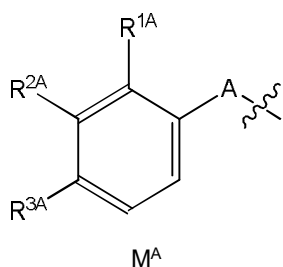
2) La invención notablemente se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula I<sub>P</sub>



I<sub>P</sub>

- 25 en la que

R<sup>1</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2</sup> es el grupo M;  
 R<sup>3</sup> es H o halógeno;  
 M es uno de los grupos M y M<sup>B</sup> representados a continuación



en la que A representa un enlace o  $C\equiv C$ ;

$R^{1A}$  es H o halógeno;

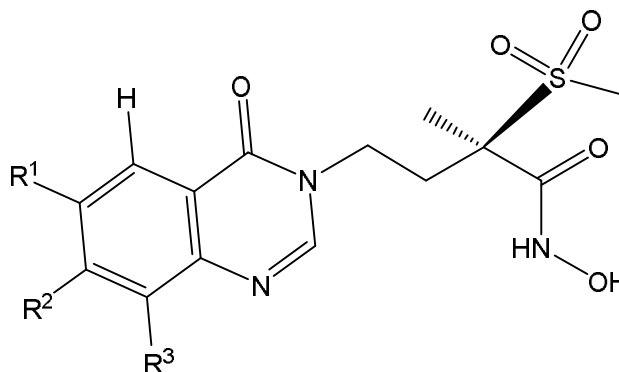
$R^{2A}$  es H, alcoxi ( $C_1-C_3$ ) o halógeno;

5  $R^{3A}$  es H, alcoxi ( $C_1-C_3$ ), hidroxialcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), 1,2-dihidroxi etilo, dialquilamino ( $C_1-C_3$ ), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo ( $C_1-C_2$ ) o morfolin-4-ilalcoxi ( $C_2-C_3$ ); y

10  $R^{1B}$  es hidroxialquilo ( $C_1-C_3$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_3$ ), 1,2-dihidroxi prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo ( $C_1-C_3$ ))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo;

y a sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos de fórmula I<sub>p</sub>.

15 3) La invención en particular se refiere a compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) que también son compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>



I<sub>CE</sub>

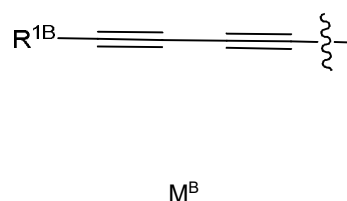
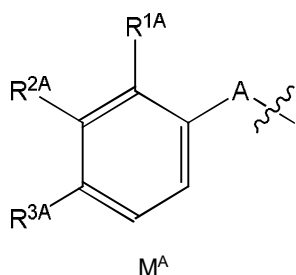
en la que

20  $R^1$  es H o halógeno;

$R^2$  es el grupo M;

$R^3$  es H o halógeno;

M es uno de los grupos  $M^A$  y  $M^B$  representados a continuación



en la que A representa un enlace o  $C\equiv C$ ;

25  $R^{1A}$  es H o halógeno;

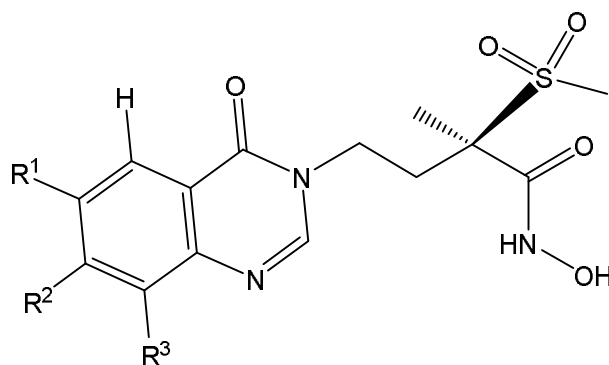
$R^{2A}$  es H, alcoxi ( $C_1-C_3$ ) o halógeno;

$R^{3A}$  es H, alcoxi ( $C_1-C_3$ ), hidroxialcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), 1,2-dihidroxi etilo, dialquilamino ( $C_1-$

C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dimetilamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo;

10 y a las sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de compuestos de fórmula I<sub>CE</sub>.

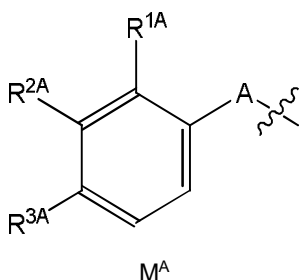
4) La invención en particular se refiere a compuestos de fórmula I<sub>CE</sub> de acuerdo con la realización 3) que también son compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>



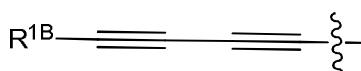
I<sub>CEP</sub>

15 en la que

R<sup>1</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2</sup> es el grupo M;  
 R<sup>3</sup> es H o halógeno;  
 M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



M<sup>A</sup>



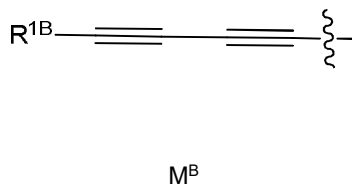
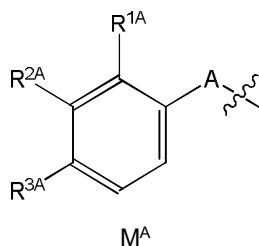
M<sup>B</sup>

20 en la que A representa un enlace o C≡C;

R<sup>1A</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;  
 R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo;

30 y a sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub>.

5) En particular, los compuestos de fórmula I<sub>CE</sub> de acuerdo con la realización 3) serán tal que R<sup>2</sup> es el grupo M y M es el grupo M<sup>A</sup> o M<sup>B</sup>



en la que A representa un enlace o  $C\equiv C$ ;

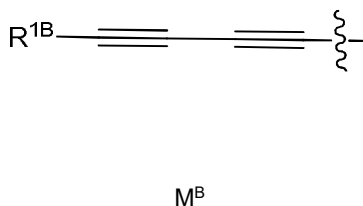
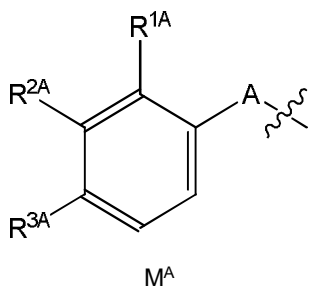
$R^{1A}$  es H o flúor;

$R^{2A}$  es H, metoxi o flúor;

5  $R^{3A}$  es H, metoxi, hidroxialcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), 1,2-dihidroxiethyl, dimetilamino, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo ( $C_1-C_2$ ) o morfolin-4-ilalcoxi ( $C_2-C_3$ ); y

10  $R^{1B}$  es hidroxialquilo ( $C_1-C_3$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_3$ ), dimetilaminometilo, 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxiethyl)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo.

15 6) Los compuestos de fórmula I<sub>CEP</sub> de acuerdo con la realización 4) serán notablemente tal que  $R^2$  es el grupo M y M es el grupo  $M^A$  o  $M^B$



en la que A representa un enlace o  $C\equiv C$ ;

$R^{1A}$  es H o flúor;

$R^{2A}$  es H, metoxi o flúor;

20  $R^{3A}$  es H, metoxi, hidroxialcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), 1,2-dihidroxiethyl, dimetilamino, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo ( $C_1-C_2$ ) o morfolin-4-ilalcoxi ( $C_2-C_3$ ); y

25  $R^{1B}$  es hidroxialquilo ( $C_1-C_3$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_3$ ), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxiethyl)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

7) En particular, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a la 6) serán tales que  $R^1$  es H o flúor,  $R^3$  es H o flúor,  $R^{1A}$ , cuando está presente, es H o flúor y  $R^{2A}$ , cuando está presente, es H.

30 8) De acuerdo con una realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se definieron en una de las realizaciones 1) a la 7) serán tales que  $R^1$  es el grupo  $M^A$ .

9) Una realización secundaria de la realización 8) se refiere a compuestos de fórmula I tal como se ha definido en la realización 8) en la que A representa un enlace.

10) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 9) serán tales que  $R^{1A}$  es H o halógeno,  $R^{2A}$  es H y  $R^{3A}$  es alcoxi ( $C_1-C_3$ ).

35 11) Con más preferencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 9) serán tales que  $R^{1A}$  es H o flúor,  $R^{2A}$  es H y  $R^{3A}$  es metoxi.

12) Con aún más preferencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 9) serán tales que  $R^{1A}$  representa flúor,  $R^{2A}$  representa H y  $R^{3A}$  representa metoxi.

13) Otra realización secundaria de la realización 8) se refiere a compuestos de fórmula I tal como se ha definido en la realización 8) en la que A representa C=C.

14) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 13) serán tales que R<sup>1A</sup> es H o halógeno, R<sup>2A</sup> es H y R<sup>3A</sup> es hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo.

15) Con más preferencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 13) serán tales que R<sup>1A</sup> es H o flúor, R<sup>2A</sup> es H y R<sup>3A</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo.

16) Aún con más preferencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 13) serán tales que R<sup>1A</sup> es H o flúor, R<sup>2A</sup> es H y R<sup>3A</sup> es hidroximetilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilo.

17) De acuerdo con otra realización principal de esta invención, los compuestos de fórmula I tal como se definieron en una de las realizaciones 1) a la 7) serán tales que R<sup>1</sup> es el grupo M<sup>B</sup>.

18) Preferentemente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 17) serán tales que R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), [dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxi-oxetan-3-ilmetilo (y en particular tal que R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo).

19) Con más preferencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 17) serán tal que R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dimetilamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo (y en particular tal que R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo).

20) Aún con más preferencia, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 17) serán tal que R<sup>1B</sup> es 1-amino-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo (y en particular tal que R<sup>1B</sup> es 1-amino-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo).

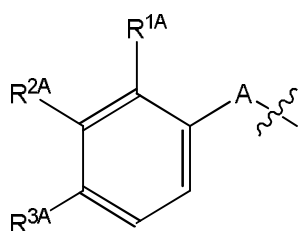
21) De acuerdo con una variante de esta invención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7) será tal que R<sup>1</sup> representa H y R<sup>3</sup> representa H.

22) De acuerdo con otra variante de esta invención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7) será tal que R<sup>1</sup> representa flúor y R<sup>3</sup> representa H.

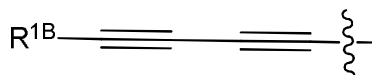
23) De acuerdo aún con otra variante de esta invención, los compuestos de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 7) será tal que R<sup>1</sup> representa H y R<sup>3</sup> representa flúor.

24) En una realización preferida, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) serán tal que:

- ❖ R<sup>1</sup> es H o halógeno;
- ❖ R<sup>2</sup> es el grupo M;
- ❖ R<sup>3</sup> es H o halógeno;
- ❖ M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



M<sup>A</sup>



M<sup>B</sup>

en la que A representa un enlace o  $-C\equiv C-$ ;

R<sup>1A</sup> es H o halógeno;

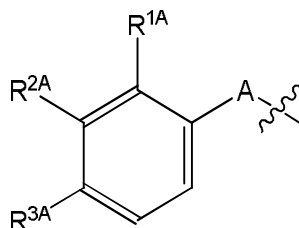
R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxietilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

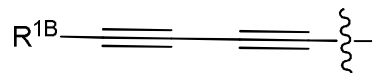
R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), [dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) amino]-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxietilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxietil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo.

25) En una realización preferida, los compuestos de fórmula I<sub>P</sub> de acuerdo con la realización 2) serán tal que:

- ❖ R<sup>1</sup> es H o halógeno;
- ❖ R<sup>2</sup> es el grupo M;
- ❖ R<sup>3</sup> es H o halógeno;
- ❖ M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



M<sup>A</sup>



M<sup>B</sup>

en la que A representa un enlace o  $-C\equiv C-$ ;

R<sup>1A</sup> es H o halógeno;

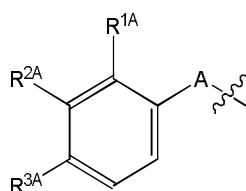
R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxietilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

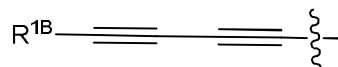
R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxietilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxietilo)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietilo)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

26) En una realización más preferida, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) o 3) serán tal que:

- ❖ R<sup>1</sup> es H o flúor;
- ❖ R<sup>2</sup> es el grupo M;
- ❖ R<sup>3</sup> es H;
- ❖ M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



M<sup>A</sup>



M<sup>B</sup>

en la que A representa un enlace o  $-C\equiv C-$ ;

R<sup>1A</sup> es H o halógeno;

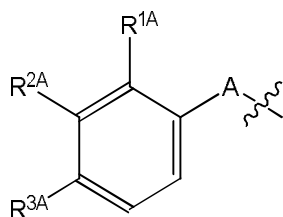
R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi etilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

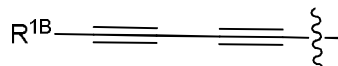
R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dimetiloamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi etilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi etil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

27) En una realización más preferida, los compuestos de fórmula I<sub>p</sub> de acuerdo con la realización 2) o 3) serán tal que:

- ❖ R<sup>1</sup> es H o flúor;
- ❖ R<sup>2</sup> es el grupo M;
- ❖ R<sup>3</sup> es H;
- ❖ M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



M<sup>A</sup>



M<sup>B</sup>

en la que A representa un enlace o  $-C\equiv C-$ ;

R<sup>1A</sup> es H o halógeno;

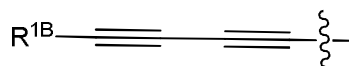
R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;

R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi etilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y

R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi etilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

28) En una realización aún más preferida, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) o 3) serán tal que:

- ❖ R<sup>1</sup> es H o flúor;
- ❖ R<sup>3</sup> es H;
- ❖ R<sup>2</sup> es el grupo M<sup>B</sup> representado a continuación



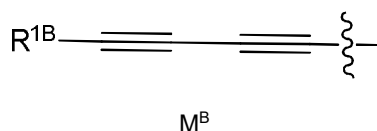
M<sup>B</sup>

en la que R<sup>1B</sup> es 1-amino-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-

2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi)etil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

29) En una realización aún más preferida, los compuestos de fórmula I<sub>p</sub> de acuerdo con la realización 2) o 4) serán tal que:

- 5
- ❖ R<sup>1</sup> es H o flúor;
  - ❖ R<sup>3</sup> es H;
  - ❖ R<sup>2</sup> es el grupo M<sup>B</sup> representado a continuación



10 en la que R<sup>1B</sup> es 1-amino-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi)etil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo.

15 30) Otra realización de esta invención se refiere a compuestos de fórmula I tal como se ha definido en una de las realizaciones 1) a 29) así como también a compuestos de fórmula I rotulados isotópicamente, especialmente rotulados <sup>2</sup>H (deuterio) tal como se ha definido en una de las realizaciones 1) a 29), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de fórmula I tal como se ha definido en una de las realizaciones 1) a 29) excepto que uno o más átomos ha o han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que generalmente se encuentra en la naturaleza. Los compuestos de fórmula I rotulados isotópicamente, especialmente rotulados <sup>2</sup>H (deuterio) y sus sales (en particular sales aceptables farmacéuticamente) se encuentran por lo tanto dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con isótopo <sup>2</sup>H (deuterio) más pesado puede conllevar a mayor estabilidad metabólica, dando como resultado por ej., una vida media *in-vivo* aumentada, requerimientos de dosificación reducidos, o un perfil de seguridad mejorado. En una variante de la invención, los compuestos de fórmula I no están rotulados isotópicamente, o están rotulados con uno o más átomos de deuterio. Los compuestos rotulados isotópicamente de fórmula I pueden prepararse en analogía con los procedimientos que se describen aquí a continuación, pero usando la variación isotópica apropiada de reactivos adecuados o materiales de partida.

25 31) Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de fórmula I tal como se ha definido en una de las realizaciones 1) a 4):

- (R)-4-(7-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((3-hidroxioetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(2-hidroxi)etil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-((R)-5,6-dihidroxihexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-



- (metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1S,2R)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-((4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (2R)-4-(7-((1-(1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 10 - (R)-4-(8-fluoro-7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- dimetilglicinato de (R)-1-(4-((3-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
- (R)-4-(8-fluoro-7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 15 - (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2S)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 - (R)-4-(7-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-((3-2-aminoacetamido)ciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 - (R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

así como también sus sales (en particular las sales aceptables farmacéuticamente).

32) Se prefieren particularmente los siguientes compuestos de fórmula I tal como se ha definido en una de las realizaciones 1) a 4):

- (R)-4-(7-(2-fluoro-4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- 35 - (R)-4-(7-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 - (R)-4-(7-(4-(dimetilamino)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-(4-(hidroximetil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(morfolinometil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 45 - (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(3-hidroxioetan-3-il)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida; y
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;

así como también sus sales (en particular las sales aceptables farmacéuticamente).

33) También se prefieren particularmente los siguientes compuestos de fórmula I tal como se ha definido en la realización 1) o 4):

- (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 - dihidrogenofosfato de (R)-1-(((3-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- (R)-4-(7-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 60 - (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

- (R)-4-(6-fluoro-7-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

5 así como también sus sales (en particular las sales aceptables farmacéuticamente).

34) La invención además se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se ha definido en la realización 1) o 3) que se seleccionan del grupo formado por los compuestos enumerados en la realización 31), los compuestos enumerados en la realización 32) y los compuestos enumerados en la realización 33). En particular, también se refiere a los grupos de compuestos de fórmula I seleccionados del grupo integrado por los compuestos enumerados en la realización 31), los compuestos enumerados en la realización 32) y los compuestos enumerados en la realización 33), cuyos grupos de compuestos adicionalmente corresponden a una de las realizaciones 2) a 29), así como también a las sales (en particular las sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos. La invención además se refiere a cualquier compuesto individual de fórmula I seleccionado del grupo integrado por los compuestos enumerados en la realización 31), los compuestos enumerados en la realización 32) y los compuestos enumerados en la realización 33) y a las sales (en particular las sales aceptables farmacéuticamente) de dicho compuesto individual.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, es decir de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34) anteriores, exhiben actividad antibacteriana, especialmente contra organismos Gram-negativos y son en consecuencia adecuados para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, especialmente en seres humanos. Dichos compuestos pueden también usarse para aplicaciones veterinarias, tal como tratar infecciones en ganado y animales de compañía. Pueden además constituir sustancias para conservar materiales inorgánicos y orgánicos en particular todo tipo de materiales orgánicos por ejemplo polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Pueden en consecuencia ser útiles para el tratamiento o prevención de trastornos infecciosos producidos por bacterias gram-negativas fermentativas o no fermentativas, especialmente aquellos producidos por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos y vulnerables. Los ejemplos de tales bacterias Gram-negativas incluyen *Acinetobacter spp.* tal como *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter spp.* tal como *Achromobacter xylosoxidans* o *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas spp.* tal como *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides spp.* tal como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides theataioaticron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella spp.* tal como *Bordetella pertussis*, *Borrelia spp.* tal como *Borrelia burgdorferi*, *Brucella spp.* tal como *Brucella melitensis*, *Burkholderia spp.* tal como *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia mallei*, *Campylobacter spp.* tal como *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* o *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia spp.* tal como *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter spp.* tal como *Citrobacter diversus* (*koseri*) o *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella spp.* tal como *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter spp.* tal como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium spp.*, *Haemophilus spp.* tal como *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa positiva y negativa) o *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella spp.* tal como *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo aquellas que codifican beta-lactamasas de espectro ampliado (en adelante "ESBLs"), carbapenemasas (KPCs), cefotaximasa-Munich (CTX-M), metallo-beta-lactamasas y beta-lactamasas tipo AmpC que otorgan resistencia a las actuales cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemas, beta-lactamasas y combinaciones de inhibidores beta-lactámico/beta-lactamasa), *Klebsiella rhinoscleromatis* o *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (beta-lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria spp.* tal como *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella spp.* tal como *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas spp.* tal como *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella spp.* tal como *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* o *Prevotella endodontalis*, *Proteus spp.* tal como *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* o *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia spp.* tal como *Providencia stuartii*, *Providencia rettgeri* o *Providencia alcalifaciens*, *Pseudomonas spp.* tal como *Pseudomonas aeruginosa* (incluyendo *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima, cefpiroma y cefepima, *P. aeruginosa* resistente a carbapenema o *P. aeruginosa* resistente a quinolona) o *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella spp.* tal como *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella spp.* tal como *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* o *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Treponema spp.*, *Vibrio spp.* tal como *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Yersinia spp.* tal como *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* o *Yersinia pseudotuberculosis*. Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención son por lo tanto útiles para tratar una variedad de infecciones producidas por bacterias Gram-negativas fermentativas o no fermentativas, especialmente infecciones tal como: neumonía hospitalaria (relacionada con infección por *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumoniae*); infecciones del tracto urinario; infecciones sistémicas (bacteremia y asepsia); infecciones de la piel y tejido blando (incluyendo pacientes con quemaduras); infecciones quirúrgicas; infecciones intra-abdominales; infecciones de pulmón (incluyendo aquellos en pacientes con fibrosis quística); *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tal como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.); endocarditis; infecciones del pie diabético; osteomielitis; otitis media, sinusitis,

bronquitis, tonsilitis y mastoiditis relacionada con infección por *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con infección por *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades de transmisión sexual relacionados a infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; síndromes febriles sistémicos relacionado a infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionada con infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *H. influenzae*; gastroenteritis relacionada con infección por *Campylobacter jejuni*; tos persistente relacionada con infecciones por *Bordetella pertussis* y gangrena gaseosa relacionada con infección por *Bacteroides spp.* Otras infecciones y trastornos bacterianos relacionados con dichas infecciones que pueden ser tratados o prevenirse de acuerdo con el procedimiento de la presente invención son mencionados en J. P. Sanford y col., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26ª Edición, (Antimicrobial Therapy, Inc., 1996).

Las listas precedentes de infecciones y patógenos deben ser interpretadas meramente como ejemplos y de ninguna forma como limitantes.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden en consecuencia usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias Gram–negativas, especialmente por bacterias Gram–negativas resistentes a múltiples fármacos.

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden por lo tanto especialmente ser usados para la preparación de un medicamento y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias Gram–negativas seleccionadas entre el grupo integrado por *Burkholderia spp.* (por ej. *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona, resistentes a carbapenema o resistente a múltiples fármacos).

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden más especialmente ser usados para la preparación de un medicamento y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias Gram–negativas seleccionadas entre el grupo integrado por bacterias *Citrobacter spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente de una infección bacteriana producida por bacterias Gram–negativas seleccionadas entre el grupo integrado por bacterias *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* y en particular de una infección bacteriana producida por bacterias *Pseudomonas aeruginosa*).

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden por lo tanto especialmente ser usadas para la preparación de un medicamento y son adecuadas, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (tal como bacteremia y sepsia); infecciones de la piel y tejido blando (incluyendo pacientes con quemaduras); infecciones quirúrgicas; infecciones intra–abdominales e infecciones de pulmón (incluyendo aquellas en pacientes con fibrosis quística).

Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden más especialmente ser usadas para la preparación de un medicamento y son adecuadas, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario, infecciones intra–abdominales e infecciones del pulmón (incluyendo aquellas en pacientes con fibrosis quística) y en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada entre infecciones del tracto urinario e infecciones intraabdominales.

Además, los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención presentan propiedades antibacterianas intrínsecas y tienen la capacidad de mejorar la permeabilidad de la membrana externa de bacterias Gram–negativas con otros agentes antibacterianos. Su uso en combinación con otros agentes antibacterianos podría ofrecer algunas ventajas adicionales tal como efectos secundarios a los fármacos disminuidos debido a dosis más bajas o tiempos de tratamiento más cortos, cura de infección más rápida acortamiento de hospitalización, espectro de patógenos controlados en aumento, e incidencia de desarrollo de resistencia a los antibióticos en disminución. Los agentes antibacterianos para usar en combinación con un compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención serán seleccionado entre el grupo integrado por un antibiótico penicilina (tal como ampicilina, piperacilina, penicilina G, amoxicilina, o ticarcilina), un antibiótico cefalosporina (tal como ceftriaxona, cefatazidima, cefepima, cefotaxima) un antibiótico carbapenema (tal como imipenema, o meropenema), un antibiótico monobactámico (tal como aztreonam o carumonam), un antibiótico fluoroquinolona (tal como ciprofloxacina, moxifloxacina o levofloxacina), un antibiótico macrólido (tal como eritromicina o azitromicina), un antibiótico aminoglucósido (tal como amikacina, gentamicina o tobramicina), un antibiótico glicopéptido (tal como vancomicina o teicoplanina), un antibiótico tetraciclina (tal como

tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina o tigeciclina) y linezolid, clindamicina, telavancina, daptomicina, novobiocina, rifampicina y polimixin. Preferentemente, el agente antibacteriano que se usa en combinación con un compuesto de fórmula I de acuerdo con esta invención será seleccionado entre el grupo integrado por vancomicina, tigeciclina y rifampicina.

5 Los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden por otra parte usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados, para la prevención o tratamiento (y especialmente el tratamiento) de infecciones producidas por patógenos bacterianos Gram negativos de amenaza biológica tal como se enumeran por parte del Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos (la lista de dichos patógenos bacterianos con amenaza biológica puede encontrarse en la página web  
10 <http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html>) y en particular por patógenos Gram negativos seleccionados entre el grupo integrado por *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* (tularemia), *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei*.

Un aspecto de esta invención en consecuencia se refiere al uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34), o de una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular una de las infecciones mencionadas previamente producidas por bacterias Gram–negativas, especialmente por bacterias Gram–negativas resistentes a múltiples fármacos). Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular para la prevención o tratamiento de una de las infecciones previamente mencionadas causadas por bacterias Gram–negativas, especialmente por bacterias Gram–negativas resistentes a múltiples fármacos). Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente, como un medicamento. Aún otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto farmacéutico que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34), o una sal del mismo aceptable farmacéuticamente y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Así como en los seres humanos, las infecciones bacterianas también pueden ser tratadas usando compuestos de fórmula I (o sus sales aceptables farmacéuticamente) en otras especies como cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.

