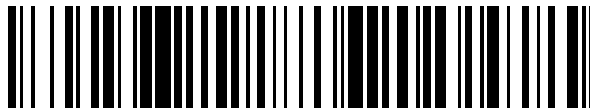


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 709 382**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2015 PCT/EP2015/054358**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2015 WO15132228**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2015 E 15707154 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 3114126**

54 Título: **Derivados de 1,2-dihidro-3H-pirrolol[1,2-c]imidazol-3-ona y su uso como agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

04.03.2014 EP 14157636

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

16.04.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHAPOUX, GAELLE;
GAUVIN, JEAN-CHRISTOPHE;
PANCHAUD, PHILIPPE;
SPECKLIN, JEAN-LUC;
SURIVET, JEAN-PHILIPPE;
SCHMITT, CHRISTINE y
MIRRE, AZELY**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 709 382 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 de 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona y su uso como agentes antibacterianos

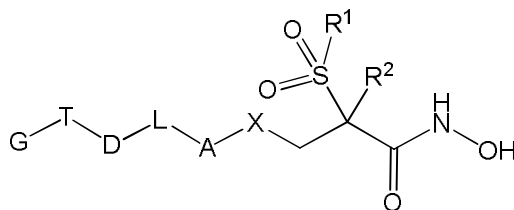
La presente invención se refiere a derivados antibacterianos de 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona, composiciones farmacéuticas que los contienen y usos de estos compuestos en la elaboración de medicamentos para el tratamiento de infecciones bacterianas. Estos compuestos son útiles agentes antimicrobianos eficaces contra una diversidad de patógenos humanos y veterinarios, en especial, bacterias Gram-negativas aerobias y anaerobias. Los compuestos de la presente invención, en forma opcional, pueden emplearse en combinación, o bien en forma sucesiva o simultánea, con uno o más agentes terapéuticos eficaces contra infecciones bacterianas.

El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión de evolución selectiva sobre los microorganismos, para producir mecanismos de resistencia de base genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerban el problema del desarrollo de resistencia, al crear situaciones de lento crecimiento para los microbios patógenos, por ejemplo, en articulaciones artificiales y al sostener reservorios de huéspedes de largo plazo, por ejemplo, en pacientes inmunocomprometidos.

En contextos hospitalarios, un creciente número de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, importantes fuentes de infecciones, se están tornando resistentes a múltiples fármacos y por lo tanto, difíciles, si no imposibles, de tratar. Este es en particular, el caso de los microorganismos Gram-negativos, en el que la situación se está tornando preocupante, ya que no se han aprobado nuevos agentes durante décadas y la línea de desarrollo parece vacía.

Por lo tanto, hay una importante necesidad médica de nuevos compuestos antibacterianos que se dirijan a bacterias resistentes Gram-negativas, en particular, las bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a carbapenem y cefalosporinas de tercera generación y las bacterias resistentes a múltiples fármacos *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. Una manera de abordar el problema de la resistencia cruzada a clases establecidas de antibióticos es inhibir un nuevo blanco. En este sentido, LpxC, que es una enzima esencial en la biosíntesis de lipopolisacáridos (un importante constituyente de la membrana externa de bacterias Gram-negativas), ha recibido cierta atención y varias solicitudes de patente relacionadas con inhibidores de LpxC han sido publicadas recientemente.

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

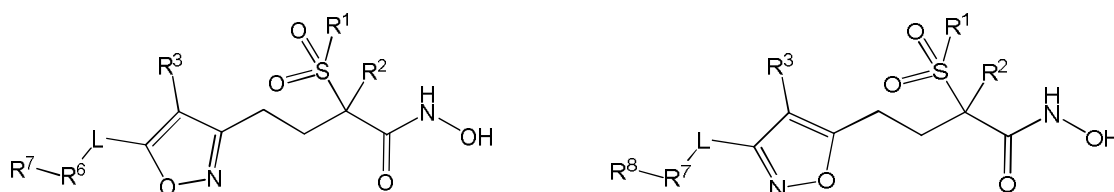


(A1)

en la que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); X es CH₂, O, NH, S o SO₂; A es un fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo de 6 miembros; L está ausente o es S, SH, OH, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_n-, -(CH₂)_p-O-(CH₂)_z-O-(CH₂)_n-, -S-(CH₂)_z- o -(CH₂)_z-S-; D está ausente o es un grupo opcionalmente sustituido que contiene un componente carbocíclico o heterocíclico con, opcionalmente, una cadena (C₁-C₃) alquilo adjunta; T está ausente o es -(CH₂)_z-, -(CH₂)_z-O- o -O-(CH₂)_p-C(O)-(CH₂)_n-; G está ausente o es un grupo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido; y n y p son números enteros, donde cada uno varía de 0 a 3 y z es un número entero que varía de 1 a 3.

Los documentos WO 2011/073845 y WO 2012/120397 describen compuestos antibacterianos con una fórmula estructural similar a la fórmula (A1), a través del cual el grupo correspondiente al grupo A de la fórmula (A1), sin embargo, respectivamente representa una piridin-2-ona o un residuo fluoropiridin-2-ona.

El documento WO 2012/137094 describe compuestos antibacterianos de las fórmulas (A2) y (A3)

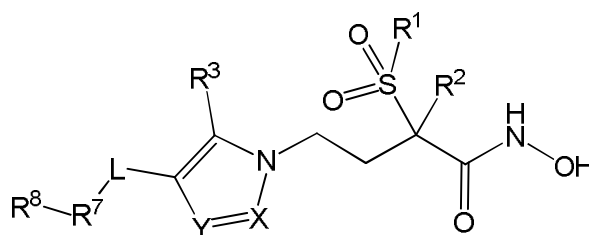


(A2)

(A3)

en las que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); R³ es H, alcoxi (C₁-C₃), alquilo (C₁-C₃), ciano, haloalcoxi (C₁-C₃), haloalquilo (C₁-C₃), halógeno o hidroxilo; L es un enlace, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁴(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁴(CH₂)_p- o -(CH₂)_nNR⁴CO(CH₂)_p-; R⁴ y R⁵ son, de manera independiente, H, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆) o formilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3 o 4; R⁶ es alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR⁴-alquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), ariltio (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-NR⁴-, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquiloxi (C₃-C₈), cicloalquiltio (C₃-C₈), cicloalquil (C₅-C₈)-NR⁴-, heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroariloxi (C₅-C₁₂), heteroariltio (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)-NR⁴-, heterociclilo (C₃-C₁₃), heterocicliloxi (C₃-C₁₃), heterociclitio (C₃-C₁₃), heterociclo (C₃-C₁₃)-NR⁴-, hidroxialquilo (C₁-C₁₀), mercaptoalquilo (C₁-C₆), (NR⁴R⁵)alquilo o (NR⁴R⁵)carbonilo; y R⁷ está ausente o es arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₃-C₁₃) o heterociclitio (C₃-C₁₃)alquilo (C₁-C₆).

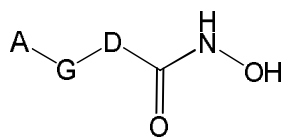
El documento WO 2012/137099 describe compuestos antibacterianos de la fórmula (A4)



(A4)

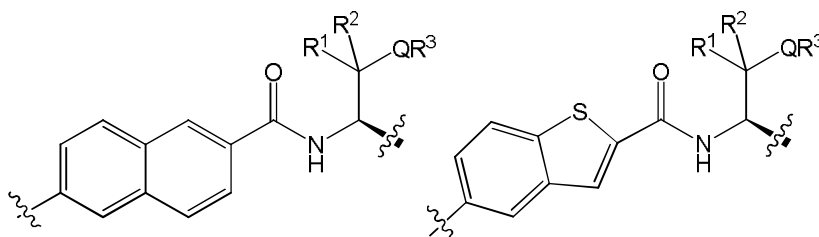
en la que R¹ es alquilo (C₁-C₃); R² es H o alquilo (C₁-C₃); R³ es H o alquilo (C₁-C₃); X es N o CR⁴; Y es N o CR⁴; R⁴ es H o alquilo (C₁-C₃); L es un enlace, alquilenilo (C₂-C₆), alquilenilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), -(CH₂)_nO(CH₂)_p-, -(CH₂)_nS(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nSO₂NR⁵(CH₂)_p-, -(CH₂)_nNR⁵SO₂(CH₂)_p-, -(CH₂)_nCONR⁵(CH₂)_p- o -(CH₂)_nNR⁵CO(CH₂)_p-; R⁵ y R⁶ son, de manera independiente, H, alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆) o formilo; n es 0, 1, 2, 3 o 4; p es 0, 1, 2, 3 o 4; R⁷ es alquilenilo (C₂-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilcarbonilo (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-NR⁵-alquilo (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆), alquiltio (C₁-C₆)alquilo (C₁-C₆), alquiltiocarbonilo (C₁-C₆), alquilenilo (C₂-C₆), arilo (C₆-C₁₂), ariloxi (C₆-C₁₂), ariltio (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)-NR⁵-, ciano, cianoalquilo (C₁-C₆), (C₅-C₈)cicloalquilenilo, cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquiloxi (C₃-C₈), cicloalquiltio (C₃-C₈), cicloalquil (C₅-C₈)-NR⁵-, heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroariloxi (C₅-C₁₂), heteroariltio (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)-NR⁵-, heterociclilo (C₃-C₁₃), (C₃-C₁₃)heterociclitio, (C₃-C₁₃)heterociclitio, heterociclitio (C₃-C₁₃)-NR⁵-, hidroxialquilo (C₁-C₁₀), mercaptoalquilo (C₁-C₆), (NR⁵R⁶)alquilo, o (NR⁵R⁶)carbonilo; y R⁸ está ausente o es arilo (C₆-C₁₂), aril (C₆-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₈), cicloalquil (C₃-C₈)alquilo (C₁-C₆), heteroarilo (C₅-C₁₂), heteroaril (C₅-C₁₂)alquilo (C₁-C₆), heterociclilo (C₃-C₁₃) o heterociclitio (C₃-C₁₃)alquilo (C₁-C₆).