La presente invención también se refiere a sales aceptables farmacéuticamente y a composiciones y formulaciones de compuestos de fórmula I, I<sub>P</sub>, I<sub>CE</sub> o I<sub>CEP</sub>.

Cualquier referencia con un compuesto de fórmula I, I<sub>P</sub>, I<sub>CE</sub> o I<sub>CEP</sub> en este texto debe entenderse como que se refiere también a las sales (y especialmente las sales aceptables farmacéuticamente) de dichos compuestos, como apropiados y convenientes.

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene al menos un compuesto de fórmula I (o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo) como el agente activo y opcionalmente portadores y/o diluyentes y/o adyuvantes y puede también contener antibióticos conocidos adicionales.

Los compuestos de fórmula I y sus sales aceptables farmacéuticamente se pueden usar como medicamentos, por ej., en la forma de composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral.

La producción de las composiciones farmacéuticas puede llevarse a cabo de un modo que será familiar para cualquier persona con experiencia en la técnica (ver por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]) llevando los compuestos descritos de fórmula I o sus sales aceptables farmacéuticamente, opcionalmente en combinación con otras sustancias terapéuticamente valiosas, dentro de una forma de administración galénica junto con materiales portadores sólidos o líquidos adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles y, si se lo desea, adyuvantes farmacéuticos habituales.

Otro aspecto de la invención se refiere al procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana Gram–negativa en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34) o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias Gram–negativas (notablemente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacteria *Escherichia coli*, bacteria *Klebsiella pneumoniae* o bacteria *Pseudomonas aeruginosa* y en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona, resistente a carbapenema o resistente a múltiples fármacos) en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 34) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adicionalmente, los compuestos de fórmula I de acuerdo con esta invención también pueden usarse para fines de limpieza, por ej., para extraer microbios patógenos y bacterias de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes

artificiales o para la asepsia de una sala o un área. Para dichos fines, los compuestos de fórmula I podrían contenerse en una solución o en una formulación de rociado.

Esta invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de fórmula I tal como se define en la realización 1), o que se limitan adicionalmente bajo consideración de sus respectivas dependencias por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 34) y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Se refiere adicionalmente al uso de dichos compuestos como medicamentos, especialmente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias Gram-negativas (notablemente para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacteria *Escherichia coli*, bacteria *Klebsiella pneumoniae* o bacteria *Pseudomonas aeruginosa* y en particular para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana producida por bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona, resistente a carbapenema o resistente a múltiples fármacos). Las siguientes realizaciones referidas a los compuestos de fórmula I de acuerdo con la realización 1) son por lo tanto posibles y deseadas y a continuación se desvelan específicamente en forma individual:

1, 2+1, 3+1, 4+3+1, 5+3+1, 6+4+3+1, 7+1, 7+2+1, 7+3+1, 7+4+3+1, 7+5+3+1, 7+6+4+3+1, 8+1, 8+2+1, 8+3+1, 8+4+3+1, 8+5+3+1, 8+6+4+3+1, 8+7+1, 8+7+2+1, 8+7+3+1, 8+7+4+3+1, 8+7+5+3+1, 8+7+6+4+3+1, 9+8+1, 9+8+2+1, 9+8+3+1, 9+8+4+3+1, 9+8+5+3+1, 9+8+6+4+3+1, 9+8+7+1, 9+8+7+2+1, 9+8+7+3+1, 9+8+7+4+3+1, 9+8+7+5+3+1, 9+8+7+6+4+3+1, 10+9+8+1, 10+9+8+2+1, 10+9+8+3+1, 10+9+8+4+3+1, 10+9+8+5+3+1, 10+9+8+6+4+3+1, 10+9+8+7+1, 10+9+8+7+2+1, 10+9+8+7+3+1, 10+9+8+7+4+3+1, 10+9+8+7+5+3+1, 10+9+8+7+6+4+3+1, 11+9+8+1, 11+9+8+2+1, 11+9+8+3+1, 11+9+8+4+3+1, 11+9+8+5+3+1, 11+9+8+6+4+3+1, 11+9+8+7+1, 11+9+8+7+2+1, 11+9+8+7+3+1, 11+9+8+7+4+3+1, 11+9+8+7+5+3+1, 11+9+8+7+6+4+3+1, 12+9+8+1, 12+9+8+2+1, 12+9+8+3+1, 12+9+8+4+3+1, 12+9+8+5+3+1, 12+9+8+6+4+3+1, 12+9+8+7+1, 12+9+8+7+2+1, 12+9+8+7+3+1, 12+9+8+7+4+3+1, 12+9+8+7+5+3+1, 12+9+8+7+6+4+3+1, 13+8+1, 13+8+2+1, 13+8+3+1, 13+8+4+3+1, 13+8+5+3+1, 13+8+6+4+3+1, 13+8+7+1, 13+8+7+2+1, 13+8+7+3+1, 13+8+7+4+3+1, 13+8+7+5+3+1, 13+8+7+6+4+3+1, 14+13+8+1, 14+13+8+2+1, 14+13+8+3+1, 14+13+8+4+3+1, 14+13+8+5+3+1, 14+13+8+6+4+3+1, 14+13+8+7+1, 14+13+8+7+2+1, 14+13+8+7+3+1, 14+13+8+7+4+3+1, 14+13+8+7+5+3+1, 14+13+8+7+6+4+3+1, 15+13+8+1, 15+13+8+2+1, 15+13+8+3+1, 15+13+8+4+3+1, 15+13+8+5+3+1, 15+13+8+6+4+3+1, 15+13+8+7+1, 15+13+8+7+2+1, 15+13+8+7+3+1, 15+13+8+7+4+3+1, 15+13+8+7+5+3+1, 15+13+8+7+6+4+3+1, 16+13+8+1, 16+13+8+2+1, 16+13+8+3+1, 16+13+8+4+3+1, 16+13+8+5+3+1, 16+13+8+6+4+3+1, 16+13+8+7+1, 16+13+8+7+2+1, 16+13+8+7+3+1, 16+13+8+7+4+3+1, 16+13+8+7+5+3+1, 16+13+8+7+6+4+3+1, 17+1, 17+2+1, 17+3+1, 17+4+3+1, 17+5+3+1, 17+6+4+3+1, 17+7+1, 17+7+2+1, 17+7+3+1, 17+7+4+3+1, 17+7+5+3+1, 17+7+6+4+3+1, 18+17+1, 18+17+2+1, 18+17+3+1, 18+17+4+3+1, 18+17+5+3+1, 18+17+6+4+3+1, 18+17+7+1, 18+17+7+2+1, 18+17+7+3+1, 18+17+7+4+3+1, 18+17+7+5+3+1, 18+17+7+6+4+3+1, 19+17+1, 19+17+2+1, 19+17+3+1, 19+17+4+3+1, 19+17+5+3+1, 19+17+6+4+3+1, 19+17+7+1, 19+17+7+2+1, 19+17+7+3+1, 19+17+7+4+3+1, 19+17+7+5+3+1, 19+17+7+6+4+3+1, 20+17+1, 20+17+2+1, 20+17+3+1, 20+17+4+3+1, 20+17+5+3+1, 20+17+6+4+3+1, 20+17+7+1, 20+17+7+2+1, 20+17+7+3+1, 20+17+7+4+3+1, 20+17+7+5+3+1, 20+17+7+6+4+3+1, 21+1, 21+2+1, 21+3+1, 21+4+3+1, 21+5+3+1, 21+6+4+3+1, 21+7+1, 21+7+2+1, 21+7+3+1, 21+7+4+3+1, 21+7+5+3+1, 21+7+6+4+3+1, 22+1, 22+2+1, 22+3+1, 22+4+3+1, 22+5+3+1, 22+6+4+3+1, 22+7+1, 22+7+2+1, 22+7+3+1, 22+7+4+3+1, 22+7+5+3+1, 22+7+6+4+3+1, 23+1, 23+2+1, 23+3+1, 23+4+3+1, 23+5+3+1, 23+6+4+3+1, 23+7+1, 23+7+2+1, 23+7+3+1, 23+7+4+3+1, 23+7+5+3+1, 23+7+6+4+3+1, 24+1, 25+2+1, 26+1, 26+3+1, 27+2+1, 27+4+3+1, 28+1, 28+3+1, 29+2+1, 29+4+3+1, 30+1, 30+2+1, 31+1, 31+2+1, 32+1, 32+2+1, 33+1, 33+2+1, 34+1 y 34+2+1.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones de acuerdo con sus numeraciones proporcionadas aquí con anterioridad mientras que "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas están separadas por columnas. En otras palabras, "4+3+1" por ejemplo se refiere a la realización 4) que depende de la realización 3), que depende de la realización 1), es decir que la realización "4+3+1" corresponde a la realización 1) limitada adicionalmente por las características de las realizaciones 3) y 4). Asimismo, "13+8+7+1" se refiere a la realización 13) que depende *mutatis mutandis* de las realizaciones 8) y 7), que depende de la realización 1), es decir que la realización "13+8+7+1" corresponde a la realización 1) limitada adicionalmente por las características de las realizaciones 7) y 8), limitadas adicionalmente por las características de la realización 13).

Los compuestos de fórmula I pueden ser elaborados de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos que se describen a continuación en el presente documento.

#### Preparación de los compuestos de fórmula I

##### Abreviaturas:

Las abreviaturas que siguen se usan a lo largo de la memoria descriptiva y los ejemplos:

55	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
	Bs	4-bromobenzenosulfonilo (brosilato)
	BuLi	<i>n</i> -butil litio
60	CC	columna de cromatografía sobre gel de sílice

	Cipro	ciprofloxacina
	Cy	ciclohexilo
	DAD	detección de matriz de diodos
	dba	dibencilidenoacetona
5	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCM	diclorometano
	DEA	dietilamina
	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DMAP	dimetilaminopiridina
10	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
15	ELSD	detector evaporativo de dispersión de luz
	IEN	ionización por electronebulización
	eq.	equivalente
	Et	etilo
	Et <sub>2</sub> O	dietil éter
20	EtOH	etanol
	Gly	glicina
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	Hept	heptano
	Hex	hexano
25	HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	iPr	<i>iso</i> -propilo
	IT	temperatura interna
	CL	cromatografía líquida
30	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	EM	espectroscopía de masa
	Ms	metilsulfonilo (mesilo)
35	nBu	<i>n</i> -butilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	Nf	nonafluorobutanosulfonilo
	RMN	Resonancia magnética nuclear
	Ns	4-nitrobencenosulfonilo (nosilato)
40	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbono
	PE	éter de petróleo
	PEPPSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II)
	Ph	fenilo
45	PPTS	sal de piridinio de ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
	HPLC-prep	HPLC-preparativa
	Pyr	piridina
	cuant.	rendimiento cuantitativo
	Q-phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
50	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SK-CC01-A	complejo cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio(II) dinorbornilfosfina
	S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
55	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	tBuOH	<i>terc</i> -butanol
	TEA	trietilamina
	Tf	trifluorometilsulfonilo (trifilo)
60	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropiranilo
	TLC	cromatografía de capa fina
	TMS	trimetilsililo
65	TMSE	2-(trimetilsilil)etilo
	t <sub>R</sub>	tiempo de retención

Ts *para*-toluenosulfonilo

Técnicas de reacción generales:

Técnica de reacción general 1 (extracción de grupo protector de ácido hidroxámico):

Los grupos protectores R de los derivados del éster de ácido hidroxámico (CONHOR) se extraen de la siguiente forma:

- Cuando R es THP, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, tBu, COOtBu o COTBu: mediante tratamiento ácido con por ej. TFA o HCl en un disolvente org. tal como DCM, dioxano, Et<sub>2</sub>O o MeOH entre 0 °C y ta o mediante tratamiento con piridinio *para*-toluenosulfonato en EtOH entre ta y 80 °C;
- Cuando R es tritilo: mediante tratamiento con ácido diluido como ácido cítrico o HCl en un disolvente org. tal como MeOH o DCM;
- Cuando R es bencilo: mediante hidrogenación usando las técnicas de reacción generales 8;
- Cuando R es TMSE: mediante el uso de fuentes de fluoruro de anión tal como complejo BF<sub>3</sub>.eterato en MeCN a 0 °C, TBAF en THF entre 0 °C y +40 °C o HF en MeCN o agua entre 0 °C y +40 °C, o usando condiciones ácidas tal como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH;
- Cuando R es alilo: mediante tratamiento con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en un disolvente tal como MeOH en presencia de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o un secuestrante tal como dimedona, morfolina o hidruro de tributilestaño;
- Cuando R es COMe: mediante tratamiento con NaOH o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> diluido en un disolvente tal como MeOH.

Procedimientos generales adicionales para extraer grupos protectores de ácido hidroxámico han sido descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed (1999), 23-147 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnicas de reacción generales 2 (acoplamiento amida):

El ácido carboxílico se hace reaccionar con el derivado hidroxilamina en la presencia de un agente de activación tal como DCC, EDC, HOBT, anhídrido *n*-propilfosfónico cíclico, HATU o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un disolvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF entre -20 °C y 60 °C (ver G. Benz en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, pág. 381). Alternativamente, el ácido carboxílico puede ser activado mediante conversión en su cloruro de ácido correspondiente mediante reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo limpio o en un disolvente como DCM entre -20° y 60 °C. Se pueden encontrar agentes de activación adicionales en R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición (1999), sección nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, pág. 1941-1949 (Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto).

Técnicas de reacción generales 3 (acoplamiento de Suzuki):

El haluro aromático (típicamente un bromuro) se hace reaccionar con el derivado de ácido borónico requerido o su equivalente éster boronato (por ej. pinacol éster) en la presencia de un catalizador de paladio y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, tBuONa o tBuOK entre 20 y 120 °C en un disolvente tal como tolueno, THF, dioxano, DME o DMF, generalmente en la presencia de agua (20 hasta 50 %). Los ejemplos de típicos catalizadores de paladio son complejos triarilfosfina paladio tal como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Estos catalizadores también se pueden preparar *in situ* a partir de una fuente de paladio común tal como Pd(OAc)<sub>2</sub> o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> y un ligando tal como trialquilfosfinas (por ej. PCy<sub>3</sub> o P(tBu)<sub>3</sub>), dialquilfosfinobifenilos (por ej. S-Phos) o ferrocenilfosfinas (por ej. Q-phos). Alternativamente, uno puede usar un precatalizador comercialmente disponible a base de paladaciclo (por ej. SK-CC01-A) o complejos carbeno *N*-heterociclo (por ej. PEPPSI<sup>TM</sup>-IPr). La reacción también se puede llevar a cabo usando el triflato aromático correspondiente. Variaciones adicionales de la reacción se describen en Miyaura and Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457-2483, Bellina y col., *Synthesis* (2004), 2419-2440, Mauger y Mignani, *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 17-24, Kantchev y col., *Aldrichimica Acta* (2006), 39, 97-111, Fu, *Acc. Chem. Res.* (2008), 41, 1555-1564 y referencias enumeradas en el mismo.

Técnica de reacción general 4 (acoplamiento cruzado alquino-alquino o acoplamiento cruzado alquino-haloalquino):

Un derivado alquino se acopla con un segundo alquino o un derivado haloalquino, usando una cantidad catalítica de una sal de paladio, o una base org. tal como TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (generalmente yoduro de cobre) en un disolvente tal como DMF a una temperatura que va desde 20 hasta 100 °C (ver Sonogashira, K. in *Metal-Catalyzed Reactions*, Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Nueva York (1998)). Alternativamente, la reacción de acoplamiento cruzado alquino-haloalquino se puede llevar a cabo usando solamente una cantidad catalítica de derivado de cobre en presencia de una hidroxilamina acuosa y una base tal como piperidina o pirrolidina (ver Chodkiewicz and Cadiot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* (1955), 241, 1055-1057).

Técnica de reacción general 5 (transformación de un éster en un ácido):

5 Cuando la cadena lateral de éster es un alquilo lineal, la hidrólisis se realiza generalmente por tratamiento con un hidróxido alcalino tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla agua–dioxano o agua–THF entre 0 °C y 80 °C. Cuando la cadena lateral de éster es tBu, la liberación del ácido correspondiente también se puede realizar en TFA  
 10 limpio o TFA diluido o HCl en un disolvente org. tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral de éster es el grupo alilo, la reacción se realiza en la presencia de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en la presencia de un secuestrante catiónico alilo tal como morfolina, dimedona o tributilestaño hidruro entre 0 °C y 50 °C en un disolvente tal como THF. Cuando la cadena lateral de éster es bencilo, la reacción se realiza bajo hidrógeno en la presencia de un catalizador metálico noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH, THF o EA. Estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores y procedimientos generales para extraerlos han sido descritos en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999), 369–441 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica de reacción general 6 (activación de alcohol):

15 El alcohol se hace reaccionar con MsCl, TfCl, BsCl, NfCl, NsCl o TsCl en la presencia de una base tal como TEA en un disolvente aprótico seco tal como Pyr, THF o DCM entre –30 °C y +50 °C. En el caso del triflato o mesilato, también se puede usar Tf<sub>2</sub>O o Ms<sub>2</sub>O.

Técnica de reacción general 7 (formación de derivados de yodo, cloro o bromo):

20 Los sulfonatos obtenidos usando la técnica de reacción general 6 se pueden hacer reaccionar con un halogenuro de sodio tal como NaI o NaBr en MeCN o DMF entre 40 °C y 120 °C, suministrando los derivados halogenados correspondientes. Alternativamente, los bromuros o cloruros correspondientes también se pueden obtener mediante reacción de los derivados de alcohol correspondientes con PBr<sub>3</sub> o PCI<sub>3</sub> respectivamente.

Técnica de reacción general 8 (hidrogenación de un enlace doble):

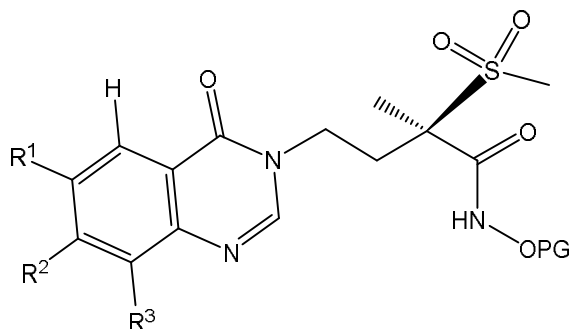
25 El derivado insaturado disuelto en un disolvente tal como MeOH, EA o THF se hidrogena sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o PtO<sub>2</sub>, o sobre Ni Raney. Al final de la reacción el catalizador se filtra hasta su final y el filtrado se evapora a presión reducida. Alternativamente la reducción se puede llevar a cabo mediante hidrogenación catalítica de transferencia usando Pd/C y formiato de amonio como fuente de hidrógeno.

Procedimientos de preparación generales:Preparación de los compuestos de fórmula I:

30 Los compuestos de fórmula I se pueden elaborar mediante los procedimientos que se dan a continuación, mediante los procedimientos que se dan en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes que se usan, pero dichas condiciones se pueden determinar por un experto en la materia mediante los procedimientos de optimización de rutina.

35 Las secciones que siguen describen procedimientos generales para preparar compuestos de fórmula I. Si no se indica de otro modo, los grupos genéricos R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, M, M<sup>A</sup>, M<sup>B</sup>, A, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>3A</sup> y R<sup>1B</sup> son como se definió para fórmula I. Los procedimientos sintéticos generales usados repetidamente a lo largo del texto a continuación son referidos y descritos en la sección anterior titulada "Técnicas de reacción generales". En algunos casos ciertos grupos genéricos podrían ser incompatibles con el ensamble ilustrado en los procedimientos y esquemas a continuación y entonces requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es bien conocido en la técnica (ver por ejemplo T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999),  
 40 Wiley–Interscience).

Los compuestos de fórmula I se pueden obtener mediante desprotección de un compuesto de fórmula II



II



5 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los mismos significados que en la fórmula I y PG representa THP, TMSE, bencilo, tritilo, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, alilo, tBu, acetilo, COOtBu o COtBu usando la técnica de reacción general 1. La reacción también se puede llevar a cabo con un material racémico y el enantiómero (*R*) se puede obtener mediante separación HPLC quiral.

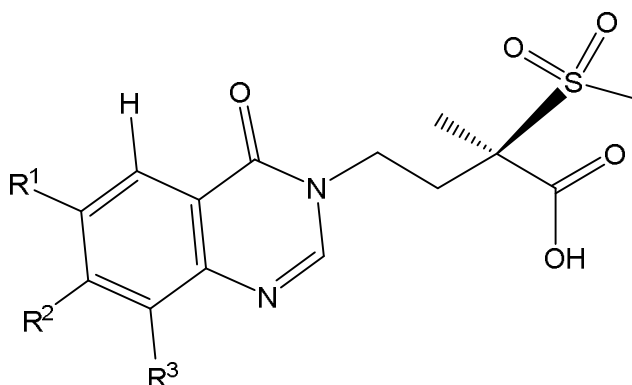
Si se desea, los compuestos de fórmula I así obtenidos pueden convertirse en sus sales y notablemente en sus sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos estándar.

10 Además, siempre que los compuestos de fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar usando procedimientos conocidos por parte de aquella persona con experiencia en el arte, por ej. mediante formación y separación de sales diastereoméricas o mediante HPLC sobre una fase estacionaria quiral tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10  $\mu$ m), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10  $\mu$ m), o una columna Daicel ChiralPak IA (10  $\mu$ m) o AD-H (5  $\mu$ m). Las condiciones típicas de HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en la presencia o ausencia de una amina tal como TEA o dietilamina) y eluyente B (Hex), a una velocidad de flujo de 0,8 hasta 150 ml/min.

15 Preparación de los compuestos de fórmula II:

Los compuestos de fórmula II se pueden obtener mediante:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula III



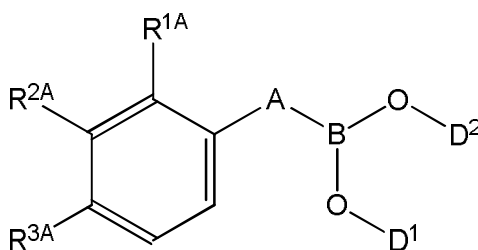
III

20 en la que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I con un compuesto de fórmula IV



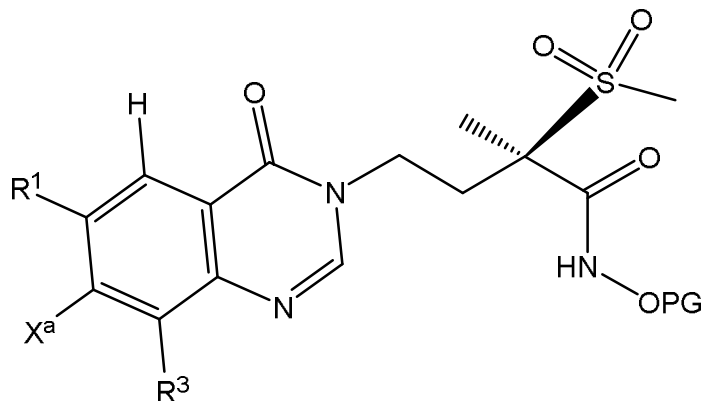
25 en la que PG tiene el mismo significado que en la fórmula II usando la técnica de reacción general 2 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula III y el enantiómero (*R*) se puede obtener después mediante separación HPLC quiral del producto de reacción), por lo cual los grupos funcionales (por ej. amino o hidroxilo) presentes en  $R^2$  que sería incompatibles con las condiciones de acoplamiento mencionadas en técnica de reacción general 2 pueden ser protegidos (como carbamatos o THP/silil éteres respectivamente) antes de llevar a cabo dicha reacción y desprotegidos después de llevar a cabo dicha reacción;

30 b) hacer reaccionar un derivado de boro de fórmula V



V

en la que  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$  y  $R^{3A}$  tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, A representa un enlace y  $D^1$  y  $D^2$  representan H, alquilo ( $C_1-C_4$ ) tal como metilo o etilo o  $D^1$  y  $D^2$  juntos representan  $CH_2C(Me)_2CH_2$  o  $C(Me)_2C(Me)_2$  con un compuesto de fórmula VI



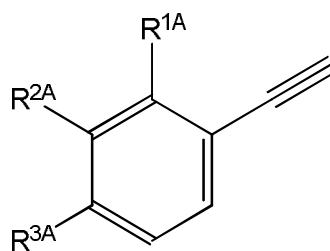
5

VI

en la que  $R^1$  y  $R^3$  tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I,  $X^a$  representa un halógeno tal como bromo o yodo y PG tiene el mismo significado que en la fórmula II, usando la técnica de reacción general 3 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula VI y el enantiómero ( $R$ ) se puede obtener después mediante separación HPLC quiral del producto de reacción); o

10

c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII

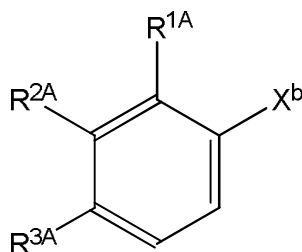


VII

en la que  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$  y  $R^{3A}$  tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, con un compuesto de fórmula VI tal como se ha definido en la sección b) anterior en la que  $X^a$  representa yodo, usando la técnica de reacción general 4 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula VI y el enantiómero ( $R$ ) se puede obtener después mediante separación HPLC quiral del producto de reacción); o

15

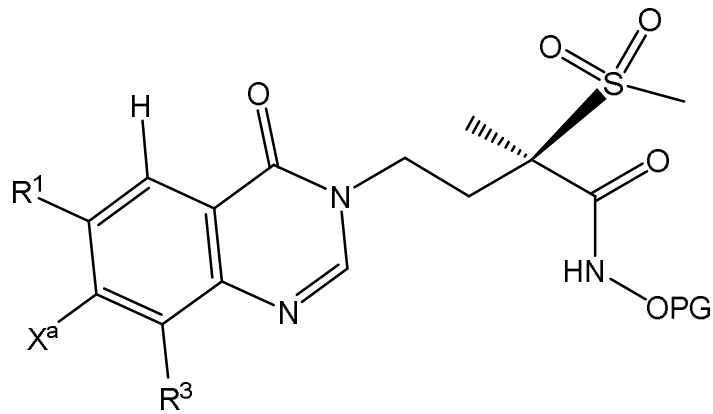
d) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VIII



VIII

en la que  $R^{1A}$ ,  $R^{2A}$  y  $R^{3A}$  tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I y  $X^b$  representa yodo o bromo (y preferentemente yodo), con un compuesto de fórmula VIa

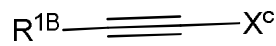
20



**VIa**

5 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, X<sup>a</sup> representa etinilo y PG tiene el mismo significado que en la fórmula II, usando la técnica de reacción general 4 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula VIa y el enantiómero (R) se puede obtener después mediante separación HPLC quiral del producto de reacción); o

e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula IX



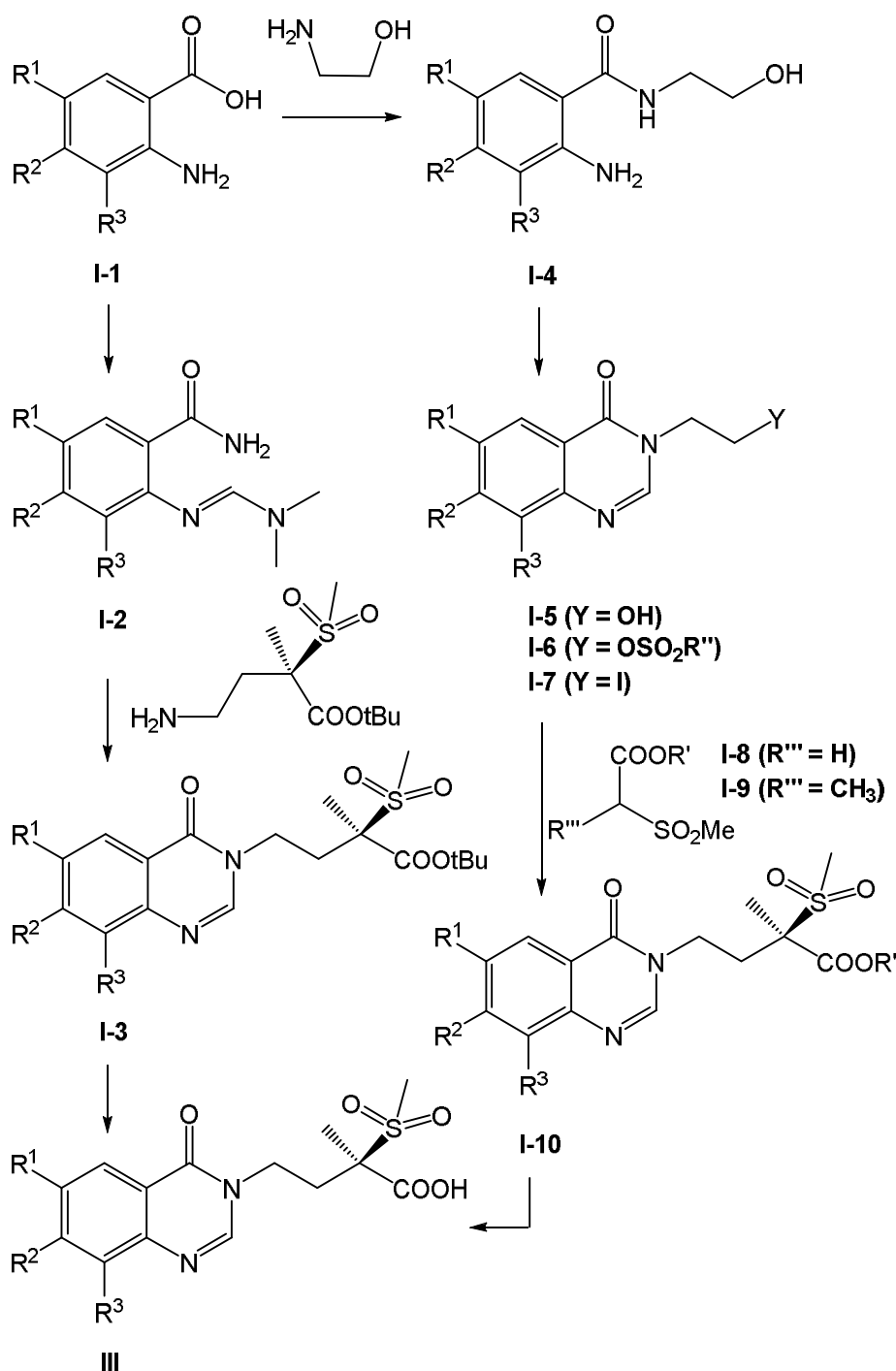
**IX**

10 en la que R<sup>1B</sup> tiene el mismo significado que en la fórmula I y X<sup>c</sup> representa yodo o bromo, con un compuesto de fórmula VIa tal como se ha definido en sección d) con anterioridad, usando la técnica de reacción general 4 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de fórmula VIa y el enantiómero (R) se puede obtener después mediante separación HPLC quiral del producto de reacción).

Preparación de los intermedios de síntesis de fórmulas III, IV, V, VI, VIa, VII, VIII y IX:

15 *Compuestos de fórmula III:*

Los compuestos de fórmula III se pueden preparar tal como se resume en el esquema 1 a continuación.



Esquema 1

En el Esquema 1,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I,  $R'$  representa alquilo ( $C_1-C_5$ ), alilo o bencilo,  $R''$  representa alquilo,  $CF_3$  o toliilo y  $R'''$  representa H o  $CH_3$ . Las reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el enantiómero (*R*) se puede obtener mediante separación HPLC quiral en cualquier paso cuando sea adecuado.

Los derivados de fórmula III se pueden obtener (esquema 1) a partir de los compuestos de fórmula I-3 o a partir de los compuestos de fórmula I-10 en la que  $R'$  es alquilo usando la técnica de reacción general 5. Los ácidos de fórmula I-1 se pueden hacer reaccionar con dimetilformamida dimetilacetal en un disolvente tal como DMF a una temperatura que oscila entre 60° y 100 °C, especialmente alrededor de 80 °C, para proporcionar los compuestos de fórmula I-2. El último con posterioridad se puede hacer reaccionar con (*R*)-4-amino-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de *tert*-butilo en fenol a una temperatura que oscila entre 60 °C y 100 °C para dar los compuestos de fórmula I-3. Alternativamente, los compuestos de fórmula I-10 se pueden preparar a partir de los

compuestos de fórmula I-5. Los ácidos de fórmula I-1 se pueden hacer reaccionar con etanolamina usando la técnica de reacción general 2 para proporcionar los compuestos de fórmula I-4 que se hacen reaccionar con un equivalente sintético formaldehído, tal como dimetilformamida dimetilacetal, en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como NMP a una temperatura que oscila entre 60 °C y 100 °C; los compuestos de fórmula I-5 así obtenidos se pueden secuencialmente transformar en los derivados de las fórmulas I-6 y I-7 usando las técnicas de reacción generales 6 y 7 respectivamente. Los compuestos de fórmula I-7 se pueden hacer reaccionar ya sea con los compuestos de fórmula I-8 en la presencia de NaH, seguido por alquilación con MeI en la presencia de NaH, o directamente con los compuestos de fórmula I-9 en la presencia de NaH, proporcionando los compuestos de fórmula I-10.

10 **Compuestos de fórmula IV:**

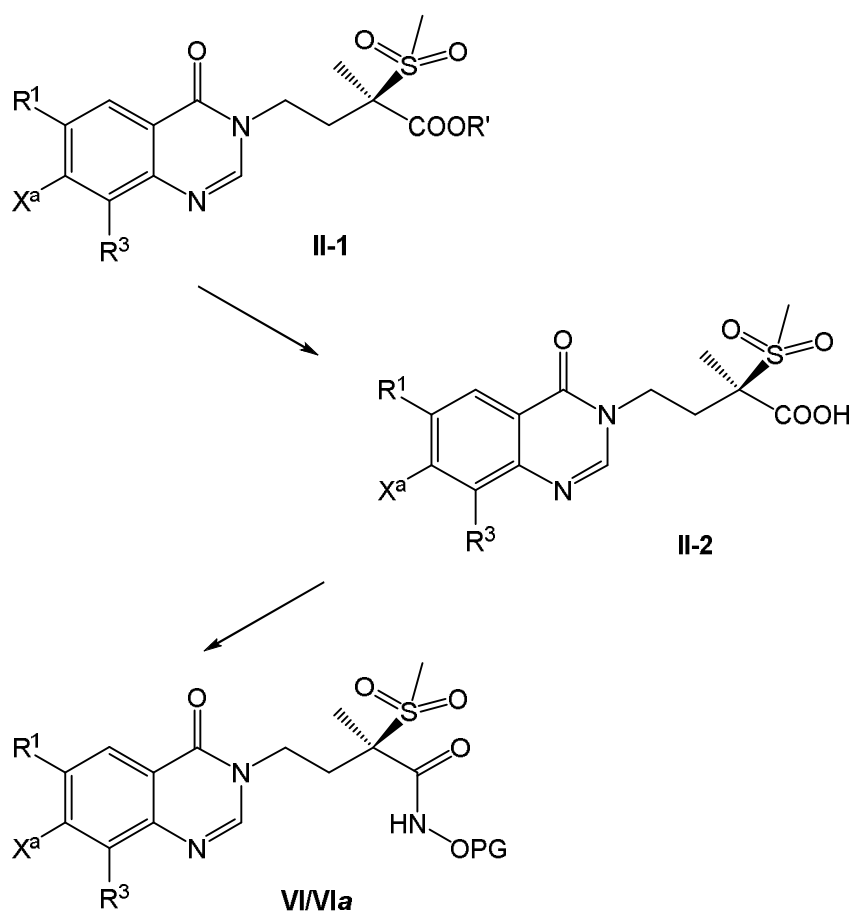
Los compuestos de fórmula IV se encuentran comercialmente disponibles (PG = THP, tBu, COOtBu o alilo) o se pueden preparar de acuerdo con WO 2010/060785 (PG = (2-metilproxi)etilo) o Marmer y Maerker, *J. Org. Chem.* (1972), 37, 3520-3523 (PG = COtBu).

**Compuestos de fórmula V:**

- 15 Los compuestos de fórmula V en la que A es un enlace y D<sup>1</sup> y D<sup>2</sup> cada uno representa H o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con Sleveland y col., *Organic Process Research & Development* (2012), 16, 1121-1130 comenzando a partir de tri(alquil (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>))borato y los derivados bromo comercialmente disponibles correspondientes (opcionalmente seguido por hidrólisis ácida). Los compuestos de fórmula V en la que A representa un enlace y D<sup>1</sup> y D<sup>2</sup> juntos representan CH<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> o C(Me)<sub>2</sub>C(Me)<sub>2</sub> se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar de acuerdo con WO 2012/093809, comenzando a partir de bis(pinacolato)diborano o 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (ambos comercialmente disponibles) con los derivados comercialmente disponibles correspondientes de fórmula VIII en la que X<sup>b</sup> es bromo.
- 20

**Compuestos de fórmulas VI y VIa:**

Los compuestos de fórmulas VI y VIa se pueden preparar tal como se resume en el esquema 2 a continuación.



25

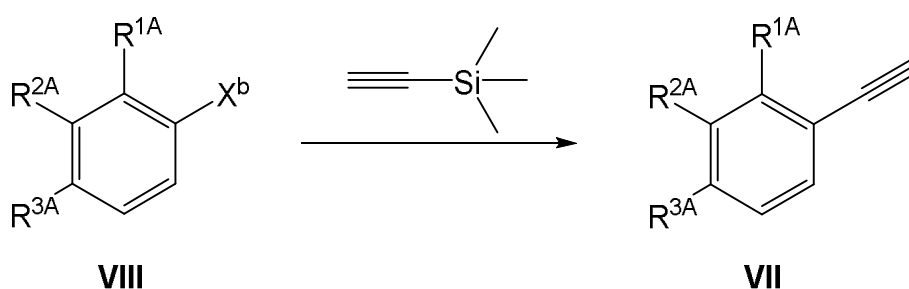
**Esquema 2**

En el esquema 2, R<sup>1</sup> y R<sup>3</sup> tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, R' representa alquilo (C<sub>1</sub>–C<sub>5</sub>), alilo o bencilo, X<sup>a</sup> representa un halógeno (tal como yodo o bromo) o etinilo y PG tiene el mismo significado que en la fórmula II. Las reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el enantiómero (R) se puede obtener mediante separación HPLC quiral en cualquier paso cuando sea adecuado.

- 5 Los derivados de fórmula II–1 se pueden transformar (Esquema 2) en los derivados de ácido carboxílico de fórmula II–2 usando la técnica de reacción general 5 y hacer reaccionar adicionalmente con los compuestos de fórmula IV usando la técnica de reacción general 2, proporcionando así los compuestos de fórmula VI (X<sup>a</sup> = halógeno) o VIa (X<sup>a</sup> = etinilo). Los compuestos de fórmula VIa también se pueden obtener haciendo reaccionar los compuestos correspondientes de fórmula VI en la que X<sup>a</sup> es Br o I con TMS–acetileno usando la técnica de reacción general 4, siendo el grupo TMS después extraído mediante tratamiento con TBAF en THF o mediante tratamiento con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeOH.

*Compuestos de fórmula VII:*

Los compuestos de fórmula VII se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar tal como se sintetizan en el esquema 3 a continuación.



15

**Esquema 3**

En el esquema 3, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I y X<sup>b</sup> representa un halógeno tal como bromo o yodo.

- 20 Los derivados de fórmula VIII en la que X<sup>b</sup> representa bromo se pueden transformar (esquema 3) en los derivados correspondientes en la que X<sup>b</sup> representa yodo mediante reacción con NaI en la presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexanodiamina. Los compuestos resultantes de fórmula VIII en la que X<sup>b</sup> representa yodo se pueden hacer reaccionar con trimetilsililacetileno en la presencia de CuI y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, seguido por tratamiento con una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente alcohólico apropiado tal como MeOH, o mediante tratamiento con TBAF en THF, proporcionando los derivados de fórmula VII.

25 *Compuestos de fórmula VIII:*

Los compuestos de fórmula VIII en la que X<sup>b</sup> representa bromo se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos estándar conocidos por un experto en la materia. Los compuestos de fórmula VIII en la que X<sup>b</sup> representa yodo se pueden obtener a partir de los derivados bromo correspondientes mediante reacción con NaI en la presencia de una sal de cobre (I) y un ligando tal como *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina en un disolvente tal como dioxano a una temperatura que oscila entre ta y 100 °C, o en un horno de microondas a 150 °C.

30

*Compuestos de fórmula IX:*

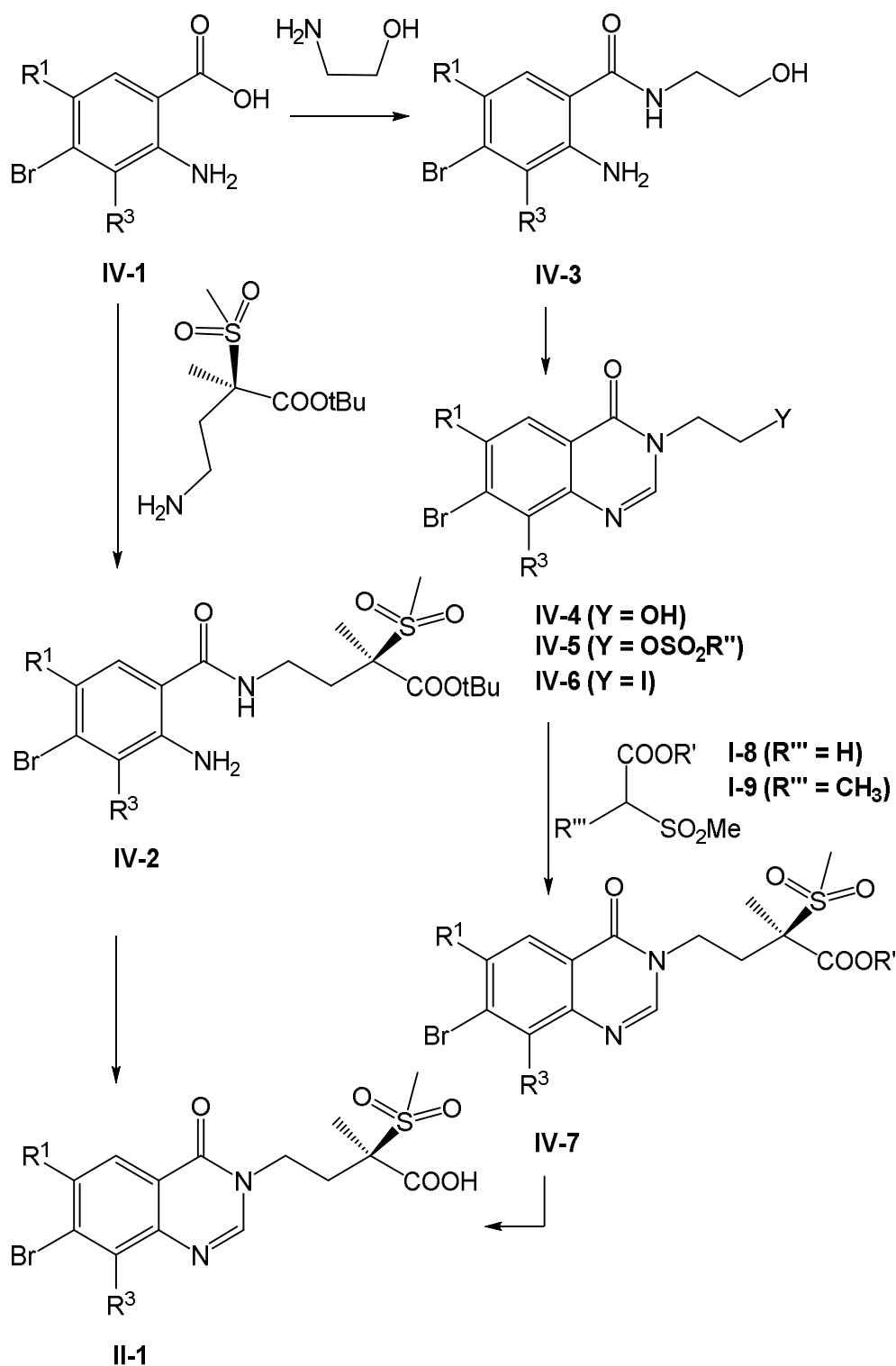
Los compuestos de fórmula IX en la que X<sup>c</sup> representa yodo se pueden preparar mediante yodación de los compuestos correspondientes en la que X<sup>c</sup> sería H con yodo en la presencia de una base inorgánica tal como KOH.

35 Otros intermedios de síntesis y materiales de partida:

Los compuestos de fórmulas I–1, I–8 y I–9 se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos estándar conocidos para un experto en la materia.

- 40 Se puede preparar (R)-4-amino-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de *tert*-butilo se puede preparar en analogía con los procedimientos que se describen en la sección titulada "Ejemplos" aquí a continuación (véase Preparaciones A y G), o mediante procedimientos estándar conocidos para un experto en la materia.

Los compuestos de fórmula II–1 en la que X<sup>a</sup> representa bromo se pueden preparar tal como se sintetizan en el esquema 4 a continuación.



Esquema 4

5 En el esquema 4, R<sup>1A</sup>, R<sup>2A</sup> y R<sup>3A</sup> tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, R' representa alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>), alilo o bencilo, R'' representa alquilo, CF<sub>3</sub> o toliolo y R''' representa H o CH<sub>3</sub>. Las reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el enantiómero (R) se puede obtener mediante separación HPLC quiral en cualquier paso cuando sea adecuado.

Los ácidos de fórmula IV-1 se pueden hacer reaccionar (esquema 4) con (R)-4-amino-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de *tert*-butilo usando la técnica de reacción general 2 para proporcionar los compuestos de fórmula IV-2. El último se puede transformar en los compuestos de fórmula II-1 en la que X<sup>a</sup> representa bromo

mediante reacción con un equivalente sintético formaldehído, en particular dimetilformamida dimetilacetilal, en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como NMP a una temperatura que oscila entre 60 °C y 100 °C. Alternativamente, los ácidos de fórmula IV-1 se pueden hacer reaccionar (esquema 4) con 2-aminoetan-1-ol usando la técnica de reacción general 2 para proporcionar los compuestos de fórmula IV-3. El último se puede hacer reaccionar con un equivalente sintético formaldehído, en particular dimetilformamida dimetilacetilal, en la presencia de una cantidad catalítica de un ácido tal como HCl, en un disolvente tal como NMP a una temperatura que oscila entre 60 °C y 100 °C para proporcionar los compuestos de fórmula IV-4. El último se puede transformar secuencialmente en los derivados de fórmulas IV-5 y IV-6 usando las técnicas de reacción generales 6 y 7 respectivamente. Los compuestos de fórmula IV-6 se pueden hacer reaccionar ya sea con los compuestos de fórmula I-8 en la presencia de NaH, seguido por alquilación con MeI en la presencia de NaH, o directamente con los compuestos de fórmula I-9 en la presencia de NaH, proporcionando los compuestos de fórmula II-1 en la que X<sup>a</sup> representa bromo.

Los compuestos de fórmula II-1 en la que X<sup>a</sup> representa un grupo etinilo se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula II-1 en la que X<sup>a</sup> representa bromo mediante reacción con NaI en la presencia de CuI y *trans*-N,N'-dimetilciclohexanodiamina. Los compuestos resultantes de fórmula II-1 en la que X<sup>a</sup> representa yodo se pueden hacer reaccionar con trimetilsililacetileno en la presencia de CuI y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, seguido por tratamiento con una base inorgánica tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en un disolvente alcohólico apropiado tal como MeOH, o mediante tratamiento con TBAF en THF.

Los compuestos de fórmula IV-1 se encuentran comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos estándar conocidos para un experto en la materia.

Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en mayor detalle sin limitar su alcance de ninguna forma.

### Ejemplos

Todas las temperaturas se establecen en °C. A menos que se indique de otra forma, las reacciones se dan a ta.

Las caracterizaciones TLC analíticas se realizaron con placas de 0,2 mm: Merck, gel de Sílice 60 F<sub>254</sub>. La elución se realizó con EA, Hept, DCM, MeOH o sus mezclas. La detección se realizó con UV o con una solución de KMnO<sub>4</sub> (3 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 g), 5 % NaOH (3 ml) y H<sub>2</sub>O (300 ml) con posterior calentamiento.

Se realizaron CCs utilizando gel de sílice Brunschwig 60A (0,032–0,63 mm) o utilizando un sistema CombiFlash ISCO y cartuchos de SiO<sub>2</sub> previamente empacados, la elución se llevó a cabo con ya sea mezclas Hept-EA o DCM-MeOH con un gradiente apropiado. Cuando los compuestos contenían una función ácida, 1 % de AcOH se añadió al eluyente(s). Cuando los compuestos contenían una función básica, 25 % de NH<sub>4</sub>OH ac. se añadió a los eluyentes.

Los compuestos se caracterizaron por RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Varian Oxford; 400 MHz, Bruker Avance 400 o 500 MHz, Bruker Avance 500 Cryoprobe). Las variaciones químicas δ dadas en ppm en relación al disolvente usado; multiplicidad: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, p = quinteto, hex = sexteto, hep = septeto, m = multiplete, a. = amplio; constantes de acoplamiento J se dan en Hz. Alternativamente los compuestos se caracterizaron mediante CL-EM (Sciex API 2000 con Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o un cuadrupolo Agilent EM 6140 con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); mediante TLC (placas TLC de Merck, gel de Sílice 60 F<sub>254</sub>); o mediante punto de fusión.

Los datos analíticos de CL-EM se han obtenido usando las siguientes condiciones respectivas:

- Columna: Zorbax SB-Ac, 30,5 μm, 4,6 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 1 μl;
- Temperatura de horno de columna: 40 °C;
- Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
- Modo de ionización EM: IEN+;
- Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + TFA al 0,04 %; y B: MeCN;
- Velocidad de flujo: 40,5 ml/min;
- Gradiente: B al 5 % hasta B al 95 % (0,0 min – 1,0 min), B al 95 % (1,0 min – 1,45 min).

El número de decimales dado para el pico(s) [M+H<sup>+</sup>] correspondiente de cada compuesto ensayado depende de la precisión del dispositivo CL-EM actualmente usado.

Las purificaciones HPLC-prep se realizaron en un sistema Gilson HPLC, equipado con un procesador de muestras automático Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema detector Dionex MSQ Plus y un detector de UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD-3000), usando las siguientes condiciones respectivas:

- Procedimiento 1:
  - Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μm, 30 × 75 mm;



- Velocidad de flujo: 75 ml/min;
- Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + HCOOH al 0,1 %; B: MeCN + HCOOH al 0,1 %;
- Gradiente: A al 90 % hasta A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).

- Procedimiento 2:

- 5
- Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μm, 30 × 75 mm;
  - Velocidad de flujo: 75 ml/min;
  - Eluyentes: A: H<sub>2</sub>O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
  - Gradiente: A al 95 % hasta A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).

Además, se realizaron las HPLC quirales semi-preparativas usando las condiciones que siguen.

10 Procedimiento A de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se realiza sobre una columna Daicel ChiralPak AZ-H (20 x 250 mm, 5 μM) usando la mezcla eluyente, velocidad de flujo y condiciones de detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen mediante elución de muestras analíticas sobre una columna Daicel ChiralPak AZ-H (4,6 x 250 mm, 5 μM) usando la misma mezcla eluyente con la velocidad de

15 flujo indicada entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente.