El documento WO 2013/170165 describe notablemente compuestos antibacterianos de la fórmula (A5)



(A5)

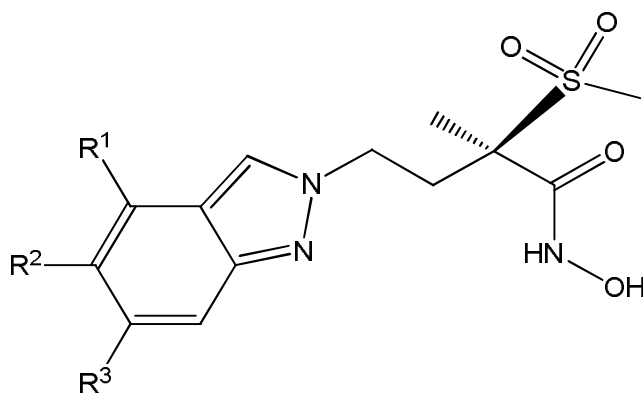
en la que A es un grupo alquilo sustituido, en el que por lo menos un sustituyente es hidroxilo, o A es un grupo alquilo sustituido, en el que por lo menos un sustituyente es hidroxilo o hidroxialquilo; G es un grupo que comprende por lo menos un enlace triple o doble de carbono-carbono y/o un anillo fenilo; D representa un grupo seleccionado de



5 Q es O o NR, en el que R es H o un alquilo (C₁-C₃) no sustituido; R¹ y R² se seleccionan, de manera independiente, del grupo que consiste en H y alquilo (C₁-C₃) sustituido o no sustituido, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo (C₃-C₄) no sustituido o un grupo no sustituido heterocíclico de 4-6 miembros; y R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquiloalquilo 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 una solicitud de patente previa, aún no publicada, hemos informado derivados antibacterianos de 2H-indazol de la fórmula general (A6)

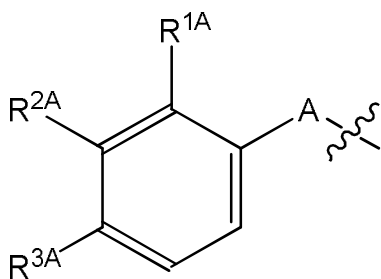
10



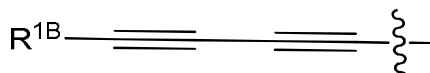
(A6)

en la que

R¹ es H o halógeno; R² es alquiloxi (C₃-C₄) o el grupo M; R³ es H o halógeno; M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



M^A

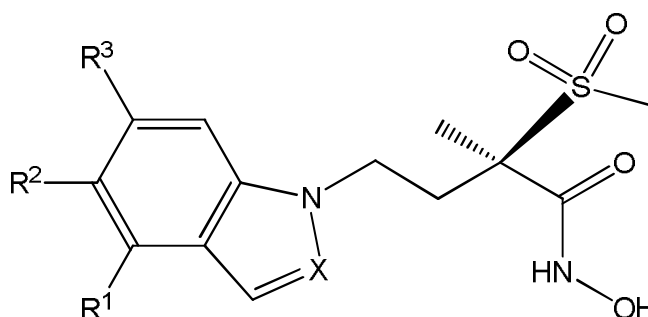


M^B

15 en la que A es un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C; R^{1A} representa H o halógeno; R^{2A} representa H, alcoxi o halógeno; R^{3A} representa H, alcoxi, hidroxialcoxi, tioalcoxi, trifluorometoxi, amino, dialquilamino, hidroxialquilo, 1-hidroxiometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxiometil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxiometan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo)metan-3-ilo, 3-aminoacetan-3-ilo, 3-(dialquiloamino)metan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi, morfolin-4-ilalquilo, oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y R^{1B} representa 3-hidroxiometan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, *trans*-2-hidroxiometil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo.

20

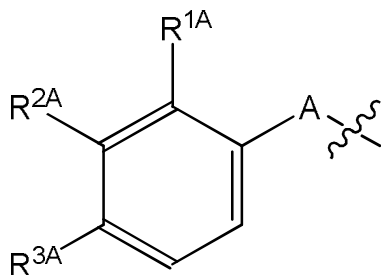
En otra solicitud de patente previa, aún no publicada, hemos informado derivados antibacterianos de 1H-indazol de la fórmula general (A7)



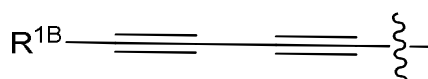
(A7)

en la que

- 5 X representa N o CH;
 R¹ representa H o halógeno;
 R² representa alquinoxilo (C₃-C₄) o el grupo M;
 R³ representa H o halógeno;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



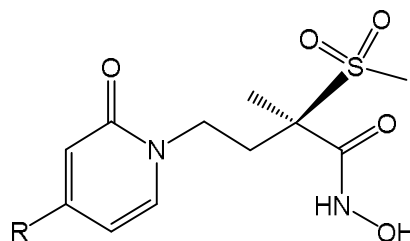
M^A



M^B

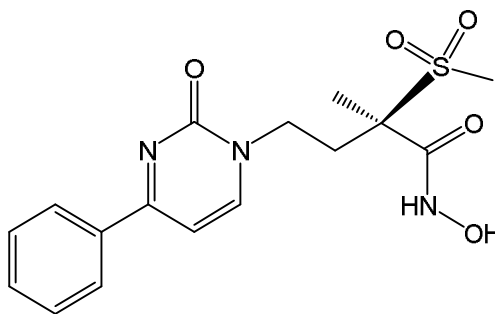
- 10 en la que A representa un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
 R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₁-C₄), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo (C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C₂-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y
 15 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

Además, en Montgomery y *col.*, *J. Med. Chem.* (2012), 55(4), 1662-1670, se desvelan otros inhibidores de LpxC, entre otros, los compuestos de la fórmula general (A8)



(A8)

en la que R puede ser, notablemente, feniletinilo o estirilo y el compuesto de la fórmula (A9):

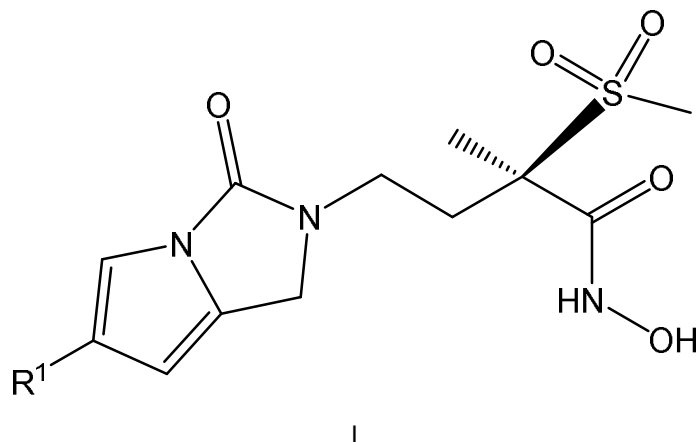


(A9)

- 25 La presente invención proporciona nuevos derivados antibacterianos de 1,2-dihidro-3H-pirrol[1,2-c]imidazol-3-ona, a saber, los compuestos de la fórmula I que se describen en el presente documento.

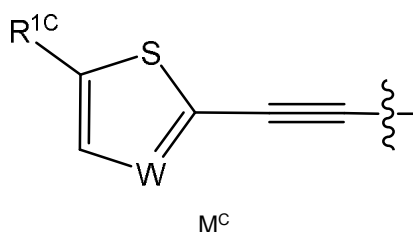
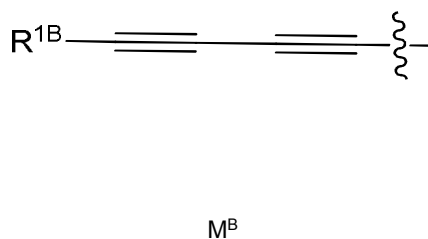
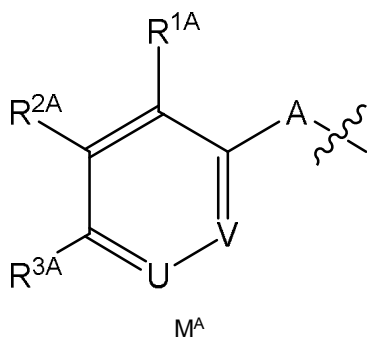
Se presentan a continuación diversas modalidades de la invención.

1) La invención se refiere a compuestos de la fórmula I



en la que

5 R^1 representa el grupo M;
M es uno de los grupos M^A , M^B y M^C representados a continuación



en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

U representa N o CH;

V representa N o CH;

10 W representa N o CH;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

15 R^{3A} representa H, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), dihidroxialcoxi (C₃-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxi-1,1-dihidroxi-2,2-difluoretilo, alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 2-hidroxi-1-oxoetilo, [alcoxi (C₁-C₄)]carbonilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido,(carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, (1-*terc*-butiloxycarbonilo)-3-hidroxiacetidín-3-ilo, 3-hidroxi-3-oxetán-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetán-3-ilo, 3-aminooxetán-3-ilo, 3-hidroxitietán-3-ilo, 4-aminopiperidín-1-ilo, morfolín-4-ilalcoxi (C₂-C₃), [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazín-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolín-4-il-alquilo (C₁-C₂), [1,2,3]triazol-2-ilo, 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidín-1-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo, (4-hidroxi-piperidín)metilo o (4-aminopiperidín)metilo;

25 R^{1B} representa 3-hidroxi-3-oxetán-3-ilo, 3-hidroxitietán-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetán-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxi-1,1-dihidroxi-2,2-difluoretilo, aminoalquilo (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, metilsulfonamidometilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo,

5
 (((dimetilglicil)oxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)oximetil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)amino)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, (1*R**,2*S**,3*S**)-1,2-*bis*-(hidroximetil)-cicloprop-3-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-amino-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbicciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 4-hidroxi-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilmetilo, 1-ciclobutil-2-hidroxi-etilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo; y R^{1C} representa 1-aminociclopropilo o hidroxialquilo (C₁-C₃);

10 y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de los diversos restos químicos para los compuestos de acuerdo con la invención y tienen la intención de aplicarse uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y de las reivindicaciones, a menos que una definición establecida expresamente de otro modo provea una definición más amplia o más estrecha.

15 ❖ El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C_x-C_y)" (siendo x e y independientemente números enteros) se refiere a un grupo alquilo de cadena recta o ramificado que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo. Es más preferido metilo.

20 ❖ El término "hidroxialquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se define con anterioridad en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. La expresión "hidroxialquilo (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo hidroxialquilo como se ha definido que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialquilo (C₁-C₄) es un grupo hidroxialquilo como se define con anterioridad que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, 2-hidroxi-etilo, 2-hidroxi-propilo y 3-hidroxi-propilo. Se prefieren hidroximetilo y 2-hidroxi-etilo. Es más preferido hidroximetilo.

25 ❖ El término "aminoalquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo como se define con anterioridad en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo amino. La expresión "aminoalquilo (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo aminoalquilo como se ha definido que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo aminoalquilo (C₁-C₄) es un grupo aminoalquilo como se define con anterioridad que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos aminoalquilo incluyen aminometilo, 2-amino-etilo, 2-amino-propilo, 2-amino-prop-2-ilo y 3-amino-propilo. Se prefieren aminometilo, 2-amino-etilo y 2-amino-propilo. Es más preferido 2-amino-prop-2-ilo.

30 ❖ El término "alcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo alcoxi como se define con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, *n*-propoxi e *iso*-propoxi. Se prefieren metoxi y etoxi. Es más preferido metoxi.

35 ❖ El término "hidroxialcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono en el que uno de los átomos de carbono porta un grupo hidroxilo. La expresión "hidroxialcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo hidroxialcoxi como se define con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo hidroxialcoxi (C₂-C₄) contiene de dos a cuatro átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos hidroxialcoxi incluyen 2-hidroxi-etoxi, 2-hidroxi-propoxi, 3-hidroxi-propoxi y 4-hidroxi-butoxi. Se prefieren 2-hidroxi-etoxi y 3-hidroxi-propoxi. Es más preferido 2-hidroxi-etoxi.

40 ❖ El término "dihidroxi-alcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi que contiene de tres a cuatro átomos de carbono, en el que dos átomos de hidrógeno en dos diferentes átomos de carbono han sido independientemente reemplazados por un grupo hidroxilo. Por ejemplo, "dihidroxi-alcoxi (C₃-C₄)" se refiere a un grupo alcoxi que contiene de tres a cuatro átomos de carbono en el que dos átomos de hidrógeno en dos diferentes átomos de carbono han sido independientemente reemplazados por un grupo hidroxilo. Un grupo dihidroxi-alcoxi (C₃-C₄) preferido es 2,3-dihidroxi-propoxi.

45 ❖ El término "tioalcoxi", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alcoxi de cadena recta o ramificado que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, en el que el átomo de oxígeno se ha reemplazado por un átomo de azufre. La expresión "tioalcoxi (C_x-C_y)" (siendo cada x e y un número entero) se refiere a un grupo tioalcoxi como se define con anterioridad que contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo tioalcoxi (C₁-C₃) contiene de uno a tres átomos de carbono. Ejemplos representativos de grupos tioalcoxi

incluyen metiltio, etiltio, *n*-propiltio e *iso*-propiltio. Se prefieren metiltio y etiltio. Es más preferido metiltio.

❖ La expresión "3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))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 se ha reemplazado por un grupo hidroxialquilo (C₁-C₃) como se define con anterioridad. Ejemplos de grupos 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo son 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo y 3-(2-hidroxietil)-oxetan-3-ilo. El grupo más preferido 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo es 3-hidroximetil-oxetan-3-ilo.

❖ La expresión "morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂)" se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₂) como se define con anterioridad en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Ejemplos de grupos morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂) son morfolin-4-ilmetilo y 2-morfolin-4-il-etilo. El grupo más preferido morfolinalquilo (C₁-C₂) es morfolin-4-ilmetilo.

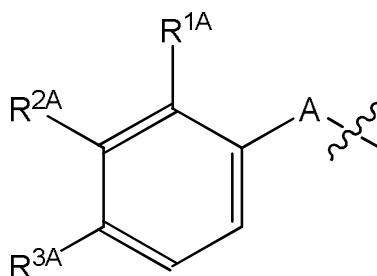
❖ El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y preferentemente, a flúor o cloro y más preferentemente, a flúor.

❖ La expresión "resistente a quinolona", cuando se usa en este texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual la ciprofloxacina tiene una Concentración Inhibitoria Mínima de por lo menos 16 mg/l (dicha concentración inhibitoria mínima es medida con el procedimiento estándar descrito en "*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*", estándar aprobado, 7^a 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 por lo menos tres compuestos antibióticos seleccionados de tres categorías de antibióticos distintas tienen concentraciones inhibitorias mínimas (MIC, conforme a sus siglas en inglés) sobre sus respectivos puntos de quiebre clínicos, donde dichas tres categorías de antibióticos distintas se seleccionan de penicilinas, combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa, cefalosporinas, carbapenémicos, monobactámicos, fluoro-quinolonas, aminoglicósidos, ácidos fosfónicos, tetraciclinas y polimixinas. Los puntos de quiebre clínicos se definen de acuerdo con el último listado disponible publicado por Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, Estados Unidos). En consecuencia, los puntos de quiebre clínicos son los niveles de MIC en los cuales, en un momento determinado, una bacteria se considera o bien sensible o resistente al tratamiento con el correspondiente antibióticos o combinación de antibióticos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto sujeto y exhiben mínimos efectos toxicológicos indeseados. Tales sales incluyen sales de adición de bases y/o ácidos orgánicos o inorgánicos, de acuerdo con la presencia de grupos ácidos o básicos en el compuesto sujeto. Para referencia, véase 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 Quééré (Eds.), RSC Publishing (2012).

En este texto, un enlace interrumpido por una línea ondulada muestra un punto de unión del radical trazado, al resto de la molécula. Por ejemplo, el radical trazado a continuación



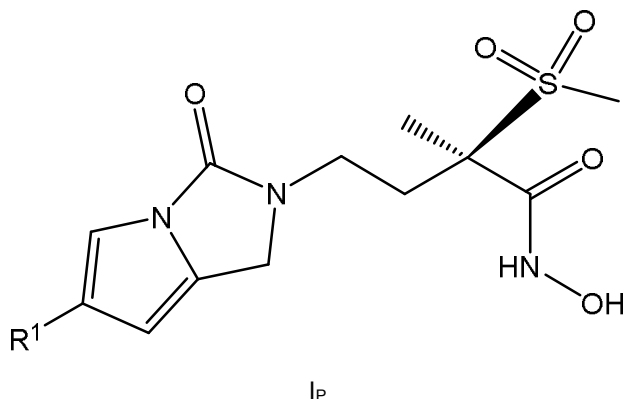
en la que A representa un enlace y cada uno de R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} representa H, es el grupo fenilo.

Asimismo, la expresión "temperatura ambiente", como se usa en el presente documento se refiere a una temperatura de 25 °C.

A menos que sea utilizado con referencia a temperaturas, la expresión "alrededor de" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de X menos 10 % de X a X más 10 % de X y preferentemente, a un intervalo que se extiende de X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, la expresión "alrededor de" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere, en la presente solicitud, a un intervalo que se extiende de la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C y preferentemente, a un intervalo que se extiende de Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

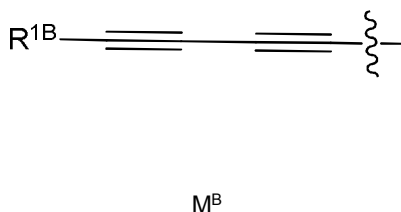
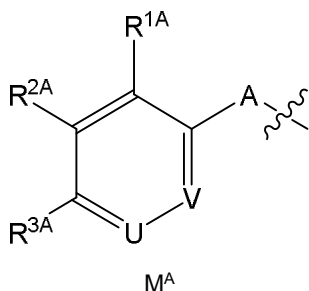
2) La invención notablemente se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 1) que

también son compuestos de la fórmula I_P



en la que

- 5 R¹ representa el grupo M;
 M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

U representa N o CH;

V representa N o CH;

- 10 R^{1A} representa H o halógeno;