Procedimiento B de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se realiza sobre una columna Daicel ChiralPak AY-H (20 x 250 mm, 5 μM) usando la mezcla eluyente, velocidad de flujo y condiciones de detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen mediante elución de muestras analíticas sobre una columna Daicel ChiralPak AY-H (4,6 x 250 mm, 5 μM) usando la misma mezcla eluyente con la velocidad de

20 flujo indicada entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente.

Procedimiento C de HPLC quiral semi-preparativa:

La HPLC quiral semi-preparativa se realiza sobre una columna Daicel ChiralPak AS-H (30 x 250 mm; 5 μM) usando la mezcla eluyente, velocidad de flujo y condiciones de detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen mediante elución de muestras analíticas sobre una columna Daicel ChiralPak AS-H (4,6 x 250 mm; 5 μM) usando la misma mezcla eluyente con la velocidad de

25 flujo indicada entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente.

Procedimientos:

Procedimiento A:

- 30 Una mezcla del derivado de bromo (1,63 mmol), el derivado éster boronato o ácido fenilborónico (1,8 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,34 g; 2,4 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,19 g; 0,16 mmol) se lava abundantemente con nitrógeno durante 15 min. Se añaden dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml) y la mezcla se somete a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, se añaden
- 35 agua (15 ml) y EA (20 ml) y las dos capas se separan. La capa ac. se extrae con EA (2 x 20 ml) y las capas org. combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra hasta su sequedad. El residuo se purifica después mediante CC (Hept-EA).

Procedimiento B:

Al derivado de ácido hidroxámico THP-protegido (0,119 mmol) en agua (0,745 ml) se le añade TFA (0,357 ml, 4,62 mmol). Después de una hora de agitación a ta, la mezcla se purificó directamente mediante HPLC-prep usando un procedimiento adecuado.

40 Procedimiento C:

A una solución del derivado de ácido hidroxámico THP-protegido (0,84 mmol) en dioxano (3,6 ml) y agua (0,8 ml) se le añade PPTS (0,12 g; 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agita a 70 °C durante 2 h. La reacción se enfría a ta y se concentra hasta su sequedad. El residuo se purifica después mediante CC (DCM-MeOH).

Procedimiento D:

- 45 Al derivado de ácido hidroxámico THP-protegido (0,02 mmol) en EtOH (3 ml) se le añade PPTS (0,025 g; 0,03 mmol). La mezcla se agita a 80 °C durante 2 h, se enfría a ta y se purifica directamente mediante CC (DCM-MeOH) o mediante HPLC-prep usando un procedimiento adecuado.

Procedimiento E:

Se introducen Cul (0,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 mmol), el derivado de bromo (1 mmol) y el derivado alquino terminal (1,0 hasta 1,5 mmol) en un matraz redondo de dos bocas. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min, después se añaden THF desgasificado (5 ml) y TEA desgasificado (2,5 mmol). La suspensión se agita en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de concentración hasta su sequedad, el residuo se purifica después mediante CC (Hept-EA).

Procedimiento F:

Se introducen Cul (0,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 mmol), el derivado de alquino terminal (1 mmol) y el derivado de yodo (1,0 hasta 1,5 mmol) en un matraz redondo de dos bocas. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min, después se añaden THF desgasificado (5 ml) y TEA desgasificado (2,5 mmol). La suspensión se agita en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de concentración hasta su sequedad, el residuo se purifica después mediante CC (Hept-EA).

Procedimiento G:

Se introducen Cul (0,2 mmol), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,1 mmol), el derivado de alquino terminal (1 mmol) y el derivado haloalquino (1,5 mmol) en un matraz redondo de dos bocas. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min, después se añaden THF desgasificado (5 ml) y TEA desgasificado (2,5 mmol). La suspensión se agita en atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de concentración hasta su sequedad, el residuo se purifica después mediante CC (Hept-EA).

**Preparaciones:****20 Preparación A: 4-amino-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de rac-terc-butilo:***A.i. 2-(metilsulfonil)propanoato de rac-terc-butilo:*

A una solución de metanosulfonato de sodio (15,63 g; 153 mmol) en tBuOH (50 ml) se le añadió a ta y en una porción 2-bromopropionato de *terc*-butilo (23,8 ml, 139 mmol). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió a ta y el disolvente se extrajo a presión reducida. El residuo se tomó en EA (200 ml), se filtró a través de Celite y el Celite se enjuagó con EA (200 ml). El filtrado se concentró hasta su sequedad para proporcionar el producto del título como un sólido de color blanco (28,4 g; rendimiento 98 %)

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 1H); 3,11 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

*A.ii. 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de rac-terc-butilo:*

A una suspensión enfriada con hielo de NaH (8,95 g, 224 mmol) en DMF (250 ml) se le añadió a una solución del intermedio A.i (23,3 g, 112 mmol) en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a ta durante 30 min. Se añadió 1,2-dibromoetano (29,3 ml, 336 mmol) a la mezcla y se agitó a 70 °C durante la noche. Se añadió agua. Después la mezcla se extrajo tres veces con EA. Las capas ac. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. El residuo en bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el producto deseado como un aceite de color amarillo (16,56 g; rendimiento 47 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,70–3,60 (m, 1H); 3,45–3,35 (m, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,71–2,59 (m, 1H); 2,42–2,31 (m, 1H); 1,48 (s, 3H); 1,45 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): no se detectó masa para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>BrS; t<sub>R</sub> = 0,84 min.

*A.iii. 4-azido-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de rac-terc-butilo:*

Una mezcla de intermedio A.ii (14,6 g; 32,4 mmol) y NaN<sub>3</sub> (7,93 g; 121 mmol) en DMF (160 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Se añadieron agua y EA y las fases se separaron. La capa ac. se extrajo dos veces con EA. Las capas ac. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad para proporcionar el producto del título como un sólido de color blanco (14 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,60–3,66 (m, 1H); 3,29–3,35 (m superpuesto, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,43–2,50 (m superpuesto, 1H); 1,97–2,04 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,44 (s, 3H).

*A.iv. 4-amino-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de rac-terc-butilo:*

A una solución del intermedio A.iii (14 g; 33,8 mmol) en THF (200 ml) se le añadió PPh<sub>3</sub> (14,4 g; 54,3 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h y se añadió agua (70,4 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Los volátiles se extrajeron a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM-MeOH 9-1 y agua. La capa ac. se extrajo varias veces con DCM-MeOH 9-1. Las capas org. combinadas se lavaron con HCl (0,5 M). La capa org. se extrajo y el pH de la capa ac. se ajustó por encima de 10 con NaOH (0,5 M), después se extrajo varias veces con DCM/MeOH 8:2. Las capas org. se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto del título como un aceite incoloro (6,222 g; rendimiento 73 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 3,06 (s, 3H); 2,63–2,75 (m, 1H); 2,40–2,53 (m superpuesto, 1H); 2,16–2,28 (m, 1H); 1,74–1,85 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,40 (s, 3H).

**Preparación B: rac-4-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:***B.i. (E)-4-bromo-2-(((dimetilamino)metileno)amino)benzoato de metilo:*

5 Una solución de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (1,01 g; 4,28 mmol) en DMF seco (2,6 ml) se trató con dimetilformamida dimetiactal (3,6 ml; 25,5 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se concentró hasta su sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color pardo (1,224 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 7,71 (s, 1H); 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,13 (dd, J = 1,8, 8,2 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,02 (s, 3H); 2,89 (s, 3H).

10 EM (IEN, m/z): 287,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

*B.ii. 4-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de rac-terc-butilo:*

Una mezcla de intermedio B.i (1,22 g; 4,28 mmol), el compuesto de preparación A (1,19 g, 4,71 mmol) y fenol (2,39 g; 25,4 mmol) se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,49 g; rendimiento del 76 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,46 (s, 1H); 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H); 3,96-4,12 (m, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,45-2,60 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,26 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 459,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>BrS; t<sub>R</sub> = 0,87 min.

*B.iii. Clorhidrato de ácido Rac-4-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico:*

20 A una mezcla de intermedio B.ii (1,49 g; 3,24 mmol) en HCl 4 N en dioxano (21 ml) se le añadió agua (1,5 ml). La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró hasta su sequedad y se co-evaporó dos veces con Et<sub>2</sub>O para dar el ácido del título como un sólido de color blanco (1,45 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,45 (s, 1H); 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 1,8, 8,5 Hz, 1H); 3,99-4,17 (m, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,44-2,64 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,28 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 403,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>BrClS; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

*B.iv. rac-4-(7-bromo-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

25 A una solución del intermedio B.iii (1,425 g; 3,24 mmol) en DMF (17 ml) se le añadieron sucesivamente HOBT (0,925 g; 6,64 mmol), TEA (1,7 ml; 12,2 mmol), THPONH<sub>2</sub> (0,692 g; 5,79 mmol) y EDC.HCl (1,06 g; 5,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se dividió entre agua (20 ml) y EA (30 ml). La capa org. se lavó con agua (25 ml), NaHSO<sub>4</sub> ac. al 15 % (25 ml), NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta su sequedad para dar el compuesto del título como un sólido de color beis (1,58 g; rendimiento del 97 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,40 (s, 1H); 8,38 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 8,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 1,6, 8,5 Hz, 1H); 4,87-4,95 (m, 1H); 3,81-4,20 (m, 3H); 3,41-3,54 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,05 (s, 1,5H); 2,44-2,66 (m superpuesto, 1H); 2,14-2,31 (m, 1H); 1,46-1,74 (m superpuesto, 6H); 1,60 (s, 1,5H); 1,61 (s, 1,5H).

35 EM (IEN, m/z): 502,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>BrS; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

**Preparación C: 4-(3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)morfolina:***C.i. 4-(3-(4-bromo-3-fluorofenoxi)propil)morfolina:*

40 A una solución de 4-(3-cloropropil)morfolina (1 g; 6,11 mmol; comercial) y 4-bromo-3-fluorofenol (1,17 g; 6,11 mmol) en DMF (7,6 ml) se le añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,05 g; 18,4 mmol) y NaI (0,932 g; 6,16 mmol). La suspensión se agitó a 100 °C durante 17 h. Después de enfriar a ta, los sólidos se filtraron y el filtrado se diluyó con agua (5 ml) y EA (10 ml). La capa ac. se extrajo con EA ((2 x 10 ml) y las capas org. combinadas se lavaron con NaOH 1 M (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad para proporcionar el producto del título como un sólido de color beis (1,53 g; rendimiento del 79 %).

45 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 7,53 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 7,00 (dd, J = 2,8, 11,1 Hz, 1H); 6,75 (ddd, J = 0,8, 2,8, 8,9 Hz, 1H); 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H); 3,49-3,57 (m, 4H); 2,27-2,41 (m, 6H); 1,84 (q, J = 6,5 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 320,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>BrF; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

*C.ii. 4-(3-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)propil)morfolina:*

50 En un tubo cerrado herméticamente se introdujeron intermedio C.i (0,2 g; 0,63 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,179 g; 0,70 mmol), dicloruro de bis(difenilfosfino) ferroceno paladio (II) (0,031 g; 0,038 mmol) y acetato de potasio (0,187 g; 1,89 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno durante 5 min y se añadió DME (3,9 ml). La mezcla se calentó a 150 °C durante 30 min bajo irradiación por microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró hasta su sequedad y el residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el producto del título como un aceite de color pardo oscuro (0,269 g; cuant.).

55

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 7,52 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 6,67–6,77 (m, 2H); 3,96–4,06 (m, 2H); 3,51–3,57 (m, 4H); 2,28–2,41 (m, 6H); 1,84 (q, J = 6,4 Hz, 2H); 1,05 (s, 12H).

EM (IEN, m/z): 366,4 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>4</sub>BF; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

5 **Preparación D: rac-4-(7-bromo-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

*D.i. 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoato de metilo:*

10 A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-nitrobenzoato de metilo (3,43 g; 12,3 mmol, preparado como se describe en WO 2010/037210) en AcOH (40 ml) se le añadió hierro en polvo (6,15 g; 110 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 90 °C durante 50 min. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con EA (20 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y se co-evaporó tres veces con ciclohexano (3 x 50 ml) para dar el compuesto del título como un sólido parduzco (3,05 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 7,53 (d, J = 9,7 Hz, 1H); 7,13 (d, J = 6,1 Hz, 1H); 6,68 (s, 2H); 3,80 (s, 3H).

*D.ii. 4-(7-bromo-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de rac-terc-butilo:*

15 Una solución del intermedio D.i (3,05 g, 12,3 mmol) en DMF seco (7 ml) se trató con dimetilformamida dimetiacetal (9,8 ml; 74 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta su sequedad. Al residuo se le añadieron el compuesto de preparación A (0,265 g; 1,05 mmol) y fenol (0,355 g; 3,78 mmol). La mezcla se agitó a 130 °C durante 5 min y a 80 °C durante 2,5 h. La mezcla en bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para dar el compuesto del título como un sólido de color pardo (4,55 g; rendimiento del 77 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,46 (s, 1H); 8,13 (d, J = 6,2 Hz, 1H); 7,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,05 (m, 2H); 3,33 (s, 2H); 2,53–2,60 (m, 1H); 2,18–2,25 (m, 1H); 1,58 (s, 3H); 1,44 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 477,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>BrFS; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

*D.iii. Clorhidrato del ácido 4-(7-bromo-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico:*

25 Una mezcla de intermedio D.ii (4,56 g; 9,55 mmol) en 4N HCl en dioxano (68 ml) y agua (2 ml) se agitó a ta durante 17 h. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta su sequedad y se co-evaporó dos veces con Et<sub>2</sub>O para dar el ácido del título como un sólido de color amarillo (4,37 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: 8,44 (s, 1H); 8,12 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,10 (m, 2H); 2,55–2,61 (m, 1H); 2,20–2,26 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 421,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>BrClFS; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

30 *D.iv. Rac-4-(7-bromo-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Comenzando a partir de intermedio D.iii (4,37 g; 9,55 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.iv, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido de color blanco (3,9 g; rendimiento del 78 %).

35 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,44 (s a., 0,5H); 11,43 (s a., 0,5H); 8,38 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,13 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,92 (s a., 0,5H); 4,88 (s a., 0,5H); 3,98–4,16 (m, 2H); 3,86–3,96 (m, 1H); 3,47–3,53 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,55–2,64 (m, 1H); 2,16–2,25 (m, 1H); 1,62–1,71 (m, 3H); 1,62 (s, 1,5H); 1,62 (s, 1,5H); 1,49–1,56 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 520,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>BrFS; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

40 **Preparación E: rac-4-(7-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

*E.i. Rac-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-oxo-7-((trimetilsilil)etinil)quinazolin-3(4H)-il)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

45 Una mezcla del compuesto de preparación B (0,514 g; 1,02 mmol), CuI (0,058 g; 0,31 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,112 g; 0,16 mmol) se lavó abundantemente con N<sub>2</sub> y se añadió THF desgasificado (5,5 ml), seguido por TMS-acetileno (0,17 ml, 1,19 mmol) y TEA desgasificada (0,36 ml; 2,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 21 h. El disolvente se extrajo al vacío. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para dar el compuesto como una goma de color pardo (0,527 g; rendimiento 99 %).

50 RMN <sup>1</sup>H (d6-DMSO) δ: (mezcla de diastereoisómero) 11,41 (s, 0,5H); 11,39 (s, 0,5H); 8,36 (d, J = 7,0 Hz, 1H); 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,57 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H); 4,89–4,95 (m, 1H); 3,79–4,17 (m, 3H); 3,45–3,55 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,44–2,66 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,29 (m, 1H); 1,46–1,73 (m superpuesto, 6H); 1,61 (s, 1,5H); 1,60 (s, 1,5H); 0,26 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 520,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SSi; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

**E.ii. Rac-4-(7-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

A una solución del intermedio E.i (0,527 g; 1,01 mmol) en MeOH (5,6 ml) se le añadió  $K_2CO_3$  (0,210 g; 1,52 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 45 min. La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la capa ac. se extrajo dos veces con una mezcla DCM-MeOH (9-1; 2 x 50 ml). Las capas ac. combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se evaporaron a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo como una espuma de color pardo (0,382 g; rendimiento 84 %).

5  
10  
RMN  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (mezcla de diastereoisómeros): 11,40 (s a., 1H); 8,37 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,74-7,77 (m, 1H); 7,60 (dd, J = 1,2, 8,2 Hz, 1H); 4,88-4,96 (m, 1H); 4,53 (s, 1H); 3,80-4,20 (m, 3H); 3,44-3,57 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,41-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,29 (m, 1H); 1,47-1,74 (m superpuesto, 6H); 1,61 (s, 1,5H); 1,60 (s, 1,5H).  
EM (IEN, m/z): 448,1 [ $M+H^+$ ] para  $C_{21}H_{25}N_3O_6S$ ;  $t_R$  = 0,74 min.

**Preparación F: 3-(4-diyodofenil)oxetan-3-ol:**

15  
Una solución de 1,4-diyodobenceno (10,690 g; 32,4 mmol) en THF (100 ml) se trató a  $-78^\circ C$  con BuLi (1,35 M en Hex; 20 ml). Después de agitación a esta temperatura durante 30 min, la solución se trató con una suspensión de 3-oxetanona (2,14 g; 29,7 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se agitó adicionalmente 1 h a ta. La mezcla de reacción se trató con 10 %  $NaHSO_4$  ac. (100 ml) y se diluyó con agua y EA. La capa ac. se extrajo con EA. Las capas ac. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $MgSO_4$ , filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el alcohol del título como un sólido de color blanco (5,3 g; rendimiento del 71 %).

20  
RMN  $^1H$  ( $d_6$ - $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,82-4,91 (m, 4H); 2,54 (s a., 1H).

**Preparación G: (R)-4-amino-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de terc-butilo:****G.i. (R)-4-azido-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de terc-butilo:**

25  
El intermedio racémico A.iii (25,5 g) se separó mediante el Procedimiento C de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-EtOH-DEA 90-9,99-0,01; velocidad de flujo: 24 ml/min, detección UV a 217 nm), los tiempos de retención respectivos (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 10,6 y 11,2 min. El enantiómero del título se identificó como el primer enantiómero de elución y se obtuvo como un aceite transparente (11,6 g).  
RMN  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,56-3,67 (m, 1H); 3,26-3,38 (m superpuesto, 1H); 3,10 (s, 3H); 2,38-2,53 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,06 (m, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,43 (s, 3H).

**G.ii. (R)-4-amino-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de terc-butilo:**

30  
Una solución del intermedio G.i (11,6 g, 42,7 mmol) en una mezcla tBuOH-EA (1-1; 236 ml) se trató con 10 % Pd/C (0,6 g). La suspensión se agitó a ta en una atmósfera de hidrógeno durante 3,5 h. El catalizador se filtró, el filtrado se evaporó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un aceite color verde claro (10,68 g; rendimiento del 99 %).

35  
RMN  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$ : 3,06 (s, 3H); 2,63-2,75 (m, 1H); 2,40-2,53 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,28 (m, 1H); 1,74-1,85 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,40 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 252,1 [ $M+H^+$ ] para  $C_{10}H_{21}NO_4S$ ;  $t_R$  = 0,45 min.

**Preparación H: (R)-4-(7-etinil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

40  
Comenzando a partir de 2-amino-4-bromobenzoato (5,0 g; 21,4 mmol) y prosiguiendo sucesivamente en analogía con preparación B, pasos B.i a B.iv y preparación E, pasos E.i a E.ii, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color pardo (1,13 g, rendimiento del 93 %).

45  
RMN  $^1H$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  (mezcla de diastereoisómeros): 11,43 (s, 0,5H); 11,42 (s, 0,5H); 8,38 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,58-7,61 (m, 1H); 4,92-4,94 (m, 0,5H); 4,89-4,91 (m, 0,5H); 4,55 (s, 1H); 3,99-4,17 (m, 2H); 3,83-3,95 (m, 1H); 3,47-3,54 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,47-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,17-2,25 (m, 1H); 1,59-1,70 (m superpuesto, 3H); 1,62 (s, 1,5H); 1,60 (s, 1,5H); 1,49-1,58 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 447,9 [ $M+H^+$ ] para  $C_{21}H_{25}N_3O_6S$ ;  $t_R$  = 0,74 min.

**Preparación I: acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo Y acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo:****I.i. acetato de ((1S\*,2S\*)-2-(2,2-dibromovinil)ciclopropil)metilo:**

50  
A una solución de  $CBr_4$  (36,56 g; 108 mmol) en DCM (76 ml) enfriada hasta  $-20^\circ C$ , se le añadió por goteo durante 1 h una solución de  $PPh_3$  (55,39 g, 211 mmol) en DCM (127 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 45 min y después se enfrió hasta  $-78^\circ C$ . Una solución de acetato de ((1S\*,2S\*)-2-formilciclopropil)metilo (7,54 g,

53 mmol, preparada como se describe en WO 2012/154204) en DCM (100 ml) se añadió por goteo durante 1,5 h, manteniendo la TI por debajo de  $-70^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y se dejó entibiar a ta durante 30 min. El disolvente se extrajo al vacío y el residuo se purificó mediante CC (EA–Hept) para proporcionar el acetato del título como un aceite incoloro (7,98 g; rendimiento 50 %).

5 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 5,84 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 3,97 (m, 2H); 2,07 (s, 3H); 1,61 (m, 1H); 1,33 (m, 1H); 0,78–0,92 (m, 2H).

EM (IEN,  $m/z$ ): 295,0  $[\text{M}+\text{H}^+]$  para  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Br}_2$ ;  $t_{\text{R}} = 0,87$  min.

*l.ii. acetato de ((1S,2S)–2–(bromoetnil)ciclopropil)metilo Y acetato de ((1R,2R)–2–(bromoetnil)ciclopropil)metilo:*

10 A una solución del intermedio I.i (7,98 g; 26,8 mmol) en THF (160 ml) se le añadió trihidrato de TBAF (48 g; 151 mmol). La mezcla de reacción se calentó a  $60^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (150 ml). La fase org. se lavó con agua (60 ml) y salmuera ((60 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (EA–Hept) y mediante HPLC–prep (Procedimiento 1) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,94 g; rendimiento del 51 %). El producto racémico se separó mediante el Procedimiento B de HPLC quiral semi–preparativa (Hept–EtOH 9–1; velocidad de flujo: 16 ml/min, detección UV a 220 nm), los tiempos de retención respectivos (velocidad de flujo: 0,8 ml/min) fueron 5,9 y 8,7 min. Los enantiómeros del título se obtuvieron como aceites incoloros (1,4 g cada uno).

Enantiómero que eluye en primer lugar, configurado (1S,2S):

20 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,97 (dd,  $J = 6,5, 11,7$  Hz, 1H); 3,84 (dd,  $J = 7,5, 11,7$  Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}} = +96^{\circ}$  ( $c = 1,03$ ; MeOH).

Enantiómero que eluye en segundo lugar, configurado (1R,2R):

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,97 (dd,  $J = 6,5, 11,7$  Hz, 1H); 3,84 (dd,  $J = 7,5, 11,7$  Hz, 1H); 2,06 (s, 3H); 1,50 (m, 1H); 1,25 (m, 1H); 0,97 (m, 1H); 0,76 (m, 1H).

$[\alpha]_{\text{D}} = -94^{\circ}$  ( $c = 1,01$ ; MeOH).

25 Las respectivas configuraciones absolutas de estos compuestos han sido determinadas aunque la transformación del enantiómero de segunda elución en los correspondientes ésteres (S) y (R) de  $\square$ –metoxi– $\square$ –trifluorometilfenilacetilo y el análisis subsiguiente de sus espectros RMN como se describen por Tsuda y col. en *Chem. Pharm. Bull.* (2003), 51, 448–451.

**Preparación J: 3–(yodoetnil)oxetan–3–ol:**

30 A una solución de 3–etiniloxetan–3–ol (1,097 g; 11,2 mmol; comercial) en MeOH (50 ml) y KOH ac. 1 M (28 ml) se le añadió yodo (3,549 g; 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a ta. Se añadieron agua (150 ml) y DCM (500 ml). La capa ac. se extrajo con EA (500 ml). La capa org. se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto deseado como un sólido de color amarillo claro (2,21 g; rendimiento del 88 %).

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ –DMSO)  $\delta$ : 4,60 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H); 4,45 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H).

**Preparación K: (1–(bromoetnil)ciclopropil)metoxi(terc–butil)difenilsilano:**

40 A una mezcla de bromuro de (dibromometil)trifenilfosfonio (8,527 g, 16,6 mmol) y THF (40 ml) se le añadió una solución de  $t\text{BuOK}$  (1 M en THF) (16,6 ml, 16,6 mmol). La solución de color pardo oscuro resultante se agitó durante 3 min a ta, después se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Una solución de 1–(((terc–butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropanocarbaldéido (2,2 g; 6,62 mmol; preparada como se describe en WO 2010/135536) en THF (23 ml) se añadió por goteo. La reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  y se añadió rápidamente  $t\text{BuOK}$  (1 M en THF, 29,1 ml, 29,1 mmol) y se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. La mezcla de reacción se desactivó con salmuera (150 ml). La capa ac. se separó y se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 150 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept–EA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,052 g; rendimiento del 75 %).

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $d_6$ –DMSO)  $\delta$ : 7,60–7,66 (m, 4H); 7,42–7,48 (m, 6H); 3,57 (s, 2H); 1,02 (s, 9H); 0,84–0,88 (m, 2H); 0,72–0,76 (m, 2H).

**Preparación L: (4–yodo–2–metilbut–3–in–2–il)carbamato de terc–butilo:**

50 Una solución de (2–metilbut–3–in–2–il)carbamato de terc–butilo (1,027 g, 5,6 mmol) en THF (10 ml) se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$  en nitrógeno y  $n\text{–BuLi}$  (1,6 M en hexanos; 7 ml, 11,2 mmol) se añadió por goteo. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Una solución de yodo (1,422 g, 5,6 mmol) en THF (5 ml) se añadió por goteo a la solución a  $-78^{\circ}\text{C}$  (solución de color pardo) y la mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La reacción después se desactivó agregando  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  sat. y se dejó entibiar hasta ta. La mezcla se extrajo con  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 15 ml).  
55 Las capas org. combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto

del título como un sólido de color amarillo claro (1,50 g; rendimiento del 86 %).  
RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,64 (s a., 1H); 1,56 (m, 6H); 1,45 (s, 9H).