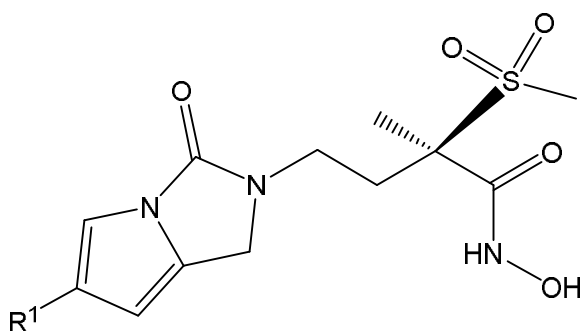
R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

- 15 R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 3-hidroxi-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-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C₂-C₃), [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), [1,2,3]triazol-2-ilo o 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-1-ilo; y

- 20 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo;

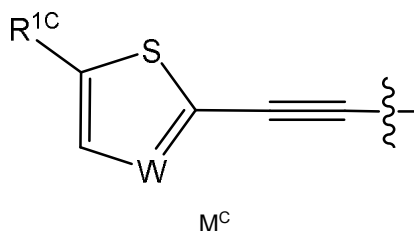
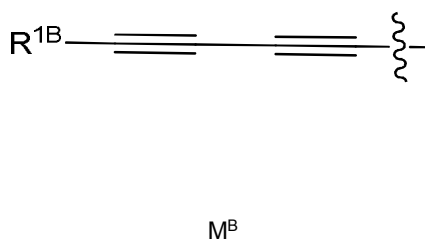
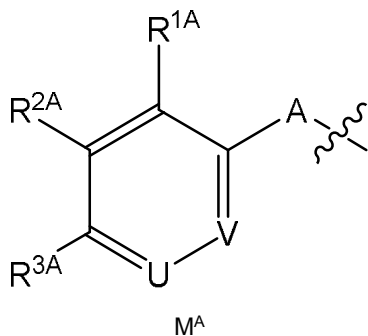
y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I_P.

3) La invención en particular, se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 1) que también son compuestos de la fórmula I_{CE}



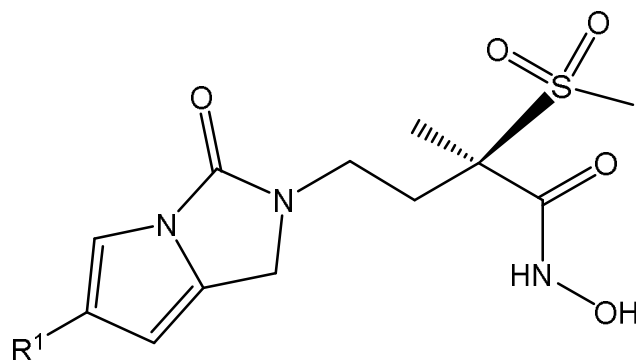
I_{CE}

en la que:

R¹ representa el grupo M;M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C representados a continuación

- 5 en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;
 U representa CH o N;
 V representa CH o N;
 W representa CH o N;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 10 R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
 R^{3A} representa H, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), dihidroxialcoxi (C₃-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxi-2,2-difluoretilo, alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 2-hidroxi-1-oxoetilo, [alcoxi (C₁-C₄)]carbonilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, (1-*terc*-butiloxicarbonilo)-3-hidroxiacetidín-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 4-aminopiperidín-1-ilo, [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidín-1-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo, (4-hidroxipiperidín)metilo o (4-aminopiperidín)metilo;
 15 R^{1B} representa 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, metilsulfonamidometilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)oximetil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)amino)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, (1*R**,2*S**,3*S**)-1,2-*bis*-(hidroximetil)-cicloprop-3-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-amino-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbicyclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 4-hidroxi-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilmetilo, 1-ciclobutil-2-hidroxietilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo; y
 20 R^{1C} representa 1-aminociclopropilo o hidroxialquilo (C₁-C₃);

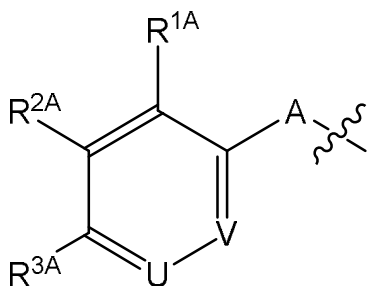
y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I_{CE}.4) La invención, por lo tanto, notablemente se refiere a compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 3) que también son compuestos de la fórmula I_{CEP}



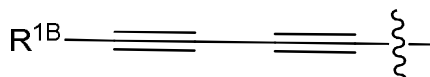
I_{CEP}

en la que

- 5 R¹ representa el grupo M;
M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



M^A

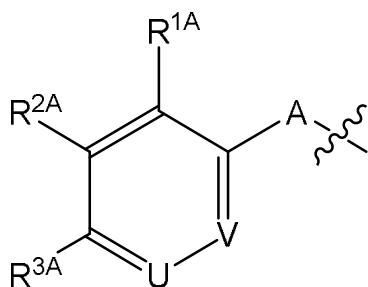


M^B

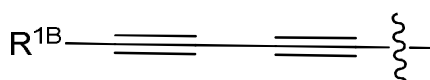
- en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;
U representa CH o N;
V representa CH o N;
R^{1A} representa H o halógeno;
10 R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄),
alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-
15 hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-
il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, [4-*N*-alquil
(C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂) o 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-
1-ilo; y
R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), 1-
hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-
hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo;

20 y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I_{CEP}.

5) En particular, los compuestos de la fórmula I_{CE} de acuerdo con la modalidad 3) o 4) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M representa el grupo M^A o M^B



M^A



M^B

en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

U representa CH o N;

V representa CH;

R^{1A} representa H o flúor;

5 R^{2A} representa H, metoxi o flúor;

R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), hidroxialquilo (C₁-C₄),
alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 3-hidroxi-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-
10 il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, [4-*N*-alquil
(C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂) o 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-
1-ilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), 1-
hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-
hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

15 6) De acuerdo con una modalidad principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I como se definen en una de las modalidades 1) a 5) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M^A.

7) Una submodalidad de la modalidad 6) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 6) en la que A representa un enlace.

20 8) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 7) serán de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o alcoxi (C₁-C₃) y R^{3A} representa H, halógeno, alcoxi (C₁-C₃) o 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo (y en particular, de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o alcoxi (C₁-C₃) y R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo).

25 9) Más preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 7) serán de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H, cloro o flúor, R^{2A} representa H o metoxi y R^{3A} representa H, cloro, flúor, metoxi o 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo (y en particular, de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o metoxi y R^{3A} representa H, metoxi o 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo).

30 10) Otra submodalidad de la modalidad 6) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 6) en la que A representa C≡C.

35 11) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 10) serán de tal modo que U representa CH o N, V representa CH, R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o halógeno y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxi-2,2-difluoretilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-1-ilo o (4-hidroxipiperidinil)metilo (y en particular, de tal modo que U representa CH o N, V representa CH, R^{1A} representa H o halógeno, R^{2A} representa H o halógeno y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 3-hidroxi-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-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂) o 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-1-ilo).

45 12) Más preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 10) serán de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o flúor y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxi-2,2-difluoretilo, metilsulfonamidometilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-ilmetilo o (4-hidroxipiperidinil)metilo (y en particular, de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o flúor y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo o morfolin-4-ilmetilo).

55 13) Incluso más preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 10) serán de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o flúor y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo (y en particular, de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o flúor y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 2-

hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo o 3-hidroxioxetan-3-ilo).

14) Aun otra submodalidad de la modalidad 6) se refiere a los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 6) en la que A representa CH=CH.

5 15) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 14) serán de tal modo que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H, R^{2A} representa H y R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄) (en particular, hidroximetilo).

16) De acuerdo con otra modalidad principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I como se definen en una de las modalidades 1) a 5) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M^B.

10 17) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 16) serán de tal modo que R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)oximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo (y en particular, de tal modo que R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo).

20 18) Más preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 16) serán de tal modo que R^{1B} representa aminoalquilo (C₁-C₃), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo (y en particular, de tal modo que R^{1B} representa aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo).

25 19) Incluso más preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 16) serán de tal modo que R^{1B} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo (y en particular, de tal modo que R^{1B} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo).

30 20) De acuerdo con aun otra modalidad principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1) o 3) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M^C.

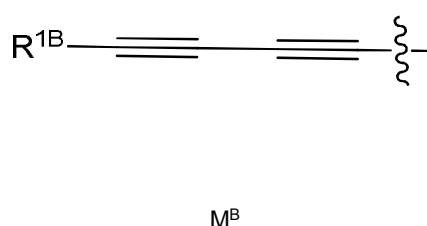
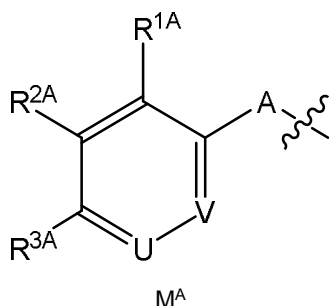
35 21) De acuerdo con una variante de la modalidad 20), los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1) o 3) serán de tal modo que W representa CH.

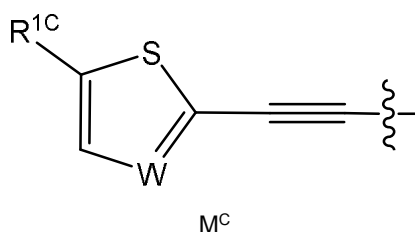
22) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 21) serán de tal modo que R^{1C} representa 1-aminociclopropilo.

23) De acuerdo con la otra variante de la modalidad 20), los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1) o 3) serán de tal modo que W representa N.

40 24) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 23) serán de tal modo que R^{1C} representa hidroxialquilo (C₁-C₃) (y en particular, 2-hidroxipropan-2-ilo).