**Preparación M: ((R)-4-(7-etinil-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

- 5 Comenzando a partir del intermedio D.i (3,05 g; 12,3 mmol) y el compuesto de preparación K (3,434 g; 13,7 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con la preparación D, pasos D.ii a D.iv (rendimientos: ciclación 77 %; éster hidrólisis cuant.; acoplamiento de amida con THPO-NH<sub>2</sub> 78 %) y preparación E, pasos E.i y E.ii (rendimientos: acoplamiento de Sonogashira al 86 %; escisión TMS al 95 %), se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color naranja (2,9 g).
- 10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (mezcla de diastereoisómeros): 11,44 (s a., 1H); 8,40 (s, 0,5H); 8,38 (s, 0,5H); 7,88-7,92 (m, 2H); 4,83-4,93 (superpuesto m, 1H); 4,85 (s, 1H); 4,10-4,27 (m, 1H); 3,86-4,07 (m, 2H); 3,43-3,51 (m, 1H); 3,09 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,35-2,58 (m superpuesto, 1H); 2,11-2,25 (m, 1H); 1,36-1,90 (m, 9H).  
EM (IEN, m/z): 466,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,76 min.

**Preparación N: ((3-(bromoetnil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:**

- 15 *N.i. Biciclo[1.1.1]pentano-1,3-diildimetanol:*

A una solución de biciclo[1.1.1]pentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo (1,74 g; 9,45 mmol; comercial) en THF (12 ml), enfriada hasta 0 °C se le añadió por goteo LiAlH<sub>4</sub> (2,4 M en THF; 5,29 ml; 12,7 mmol) durante 45 min, manteniendo la TI por debajo de 15 °C. La suspensión se agitó a ta durante 3 h. La mezcla en bruto se enfrió hasta 0 °C y cuidadosamente se desactivó con agua (0,48 ml), NaOH ac. al 15 % (0,48 ml) y agua (1,44 ml). La mezcla se agitó a ta durante 35 min, después se añadieron THF (17 ml) y MgSO<sub>4</sub> (4 g). La mezcla se agitó a ta durante 10 min. La suspensión resultante se filtró, los sólidos se lavaron con THF (20 ml) y el filtrado se evaporó hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,2 g; rendimiento del 99 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,35 (d, J = 5,6 Hz, 4H); 1,46 (s, 6H).

- 25 *N.ii. (3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metanol:*

A una suspensión de NaH (60 % en aceite; 0,41 g; 10,2 mmol) en THF (8 ml) se le añadió lentamente, a ta, una solución del intermedio N.i (1,19 g; 9,31 mmol) en THF (5,7 ml). Se mantuvo por debajo de 27 °C. Después de 1 h de agitación, una solución de TBDPS-Cl (2,5 ml, 9,38 mmol) en THF (4,8 ml) se añadió por goteo durante 16 min. La mezcla de reacción se agitó 3 h, después se diluyó en Et<sub>2</sub>O (30 ml). La fase org. se lavó dos veces con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,61 g; rendimiento del 26 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,56-7,64 (m, 4H); 7,39-7,50 (m, 6H); 4,43 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 3,64 (s, 2H); 3,36 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 1,49 (s, 6H); 1,01 (s, 9H).

*N.iii. 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído:*

35 A una solución del intermedio N.ii (1,09 g; 2,98 mmol) en DCM (6,9 ml) enfriada hasta -10 °C, se le añadió DIPEA (1,59 ml; 9,31 mmol) durante 15 min. Una solución de complejo Pyr.SO<sub>3</sub> (45 %; 1,44 g; 4,07 mmol) en DMSO (4,03 ml) se añadió después por goteo durante 10 min, manteniendo la TI por debajo de -5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,25 h a 0 °C y 1 h a ta. La mezcla de reacción se dividió entre agua (35 ml) y DCM (20 ml). Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM (15 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. El residuo se co-evaporó con tolueno (2 x 10 ml) y purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el aldehído del título como un aceite incoloro (0,94 g; rendimiento del 87 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,53 (s, 1H); 7,57-7,62 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 3,68 (s, 2H); 1,86 (s, 6H); 1,01 (s, 9H).

*N.iv. Terc-butil((3-(2,2-dibromovinil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)difenilsilano:*

45 Comenzando a partir del intermedio N.iii (0,941 g; 2,58 mmol) y procediendo en analogía con la preparación I, paso I.i., se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite de color amarillo (1,196 g; rendimiento del 89 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,57-7,61 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 6,74 (s, 1H); 3,64 (s, 2H); 1,90 (s, 6H); 1,01 (s, 9H).

*N.v. ((3-(bromoetnil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:*

50 Una solución del intermedio N.iv (0,45 g; 0,86 mmol) en THF seco (2 ml) enfriada hasta -78 °C se trató con una solución de tBuOK (1 M, 3,8 ml). Se mantuvo la TI por debajo de -69 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, se diluyó con salmuera (8 ml) y se dejó que alcance ta. Se añadió Et<sub>2</sub>O (15 ml). La capa ac. se separó y se extrajo una vez más con Et<sub>2</sub>O (15 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillento (0,37 g; rendimiento del 97 %).

55

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,55–7,60 (m, 4H); 7,41–7,49 (m, 6H); 3,60 (s, 2H); 1,91 (s, 6H); 1,00 (s, 9H).

**Preparación O: (3aR,5S,6aS)-5-(bromoetil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol:**

5 Comenzando a partir de (3aR,5S,6aS)-5-(2,2-dibromovinil)-2,2-dimetiltetrahidro-4H-ciclopenta[d][1,3]dioxol (2,06 g; 6,32 mmol; preparado como se describe en WO 2013/170030) y procediendo en analogía con la preparación N, paso N.v, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,37 g; rendimiento del 88 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,60–4,63 (m, 2H); 2,85–2,93 (m, 1H); 2,12–2,17 (m, 2H); 1,51–1,60 (m superpuesto, 2H); 1,41 (s, 3H); 1,26 (s, 3H).

**Preparación P: (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol:**

10 Se cargó un tubo cerrado herméticamente con NaI (0,83 g; 5,49 mmol), CuI (0,1 g; 0,55 mmol) y 1-(4-bromofenil)ciclopropil)metanol (0,62 g; 2,74 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (3 ml) y *trans*-N,N-dimetilciclohexa-1,2-diamina (0,17 ml; 1,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 180 °C durante 40 min bajo irradiación por microondas. La mezcla se filtró sobre Celite. Los sólidos se lavaron con EA y el filtrado se concentró hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para obtener el producto del título como un aceite de color amarillo que se cristalizó al permanecer en reposo (0,654 g; rendimiento del 87 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 4,70 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 3,50 (d, J = 5,7 Hz, 1H); 0,70–0,73 (m, 1H); 0,81–0,84 (m, 1H).

**Preparación Q: (R)-5-yodopent-4-ino-1,2-diol:**

20 A una mezcla de (R)-pent-3-ino-1,2-diol (0,299 g; 2,99 mmol; preparada como se describe en WO 2013/170030) y KOH 1 M (7,5 ml) en MeOH (13 ml) se le añadió, en una porción, I<sub>2</sub> (0,992 g; 3,91 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,75 h. Se añadieron agua (15 ml) y DCM (60 ml). Las fases se separaron. La capa ac. se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,7 g; cuant.).

25 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,85–3,91 (m, 1H); 3,71–3,77 (m, 1H); 3,56–3,62 (m, 1H); 2,62 (dd, J = 3,2, 6,4 Hz, 2H); 2,36 (s a., 1H); 1,92 (s a., 1H),

**Preparación R: acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetil)-1-metilciclopropil)metilo:**

30 Comenzando a partir de acetato de ((1R,2R)-2-formil-1-metilciclopropil)metilo (0,250 g; 1,6 mmol; preparado como se describe en WO 2012/154204) y procediendo en analogía con la preparación I, pasos I.i (rendimiento del 100 %) y I.ii (rendimiento del 43 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (PE-EA), como un aceite incoloro (0,160 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 3,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,39 (dd, J = 5,5, 8,9 Hz, 1H); 1,27 (s, 3H); 0,94 (dd, J = 4,8, 8,9 Hz, 1H); 0,64–0,67 (m, 1H).

**Preparación S: bromuro de (dibromometil)trifenilfosfonio:**

35 A una solución de PPh<sub>3</sub> (31,6 g; 121 mmol) en DCM seco (120 ml) se le añadió por goteo durante 45 min una solución de CBr<sub>4</sub> (20 g; 60,3 mmol) en DCM (25 ml) a ta. Después de 40 min, se añadió lentamente agua (10 ml). Las fases se separaron y la fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró hasta su sequedad. El residuo se disolvió en MeOH seco en ebullición (25 ml) y la mezcla se enfrió hasta 20 °C. Después de la adición de EA (45 ml) y el enfriamiento hasta -30 °C, el precipitado se filtró y se secó sobre vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (24,33 g; rendimiento del 78 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 10,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 8,13–8,23 (m, 6H); 7,81–7,87 (m, 3H); 7,71–7,77 (m, 6H).  
EM (IEN, m/z): 434,7 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>Br<sub>2</sub>P; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

**Preparación T: (RS)-4-(1-(bromoetil)ciclopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano:**

*T.i. (RS)-1-(1-((benciloxi)metil)ciclopropil)etano-1,2-diol:*

45 A una solución de (((1-vinilciclopropil)metoxi)metil)benceno (5,39 g, 17,5 mmol, preparado como se describe en Wender y col., *Org. Lett.* (2010), 12, 1604–1607) en DCM (65 ml) y agua (17 ml) se le añadieron NMO (2,45 g, 21 mmol) y osmiato de potasio (0,191 g; 0,52 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante la noche. Se añadieron bisulfito de sodio ac. al 40 % (30 ml) y DCM (30 ml). La capa ac. se extrajo con DCM (40 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el producto deseado como un sólido de color blanco (5,40 g; cuant.).

50 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,24–7,40 (m, 5H); 4,48 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,31 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 3,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H); 3,47–3,54 (m, 1H); 3,34–3,41 (m superpuesto, 1H); 3,18–3,25 (m, 1H); 3,07 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 0,51–0,58 (m, 1H); 0,41–0,47 (m, 1H); 0,35–0,40 (m, 1H); 0,26–0,33 (m, 1H).  
EM (IEN, m/z): 223,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

55



*T.ii. (RS)-4-(1-((benciloxi)metil)ciclopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano:*

A una solución del intermedio T.i (5,40 g; 24,3 mmol) en THF (122 ml) se le añadieron TsOH (0,231 g; 1,21 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (9,14 ml; 72,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (20 ml) y EA (35 ml).

- 5 La capa ac. se extrajo una vez con EA (25 ml). La capa org. se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (6,78 g; cuant.).  
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,25–7,40 (m, 5H); 4,40–4,49 (m, 2H); 3,92–4,08 (m, 2H); 3,68 (t, J = 7,6 Hz, 1H); 3,33 (d, J = 10,2 Hz, 1H); 3,40 (d, J = 10,1 Hz, 1H); 1,27 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 0,55 (m, 2H); 0,41 (m, 2H).

*T.iii. (RS)-(1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)ciclopropil)metanol:*

- 10 A una solución del intermedio T.ii (6,78 g; 30,5 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (3 g). La mezcla se agitó a ta en atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró hasta el final y se enjuagó con EA. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el producto deseado como un aceite incoloro (2,16 g; rendimiento del 41 %).  
15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4,51 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,07 (dd, J = 6,1, 7,5 Hz, 1H); 3,97 (dd, J = 6,1, 8,1 Hz, 1H); 3,63 (t, J = 7,8 Hz, 1H); 3,26–3,38 (m, 2H); 1,27 (s, 3H); 1,25 (s, 3H); 0,31–0,54 (m, 4H).

*T.iv. (RS)-1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)ciclopropano-1-carbaldehído:*

- Comenzando a partir del intermedio T.iii (3,58 g; 20,8 mmol) y procediendo en analogía con la preparación N, paso N.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como un aceite incoloro (3,26 g; rendimiento del 92 %).  
20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,83 (m, 1H); 4,45 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 4,16 (dd, J = 6,4, 8,2 Hz, 1H); 3,54 (dd, J = 6,9, 8,2 Hz, 1H); 1,30 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,07–1,24 (m, 4H).

*T.v. (RS)-4-(1-(bromoetnil)ciclopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano:*

- A una solución del compuesto de la preparación S (5,29 g; 10,3 mmol) en THF (25 ml) se le añadió rápidamente tBuOK (1 M en THF; 13,2 ml; 13,2 mmol). La solución resultante oscura de color pardo se agitó durante 3 min a ta y después se enfrió hasta 0 °C. Una solución del intermedio T.iv (0,5 g; 2,94 mmol) en THF (9 ml) se añadió por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. Y se enfrió hasta –78 °C. Se añadió rápidamente tBuOK (1 M en THF; 12,9 ml; 12,9 mmol). La reacción procedió a –78 °C durante 30 min. Se añadió salmuera (75 ml) y la mezcla se dejó que alcanzara ta. La capa ac. se separó y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,543 g; rendimiento del 75 %).  
30 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 4,06 (dd, J = 6,4, 8,2 Hz, 1H); 3,77 (dd, J = 7,0, 8,2 Hz, 1H); 3,56 (t, J = 6,7 Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 0,74–0,96 (m, 4H).

**Preparación U: (((1R,2R)-2-(bromoetnil)-2-metilciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:**

- 35 *U.i. acetato de ((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)metilo:*

A una solución de acetato de ((1R,2R)-2-formil-1-metilciclopropil)metilo (0,925 g; 5,92 mmol, preparado como se describe en WO 2012/154204) en MeOH (10 ml) se le añadió NaBH<sub>4</sub> (0,297 g; 7,7 mmol) en porciones a 0 °C. La reacción se agitó durante 80 min a 0 °C, después durante 30 min a ta. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (40 ml) y las fases se separaron. La capa ac. se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (2 x 15 ml) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,968 g; cuant.).  
40 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,74–3,80 (m, 1H); 3,49–3,56 (m, 1H); 2,08 (s, 3H); 1,19 (s, 3H); 1,09–1,15 (m, 1H); 0,70–0,76 (m, 1H); 0,27–0,31 (m, 1H).

*U.ii. acetato de ((1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metilciclopropil)metilo:*

- 45 A una solución del intermedio U.i (0,94 g; 5,92 mmol) en DCM (12 ml) se le añadió imidazol (0,819 g; 11,9 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió por goteo TBDPS-Cl (1,6 ml; 6,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, después a ta durante 2,5 h. Se añadió NaHSO<sub>4</sub> ac. (15 %; 20 ml). La fase ac. se extrajo con DCM (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y el filtrado se concentró hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (2,29 g; rendimiento del 97 %).  
50 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66–7,70 (m, 4H); 7,35–7,45 (m, 6H); 3,84 (s, 2H); 3,82–3,88 (m superpuesto, 1H); 3,46–3,55 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,14 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,03–1,11 (m superpuesto, 1H); 0,59–0,65 (m, 1H); 0,14–0,19 (m, 1H).  
EM (IEN, m/z): 397,01 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>Si; t<sub>R</sub> = 1,13 min.

*U.iii. ((1R,2R)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-metilciclopropil)metanol:*

A una solución del intermedio U.ii (2,29 g; 5,77 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,59 g; 11,5 mmol). La suspensión se agitó a ta durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con DCM. El filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió entre agua (30 ml) y DCM (40 ml). La capa ac. se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (40 ml) y EA-MeOH 9-1 (40 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,59 g; rendimiento del 78 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66-7,72 (m, 4H); 7,36-7,45 (m, 6H); 3,86 (dd, J = 5,8, 11,1 Hz, 1H); 3,49 (dd, J = 8,7, 11,1 Hz, 1H); 3,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 3,30 (d, J = 11,0 Hz, 1H); 1,16 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 0,95-1,02 (m, 1H); 0,55 (dd, J = 4,8, 9,0 Hz, 1H); 0,12-0,16 (m, 1H).

*U.iv. (((1R,2R)-2-(bromoetil)-2-metilciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:*

Comenzando a partir del intermedio U.iii (1,59 g; 4,5 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con la preparación N, paso N.iii (rendimiento del 92 %), preparación I, paso I.i (rendimiento del 85 %) y preparación N, paso N.v (rendimiento del 98 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (1,48 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,65-7,72 (m, 4H); 7,36-7,46 (m, 6H); 3,79 (dd, J = 5,6, 11,5 Hz, 1H); 3,49 (dd, J = 8,4, 11,5 Hz, 1H); 1,43-1,51 (m, 1H); 1,25 (s, 3H); 1,05 (s, 9H); 1,02 (dd, J = 4,7, 9,1 Hz, 1H); 0,37 (dd, J = 4,7, 6,4 Hz, 1H).

**Preparación V: (R)-4-(7-etinil-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:***V.i. 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo:*

Comenzando a partir de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (1,742 g, 7,44 mmol; preparado de acuerdo con WO 2012/170845) y TMS-diazometano (2 M en hexanos; 8,5 ml; 17 mmol) y procediendo en analogía con la preparación D, paso D.i, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido de color amarillo (1,17 g, rendimiento del 63 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,48 (dd, J = 1,7, 8,8 Hz, 1H); 6,79-6,82 (m, 3H); 3,82 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 290,7 [M+41] para C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub>BrF; t<sub>R</sub> = 0,86 min.

*V.ii. (E)-4-bromo-2-((dimetilamino)metileno)amino-3-fluorobenzoato de metilo:*

Comenzando a partir del intermedio V.i (1,17 g; 4,72 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.i, se obtuvo el compuesto del título como un aceite color púrpura (1,38 g; rendimiento del 96 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,34 (dd, J = 1,4, 8,5 Hz, 1H); 7,24 (dd, J = 6,2, 8,5 Hz, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,00 (s, 3H); 2,92 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 304,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>BrF; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

*V.iii. (R)-4-(7-bromo-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de terc-butilo:*

Comenzando a partir del intermedio V.ii (1,38 g, 4,55 mmol) y el compuesto de preparación G (1,26 g; 5,03 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.ii, se obtuvo el compuesto, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido de color beis (1,69 g; rendimiento del 78 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,52 (s, 1H); 7,90 (dd, J = 1,2, 8,7 Hz, 1H); 7,82 (dd, J = 6,1, 8,7 Hz, 1H); 3,98-4,14 (m, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,47-2,60 (m superpuesto, 1H); 2,18-2,29 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 478,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>BrFS; t<sub>R</sub> = 0,88 min.

*V.iv. clorhidrato del ácido (R)-4-(7-bromo-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico:*

Comenzando a partir del intermedio V.iii (1,69 g; 3,53 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.iii, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,59 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,50 (s, 1H); 7,88 (dd, J = 1,1, 8,7 Hz, 1H); 7,81 (dd, J = 6,0, 8,7 Hz, 1H); 4,02-4,20 (m, 2H); 3,14 (s, 3H); 2,46-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,19-2,29 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 422,8 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>BrFS; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

*V.v. (R)-4-(7-bromo-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Comenzando a partir del intermedio V.iv (1,59 g; 3,47 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.iv, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,53 g; rendimiento del 85 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,41 (s, 1H); 8,45 (s, 0,5H); 8,43 (s, 0,5H); 7,89 (dd, J = 0,8, 8,7 Hz, 1H); 7,79-7,85 (m, 1H); 4,91-4,93 (m, 0,5H); 4,86-4,89 (m, 0,5H); 3,85-4,19 (m, 3H); 3,45-3,56 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,46-2,67 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,26 (m, 1H); 1,59-1,70 (m superpuesto, 3H); 1,62 (s, 1,5H); 1,61 (s, 1,5H); 1,48-1,57 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 521,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>BrFS; t<sub>R</sub> = 0,77 min.

V.vi. (R)-4-(8-fluoro-4-oxo-7-((trimetilsilil)etnil)quinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando a partir del intermedio V.v (1,532 g; 2,94 mmol) y TMS-acetileno (0,47 ml, 3,3 mmol) y procediendo en analogía con la preparación E, paso E.i, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como un sólido de color beis (1,44 g; rendimiento del 91 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: (mezcla de diastereoisómeros) 11,42 (s, 0,5H); 11,41 (s, 0,5H); 8,43 (s, 0,5H); 8,41 (s, 0,5H); 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,57-7,62 (m, 1H); 4,89-4,94 (m, 1H); 3,98-4,17 (m, 2H); 3,85-3,96 (m, 1H); 3,46-3,54 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,45-2,67 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,26 (m, 1H); 1,59-1,70 (m superpuesto, 3H); 1,62 (s, 1,5H); 1,61 (s, 1,5H); 1,49-1,57 (m, 3H); 0,28 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 538,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FSSi; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

V.vii. (R)-4-(7-etnil-8-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando a partir del intermedio V.vi (1,44 g; 2,68 mmol) y procediendo en analogía con la preparación E, paso E.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un sólido de color amarillo (0,761 g; rendimiento del 61 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (mezcla de diastereoisómeros): 11,42 (s, 0,5H); 11,41 (s, 0,5H); 8,44 (s, 0,5H); 8,42 (s, 0,5H); 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,59-7,65 (m, 1H); 4,91-4,93 (m, 0,5H); 4,87-4,90 (m, 0,5H); 4,85 (s, 1H); 3,98-4,17 (m, 2H); 3,87-3,97 (m, 1H); 3,46-3,54 (m, 1H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,44-2,67 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,26 (m, 1H); 1,59-1,70 (m superpuesto, 3H); 1,62 (s, 1,5H); 1,61 (s, 1,5H); 1,48-1,58 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 465,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

#### Preparación W: dimetilglicinato de (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metilo:

A una solución de (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol (0,46 g; 1,68 mmol; comercial) en DCM (19 ml) se añadieron N,N-dimetilglicina (0,18 g, 1,69 mmol), EDC.HCl (0,44 g; 2,3 mmol) y DMAP (0,27 g; 2,19 mmol). La reacción se agitó a ta durante 31 h. Una solución de NaHCO<sub>3</sub> ac. al 5 % (5 ml) se añadió a la mezcla de reacción y las dos fases se separaron. La capa ac. se extrajo dos veces con DCM (3 x 20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,48 g; rendimiento del 79 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,61-7,65 (m, 2H); 7,08-7,12 (m, 2H); 4,17 (s, 2H); 3,10 (s, 2H); 2,17 (s, 6H); 0,95-0,98 (m, 2H); 0,86-0,90 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 361,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

#### Preparación X: acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetnil)-1-metilciclopropil)metilo:

X.i. acetato de (R,E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilalilo:

A una solución de (R,E)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-metilprop-2-en-1-ol (1,4 g; 8,1 mmol; preparado como se describe en Smith y col., *Tetrahedron* (2009), 65(33), 6470-6488) en THF (48 ml) se le añadió TEA (2,8 ml, 20,1 mmol). Se añadió por goteo cloruro de acetilo (1,2 ml; 8,2 mmol) durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se vertió dentro de agua (80 ml) y la capa ac. se extrajo tres veces con EA (3 x 50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se extrajo a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (PE-EA) para proporcionar el producto como un aceite incoloro (1,64 g; rendimiento del 94 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,48-5,51 (m, 1H); 4,79-4,84 (m, 1H); 4,44-4,52 (m, 2H); 4,07-4,11 (m, 1H); 3,55 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,75 (d, J = 1,3 Hz, 3H); 1,43 (s, 3H); 1,40 (s, 3H).

X.ii. acetato de ((1S,2S)-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-1-metilciclopropil)metilo:

A una solución del intermedio X.i (1,64 g; 7,65 mmol) en tolueno (102 ml), en un reactor equipado con un agitador mecánico, enfriada hasta -25 °C, se le añadió por goteo ZnEt<sub>2</sub> (15 % en tolueno; 34,5 ml, 38,3 mmol) durante 20 min, manteniendo la TI por debajo de -20 °C. Después de la adición, diyodometano (6,5 ml; 76,9 mmol) se añadió por goteo durante 10 min, manteniendo la TI por debajo de -20 °C con una agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h. Después la mezcla de reacción se dejó lentamente entibiar hasta ta y se agitó durante la noche a esta temperatura. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl sat. ac. (33 ml) y se extrajo cuatro veces con Et<sub>2</sub>O (4 x 30 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> sat. ac. (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), después se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (PE-EA) para proporcionar un aceite de color amarillo (1,4 g; rendimiento del 80 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,09 (dd, J = 5,9, 7,9 Hz, 1H); 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,74 (d, J = 5,9, 7,9 Hz, 1H); 3,70-3,76 (m superpuesto, 1H); 3,61-3,66 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,45 (s, 3H); 1,36 (s, 3H); 1,13 (s, 3H); 0,85-0,95 (m, 2H); 0,56 (t, J = 5,0 Hz, 1H).

*X.iii. acetato de ((1S,2S)-2-((R)-1,2-dihidroxietil)-1-metilciclopropil)metilo:*

Una mezcla de intermedio X.ii (1,4 g; 6,1 mmol) en AcOH 80 % (14 ml) se agitó a ta durante 23 h. La mezcla se añadió a NaHCO<sub>3</sub> (100 ml; pH 6–7) y la capa ac. se extrajo tres veces con DCM (3 x 60 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El residuo se co-evaporó con ciclohexano. El producto en bruto se purificó mediante CC (DCM–MeOH) para proporcionar un aceite incoloro (1 g; rendimiento del 87 %).