25) En una modalidad preferida, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 1) o 3) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C representados a continuación





en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

U representa CH o N;

V representa CH;

W representa CH o N;

5 R^{1A} representa H o halógeno;

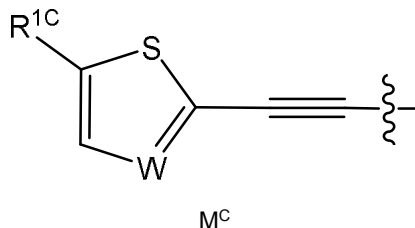
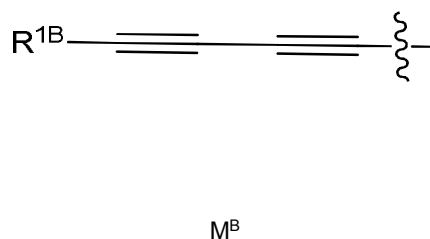
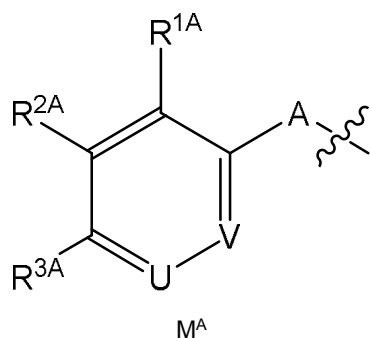
R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

10 R^{3A} representa H, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxi-1,2-difluoretilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-1-ilo o (4-hidroxi-piperidinil)metilo;

15 R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)oximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbicyclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo; y

20 R^{1C} representa 1-aminociclopropilo o hidroxialquilo (C₁-C₃).

26) En una modalidad más preferida, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 1) o 3) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C representados a continuación



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

U representa CH;

25 V representa CH;

W representa CH;

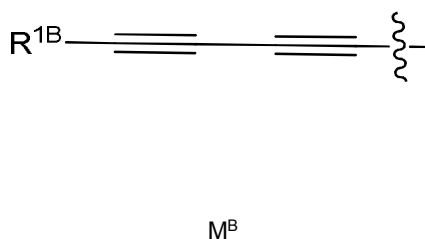
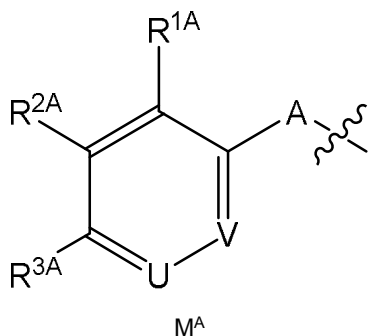
R^{1A} representa H o flúor;

R^{2A} representa H, metoxi o flúor;

30 R^{3A} representa H, cloro, flúor, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxi-1,2-difluoretilo, metilsulfonamidometilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂) o (4-hidroxi-piperidinil)metilo;

5 R¹⁸ representa aminoalquilo (C₁-C₃), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo; y R^{1C} representa 1-aminociclopropilo.

27) En una modalidad aún más preferida, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 1) o 3) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación

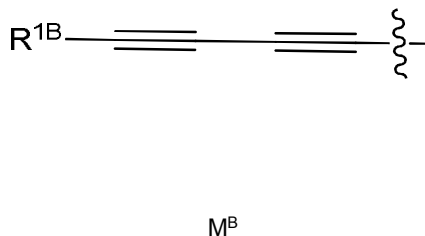
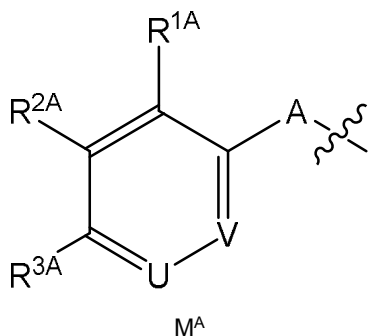


10 en la que A representa C≡C;
 U representa CH;
 V representa CH;
 R^{1A} representa H;
 R^{2A} representa H;
 15 R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄), (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo; y R^{1B} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

20 28) De acuerdo con una variante de la modalidad 27), los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 27) serán de tal modo que M es el grupo M^A.

29) De acuerdo con la otra variante de la modalidad 27), los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 27) serán de tal modo que M es el grupo M^B.

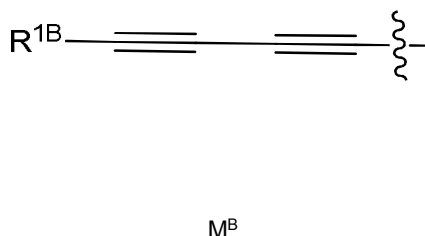
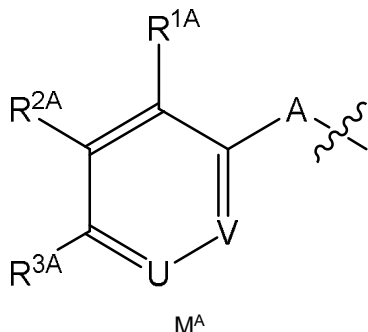
30) Además, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 2) o 4) preferentemente serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



25 en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;
 U representa CH o N;
 V representa CH;
 R^{1A} representa H o halógeno;
 R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
 30 R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 3-hidroxi-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-(morfolín-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazín-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolín-4-il-alquilo (C₁-C₂) o 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidín-1-ilo; y R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-

dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

31) Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 2) o 4) más preferentemente serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



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

U representa CH;

V representa CH;

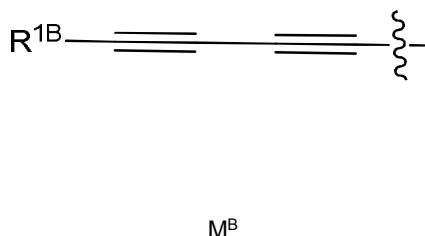
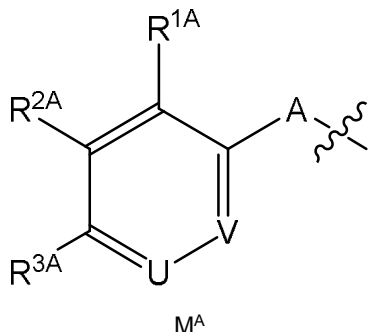
R^{1A} representa H o flúor;

R^{2A} representa H, metoxi o flúor;

R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi-etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo o morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂); y

R^{1B} representa aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

32) Incluso más preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 2) o 4) serán de tal modo que R¹ representa el grupo M y M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación



en la que A representa C≡C;

U representa CH;

V representa CH;

R^{1A} representa H;

R^{2A} representa H;

R^{3A} representa hidroxialquilo (C₁-C₄), (carbamoiloxi)metilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo; y

R^{1B} representa *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

33) De acuerdo con una variante de la modalidad 32), los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 32) serán de tal modo que M es el grupo M^A.

34) De acuerdo con la otra variante de la modalidad 32), los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 32) serán de tal modo que M es el grupo M^B.

35) Otra modalidad de esta invención se refiere a compuestos de la fórmula I como se definen en una de las modalidades 1) a 34), al igual que a compuestos isotópicamente marcados, en especial, marcados con ²H (deuterio), de la fórmula I como se definen en una de las modalidades 1) a 34), en la que los compuestos son idénticos a los compuestos de la fórmula I como se definen en una de las modalidades 1) a 34), excepto que uno o más átomos han sido independientemente reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico, si bien una masa atómica diferente de la masa atómica habitualmente hallada en la naturaleza. Los compuestos

isotópicamente marcados, en especial, marcados con ^2H (deuterio) de la fórmula I y sus sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables), por lo tanto, se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ^2H (deuterio) puede conducir a la mayor estabilidad metabólica, de modo de lograr, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo*, menores requerimientos de dosificación, o un mejorado perfil de seguridad. En una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I no son isotópicamente marcados, o son marcados solo con uno o más átomos de deuterio. Los compuestos isotópicamente marcados de la fórmula I pueden prepararse de manera análoga a los procedimientos que se describen en la presente solicitud a continuación, si bien usando la apropiada variación isotópica de materiales de partida o reactivos adecuados.

36) Particularmente, se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1) o 2):

- (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-(1-(aminometil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((S)-5,6-dihidroxihexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((R)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxi-etil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((2-fluoro-4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((3-fluoro-4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxietoxi)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((6-(1-(hidroximetil)ciclopropil)piridin-3-il)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((5-(1-(hidroximetil)ciclopropil)piridin-2-il)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((4-(1-(morfolinometil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-

- 2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-(*E*)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(hidroximetil)estiril)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 5 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 10 - carbamato de (R)-4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)etnil)encilo;
 - (R)-4-(6-(((1*S*,3*R*,4*S*)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - carbamato de (R)-1-(4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;

al igual que las sales de los mismos (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables).