5 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,74 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,68 (dd, J = 3,4, 11,2 Hz, 1H); 3,57 (dd, J = 7,4, 11,2 Hz, 1H); 3,33–3,39 (m, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,16 (s, 3H); 0,89 (td, J = 5,7, 9,0 Hz, 1H); 0,80 (dd, J = 4,9, 8,8 Hz, 1H); 0,48 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

10 *X.iv. acetato de ((1S,2S)-2-formil-1-metilciclopropil)metilo:*

Se disolvió el intermedio X.iii (1 g; 5,3 mmol) en una mezcla de THF (16,5 ml), agua (3,4 ml) y NaHCO<sub>3</sub> sat. ac. (1,6 ml). La solución se enfrió en un baño enfriado con hielo y se añadió NaIO<sub>4</sub> (1,48 g; 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró. El sólido se lavó con Et<sub>2</sub>O y las fases se separaron. La capa ac. se extrajo tres veces con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se extrajo a presión reducida para dar el producto como un aceite incoloro (0,81 g; rendimiento del 98 %).

15 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,47 (d, J = 4,7 Hz, 1H); 4,00 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 3,85 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 2,09 (s, 3H); 1,92–1,97 (m, 1H); 1,39 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,21 (dd, J = 5,0, 8,3 Hz, 1H).

*X.v. acetato de ((1S,2R)-2-(2,2-dibromovinil)-1-metilciclopropil)metilo:*

20 Comenzando a partir del intermedio X.iv (0,81 g; 5,2 mmol) y procediendo en analogía con la preparación I, paso I.i, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (PE–TBME), como un aceite incoloro (1,31 g; rendimiento del 81 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 3,90 (s, 2H); 2,08 (s, 3H); 1,63 (td, J = 5,6, 8,7 Hz, 1H); 1,18 (s, 3H); 1,07 (dd, J = 5,1, 8,9 Hz, 1H); 0,59 (t, J = 5,3 Hz, 1H).

25 EM (IEN, m/z): no se detectó masa para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>; t<sub>R</sub> = 0,91 min.

*X.vi. acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetnil)-1-metilciclopropil)metilo:*

Comenzando a partir del intermedio X.v (1,3 g; 4,2 mmol) y procediendo en analogía con la preparación I, paso I.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (PE–TBME), como un aceite incoloro (0,6 g; rendimiento del 62 %).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,89 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 3,80 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 2,07 (s, 3H); 1,39 (dd, J = 5,5, 8,9 Hz, 1H); 1,27 (s, 3H); 0,94 (dd, J = 4,8, 8,9 Hz, 1H); 0,65 (t, J = 5,1 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): no se detectó masa para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>Br; t<sub>R</sub> = 0,86 min.

**Preparación Y: (1-(yodoetnil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:**

35 Comenzando a partir de (1-etnilciclopropil)carbamato de *terc*-butilo (0,885 g; 4,88 mmol; comercial) y procediendo en analogía con la preparación Q, se obtuvo el compuesto del título como un sólido en bruto de color amarillo claro (1,36 g; rendimiento del 91 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,00 (s a., 1H); 1,49 (s, 9H); 1,23 (s, 2H); 1,11 (s, 2H).

**Preparación Z: (S)-4-((1R,2R)-2-(bromoetnil)ciclopropil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano:**

40 Comenzando a partir de (1R,2R)-2-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)ciclopropano-1-carbaldehído (1 g; 5,88 mmol; preparado como se describe en Mohapatra y col., *Tetrahedron Lett.* (2012), 53(49), 6718–6720) y procediendo sucesivamente en analogía con la preparación I, paso I.i (rendimiento del 79 %) y preparación N, paso N.v (rendimiento del 92 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (PE–TBME), como un aceite incoloro (1,05 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,08–4,13 (m, 1H); 3,72–3,77 (m, 1H); 3,63–3,68 (m, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,20–1,35 (m superpuesto, 2H); 1,32 (s, 3H); 0,83–1,00 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): no se detectó masa para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Br; t<sub>R</sub> = 0,83 min.

**Preparación AA: (2-((3-(yodoetnil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato *terc*-butilo:***AA.i. 3-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)acetamido)ciclopentano-1-carboxilato de metilo:*

50 Comenzando a partir de clorhidrato de carboxilato de 3-aminociclopentano de metilo (0,87 g; 4,58 mmol; comercial) y Boc-Gly-OH (0,845 g; 4,82 mmol; comercial) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.iv, se obtuvo el compuesto del título, sin ninguna purificación, como un aceite incoloro (1,41 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,78 (d, J = 7,3 Hz, 1H); 6,86 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 3,60 (s, 3H); 3,47 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 2,76–2,85 (m, 1H); 2,08–2,16 (m, 1H); 1,77–1,87 (m, 3H); 1,54–1,62 (m, 1H); 1,41–1,48 (m, 1H); 1,33–1,39 (m superpuesto, 1H); 1,37 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 301,05 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**AA.ii. (2-((3-(hidroximetil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

A una solución del intermedio AA.i (1,38 g; 4,58 mmol) en THF (9 ml) se le añadió DIBAH (1 M en tolueno; 19 ml) a 0 °C durante 90 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a ta. La mezcla de reacción se desactivó con la lenta adición de agua (11 ml). Después de 2 h de agitación, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color blanco (0,604 g; rendimiento del 48 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 7,68 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 6,82 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 4,50 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 3,91-4,06 (m, 1H); 3,46 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,28-3,32 (m, 2H); 1,90-2,02 (m, 2H); 1,72-1,81 (m, 1H); 1,56-1,64 (m, 1H); 1,31-1,44 (m superpuesto, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,01-1,11 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 273,07 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**AA.iii. (2-((3-formilciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

Comenzando a partir del intermedio AA.ii (0,604 g; 2,22 mmol) y procediendo en analogía con la preparación N, paso N.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un aceite de color amarillo (0,483 g; rendimiento del 81 %).

EM (IEN, m/z): 271,09 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

**AA.iv. (2-((3-etinilciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

Una suspensión de intermedio AA.iii (0,483 g, 1,79 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,500 g; 3,62 mmol) en MeOH (16 ml) se trató por goteo con (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (0,382 g; 1,99 mmol; comercial). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (15 ml) y agua (10 ml). La capa ac. se extrajo una vez con DCM (15 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el producto deseado como un aceite de color amarillo (0,416 g; rendimiento del 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,32 (s a., 0,5H); 6,03 (s a., 0,5H); 5,06 (s a., 1H); 4,30-4,45 (m, 1H); 3,71-3,77 (m, 2H); 2,74-2,86 (m, 1H); 2,17-2,30 (m, 1H); 2,01-2,14 (m, 1,5H); 1,91-2,00 (m, 0,5H); 1,78-1,90 (m, 1H); 1,55-1,76 (m, 2H); 1,38-1,48 (m superpuesto, 1H); 1,46 (s, 4,5H); 1,46 (s, 4,5H).

EM (IEN, m/z): 267,10 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

**AA.v. (2-((3-(yodoetil)ciclopentil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo:**

A una solución del intermedio AA.iv (0,416 g; 1,56 mmol) en MeOH (13 ml) y KOH ac. (1 M; 12 ml) se le añadió yodo (0,524 g; 2,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,75 h. Se añadieron agua (30 ml) y DCM (50 ml). Las fases se separaron y la capa ac. se extrajo con DCM-MeOH (9-1; 30 ml), después EA (30 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como una espuma de color amarillo (0,552 g; mezcla *cis-trans*; rendimiento del 90 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,13-6,20 (m, 0,5H); 6,01-6,08 (m, 0,5H); 5,08 (s a., 1H); 4,26-4,41 (m, 1H); 3,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H); 3,72 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 2,88-3,00 (m, 1H); 2,26-2,33 (m, 0,5H); 2,16-2,24 (m, 0,5H); 1,99-2,12 (m, 0,5H); 1,90-1,98 (m, 0,5H); 1,67-1,88 (m, 2H); 1,54-1,66 (m superpuesto, 1H); 1,36-1,49 (m superpuesto, 1H); 1,47 (s, 4,5H); 1,45 (s, 4,5H).

EM (IEN, m/z): 392,88 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>I; t<sub>R</sub> = 0,80 min.

**Preparación AB: (((1R,2R)-2-(yodoetil)ciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo:**

**AB.i. (((1R,2R)-2-etinilciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo:**

Comenzando a partir de (((1R,2R)-2-formilciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo (0,560 g, 2,81 mmol; comercial) y procediendo en analogía con la preparación AA, paso AA.iv, se obtuvo el compuesto del título, sin purificación, como un aceite de color amarillo (0,563 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,64 (s a., 1H); 3,08-3,16 (m, 1H); 2,94-3,00 (m, 1H); 1,80 (d, J = 2,1 Hz, 1H); 1,45 (s, 9H); 1,30-1,37 (m, 1H); 1,12-1,18 (m, 1H); 0,89-0,94 (m, 1H); 0,70-0,75 (m, 1H).

**AB.ii. (((1R,2R)-2-(yodoetil)ciclopropil)metil)carbamato de terc-butilo:**

Comenzando a partir del intermedio AB.i (0,523 g; 2,68 mmol) y procediendo en analogía con la preparación AA, paso AA.v, se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,746 g; rendimiento del 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,64 (s a., 1H); 3,08-3,17 (m, 1H); 2,90-2,97 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,30-1,38 (m, 1H); 1,24-1,30 (m, 1H); 0,90-0,95 (m, 1H); 0,68-0,74 (m, 1H).

**Preparación AC: (((1R\*,2R\*)-2-(bromoetil)-2-fluorociclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:**

AC.i. ((1R\*,2R\*)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metanol:

A una solución de (1R\*,2R\*)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxilato de etilo (0,5 g; 1,25 mmol; preparado como se describe en Sakagami y col., *Bioorg. Med. Chem.* (2008), **16**(8), 4359–4366) en THF (9 ml), enfriada hasta  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se le añadió por goteo  $\text{LiBH}_4$  (2 M en THF; 2,2 ml; 4,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara  $ta$  y se agitó a  $ta$  durante 24 h. Se añadió cuidadosamente MeOH (2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se concentró hasta su sequedad y se dividió entre agua (10 ml) y DCM (15 ml). La capa ac. se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se filtraron. Después de concentración del filtrado hasta su sequedad, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,429 g; rendimiento del 96 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,66–7,72 (m, 4H); 7,36–7,45 (m, 6H); 3,89 (ddd,  $J = 1,6, 6,0, 11,0$  Hz, 1H); 3,80–3,83 (m, 1H); 3,70–3,78 (m, 2H); 1,74 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1H); 1,24–1,33 (m, 1H); 1,05 (s, 9H); 0,79–0,88 (m, 2H).  
EM (IEN, m/z): 358,95  $[\text{M}+\text{H}^+]$  para  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{FSi}$ ;  $t_{\text{R}} = 1,01$  min.

AC.ii. (((1R\*,2R\*)-2-(bromoetil)-2-fluorociclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

Comenzando a partir del intermedio AC.i (2,04 g; 5,7 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con la preparación N, pasos N.iii (rendimiento del 83 %), N.iv (rendimiento del 17 %) y N.v (rendimiento del 99 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color pardo (0,351 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,66–7,70 (m 4H); 7,36–7,45 (m, 6H); 3,84 (ddd,  $J = 1,6, 5,8, 11,3$  Hz, 1H); 3,71 (ddd,  $J = 1,1, 8,0, 11,3$  Hz, 1H); 1,56–1,64 (m, 1H); 1,14–1,20 (m, 1H); 1,06 (s, 9H); 0,98–1,04 (m, 1H).

**Preparación AD: di-terc-butilfosfato de (1-(bromoetil)ciclopropil)metilo:**

AD.i. ((1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)fosfato de di-terc-butilo:

A una solución de (1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metanol (13,1 g, 38,5 mmol, preparada como se describe en WO 2010/135536) en THF (140 ml) a  $ta$  se le añadieron tetrazol (0,45 M en MeCN; 170 ml) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (17,2 ml; 51,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante la noche.  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 35 % (330 ml) y se añadió lentamente a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 75 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Después de agitar 1 h a  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadió agua (400 ml). La capa ac. se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas org. combinadas se recolectaron, se lavaron con  $\text{NaHSO}_3$  ac. al 10 % (5 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , filtraron y se concentraron hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar un aceite incoloro (7,16 g; rendimiento del 35 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,62–7,68 (m, 4H); 7,35–7,45 (m, 6H); 3,97 (d,  $J = 5,5$  Hz, 2H); 3,60 (s, 2H); 1,46 (s, 18H); 1,05 (s, 9H); 0,50–0,53 (m, 2H); 0,40–0,44 (m, 2H).  
EM (IEN, m/z): 533,10  $[\text{M}+\text{H}^+]$  para  $\text{C}_{29}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{PSi}$ ;  $t_{\text{R}} = 1,15$  min.

AD.ii. ((1-(hidroximetil)ciclopropil)metil)fosfato de di-terc-butilo:

A una solución del intermedio AD.i (7,16 g; 13,4 mmol) en THF (32 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 27 ml). La reacción procedió a  $ta$  durante 3,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo (15,62 g) se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,72 g; rendimiento del 94 %).

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,92 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H); 3,52 (s, 2H); 1,49 (s, 18H); 0,53–0,55 (m, 4H).  
EM (IEN, m/z): 295,03  $[\text{M}+\text{H}^+]$  para  $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{P}$ ;  $t_{\text{R}} = 0,72$  min.

AD.iii. ((1-formilciclopropil)metil)fosfato de di-terc-butilo:

Comenzando a partir del intermedio AD.ii (3,69 g, 12,5 mmol) y procediendo en analogía con la preparación N, paso N.iii (rendimiento del 85 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (3,12 g).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,08 (s, 1H); 4,20 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H); 1,48 (s, 18H); 1,20–1,30 (m, 4H).  
EM (IEN, m/z): 293,00  $[\text{M}+\text{H}^+]$  para  $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{P}$ ;  $t_{\text{R}} = 0,77$  min.

AD.iv. ((1-etinilciclopropil)metil)fosfato de di-terc-butilo:

Una suspensión de intermedio AD.iii (1 g; 3,44 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,947 g; 6,85 mmol) en MeOH (30 ml) se trató por goteo con dimetil(1-diazo-2-oxo-propil)fosfato (0,992 g, 5,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $ta$  durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM (30 ml) y agua (30 ml). La capa ac. se extrajo con EA (20 ml). La capa org. combinada se seccó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró se y concentró hasta su sequedad para proporcionar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (0,93 g; rendimiento del 94 %).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,87 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H); 1,90 (s, 1H); 1,49 (s, 18H); 0,98–1,01 (m, 2H); 0,88–0,91 (m, 2H).  
EM (IEN, m/z): 289,01  $[\text{M}+\text{H}^+]$  para  $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{P}$ ;  $t_{\text{R}} = 0,85$  min.

AD.v. di-terc-butilfosfato de (1-(bromoetil)ciclopropil)metilo:

A una solución del intermedio AD.iv (0,93 g, 3,22 mmol) y NBS (0,691 g, 3,88 mmol) en acetona (13 ml) se le añadió  $\text{AgNO}_3$  (0,0586 g, 0,345 mmol). La mezcla se agitó a  $ta$  durante 2,25 h. La mezcla de reacción se filtró a través de

Celite y el filtrado se concentró hasta su sequedad. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (1,07 g, rendimiento del 91 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 1,49 (s, 18H); 0,98–1,01 (m, 2H); 0,86–0,88 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 368,80 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub>BrP; t<sub>R</sub> = 0,92 min.

#### 5 Preparación AE: acetato de ((1R\*,2R\*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metilo:

*AE.i. acetato de ((1R\*,2R\*)-2-((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metilo:*

Comenzando a partir del intermedio AC.i (2,12 g; 5,91 mmol) y procediendo en analogía con la preparación X, paso X.i, el producto en bruto se obtuvo como un aceite de color amarillo (2,3 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,66–7,71 (m, 4H); 7,36–7,45 (m, 6H); 4,27–4,35 (m, 2H); 3,90 (ddd, J = 1,6, 5,8, 11,0 Hz, 1H); 3,69 (ddd, J = 1,2, 8,3, 11,0 Hz, 1H); 2,11 (s, 3H); 1,31–1,40 (m, 1H); 1,06 (s, 9H); 0,80–0,94 (m, 2H).

ES1 (IEN, m/z): 400,98 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>; t<sub>R</sub> = 1,09 min.

*AE.ii. acetato de ((1R,2R)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo:*

15 A una solución del intermedio AE.i (2,16 g; 5,39 mmol) en THF (10 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 7 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el alcohol del título como un aceite de color amarillo (0,726 g; rendimiento del 83 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,27–4,41 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 2,13 (s, 3H); 1,51 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 0,98–1,06 (m, 2H)

*AE.iii. acetato de ((1R,2R)-2-(bromoetil)-1-fluorociclopropil)metilo:*

20 Comenzando a partir del intermedio AE.ii (0,725 g; 4,46 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con la preparación N, paso N.iii (rendimiento del 100 %), paso N.iv (rendimiento del 52 %) y paso N.v (rendimiento del 57 %), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,351 g).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6,21 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H); 4,32–4,38 (m, 2H); 2,14 (s, 3H); 1,90–1,98 (m, 1H); 1,22–1,35 (m, 2H).

#### 25 Preparación AF: ((1-(bromoetil)ciclobutil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

Comenzando a partir de ciclobutano-1,1-diildimetanol (3,03 g; 24,8 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en analogía con la preparación N, pasos N.ii (rendimiento del 98 %), N.iii (rendimiento del 86 %), N.iv (rendimiento del 93 %) y N.v (cuant.), se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro (4,79 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,70–7,74 (m 4H); 7,40–7,48 (m, 6H); 3,67 (s, 2H); 2,18–2,29 (m, 4H); 2,00–2,08 (m, 1H); 1,86–1,95 (m, 1H); 1,11 (s, 9H).

#### Preparación AG: 3-(3-yodoprop-2-in-1-il)oxetan-3-ol:

Un matraz cargado con ZnBr<sub>2</sub> (1,08 g, 4,80 mmol) y torneaduras de Mg (5,85 g) se calentó con agitación al vacío a 150 °C durante 2 h y después se enfrió hasta ta. Se añadieron Et<sub>2</sub>O (90 ml) y unas pocas gotas de 1,2-

35 dibromoetano. Después, se añadió por goteo bromuro de propargilo (9 ml; 118,78 mmol) en Et<sub>2</sub>O (70 ml). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. En un matraz separado se introdujeron 3-oxetanona (3,15 g; 43,71 mmol) y THF (420 ml). La solución de reactivo de Grignard (127 ml; 65,56 mmol), se introdujo con cánula en un embudo de adición graduado, se añadió por goteo. La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 h y se diluyó con NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. y Hex (100 ml). Las dos capas se separaron y la capa ac. se extrajo con Hex (100 ml). Las

capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Comenzando a

40 partir del intermedio en bruto así obtenido (4,33 g; 38,63 mmol) y procediendo en analogía con la preparación K, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3,01 g; rendimiento del 33 %).

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H); 4,66 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 2,98 (s, 2H); 2,55 (s, 1H).

#### Ejemplos de referencia:

#### 45 Ejemplo de referencia 1: formiato de (RS)-4-(7-(2-fluoro-4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

*RE1.i. (RS)-4-(7-(2-fluoro-4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

50 Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,249 g; 0,50 mmol) y el compuesto de preparación C (0,230 g; 0,63 mmol) y procediendo en analogía con el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM-MeOH, después DCM-MeOH+NH<sub>4</sub>OH al 1 %), como una espuma de color blanquecina (0,235 g; rendimiento del 72 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,42 (s, 1H); 8,38 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,21 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,68–7,73 (m, 1H); 7,55–7,64 (m, 1H); 6,91–7,05 (m, 2H); 4,93–4,97 (m, 0,5H); 4,89–4,92 (m, 0,5H); 3,84–4,22 (m, 5H); 3,46–3,62 (m, 5H); 3,09 (s, 1,5H); 3,07 (s, 1,5H); 2,18–2,69 (m superpuesto, 8H); 1,84–1,97 (m, 2H); 1,47–1,72 (m

superpuesto, 6H); 1,63 (s, 1,5H); 1,62 (s, 1,5H).  
EM (IEN, m/z): 661,3 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

**RE1.ii. formiato de (RS)-4-(7-(2-fluoro-4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

- 5 Comenzando a partir del intermedio RE1.i (0,235 g; 0,36 mmol) y usando procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido blancuzco (0,136 g; rendimiento del 61 %).  
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,60-7,74 (m, 2H); 6,93-7,07 (m, 2H); 4,09-4,21 (m, 3H); 3,83-4,04 (m, 3H); 3,59-3,80 (m, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,40-2,65 (m superpuesto, 5H); 2,08-2,29 (m, 5H); 1,61 (s, 3H).  
10 EM (IEN, m/z): 577,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,49 min.

**Ejemplo de referencia 2: formiato de (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida:**

- 15 Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,158 g, 0,315 mmol) y ácido (4-(3-morfolinpropoxi)fenil)borónico (0,096 g; 0,362 mmol; comercial) y procediendo en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 84 %) y procedimiento B (rendimiento del 64 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como una espuma de color blanco (0,100 g).  
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s a., 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,37 (s, 1H); 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,77-7,92 (m superpuesto, 2H); 7,81 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,10 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 4,09-4,21 (m, 3H); 3,70-3,97 (m, 5H); 3,15-3,49 (m superpuesto, 4H); 3,10 (s, 3H); 2,47-2,65 (m superpuesto, 3H); 2,11-2,29 (m, 3H); 1,61 (s, 3H).  
20 EM (IEN, m/z): 559,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo de referencia 3: formiato de (RS)-4-(7-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

- 25 Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,123 g; 0,245 mmol) y 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenoxi)etil)morfolina (0,137 g; 0,292 mmol; comercial) y procediendo en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 49 %) y procedimiento B (rendimiento del 50 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como una espuma de color blanco (0,0364 g).  
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,39 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,62-7,75 (m, 2H); 6,99-7,17 (m, 2H); 4,37-4,51 (m, 2H); 4,10-4,22 (m, 1H); 3,84-4,06 (m, 3H); 3,42-3,80 (m, 4H); 3,10 (s, 3H); 2,41-2,66 (m superpuesto, 5H); 2,16-2,30 (m, 1H); 1,62 (s, 3H).  
30 EM (IEN, m/z): 563,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,54 min.

**Ejemplo de referencia 4: (RS)-4-(7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

- 35 **RE4.i. (RS)-4-(7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**  
Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,114 g; 0,226 mmol) y ácido 2-fluoro-3-metoxifenilborónico (0,045 g; 0,270 mmol; comercial) y procediendo en analogía con el procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept-EA), como una goma incolora (0,079 g; rendimiento del 64 %).  
RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (mezcla de diastereoisómeros): 11,41 (s a., 1H); 8,39 (s, 0,5H); 8,37 (s, 0,5H); 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,68-7,74 (m, 1H); 7,23-7,32 (m, 2H); 7,12-7,21 (m, 1H); 4,93-4,96 (m, 0,5H); 4,88-4,92 (m, 0,5H); 3,90 (s, 3H); 3,83-4,23 (m superpuesto, 3H); 3,46-3,56 (m, 1H); 3,09 (s, 1,5H); 3,07 (s, 1,5H); 2,44-2,68 (m superpuesto, 1H); 2,17-2,32 (m, 1H); 1,63 (s, 1,5H); 1,62 (s, 1,5H); 1,60-1,73 (m superpuesto, 3H); 1,48-1,58 (m, 3H).  
40 EM (IEN, m/z): 548,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,83 min.

- 45 **RE4.ii. (RS)-4-(7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

- Comenzando a partir del intermedio RE4.i (0,079 g; 0,14 mmol) y usando procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título, después de filtración y secado a un peso constante, como un sólido de color blanco (0,046 g; rendimiento del 68 %).  
50 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 9,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,79-7,82 (m, 1H); 7,69-7,74 (m, 1H); 7,25-7,30 (m, 2H); 7,13-7,21 (m, 1H); 4,10-4,22 (m, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,84-3,96 (m superpuesto, 1H); 3,10 (s, 3H); 2,48-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,16-2,29 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 464,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,71 min.



**Ejemplo de referencia 5: (RS)-4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,101 g; 0,202 mmol) y ácido 3-fluoro-4-metoxifenilborónico (0,045 g; 0,264 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 73 %) y procedimiento D (rendimiento del 87 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color blanco (0,059 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 8,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H); 7,76 (dd, J = 2,2, 12,9 Hz, 1H); 7,64-7,70 (m, 1H); 7,26-7,35 (m, 1H); 4,09-4,20 (m, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,83-3,95 (m superpuesto, 1H); 3,10 (s, 3H); 2,36-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,30 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 464,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

**Ejemplo de referencia 6: (RS)-4-(7-(4-(dimetilamino)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,0816 g; 0,162 mmol) y ácido 4-(N,N-dimetilamina)fenilborónico (0,036 g; 0,214 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 74 %) y procedimiento D (rendimiento del 73 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color amarillo (0,040 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,78-7,83 (m, 2H); 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 2H); 4,07-4,20 (m, 1H); 3,80-3,94 (m, 1H); 3,10 (s, 3H); 2,98 (s, 6H); 2,43-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,29 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 459,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,58 min.