37) También, particularmente se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1):

- carbamato de (R)-1-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 20 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-(((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - dimetilglicinato de (R)-1-(4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
 25 - (R)-4-(6-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-((3-aminooxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 30 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-(((2*R*,3*S*)-2,3-bis(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 35 - (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-fluorofenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 40 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiacetil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-3-fluoro-4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)benzoato de metilo;
 45 - (R)-4-(6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-4-(6-(2-cloro-4-etoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - dimetilglicinato de (R)-1-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 50 - dihidrogenofosfato de (R)-1-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - (R)-4-(6-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 55 - (R)-4-(6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - (R)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(3-oxo-6-(2,3,4-trifluorofenil)-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)butanamida;
 - (R)-4-(6-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 60 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
 - ((R)-*N*-hidroxi-4-(6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-

- metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-4-(6-(5-(metilsulfonamido)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 5 - (*R*)-3-hidroxi-3-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)etnil)fenil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- (2*R*)-4-(6-(5-ciclobutil-6-hidroxihexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 10 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(5-(3-hidroxióxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 15 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((2*S*,5*R*)-5-aminotetrahidro-2*H*-piran-2-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((1*R*,2*R*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 20 - (*R*)-4-(6-(((1*S*,2*S*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((5-(1-aminociclopropil)tiófen-2-il)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-((4-(3-aminooxetan-3-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 25 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(3-(hidroximetil)óxetan-3-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 30 - (*R*)-4-(6-((4-(1-aminociclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(5-((1*s*,3*R*)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 35 - (*R*)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)carbamato de (fosfonooxi)metilo;
- ((fosfonooxi)metil)carbonato de (*R*)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 40 - (*R*)-4-(6-((4-(4-aminopiperidín-1-il)metil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((1*R*,2*R*)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 45 - (*R*)-4-(6-(((1*S*,2*S*)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(4-hidroxipiperidín-1-il)metil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-((4-(4-aminopiperidín-1-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 50 - (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-(metilsulfonamidometil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(6-((1-(óxetan-3-il)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)butanamida;

al igual que las sales de los mismos (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables).

55 38) Además, se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1) o 2):

- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxióxetan-3-il)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-4-(6-((4-(2-etoxipropan-2-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- 60 - (*R*)-4-(6-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida;

- (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

al igual que las sales de los mismos (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables).

39) Además, también se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1):

- (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

al igual que las sales de los mismos (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables).

40) La invención adicionalmente se refiere a los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1) o 3) que se seleccionan del grupo que consiste en los compuestos listados en la modalidad 36), los compuestos listados en la modalidad 37), los compuestos listados en la modalidad 38) y los compuestos listados en la modalidad 39). En particular, también se refiere a los grupos de los compuestos de la fórmula I seleccionados del grupo que consiste en los compuestos listados en la modalidad 36), los compuestos listados en la modalidad 37), los compuestos listados en la modalidad 38) y los compuestos listados en la modalidad 39), en la que los grupos de compuestos adicionalmente se corresponden con una de las modalidades 2) a 34), al igual que a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos. La invención, además se refiere a cualquier compuesto individual de la fórmula I seleccionado del grupo que consiste en los compuestos listados en la modalidad 36), los compuestos listados en la modalidad 37), los compuestos listados en la modalidad 38) y los compuestos listados en la modalidad 39) y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de tales compuestos individuales.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, es decir, de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40) anteriores, exhiben actividad antibacteriana, en especial, contra microorganismos Gram-negativos y por lo tanto, son adecuados para el tratamiento de infecciones bacterianas en mamíferos, en especial, en humanos. Dichos compuestos además pueden usarse para aplicaciones veterinarias, tales como el tratamiento de infecciones en ganado y animales de compañía. Adicionalmente, pueden constituir sustancias para la conservación de materiales orgánicos e inorgánicos, en particular, todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Por lo tanto, pueden usarse para el tratamiento o la prevención de trastornos infecciosos causados por bacterias fermentativas o no fermentativas gram negativas, en especial, aquellos causados por bacterias Gram-negativas sensibles y resistentes a múltiples fármacos. Ejemplos de tales bacterias Gram-negativas incluyen *Acinetobacter* spp., tales como *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter* spp., tales como *Achromobacter xylosoxidans* o *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas* spp., tales como *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides* spp., tales como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides theataioatamicron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella* spp., tales como *Bordetella pertussis*, *Borrelia* spp., tales como *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., tales como *Brucella melitensis*, *Burkholderia* spp., tales como *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia mallei*, *Campylobacter* spp., tales como *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* o *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia* spp., tales como *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter* spp., tales como *Citrobacter diversus* (*koseri*) o *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella* spp., tales como *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp., tales como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp., tales como *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa positiva y negativa) o *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella* spp., tales como *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (incluyendo aquellas beta-lactamasas de espectro extendido de codificación (de aquí en adelante, "ESBL, conforme a sus siglas en inglés"), carbapenemasas (KPC), cefotaximasa-Munich (CTX-M), metalo-beta-lactamasas y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a los actualmente disponibles cefalosporinas, cefamicinas, carbapenémicos, beta-lactámicos y combinaciones de beta-lactámico/inhibidor de beta-lactamasa), *Klebsiella rhinoscleromatis* o *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (beta-lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria* spp., tales como *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., tales como *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas* spp. tales como *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp., tales como *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* o *Prevotella endodontalis*, *Proteus* spp., tales como *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* o *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp., tales como *Providencia stuartii*,

5 *Providencia rettgeri* o *Providencia alcalifaciens*, *Pseudomonas* spp., tales como *Pseudomonas aeruginosa* (que incluye *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima, cefpiroma y cefepima, *P. aeruginosa* resistente a carbapenem o *P. aeruginosa* resistente a quinolona) o *Pseudomonas fluorescens*, *Rickettsia prowazekii*, *Salmonella* spp., tales como *Salmonella typhi* o *Salmonella paratyphi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., tales como *Shigella flexneri*, *Shigella boydii*, *Shigella sonnei* o *Shigella dysenteriae*, *Streptobacillus moniliformis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Treponema* spp., *Vibrio* spp., tales como *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio alginolyticus*, *Yersinia* spp., tales como *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis* o *Yersinia pseudotuberculosis*.

10 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de una diversidad de infecciones causadas por bacterias fermentativas o no fermentativas Gram-negativas, en especial, infecciones tales como: neumonía intrahospitalaria (relacionada con la infección por *Legionella pneumophila*, *Haemophilus influenzae*, o *Chlamydia pneumonia*); infecciones del aparato urinario; infecciones sistémicas (bacteriemia y septicemia); infecciones de la piel y los tejidos blandos (que incluyen pacientes con quemaduras); infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales; infecciones pulmonares (que incluyen aquellas en pacientes con fibrosis quística); *Helicobacter pylori* (y alivio de complicaciones gástricas asociadas tales como enfermedad de úlcera péptica, carcinogénesis gástrica, etc.); endocarditis; infecciones del pie diabético; osteomielitis; otitis media, sinusitis, bronquitis, anginas y mastoiditis relacionada con la infección por *Haemophilus influenzae* o *Moraxella catarrhalis*; faringitis, fiebre reumática y glomerulonefritis relacionada con la infección por *Actinobacillus haemolyticum*; enfermedades transmitidas por vía sexual relacionadas con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum*, *Ureaplasma urealyticum*, o *Neisseria gonorrhoeae*; síndromes febriles sistémicos relacionados con la infección por *Borrelia recurrentis*; enfermedad de Lyme relacionada con la infección por *Borrelia burgdorferi*; conjuntivitis, queratitis y dacriocistitis relacionada con la infección por *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *H. influenzae*; gastroenteritis relacionada con la infección por *Campylobacter jejuni*; tos persistente relacionada con la infección por *Bordetella pertussis* y mionecrosis relacionada con la infección por *Bacteroides* spp. Otras infecciones bacterianas y trastornos relacionados con dichas infecciones que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se refieren en J. P. Sanford y col., "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy", 26ª edición, (*Antimicrobial Therapy, Inc.*, 1996).

Los listados precedentes de infecciones y patógenos deben interpretarse meramente como ejemplar y de ningún modo como limitación.

30 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto, pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias Gram-negativas, en especial, por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos.

35 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en consecuencia, pueden ser especialmente usados para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia* spp. (por ejemplo, *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 el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y en particular, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana mediada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a quinolona, o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona).

45 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse más especialmente para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y bacterias *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente, de una infección bacteriana causada por bacterias Gram-negativas seleccionadas del grupo que consiste en bacterias *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* y en particular, de una infección bacteriana causada por bacterias *Pseudomonas aeruginosa*).

50 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, por lo tanto, pueden usarse para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones del aparato urinario, infecciones sistémicas (tales como bacteriemia y septicemia), infecciones de la piel y los tejidos blandos (que incluyen pacientes con quemaduras), infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales e infecciones pulmonares (que incluyen aquellas en pacientes con fibrosis quística).

60 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden ser usados más especialmente para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones del aparato urinario, infecciones

intraabdominales e infecciones pulmonares (que incluyen aquellas en pacientes con fibrosis quística) y en particular, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones del aparato urinario e infecciones intraabdominales.

5 Además, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención exhiben propiedades antibacterianas intrínsecas y tienen la capacidad de mejorar la permeabilidad de la membrana externa de bacterias Gram-negativas a otros agentes antibacterianos. Su uso en combinación con otro agente antibacteriano podría ofrecer ventajas adicionales, tales como menos efectos secundarios de los fármacos, debido a las menores dosis utilizadas o a los tiempos de tratamiento más cortos; cura más rápida de la infección, de modo de acortar la permanencia hospitalaria, incrementar el espectro de patógenos controlado y disminuir la incidencia del desarrollo de resistencia a antibióticos.