**Ejemplo de referencia 7: (RS)-N-hidroxi-4-(7-(4-(hidroximetil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,094 g; 0,187 mmol) y ácido 4-(hidroximetil)fenilborónico (0,031 g; 0,200 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 73 %) y procedimiento D (rendimiento del 66 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color blanco (0,039 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 9,22 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 1,6, 8,3 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 5,26 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,57 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,09-4,22 (m, 1H); 3,83-3,96 (m, 1H); 3,10 (s, 3H); 2,46-2,66 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,30 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 446,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

**Ejemplo de referencia 8: formiato de (RS)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(morfolinometil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,079 g; 0,157 mmol) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bcencil)morfolina (0,066 g; 0,218 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 94 %) y procedimiento B (rendimiento del 58 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1) y trituración en Et<sub>2</sub>O, como un sólido de color blanco (0,045 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,40 (s, 1H); 8,25 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,89-8,02 (m, 4H); 7,60-7,68 (m, 2H); 4,35-4,52 (m, 2H); 4,10-4,23 (m, 1H); 3,83-4,05 (m, 3H); 3,55-3,74 (m, 2H); 3,04-3,47 (m superpuesto, 4H); 3,10 (s, 3H); 2,41-2,66 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,30 (m, 1H); 1,62 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 515,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Ejemplo de referencia 9: (RS)-4-(6-fluoro-4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación D (0,071 g; 0,136 mmol) y ácido fenilborónico (0,022 g; 0,169 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento A (rendimiento del 77 %) y procedimiento D (rendimiento del 50 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color blanco (0,023 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,94 (d, J = 10,4 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 7,1 Hz, 1H); 7,63-7,71 (m, 2H); 7,48-7,59 (m, 3H); 4,07-4,22 (m, 1H); 3,84-3,98 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 2,43-2,66 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,29 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 433,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

**Ejemplo de referencia 10: (RS)-N-hidroxi-4-(7-((4-(hidroximetil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,217 g; 0,43 mmol) y alcohol 4-etnilbencílico (0,113 g; 0,85 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento E (rendimiento del 38 %) y

procedimiento D (rendimiento del 40 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color blanco (0,031 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,41 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,30 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,07–4,19 (m, 1H); 3,82–3,94 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 2,43–2,66 (m superpuesto, 1H); 2,14–2,29 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 470,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

**Ejemplo de referencia 11: (RS)–N–hidroxi–4–(7–((4–(3–hidroxioxetan–3–il)fenil)etil)–4–oxoquinazolin–3(4H)–il)–2–metil–2–(metilsulfonil)butanamida:**

10 Comenzando a partir del compuesto de preparación E (0,100 g; 0,223 mmol) y el compuesto de preparación F (0,068 g; 0,246 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 70 %) y procedimiento D (rendimiento del 27 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color amarillo (0,022 g).

15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,39 (s, 1H); 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,64–7,74 (m, 5H); 6,48 (s, 1H); 4,80 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,69 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 4,07–4,20 (m, 1H); 3,83–3,96 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 2,43–2,66 (m superpuesto, 1H); 2,14–2,29 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 512,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

**Ejemplo de referencia 12: formiato de (RS)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonil)–4–(7–((4–(morfolinometil)fenil)etil)–4–oxoquinazolin–3(4H)–il)butanamida:**

20 Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,181 g; 0,359 mmol) y 4–(4–etilbencil)morfolina (0,050 g; 0,377 mmol; preparado como se describe en Oddo y Holl, *Carbohydrate Research* 2012(359), 59–64) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento E (rendimiento del 11 %) y procedimiento D (rendimiento del 61 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color pardo (0,014 g).

25 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,56–7,71 (m, 3H); 7,38–7,51 (m, 2H); 4,06–4,23 (m, 1H); 3,80–3,99 (m, 1H); 3,45–3,70 (m, 6H); 3,09 (s, 3H); 2,11–2,66 (m superpuesto, 6H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 539,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplos de compuestos de acuerdo con la invención:**

30 **Ejemplo 1: (R)–4–(7–(2–fluoro–4–metoxifenil)–4–oxoquinazolin–3(4H)–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonil)butanamida:**

1.i. (RS)–4–(7–(2–fluoro–4–metoxifenil)–4–oxoquinazolin–3(4H)–il)–2–metil–2–(metilsulfonil)–N–((tetrahidro–2H–piran–2–il)oxi)butanamida:

35 Comenzando a partir del compuesto de preparación B (0,186 g; 0,37 mmol) y ácido 2–fluoro–4–metoxifenilborónico (0,066 g; 0,38 mmol) y usando procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (Hept–EA), como una goma de color amarillento (0,144 g, rendimiento 71 %).

40 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: (mezcla de diastereoisómeros) 11,42 (s a., 1H); 8,38 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,67–7,73 (m, 1H); 7,51–7,66 (m, 1H); 6,91–7,05 (m, 2H); 4,93–4,96 (m, 0,5H); 4,88–4,92 (m, 0,5H); 3,88–4,23 (m, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,44–3,57 (m, 1H); 3,09 (s, 1,5H); 3,07 (s, 1,5H); 2,41–2,76 (m superpuesto, 1H); 2,17–2,31 (m, 1H); 1,63 (s, 1,5H); 1,62 (s, 1,5H); 1,59–1,71 (m superpuesto, 3H); 1,48–1,58 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 548,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,86 min.

1.ii. (R)–4–(7–(2–fluoro–4–metoxifenil)–4–oxoquinazolin–3(4H)–il)–N–hidroxi–2–metil–2–(metilsulfonil)butanamida:

45 Comenzando a partir del intermedio 1.i (0,144 g; 0,262 mmol) y procediendo en analogía con el procedimiento D, la mezcla racémica se obtuvo, después de precipitación en agua, como un sólido de color blanco (0,082 g). Los productos se separaron mediante el Procedimiento A de HPLC quiral semi–preparativa (Hept–MeOH–EtOH–TFA 20–40–40–0,8; velocidad de flujo: 24 ml/min, Detección UV a 265 nm), los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 1,2 ml/min) fueron 13,6 y 19,7 min. El enantiómero del título se identificó como el enantiómero de primera elución y se obtuvo como un sólido de color naranja rosáceo (0,030 g).

50 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 11,00 (s, 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,79 (s, 1H); 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,57–7,66 (m, 1H); 6,91–7,05 (m, 2H); 4,08–4,22 (m, 1H); 3,84 (s, 3H); 3,75–3,99 (m superpuesto, 1H); 3,10 (s, 3H); 2,38–2,67 (m superpuesto, 1H); 2,15–2,30 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 464,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

**Ejemplo 2: (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)butanamida:***2.i. ácido 3-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico:*

A una mezcla de ácido 2-amino-4-bromobenzoico (0,992 g; 4,46 mmol), ácido fenilborónico (0,832 g; 6,69 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,052 g; 0,045 mmol) en nitrógeno se añadió DMF desgasificado (10 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 1 M (7 ml). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. Se extrajo DMF a presión reducida. El residuo se tomó en NaOH 4 N (40 ml) y la fase ac. se lavó dos veces con EA (2 x 50 ml). El pH de la capa ac. se ajustó a 5 mediante adición de HCl 4 N. La fase ac. se extrajo tres veces con EA (3 x 50 ml) y una vez con DCM-MeOH 9-1 (50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color beis. Se trituró en Et<sub>2</sub>O, se filtró y secó para dar el compuesto del título como un sólido de color beis (0,721 g; rendimiento del 76 %).

EM (IEN, m/z): 214,3 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

*2.ii. 3-amino-N-(2-hidroxiethyl)-[1,1'-bifenil]-4-carboxamida:*

Comenzando a partir del intermedio 2.i (0,721 g; 3,38 mmol) y etanolamina (0,34 ml; 5,65 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.iv, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color beis (0,820 g; rendimiento del 95 %).

EM (IEN, m/z): 257,3 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

*2.iii. 3-(2-hidroxiethyl)-7-fenilquinazolin-4(3H)-ona:*

A una solución del intermedio 2.ii (0,147 g; 0,57 mmol) en NMP (0,57 ml) se le añadieron trietilortoformiato (0,293 ml; 1,72 mmol) y HCl en dioxano (4N; 0,072 ml). La solución se calentó hasta 110 °C durante 3 h, después se agitó a ta durante la noche. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo tres veces con EA (3 x 10 ml). Las capas org. combinadas se lavaron dos veces con agua (2 x 5 ml), después con salmuera (5 ml). La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (Hept-EA) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,095 g; rendimiento del 62 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,30 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,92-7,95 (m, 1H); 7,79-7,90 (m, 3H); 7,42-7,57 (m, 3H); 4,95 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 3,65-3,72 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 267,3 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; t<sub>R</sub> = 0,71 min.

*2.iv. metanosulfonato de 2-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)etilo:*

A una solución del intermedio 2.iii (0,347 g; 1,3 mmol) en DCM (15 ml), enfriada hasta 0 °C, se le añadieron TEA (0,364 ml; 2,61 mmol) y MsCl (0,121 ml, 1,57 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (10 ml) y DCM (5 ml). Las dos capas se decantaron. La capa ac. se extrajo una vez con DCM (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad para dar el compuesto del título como una goma de color amarillo (0,476 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,37 (s, 1H); 8,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,93-7,96 (m, 1H); 7,86-7,91 (m, 1H); 7,80-7,85 (m, 2H); 7,43-7,58 (m, 3H); 4,54 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 4,35 (t, J = 5,0 Hz, 2H); 3,17 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 345,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,79 min.

*2.v. 3-(2-yodoethyl)-7-fenilquinazolin-4(3H)-ona:*

A una suspensión de intermedio 2.iv (0,448 g; 1, mmol) en 2-butanona (4,5 ml) se le añadió NaI (0,351 g; 2,34 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 75 min. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y EA (15 ml). Las fases se separaron y la capa ac. se extrajo dos veces con EA (2 x 10 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> al 10 % (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta su sequedad para proporcionar el producto del título como un sólido color amarillo pálido (0,426 g; rendimiento del 87 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,43 (s, 1H); 8,24 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H); 7,80-7,86 (m, 2H); 7,43-7,58 (m, 3H); 4,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 3,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 377,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>OI; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

*2.vi. (RS)-2-(metilsulfonyl)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)butanoato de etilo:*

A una mezcla de NaH (60 %; 0,029 g; 0,72 mmol) en DMF (1,8 ml) a 0 °C se le añadió lentamente acetato de etilmetanosulfonyl (0,2 ml; 1,47 mmol). La reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 90 min. Una suspensión de intermedio 2.v (0,203 g; 0,54 mmol) en DMF (2 ml) se añadió por goteo y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min. Se añadió EA (10 ml) y las fases se separaron. La fase ac. se extrajo dos veces con EA (2 x 10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el producto del título como una goma incolora (0,160 g; rendimiento del 72 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,36 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,87 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H); 7,80-7,85 (m, 2H); 7,42-7,58 (m, 3H); 4,39-4,46 (m, 1H); 3,97-4,25 (m, 4H); 3,13 (s, 3H); 2,40-2,52 (m superpuesto, 2H); 1,14-1,22 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 415,3 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; t<sub>R</sub> : 0,83 min.

2.vii. (RS)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)butanoato de etilo:

A una solución del intermedio 2.vi (0,160 g; 0,39 mmol) en DMF (1,8 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,161 g; 0,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió Mel (0,036 ml; 0,58 mmol) a la reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron agua (10 ml) y EA (10 ml). Las fases se separaron. La capa ac. se extrajo una vez con EA (10 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron a presión reducida para dar el producto del título como una goma amarilla (0,166 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,43 (s, 1H); 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,93-7,97 (m, 1H); 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,81-7,86 (m, 2H); 7,41-7,58 (m, 3H); 3,98-4,19 (m, 4H); 3,16 (s, 3H); 2,60-2,75 (m, 1H); 2,23-2,36 (m, 1H); 1,65 (s, 3H); 1,19 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 429,3 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,86 min.

2.viii. ácido (RS)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)butanoico:

Se añadió LiOH (56 %; 0,050 g; 0,67 mmol) a una solución del intermedio 2.vii (0,165 g; 0,39 mmol) en THF-MeOH-agua (2-2-1; 4 ml) a 0 °C. La reacción se calentó gradualmente hasta ta y agitó durante 3,5 h. Después de la evaporación a presión reducida, el residuo se diluyó con agua (5 ml), se acidificó a pH 3 con NaHSO<sub>4</sub> ac. al 10 %. El precipitado blanco resultante se filtró, lavó con agua y secó hasta un peso constante. El ácido del título se obtuvo como un sólido de color blanco (0,122 g; rendimiento del 79 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 8,42 (s, 1H); 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H); 7,80-7,85 (m, 2H); 7,42-7,57 (m, 3H); 3,99-4,26 (m, 2H); 3,16 (s, 3H); 2,45-2,67 (m superpuesto, 1H); 2,19-2,33 (m, 1H); 1,61 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 401,2 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,75 min.

2.ix. (RS)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando a partir del intermedio 2.viii (0,121 g; 0,303 mmol) y procediendo en analogía con la preparación B, paso B.iv, se obtuvo el compuesto del título como una goma incolora (0,152 g; cuant.).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ (mezcla de diastereoisómeros): 11,42 (s a., 1H); 8,39 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,94 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,88 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H); 7,80-7,85 (m, 2H); 7,42-7,58 (m, 3H); 4,94-4,97 (m, 0,5H); 4,91-4,94 (m, 0,5H); 3,83-4,25 (m, 3H); 3,45-3,59 (m, 1H); 3,10 (s, 1,5H); 3,07 (m, 1,5H); 2,40-2,68 (m superpuesto, 1H); 2,18-2,31 (m, 1H); 1,63 (s, 1,5H); 1,62 (s, 1,5H); 1,60-1,72 (m superpuesto, 3H); 1,48-1,59 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 500,4 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,83 min.

2.x. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)butanamida:

Comenzando a partir del intermedio 2.ix (0,152 g; 0,305 mmol) y procediendo en analogía con el procedimiento D, la mezcla racémica se obtuvo como un sólido de color blanco (0,104 g). Los productos se separaron mediante el Procedimiento A de HPLC quiral semi-preparativa (Hept-MeOH-EtOH-TFA 1-2-2-0,04; velocidad de flujo: 24 ml/min, Detección UV a 258 nm), los respectivos tiempos de retención (velocidad de flujo: 1,2 ml/min) fueron 13,4 y 18,9 min. El enantiómero del título se identificó como el enantiómero de primera elución y se obtuvo como una espuma de color naranja (0,045 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,93 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 7,87 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H); 7,79-7,84 (m, 2H); 7,40-7,56 (m, 3H); 4,06-4,22 (m, 1H); 3,81-3,97 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,43-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,13-2,29 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 416,1 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

**Ejemplo 3: (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

3.i. acetato de ((1S,2S)-2-(((3R)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-(((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

A una solución de nBuNH<sub>2</sub> (30 % en agua; 2,6 ml) se le añadieron a ta, CuCl (0,022 g; 0,22 mmol) y NH<sub>2</sub>OH.HCl (0,25 g; 3,34 mmol). El compuesto de preparación H (0,7 g; 1,6 mmol) se añadió y la mezcla se enfrió inmediatamente hasta 0 °C. El compuesto de preparación I ((S,S)-enantiómero; 0,482 g, 1,85 mmol) se añadió y la reacción procedió a ta durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EA (4 x 20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en bruto como una goma de color verdoso (1,22 g).

EM (IEN, m/z): 583,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,89 min.

3.ii. (2R)-4-(7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Se disolvió el intermedio 3.i (1,22 g; 1,6 mmol) en MeOH (6 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,5 g; 3,5 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla ac. se extrajo una vez con EA (60 ml) después con EA-MeOH (9-1; 4 x 20 ml). La fase org. se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar un aceite de color amarillo (0,80 g; rendimiento del 94 %).

EM (IEN, m/z): 542,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

3.iii. (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Comenzando a partir del intermedio 3.ii (0,114 g; 0,210 mmol) y procediendo en analogía con el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua y trituración en Et<sub>2</sub>O, como un sólido de color blanco (0,331 g; rendimiento del 56 %), RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a, 1H); 9,23 (s a, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,80 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 4,72 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,06-4,15 (m, 1H); 3,83-3,92 (m, 1H); 3,41-3,47 (m, 1H); 3,23-3,29 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,47-2,61 (superpuesto m, 1H); 2,13-2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,43-1,53 (m, 2H); 0,94-0,99 (m, 1H); 0,88-0,93 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 458,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

**Ejemplo 4: (R)-N-hidroxi-4-(7-((3-hidroxioxtan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,131 g; 0,292 mmol) y el compuesto de preparación J (0,068 g; 0,303 mmol) y procediendo en analogía con el procedimiento G (rendimiento del 93%) y el procedimiento B (rendimiento del 24%), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color blanco (0,030 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,98 (s, 1H); 9,21 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,90 (s, 1H); 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 6,83 (s, 1H); 4,74 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 4,57 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 4,06-4,18 (m, 1H); 3,82-3,95 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,43-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,13-2,25 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 459,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

**Ejemplo 5: (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,110 g; 0,246 mmol) y el compuesto de preparación I ((R,R)-enantiómero; 0,059 g; 0,271 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, pasos 3.i y 3.ii y procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color amarillo (0,020 g; rendimiento del 16 % sobre 3 pasos),

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H); 4,72 (br, s, 1H); 4,06-4,17 (m, 1H); 3,82-3,93 (m, 1H); 3,41-3,46 (m, 1H); 3,24-3,29 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,45-2,61 (m superpuesto, 1H); 2,14-2,21 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,43-1,52 (m, 2H); 0,95-0,99 (m, 1H); 0,88-0,93 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 458,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

**Ejemplo 6: (R)-N-hidroxi-4-(7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

6.i. (R)-4-(7-((1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,134 g; 0,300 mmol) y el compuesto de preparación K (0,130 g; 0,314 mmol) y procediendo en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un aceite de color amarillo (0,182 g; rendimiento del 78 %).

EM (IEN, m/z): 780,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>43</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SSi; t<sub>R</sub> = 1,13 min.

6.ii. (R)-4-(7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución del intermedio 6.i (0,180 g; 0,230 mmol) en THF (0,46 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 0,48 ml). La reacción procedió a ta durante 1 h. Después, se añadió TBAF (0,24 ml) y la reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para dar el compuesto del título como un aceite amarillento (0,097 g; rendimiento del 77 %).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,43 (s, 0,5H); 11,41 (s, 0,5H); 8,38 (s, 0,5H); 8,36 (s, 0,5H); 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,61-7,64 (m, 1H); 5,07 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,92-4,94 (m, 0,5H); 4,88-4,91 (m, 0,5H); 3,98-4,16 (m, 2H); 3,83-3,95 (m, 1H); 3,47-3,54 (m, 1H); 3,40 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,08 (s, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 2,46-2,68 (m

superpuesto, 1H); 2,14–2,27 (m, 1H); 1,61 (s, 1,5H); 1,60 (s, 1,5H); 1,59–1,70 (m superpuesto, 3H); 1,49–1,58 (m, 3H); 0,96–1,00 (m, 2H); 0,90–0,93 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 542,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,78 min.

5 **6.iii. (R)-N-hidroxi-4-(7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del intermedio 6.ii (0,097 g; 0,179 mmol) y procediendo en analogía con el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1) y trituración en Et<sub>2</sub>O, como un sólido de color blanco (0,029 g; rendimiento del 35 %).

10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,81 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,07 (s, 1H); 4,07–4,14 (m, 1H); 3,83–3,91 (m, 1H); 3,40 (s, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,47–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,14–2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 0,96–0,99 (m, 2H); 0,90–0,93 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 457,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

**Ejemplo 7: formiato de (R)-4-(7-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

15 Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,150 g; 0,334 mmol) y el compuesto de preparación L (0,104 g; 0,336 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 77 %) y procedimiento B (rendimiento del 10 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color amarillo (0,013 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 9,22 (s a., 1H); 8,41 (s, 1H); 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,91 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,68 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H); 4,07–4,15 (m, 1H); 3,85–3,93 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,46–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,23 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,59 (s, 6H).

EM (IEN, m/z): 485,9 [M+CH<sub>3</sub>CN<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

**Ejemplo 8: (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(2-hidroxietil)fenil)etinil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

25 Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,151 g; 0,337 mmol) y 2-(4-yodofenil)etan-1-ol (0,085 g; 0,35 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 81 %) y procedimiento D (rendimiento del 28 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color naranja (0,037 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s a., 1H); 9,25 (s a., 1H); 8,39 (s, 1H); 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,66–4,71 (m, 1H); 4,08–4,18 (m, 1H); 3,84–3,95 (m, 1H); 3,61–3,65 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H); 2,47–2,62 (m superpuesto, 1H); 2,15–2,24 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 484,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

35 **Ejemplo 9: (R)-4-(6-fluoro-7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,252 g, 0,540 mmol) y el compuesto de preparación I ((S,S)-enantiómero; 0,117 g; 0,540 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 53 %) y procedimiento D (rendimiento del 17 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color naranja (0,023 g).

40 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,06–4,15 (m, 1H); 3,84–3,93 (m, 1H); 3,41–3,48 (m, 1H); 3,24–3,29 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,47–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,21 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,46–1,55 (m, 2H); 0,98–1,03 (m, 1H); 0,90–0,96 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 475,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

45 **Ejemplo 10: (R)-4-(7-((R)-5,6-dihidroxihexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,199 g; 0,446 mmol) y el compuesto de preparación Q (0,103 g; 0,454 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 56 %) y procedimiento D (rendimiento del 45 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color amarillo oscuro (0,051 g).

50 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,83 (s, 1H); 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 5,08 (d, J = 4,9 Hz, 1H); 4,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,06–4,15 (m, 1H); 3,82–3,91 (m, 1H); 3,61–3,67 (m, 1H); 3,29–3,41 (m superpuesto, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,43–2,67 (m superpuesto, 3H); 2,13–2,21 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).

55 EM (IEN, m/z): 463,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,56 min.

**Ejemplo 11: (R)-4-(6-fluoro-7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,251 g; 0,539 mmol) y el compuesto de preparación I ((R,R)-enantiómero; 0,119 g; 0,548 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 61 %) y procedimiento D (rendimiento del 49 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua y después EtOH, como un sólido de color pardo (0,077 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,95 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,06-4,14 (m, 1H); 3,84-3,93 (m, 1H); 3,41-3,48 (m, 1H); 3,24-3,30 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,46-2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13-2,21 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,46-1,55 (m, 2H); 0,98-1,02 (m, 1H); 0,90-0,95 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 476,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

**Ejemplo 12: (R)-4-(6-fluoro-7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,150 g; 0,323 mmol) y el compuesto de preparación K (0,134 g; 0,323 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 43 %), ejemplo 6, paso 6.ii (rendimiento del 70 %) y procedimiento D (rendimiento del 47 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color blanco (0,022 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 9,22 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 8,37 (s, 1H); 7,96 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,09 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,06-4,14 (m, 1H); 3,84-3,92 (m, 1H); 3,41 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,47-2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13-2,21 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 0,99-1,03 (m, 2H); 0,91-0,95 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 475,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

**Ejemplo 13: (R)-N-hidroxi-4-(7-((3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,104 g; 0,232 mmol) y el compuesto de preparación N (0,102 g; 0,233 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 53 %), ejemplo 6, paso 6.ii (rendimiento del 68 %) y procedimiento D (rendimiento del 66 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color blanco (0,027 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H); 4,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,07-4,14 (m, 1H); 3,83-3,91 (m, 1H); 3,35 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,46-2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13-2,23 (m, 1H); 2,00 (s, 6H); 1,59 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 485,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,70 min.

**Ejemplo 14: (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,150 g; 0,336 mmol) y 2-(4-yodofenoxi)etan-1-ol (0,0896 g; 0,339 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 31 %) y procedimiento D (rendimiento del 23 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color amarillo (0,012 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H); 7,54-7,58 (m, 2H); 7,00-7,04 (m, 2H); 4,90 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,08-4,16 (m, 1H); 4,04 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 3,83-3,93 (m, 1H); 3,71-3,75 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,45-2,65 (m superpuesto, 1H); 2,15-2,23 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 500,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**Ejemplo 15: (R)-4-(7-(((1s,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,198 g; 0,443 mmol) y el compuesto de preparación O (0,136 g; 0,553 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 38 %) y procedimiento B (rendimiento del 4 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color beis (0,004 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,98 (s a., 1H); 9,26 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,62 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 4,58 (s a., 2H); 4,07-4,14 (m, 1H); 3,96 (s a., 2H); 3,83-3,91 (m, 1H); 3,16-3,24 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,43-2,61 (m superpuesto, 1H); 2,14-2,22 (m, 1H); 1,91-1,99 (m, 2H); 1,76-1,83 (m, 2H); 1,59 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 488,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,61 min.

**Ejemplo 16: (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,152 g; 0,339 mmol) y el compuesto de preparación P (0,093 g; 0,339 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 58 %) y procedimiento D (rendimiento del 31 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-

prep (Procedimiento 1), como un sólido de color amarillo (0,031 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 1,4, 8,3 Hz, 1H); 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,75 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,08–4,17 (m, 1H); 3,83–3,92 (m, 1H); 3,57 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,47–2,62 (m superpuesto, 1H); 2,16–2,23 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 0,88–0,92 (m, 2H); 0,78–0,82 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 510,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,72 min.

**Ejemplo 17: (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1S,2R)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,155 g; 0,347 mmol) y el compuesto de preparación R (0,100 g; 0,433 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 42 %) y procedimiento D (rendimiento del 32 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color blanco (0,022 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 9,24 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H); 4,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,06–4,15 (m, 1H); 3,82–3,91 (m, 1H); 3,28–3,35 (m superpuesto, 1H); 3,20–3,25 (dd, J = 5,4, 11,2 Hz, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,46–2,61 (m, 1H); 2,14–2,21 (m, 1H); 1,62 (dd, J = 5,4, 8,7 Hz, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,09 (dd, J = 3,9, 8,7 Hz, 1H); 0,68–0,71 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 472,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

**Ejemplo 18: (R)-4-(7-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etanol-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,147 g; 0,328 mmol) y (R)-1-(4-yodofenil)etanol-1,2-diol (0,087 g; 0,33 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 52 %) y procedimiento D (rendimiento del 64 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en agua, como un sólido de color pardo (0,055 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s, 1H); 9,24 (s, 1H); 8,39 (s, 1H); 8,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,82 (s, 1H); 7,67 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 5,37 (s a., 1H); 4,77 (s a., 1H); 4,58 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,09–4,16 (m, 1H); 3,83–3,94 (m, 1H); 3,41–3,50 (m, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,47–2,67 (m superpuesto, 1H); 2,16–2,25 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 500,00 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

**Ejemplo 19: (2R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,157 g; 0,351 mmol) y el compuesto de preparación T (0,094 g; 0,383 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 75 %) y procedimiento B (rendimiento del 18 %), se obtuvo el compuesto, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color amarillo (0,023 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 9,22 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H); 5,09 (d, J = 4,6 Hz, 1H); 4,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,06–4,15 (m, 1H); 3,82–3,92 (m, 1H); 3,55–3,62 (m, 1H); 3,39–3,48 (m, 1H); 3,05–3,12 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,47–2,60 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,24 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 0,89–1,03 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 488,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,60 min.