10 El agente antibacteriano para el uso en combinación con un compuesto de la fórmula I de acuerdo con esta invención será seleccionado del grupo que consiste en un antibiótico de penicilina (tal como ampicilina, piperacilina, penicilina G, amoxicilina, o ticarcilina), un antibiótico de cefalosporina (tal como ceftriaxona, cefatazidima, cefepima, cefotaxima), un antibiótico carbapenémico (tal como imipenem o meropenem), un antibiótico monobactámico (tal como aztreonam), un antibiótico de fluoroquinolona (tal como ciprofloxacina, moxifloxacina o levofloxacina), un

15 antibiótico macrólido (tal como eritromicina o azitromicina), un antibiótico de aminoglucósido (tal como amikacina, gentamicina o tobramicina), un antibiótico de glicopéptido (tal como vancomicina o teicoplanina), un antibiótico de tetraciclina (tal como tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina o tigeciclina) y linezolid, clindamicina, telavancina, daptomicina, novobiocina, rifampicina y polimixina. Preferentemente, el agente antibacteriano para el uso en combinación con un compuesto de la fórmula I de acuerdo con esta invención será seleccionado del grupo

20 que consiste en vancomicina, tigeciclina y rifampicina.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden usarse además para la preparación de un medicamento y son adecuados para la prevención o el tratamiento (y, en especial, el tratamiento) de infecciones causadas por patógenos bacterianos Gram negativos de amenaza biológica, como son listados por el Centro de los Estados Unidos para el Control de Enfermedades (US

25 Center for Disease Control) (el listado de dichos patógenos bacterianos de amenaza biológica puede hallarse en la página de Internet, <http://www.selectagents.gov/Select%20Agents%20and%20Toxins%20List.html>) y en particular, por patógenos Gram negativos seleccionados del grupo que consiste en *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* (tularemia), *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei*.

Un aspecto de esta invención, por lo tanto, se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40), o de una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular, una de las infecciones previamente mencionadas causadas por bacterias Gram-negativas, en especial, por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos). Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40), o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

30 para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana (en particular, para la prevención o el tratamiento de una de las infecciones previamente mencionadas causadas por bacterias Gram-negativas, en especial, por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos). Aun otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40), o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como un medicamento. Aun un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40), o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y por lo menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Al igual que en los seres humanos, pueden tratarse también infecciones bacterianas usando los compuestos de la fórmula I (o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) en otras especies como cerdos, rumiantes,

45 caballos, perros, gatos y aves de corral.

La presente invención también se refiere a sales farmacológicamente aceptables y composiciones y formulaciones de los compuestos de la fórmula I, I_P, I_{CE} o I_{CEP}.

Cualquier referencia a un compuesto de la fórmula I, I_P, I_{CE} o I_{CEP} en este texto debe entenderse como la referencia, además, a las sales (y, en especial, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según lo apropiado y conveniente.

50

Una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención contiene por lo menos un compuesto de la fórmula I (o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos) como el principio activo y opcionalmente, portadores, y/o diluyentes y/o coadyuvantes y puede contener también antibióticos conocidos adicionales.

Los compuestos de la fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse como medicamentos, por ejemplo, en la forma de composiciones farmacéuticas para la administración enteral o parenteral.

55

La producción de las composiciones farmacéuticas puede efectuarse de un modo conocido por el experto en la materia (véase, por ejemplo, Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado por Lippincott Williams & Wilkins]), mediante la elaboración de los

compuestos descritos de la fórmula I o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma opcional, en combinación con otros ingredientes de valor terapéutico, como una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados, no tóxicos, inertes, terapéuticamente compatibles, sólidos o líquidos y si se desea, coadyuvantes farmacéuticos habituales.

- 5 Otro aspecto de la divulgación se refiere a un 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 la fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40) o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por consiguiente, la divulgación proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias Gram-negativas (notablemente, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y en particular, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a quinolona, o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona) en un paciente, que comprende la administración, a dicho paciente, de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las modalidades 1) a 40) o una de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención pueden usarse también con propósitos de limpieza, por ejemplo, para la retirada de bacterias y microbios patógenos de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes artificiales, o para tornar una habitación o área aséptica. Para tales propósitos, los compuestos de la fórmula I podrían estar contenidos en una solución, o en una formulación de rociado.

Esta divulgación, por lo tanto, se refiere a los compuestos de la fórmula I como se definen en la modalidad 1), o adicionalmente limitados bajo la consideración de sus respectivas dependencias por las características de cualquiera de las modalidades 2) a 40) y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Adicionalmente, se refiere al uso de dichos compuestos como medicamentos, en especial, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana, en particular, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias Gram-negativas (notablemente, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias *Acinetobacter baumannii*, bacterias *Escherichia coli*, bacterias *Klebsiella pneumoniae* o bacterias *Pseudomonas aeruginosa* y en particular, para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana causada por bacterias *Acinetobacter baumannii* resistentes a quinolona o bacterias *Klebsiella pneumoniae* resistentes a quinolona). Las siguientes modalidades relacionadas con los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la modalidad 1), por lo tanto, son posibles y se proponen y se desvelan aquí específicamente en forma individualizada:

1, 2+1, 3+1, 4+3+1, 5+3+1, 5+4+3+1, 6+1, 6+2+1, 6+3+1, 6+4+3+1, 6+5+3+1, 6+5+4+3+1, 7+6+1, 7+6+2+1, 7+6+3+1, 7+6+4+3+1, 7+6+5+3+1, 7+6+5+4+3+1, 8+7+6+1, 8+7+6+2+1, 8+7+6+3+1, 8+7+6+4+3+1, 8+7+6+5+3+1, 8+7+6+5+4+3+1, 9+7+6+1, 9+7+6+2+1, 9+7+6+3+1, 9+7+6+4+3+1, 9+7+6+5+3+1, 9+7+6+5+4+3+1, 10+6+1, 10+6+2+1, 10+6+3+1, 10+6+4+3+1, 10+6+5+3+1, 10+6+5+4+3+1, 11+10+6+1, 11+10+6+2+1, 11+10+6+3+1, 11+10+6+4+3+1, 11+10+6+5+3+1, 11+10+6+5+4+3+1, 12+10+6+1, 12+10+6+2+1, 12+10+6+3+1, 12+10+6+4+3+1, 12+10+6+5+3+1, 12+10+6+5+4+3+1, 13+10+6+1, 13+10+6+2+1, 13+10+6+3+1, 13+10+6+4+3+1, 13+10+6+5+3+1, 13+10+6+5+4+3+1, 14+6+1, 14+6+2+1, 14+6+3+1, 14+6+4+3+1, 14+6+5+3+1, 14+6+5+4+3+1, 15+14+6+1, 15+14+6+2+1, 15+14+6+3+1, 15+14+6+4+3+1, 15+14+6+5+3+1, 15+14+6+5+4+3+1, 16+1, 16+2+1, 16+3+1, 16+4+3+1, 16+5+3+1, 16+5+4+3+1, 17+16+1, 17+16+2+1, 17+16+3+1, 17+16+4+3+1, 17+16+5+3+1, 17+16+5+4+3+1, 18+16+1, 18+16+2+1, 18+16+3+1, 18+16+4+3+1, 18+16+5+3+1, 18+16+5+4+3+1, 19+16+1, 19+16+2+1, 19+16+3+1, 19+16+4+3+1, 19+16+5+3+1, 19+16+5+4+3+1, 20+1, 20+3+1, 21+20+1, 21+20+3+1, 22+21+20+1, 22+21+20+3+1, 23+20+1, 23+20+3+1, 24+23+20+1, 24+23+20+3+1, 25+1, 25+3+1, 26+1, 26+3+1, 27+1, 27+3+1, 28+27+1, 28+27+3+1, 29+27+1, 29+27+3+1, 30+2+1, 30+4+3+1, 31+2+1, 31+4+3+1, 32+2+1, 32+4+3+1, 33+32+2+1, 33+32+4+3+1, 34+32+2+1, 34+32+4+3+1, 35+1, 35+2+1, 35+3+1, 35+4+3+1, 35+5+3+1, 35+5+4+3+1, 35+6+1, 35+6+2+1, 35+6+3+1, 35+6+4+3+1, 35+6+5+3+1, 35+6+5+4+3+1, 35+7+6+1, 35+7+6+2+1, 35+7+6+3+1, 35+7+6+4+3+1, 35+7+6+5+3+1, 35+7+6+5+4+3+1, 35+8+7+6+1, 35+8+7+6+2+1, 35+8+7+6+3+1, 35+8+7+6+4+3+1, 35+8+7+6+5+3+1, 35+8+7+6+5+4+3+1, 35+9+7+6+1, 35+9+7+6+2+1, 35+9+7+6+3+1, 35+9+7+6+4+3+1, 35+9+7+6+5+3+1, 35+9+7+6+5+4+3+1, 35+10+6+1, 35+10+6+2+1, 35+10+6+3+1, 35+10+6+4+3+1, 35+10+6+5+3+1, 35+10+6+5+4+3+1, 35+11+10+6+1, 35+11+10+6+2+1, 35+11+10+6+3+1, 35+11+10+6+4+3+1, 35+11+10+6+5+3+1, 35+11+10+6+5+4+3+1, 35+12+10+6+1, 35+12+10+6+2+1, 35+12+10+6+3+1, 35+12+10+6+4+3+1, 35+12+10+6+5+3+1, 35+12+10+6+5+4+3+1, 35+13+10+6+1, 35+13+10+6+2+1, 35+13+10+6+3+1, 35+13+10+6+4+3+1, 35+13+10+6+5+3+1, 35+13+10+6+5+4+3+1, 35+14+6+1, 35+14+6+2+1, 35+14+6+3+1, 35+14+6+4+3+1, 35+14+6+5+3+1, 35+14+6+5+4+3+1, 35+15+14+6+1, 35+15+14+6+2+1, 35+15+14+6+3+1, 35+15+14+6+4+3+1, 35+15+14+6+5+3+1, 35+15+14+6+5+4+3+1, 35+16+1, 35+16+2+1, 35+16+3+1, 35+16+4+3+1, 35+16+5+3+1, 35+16+5+4+3+1, 35+17+16+1, 35+17+16+2+1, 35+17+16+3+1, 35+17+16+4+3+1, 35+17+16+5+3+1, 35+17+16+5+4+3+1, 35+18+16+1, 35+18+16+2+1, 35+18+16+3+1, 35+18+16+4+3+1, 35+18+16+5+3+1, 35+18+16+5+4+3+1, 35+19+16+1, 35+19+16+2+1, 35+19+16+3+1, 35+19+16+4+3+1, 35+19+16+5+3+1, 35+19+16+5+4+3+1, 35+20+1, 35+20+3+1, 35+21+20+1, 35+21+20+3+1, 35+22+21+20+1, 35+22+21+20+3+1, 35+23+20+1, 35+23+20+3+1, 35+24+23+20+1, 35+24+23+20+3+1, 35+25+1, 35+25+3+1, 35+26+1, 35+26+3+1, 35+27+1, 35+27+3+1, 35+28+27+1, 35+28+27+3+1, 35+29+27+1, 35+29+27+3+1, 35+30+2+1, 35+30+4+3+1, 35+31+2+1, 35+31+4+3+1, 35+32+2+1, 35+32+4+3+1, 35+33+32+2+1, 35+33+32+4+3+1, 35+34+32+2+1, 35+34+32+4+3+1, 36+1, 36+2+1, 36+3+1,