**Ejemplo 20: (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,189 g; 0,423 mmol) y el compuesto de preparación U (0,192 g; 0,448 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 69 %), ejemplo 6, paso 6.ii (rendimiento del 87 %) y procedimiento D (rendimiento del 12 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color blanquecino (0,015 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,23 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 1,2, 8,3 Hz, 1H); 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,05–4,18 (m, 1H); 3,82–3,94 (m, 1H); 3,59–3,67 (m, 1H); 3,23–3,36 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,45–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,24 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,43–1,52 (m, 1H); 1,32 (s, 3H); 1,15 (dd, J = 4,4, 9,3 Hz, 1H); 0,67 (dd, J = 4,7, 6,7 Hz, 1H).

EM (IEN, m/z): 472,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

**Ejemplo 21: (R)-4-(8-fluoro-7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación V (0,203 g; 0,436 mmol) y el compuesto de preparación I ((R,R)-enantiómero; 0,113 g; 0,518 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 48 %) y procedimiento D (rendimiento del 23 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 1), como un sólido de color beis (0,023 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,98 (s a., 1H); 9,26 (s a., 1H); 8,44 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,64 (dd,



J = 6,3, 8,4 Hz, 1H); 4,73 (s a., 1H); 4,05–4,19 (m, 1H); 3,86–3,95 (m, 1H); 3,42–3,47 (m, 1H); 3,24–3,39 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,43–2,69 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,26 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,45–1,55 (m, 2H); 0,97–1,04 (m, 1H); 0,89–0,96 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 476,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

5 **Ejemplo 22: Clorhidrato de dimetilglicinato de (R)-(1-(4-((3-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,306 g; 0,683 mmol) y el compuesto de preparación W (0,245 g; 0,682 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 56 %) y procedimiento D (rendimiento del 21 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color amarillo (0,050 g).

10 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,01 (s a., 1H); 10,14 (s a., 1H); 8,41 (s, 1H); 8,17 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,82 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 1,3, 8,3 Hz, 1H); 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 3,82–4,29 (m superpuesto, 2H); 4,19 (d, J = 3,4 Hz, 2H); 3,09 (s, 3H); 2,80 (d, J = 2,8 Hz, 6H); 2,42–2,67 (m superpuesto, 1H); 2,14–2,25 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,07–1,11 (m, 2H); 1,00–1,04 (m, 2H).

15 EM (IEN, m/z): 595,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>ClS; t<sub>R</sub> = 0,65 min.

**Ejemplo 23: (R)-4-(8-fluoro-7-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación V (0,250 g; 0,537 mmol) y el compuesto de preparación I ((S,S)-enantiómero; 0,135 g; 0,623 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 35 %) y procedimiento D (rendimiento del 20 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM–MeOH), como un sólido de color amarillo (0,018 g).

20 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 9,22 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,65 (dd, J = 6,2, 8,3 Hz, 1H); 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,07–4,15 (m, 1H); 3,86–3,94 (m, 1H); 3,41–3,49 (m, 1H); 3,24–3,37 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,44–2,65 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,46–1,55 (m, 2H); 0,98–1,04 (m, 1H); 0,89–0,96 (m, 1H).

25 EM (IEN, m/z): 476,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**Ejemplo 24: (R)-N-hidroxi-4-(7-((1R,2S)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,152 g; 0,339 mmol) y el compuesto de preparación X (0,081 g; 0,351 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 64 %) y procedimiento D (rendimiento del 35 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 1), como un sólido de color blanco (0,040 g).

30 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 9,23 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,63 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H); 4,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,04–4,15 (m, 1H); 3,81–3,93 (m, 1H); 3,29–3,34 (m superpuesto, 1H); 3,23 (dd, J = 5,6, 11,3 Hz, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,48–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,22 (m, 1H); 1,62 (dd, J = 5,3, 8,7 Hz, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,06–1,12 (m, 1H); 0,67–0,72 (m, 1H).

35 EM (IEN, m/z): 472,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,69 min.

**Ejemplo 25: formiato de (R)-4-(7-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

40 Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,150 g; 0,336 mmol) y el compuesto de preparación Y (0,103 g; 0,337 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento F (rendimiento del 37 %) y procedimiento B (rendimiento del 21 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 2), como un sólido de color naranja (0,013 g).

45 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 9,24 (s a., 1H); 8,41 (s, 1H); 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,66 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H); 4,08–4,17 (m, 1H); 3,84–3,94 (m, 1H); 3,09 (s, 3H); 2,47–2,62 (m superpuesto, 1H); 2,12–2,24 (m, 1H); 1,60 (s, 3H); 1,26–1,32 (m, 2H); 1,19–1,24 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 442,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,50 min.

**Ejemplo 26: (R)-4-(7-((1R,2R)-2-((S)-1,2-dihidroxiethyl)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

50 Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,157 g; 0,351 mmol) y el compuesto de preparación Z (0,178 g; 0,363 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 57 %) y procedimiento B (rendimiento del 14 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 2), como un sólido de color blanco (0,014 g).

55 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,61 (dd, J = 1,4, 8,2 Hz, 1H); 4,72 (d, J = 4,0 Hz, 1H); 4,59–4,65 (m, 1H); 4,06–4,15 (m, 1H); 3,82–3,92 (m, 1H); 3,28–3,40 (m superpuesto, 3H); 3,08 (s, 3H); 2,46–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,53 (m, 1H); 1,39–1,45 (m, 1H); 0,96–1,01 (m, 1H); 0,86–0,91 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 487,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S; t<sub>R</sub> = 0,60 min.

**Ejemplo 27: Clorhidrato de (R)-4-(7-((3-(2-aminoacetamido)ciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,231 g; 0,496 mmol) y el compuesto de preparación AA (0,195 g; 0,498 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento G (rendimiento del 30 %) y procedimiento B (rendimiento del 33 %), la sal del título se obtuvo, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 2), como un sólido de color amarillo (0,028 g; mezcla de isómeros *cis/trans*).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 11,00 (s a., 1H); 8,53–8,60 (m, 1H); 8,37–8,42 (m, 1H); 8,01–8,08 (m, 3H); 7,98 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H); 7,97 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H); 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 4,20–4,28 (m, 0,5H); 4,06–4,15 (m, 1,5H); 3,85–3,96 (m, 1H); 3,46–3,57 (m, 2H); 3,12–3,19 (m, 0,5H); 3,08 (s, 3H); 2,99–3,10 (m superpuesto, 0,5H); 2,35–2,62 (m superpuesto, 1H); 1,77–2,21 (m, 4,5H); 1,65–1,73 (m, 0,5H); 1,46–1,63 (m superpuesto, 2H); 1,59 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 546,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>ClFS; t<sub>R</sub> = 0,59 min.

**Ejemplo 28: Clorhidrato de (R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,260 g; 0,557 mmol) y el compuesto de preparación AB (0,176 g; 0,549 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento G (rendimiento del 29 %) y procedimiento B (rendimiento del 34 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 2), como un sólido de color amarillo (0,028 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 8,39 (s, 1H); 8,05 (s a., 3H); 7,97 (d, J = 6,4 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,06–4,17 (m, 1H); 3,84–3,98 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,84–2,96 (m, 1H); 2,65–2,73 (m, 1H); 2,44–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,11–2,23 (m, 1H); 1,75–1,82 (m, 1H); 1,53–1,63 (m superpuesto, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,14–1,19 (m, 1H); 1,04–1,10 (m, 1H).  
EM (IEN, m/z): 474,9 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>ClFS; t<sub>R</sub> = 0,55 min.

**Ejemplo 29: (R)-4-(6-fluoro-7-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,260 g; 0,557 mmol) y 4-yodo-2-metilbut-3-in-2-ol (0,119 g; 0,567 mmol; preparado como se describe en Rajender Reddy y col., *Tetrahedron Lett.* (2010), 51, 2170–2173) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento G (rendimiento del 48 %) y procedimiento D (rendimiento del 39 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM-MeOH), como un sólido blancuzco (0,043 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 8,01 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 7,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 5,78 (s, 1H); 4,06–4,16 (m, 1H); 3,84–3,95 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,47–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,45 (s, 6H).  
EM (IEN, m/z): 465,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,68 min.

**Ejemplo 30: (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,136 g; 0,305 mmol) y el compuesto de preparación AC (0,139 g; 0,323 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 78 %), ejemplo 6, paso 6.ii (rendimiento del 72 %) y procedimiento C (rendimiento del 59 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en EtOH, como un sólido de color amarillo (0,048 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,23 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 7,90 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 7,69 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H); 4,88–4,96 (m, 1H); 4,07–4,15 (m, 1H); 3,84–3,92 (m, 1H); 3,66–3,73 (m, 1H); 3,29–3,41 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,45–2,62 (m superpuesto, 1H); 2,14–2,22 (m, 1H); 1,67–1,76 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,42–1,49 (m, 1H); 1,27–1,35 (m, 1H).  
EM (IEN, m/z): 475,98 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,67 min.

**Ejemplo 31: dihidrogenofosfato de (R)-1-((3-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,096 g; 0,215 mmol) y el compuesto de preparación AD (0,148 g; 0,402 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 51 %) y procedimiento B (rendimiento del 32 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC-prep (Procedimiento 2), como un sólido de color blanco (0,019 g).

RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 10,99 (s a., 1H); 9,29 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H); 7,81 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 7,62 (dd, J = 1,5, 8,2 Hz, 1H); 7,17 (s a., 2H); 4,05–4,16 (m, 1H); 3,84–3,93 (m, 1H); 3,68 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,47–2,60 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,22 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,01–1,08 (m, 4H).  
EM (IEN, m/z): 538,93 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>PS; t<sub>R</sub> = 0,57 min.

**Ejemplo 32: formiato de (R)-4-(7-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,204 g; 0,438 mmol) y 3-yodo-N,N-dimetilprop-2-in-1-

amina (0,097 g; 0,465 mmol, preparado como se describe en Crossley and Browne, *J. Org. Chem.* (2010), 75, 5414–5416) y procediendo sucesivamente en analogía con el procedimiento G (rendimiento del 67 %) y procedimiento B (rendimiento del 12 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 2), como un sólido de color amarillo (0,015 g).

- 5 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,40 (s, 1H); 8,13 (s, 1H); 8,08 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 7,95 (d, J = 9,1 Hz, 1H); 4,27 (s, 2H); 4,07–4,17 (m, 1H); 3,86–3,96 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,76 (s, 6H); 2,45–2,62 (m superpuesto, 1H); 2,13–2,21 (m, 1H); 1,60 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 463,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,51 min.

10 **Ejemplo 33: (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación H (0,100 g; 0,178 mmol) y el compuesto de preparación AE (0,078 g; 0,332 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 77 %) y procedimiento B (rendimiento del 23 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante HPLC–prep (Procedimiento 2), como un sólido de color beis (0,019 g).

- 15 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 11,03 (s a., 1H); 9,23 (s a., 1H); 8,39 (s, 1H); 8,14 (d, J = 6,8 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 1,3 Hz, 1H); 7,64 (dd, J = 1,3, 8,2 Hz, 1H); 5,23–5,30 (m, 1H); 4,07–4,18 (m, 1H); 3,83–3,94 (m, 1H); 3,59–3,77 (m superpuesto, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,47–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,14–2,22 (m, 1H); 1,99–2,05 (m, 1H); 1,59 (s, 3H); 1,36–1,47 (m, 2H).  
EM (IEN, m/z): 476,96 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,66 min.

20 **Ejemplo 34: (R)-4-(6-fluoro-7-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,151 g; 0,323 mmol) y el compuesto de preparación AF (0,138 g; 0,323 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 38 %), ejemplo 6, paso 6.ii (rendimiento del 57 %) y procedimiento C (rendimiento del 32 %), se obtuvo el compuesto del título, después de precipitación en EtOH, como un sólido de color blanco (0,011 g).

- 25 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 10,99 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 8,38 (s, 1H); 7,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H); 5,24 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,06–4,15 (m, 1H); 3,84–3,93 (m, 1H); 3,53 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 3,08 (s, 3H); 2,45–2,61 (m superpuesto, 1H); 2,11–2,23 (m, 5H); 1,88–2,03 (m, 2H); 1,59 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 490,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,73 min.

30 **Ejemplo 35: (R)-4-(6-fluoro-7-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Comenzando a partir del compuesto de preparación M (0,102 g; 0,219 mmol) y el compuesto de preparación AG (0,103 g; 0,433 mmol) y procediendo sucesivamente en analogía con el ejemplo 3, paso 3.i (rendimiento del 87 %) y procedimiento D (rendimiento del 11 %), se obtuvo el compuesto del título, después de purificación mediante CC (DCM–MeOH) y mediante HPLC–prep (Procedimiento 2), como un sólido de color blanco (0,010 g).

- 35 RMN <sup>1</sup>H (d<sub>6</sub>–DMSO) δ: 10,82 (s a., 1H); 9,30 (s a., 1H); 8,38 (s, 1H); 8,00 (d, J = 5,9 Hz, 1H); 7,91 (d, J = 8,9 Hz, 1H); 6,14 (s, 1H); 4,38–4,50 (m, 4H); 4,10 (m, 1H); 3,89 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,94 (s, 2H); 2,44–2,65 (m superpuesto, 1H); 2,17 (m, 1H); 1,59 (s, 3H).  
EM (IEN, m/z): 492,0 [M+H<sup>+</sup>] para C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>FS; t<sub>R</sub> = 0,63 min.

- 40 La mezcla racémicas de los ejemplos de referencia 1 hasta 12 se pueden preparar en sus enantiómeros usando, por ejemplo, HPLC quiral. Así los compuestos o sales de la invención adicionales que siguen se obtendrían:

- (R)-4-(7-(2-fluoro-4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- 45 – (R)-4-(7-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(4-(dimetilamino)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 50 – (R)-N-hidroxi-4-(7-(4-(hidroximetil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(morfolinometil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-
- 55 (metilsulfonil)butanamida; y
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida.

**Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención****Ensayos *in vitro***

Concentraciones inhibitoras mínimas de crecimiento bacteriano:

Procedimientos experimentales:

- 5 Se determinaron Concentraciones inhibitoras mínimas (MICs; mg/l) en caldo Mueller–Hinton ajustado por cationes mediante un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción que se da en "*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*", estándar Aprobado, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documento M7–A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006).

Resultados:

- 10 Todos los compuestos de ejemplo fueron ensayados contra varias bacterias Gram–positiva y Gram–negativa. Los resultados de ensayo antibacterianos típicos se dan en la tabla 1 a continuación (MICs en mg/l). *K. pneumoniae* A–651 es una cepa resistente en forma múltiple (en particular resistente a quinolona), mientras *E. coli* ATCC25922 y *P. aeruginosa* ATCC27853 son cepas sensibles a quinolona.

**Tabla 1**

Ejemplo n.º	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	MIC para <i>K. Pneumoniae</i> A–651
RE1	1	16	2
RE2	1	8	2
RE3	2	16	4
RE4	0,125	8	≤ 0,063
RE5	0,25	16	1
RE6	0,125	16	0,125
RE7	2	16	8
RE8	1	16	2
RE9	0,25	16	≤ 0,063
RE10	0,25	16	1
RE11	1	8	1
RE12	0,5	16	0,5
1	≤ 0,063	4	0,25
2	0,25	8	≤ 0,063
3	0,125	1	0,5
4	4	4	4
5	≤ 0,063	1	0,25
6	0,25	2	1
7	1	2	4
8	0,125	4	0,25
9	0,125	1	0,25
10	8	4	8

(continuación)

Ejemplo n.º	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	MIC para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
11	≤ 0,063	1	0,25
12	0,25	2	0,5
13	0,125	,5	0,25
14	0,25	16	0,5
15	1	2	1
16	0,125	4	0,25
17	≤ 0,063	0,5	0,125
18	0,5	4	2
19	8	8	32
20	0,125	1	0,5
21	0,25	4	0,5
22	0,5	16	4
23	0,5	4	0,5
24	0,25	1	0,25
25	0,25	1	0,5
26	1	1	1
27	1	8	4
28	8	8	8
29	1	2	1
30	0,25	1	0,5
32	0,25	2	0,5
33	0,25	0,5	0,5
34	0,25	2	1
35	4	4	4
Cipro	0,5	> 32	> 32

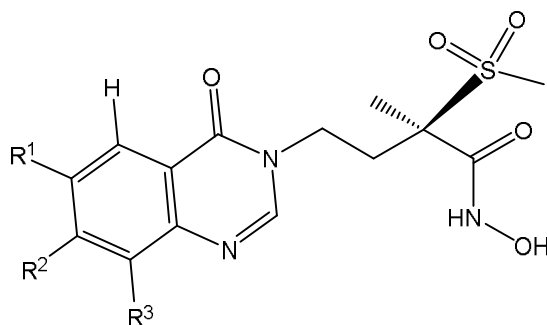
El compuesto de ejemplo 31 se ensayó contra *E. coli* A-1261 de tipo salvaje en la ausencia de fosfatasa alcalina, en la presencia de una fosfatasa alcalina y en la presencia de una esterasa. Los resultados de ensayo antibacterianos correspondientes se dan en la Tabla 2 a continuación (MICs en mg/l).

**Tabla 2**

Ejemplo n.º	MIC para <i>E. coli</i> A-1261		
	En la ausencia de fosfatasa alcalina o esterasa	En la presencia de una fosfatasa alcalina (2 i.U./ml)	En la presencia de una esterasa (10 i.U./ml)
31	> 16	0,5	> 16

REIVINDICACIONES

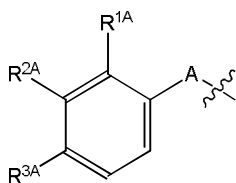
1. Un compuesto de fórmula I



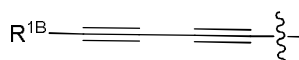
I

5 en la que

- R<sup>1</sup> es H o halógeno;
- R<sup>2</sup> es el grupo M;
- R<sup>3</sup> es H o halógeno;
- M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



M<sup>A</sup>

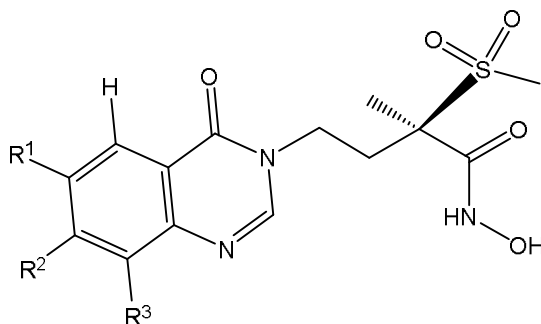


M<sup>B</sup>

- 10 en las que A representa un enlace o C≡C;  
 R<sup>1A</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;  
 R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-  
 15 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y  
 R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), [dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)]-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonoxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroxi-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxi-metil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroxi-metilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo;

o una sal de este compuesto.

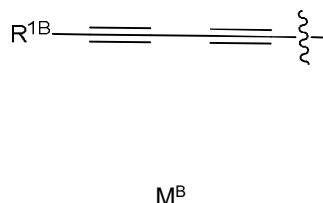
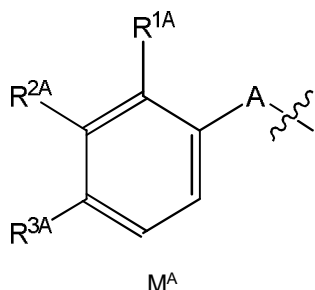
25 2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula I<sub>CE</sub>



I<sub>CE</sub>

en la que

- 5 R<sup>1</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2</sup> es el grupo M;  
 R<sup>3</sup> es H o halógeno;  
 M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación

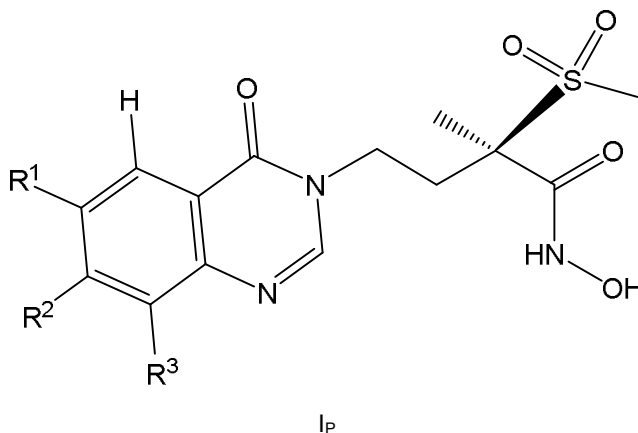


en las que A representa un enlace o C≡C;

- 10 R<sup>1A</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o halógeno;  
 R<sup>3A</sup> es H, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), hidroxialcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>), hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), 1,2-dihidroxi-etilo, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) o morfolin-4-ilalcoxi (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>); y  
 15 R<sup>1B</sup> es hidroxialquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), aminoalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), dimetilamino-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo, 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo;

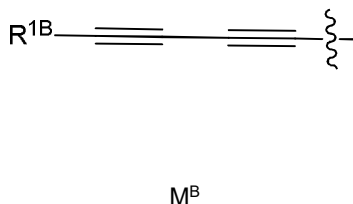
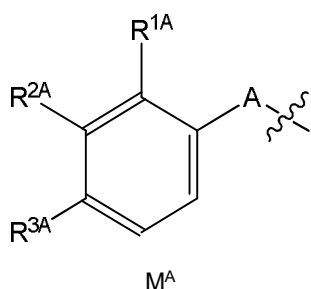
o una sal de este compuesto.

- 20 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula I<sub>P</sub>



en la que

- 25 R<sup>1</sup> es H o halógeno;  
 R<sup>2</sup> es el grupo M;  
 R<sup>3</sup> es H o halógeno;  
 M es uno de los grupos M<sup>A</sup> y M<sup>B</sup> representados a continuación



en las que A representa un enlace o  $C\equiv C$ ;

$R^{1A}$  es H o halógeno;

$R^{2A}$  es H, alcoxi ( $C_1-C_3$ ) o halógeno;

5  $R^{3A}$  es H, alcoxi ( $C_1-C_3$ ), hidroxialcoxi ( $C_2-C_4$ ), hidroxialquilo ( $C_1-C_4$ ), 1,2-dihidroxi-etilo, dialquilamino ( $C_1-C_3$ ), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-((dimetilglicil)oxi)metil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-ilalquilo ( $C_1-C_2$ ) o morfolin-4-ilalcoxi ( $C_2-C_3$ ); y

10  $R^{1B}$  es hidroxialquilo ( $C_1-C_3$ ), aminoalquilo ( $C_1-C_3$ ), 1,2-dihidroxi-prop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil ( $C_1-C_3$ ))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo;

o una sal de este compuesto.

15 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que  $R^1$  es H o flúor,  $R^3$  es H o flúor,  $R^{1A}$ , cuando esté presente, es H o flúor y  $R^{2A}$ , cuando esté presente, es H;

o una sal de este compuesto.

20 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 5, en la que A representa un enlace;

o una sal de este compuesto.

25 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 7, en la que  $R^{1A}$  es H o flúor,  $R^{2A}$  es H y  $R^{3A}$  es hidroximetilo, 1,2-dihidroxi-etilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo;

o una sal de este compuesto.

30 10. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que  $R^2$  es el grupo  $M^B$  y  $R^{1B}$  es 1-amino-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxi-etil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1.1.1]pentan-1-ilo;

o una sal de este compuesto.

- 35 11. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre los siguientes:
- (*R*)-4-(7-(2-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
  - (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4*H*)-il)butanamida;
  - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(7-(((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
  - 40 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(7-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
  - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(7-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
  - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
  - 45 - (*R*)-4-(7-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;



- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(2-hidroxi-etil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 5 – (R)-4-(7-((R)-5,6-dihidroxi-hexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 10 – (R)-4-(6-fluoro-7-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((3-(hidroximetil)biciclo[1.1.1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 15 – (R)-4-(7-(((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 – (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1S,2R)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-((4-((R)-1,2-dihidroxi-etil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (2R)-4-(7-((1-(1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 – (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(8-fluoro-7-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 30 – dimetilglicinato de (R)-1-(4-((3-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)etil)fenil)ciclopropil)metilo;
- (R)-4-(8-fluoro-7-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-(((1R,2S)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 35 – (R)-4-(7-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(((1R,2R)-2-((S)-1,2-dihidroxi-etil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-((3-(2-aminoacetamido)ciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 – (R)-4-(7-(((1R,2R)-2-(aminometil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-7-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 45 – (R)-4-(7-(2-fluoro-4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(3-morfolinpropoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- (R)-4-(7-(2-fluoro-4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 50 – (R)-4-(7-(2-fluoro-3-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(7-(4-(dimetilamino)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-(4-(hidroximetil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 – (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-(4-(morfolinometil)fenil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- (R)-4-(6-fluoro-4-oxo-7-fenilquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(hidroximetil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(7-((4-(3-hidroxi-oxetan-3-il)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 60 – (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(7-((4-(morfolinometil)fenil)etil)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)butanamida;
- (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 65 – (R)-4-(7-(((1R\*,2R\*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

- dihidrogenofosfato de (*R*)-(1-((3-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-7-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- (*R*)-4-(7-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-6-fluoro-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 5 - (*R*)-4-(7-(((1*R*\*,2*R*\*)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-fluoro-7-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida; y
- 10 - (*R*)-4-(6-fluoro-7-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-4-oxoquinazolin-3(4*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

o una sal de este compuesto.

12. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un medicamento.
13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
14. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.
15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, que es para su uso en la prevención o tratamiento de una infección bacteriana Gram-negativa.