- 39+16+5+4+3+1, 39+17+16+1, 39+17+16+2+1, 39+17+16+3+1, 39+17+16+4+3+1, 39+17+16+5+3+1, 39+17+16+5+4+3+1, 39+18+16+1, 39+18+16+2+1, 39+18+16+3+1, 39+18+16+4+3+1, 39+18+16+5+3+1, 39+18+16+5+4+3+1, 39+19+16+1, 39+19+16+2+1, 39+19+16+3+1, 39+19+16+4+3+1, 39+19+16+5+3+1, 39+19+16+5+4+3+1, 39+20+1, 39+20+3+1, 39+21+20+1, 39+21+20+3+1, 39+22+21+20+1, 39+22+21+20+3+1, 39+23+20+1, 39+23+20+3+1, 39+24+23+20+1, 39+24+23+20+3+1, 39+25+1, 39+25+3+1, 39+26+1, 39+26+3+1, 39+27+1, 39+27+3+1, 39+28+27+1, 39+28+27+3+1, 39+29+27+1, 39+29+27+3+1, 39+30+2+1, 39+30+4+3+1, 39+31+2+1, 39+31+4+3+1, 39+32+2+1, 39+32+4+3+1, 39+33+32+2+1, 39+33+32+4+3+1, 39+34+32+2+1, 39+34+32+4+3+1, 40+1, 40+2+1, 40+3+1, 40+4+3+1, 40+5+3+1, 40+5+4+3+1, 40+6+1, 40+6+2+1, 40+6+3+1, 40+6+4+3+1, 40+6+5+3+1, 40+6+5+4+3+1, 40+7+6+1, 40+7+6+2+1, 40+7+6+3+1, 40+7+6+4+3+1, 40+7+6+5+3+1, 40+7+6+5+4+3+1, 40+8+7+6+1, 40+8+7+6+2+1, 40+8+7+6+3+1, 40+8+7+6+4+3+1, 40+8+7+6+5+3+1, 40+8+7+6+5+4+3+1, 40+9+7+6+1, 40+9+7+6+2+1, 40+9+7+6+3+1, 40+9+7+6+4+3+1, 40+9+7+6+5+3+1, 40+9+7+6+5+4+3+1, 40+10+6+1, 40+10+6+2+1, 40+10+6+3+1, 40+10+6+4+3+1, 40+10+6+5+3+1, 40+10+6+5+4+3+1, 40+11+10+6+1, 40+11+10+6+2+1, 40+11+10+6+3+1, 40+11+10+6+4+3+1, 40+11+10+6+5+3+1, 40+11+10+6+5+4+3+1, 40+12+10+6+1, 40+12+10+6+2+1, 40+12+10+6+3+1, 40+12+10+6+4+3+1, 40+12+10+6+5+3+1, 40+12+10+6+5+4+3+1, 40+13+10+6+1, 40+13+10+6+2+1, 40+13+10+6+3+1, 40+13+10+6+4+3+1, 40+13+10+6+5+3+1, 40+13+10+6+5+4+3+1, 40+14+6+1, 40+14+6+2+1, 40+14+6+3+1, 40+14+6+4+3+1, 40+14+6+5+3+1, 40+14+6+5+4+3+1, 40+15+14+6+1, 40+15+14+6+2+1, 40+15+14+6+3+1, 40+15+14+6+4+3+1, 40+15+14+6+5+3+1, 40+15+14+6+5+4+3+1, 40+16+1, 40+16+2+1, 40+16+3+1, 40+16+4+3+1, 40+16+5+3+1, 40+16+5+4+3+1, 40+17+16+1, 40+17+16+2+1, 40+17+16+3+1, 40+17+16+4+3+1, 40+17+16+5+3+1, 40+17+16+5+4+3+1, 40+18+16+1, 40+18+16+2+1, 40+18+16+3+1, 40+18+16+4+3+1, 40+18+16+5+3+1, 40+18+16+5+4+3+1, 40+19+16+1, 40+19+16+2+1, 40+19+16+3+1, 40+19+16+4+3+1, 40+19+16+5+3+1, 40+19+16+5+4+3+1, 40+20+1, 40+20+3+1, 40+21+20+1, 40+21+20+3+1, 40+22+21+20+1, 40+22+21+20+3+1, 40+23+20+1, 40+23+20+3+1, 40+24+23+20+1, 40+24+23+20+3+1, 40+25+1, 40+25+3+1, 40+26+1, 40+26+3+1, 40+27+1, 40+27+3+1, 40+28+27+1, 40+28+27+3+1, 40+29+27+1, 40+29+27+3+1, 40+30+2+1, 40+30+4+3+1, 40+31+2+1, 40+31+4+3+1, 40+32+2+1, 40+32+4+3+1, 40+33+32+2+1, 40+33+32+4+3+1, 40+34+32+2+1 y 40+34+32+4+3+1.

En el listado anterior, los números se refieren a las modalidades de acuerdo con su numeración proporcionada anteriormente, mientras que "+" indica la dependencia de otra modalidad. Las diferentes modalidades individualizadas están separadas por comas. En otras palabras, "4+3+1", por ejemplo, se refiere a la modalidad 4) dependiente de la modalidad 3), dependiente de la modalidad 1); es decir, la modalidad "4+3+1" corresponde a la modalidad 1) adicionalmente limitada por los rasgos de las modalidades 3) y 4). De igual modo, "13+10+6+1" se refiere a la modalidad 13) dependiente, *mutatis mutandis*, de las modalidades 10) y 6), dependientes de la modalidad 1); es decir, la modalidad "13+10+6+1" corresponde a la modalidad 1) adicionalmente limitada por los rasgos de las modalidades 6) y 10), adicionalmente limitadas por los rasgos de la modalidad 13).

Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse de acuerdo con la presente invención usando los procedimientos que se describen a continuación.

Preparación de los compuestos de la fórmula I

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la memoria descriptiva y de los ejemplos.

40	Ac	acetilo
	AcOH	ácido acético
	ac.	acuoso
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
	BuLi	<i>n</i> -butil litio
45	CC	cromatografía de columna sobre gel de sílice
	CDI	1,1'-carbonildiimidazol
	Cipro	ciprofloxacina
	conc.	concentrado
	Cy	ciclohexilo
50	DAD	detección de serie de diodo
	dba	dibencilidenoacetona
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
55	DIBAH	hidruro de diisobutilaluminio
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMAP	4-dimetilaminopiridina
	DMSO	dimetilsulfóxido
60	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EA	acetato de etilo

	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	ELSD	detector de diseminación de luz evaporativo
	IEN	ionización de pulverización de electrones
	eq.	equivalente
5	Et	etilo
	Et ₂ O	dietil éter
	EtOH	etanol
	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	Hept	heptano
10	Hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
	iPr	<i>iso</i> -propilo
	TI	temperatura interna
15	CL	cromatografía líquida
	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	EM	espectroscopia de masa
20	Ms	metilsulfonilo (mesilo)
	nBu	<i>n</i> -butilo
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	Nf	nonafluorobutanofosfonilo
	RMN	Resonancia magnética nuclear
25	Ns	4-nitrobenzeno sulfonilo (nosilato)
	org.	orgánico
	Pd/C	paladio sobre carbón
	PEPSSI™-IPr	dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio (II)
	PE	éter de petróleo
30	Ph	fenilo
	PPTS	sal de piridinio de ácido <i>para</i> -toluensulfónico
	HPLC prep.	HPLC preparativa
	Pyr	piridina
	cuant.	cuantitativo
35	Q-phos	1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di- <i>terc</i> -butilfosfino)ferroceno
	ta	temperatura ambiente
	sat.	saturado
	SK-CC01-A	complejo de cloruro de 2'-(dimetilamino)-2-bifenilil-paladio (II) dinorbornilfosfina
	S-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
40	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
	TBDMS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
	TBME	<i>terc</i> -butilmetil éter
	tBu	<i>terc</i> -butilo
45	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoracético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropiranilo
	TLC	cromatografía de capa delgada
50	TMS	trimetilsililo
	TMSE	2-(trimetilsilil)etilo
	t _R	tiempo de retención

Técnicas generales de reacción

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

- 55 Los grupos protectores R de los derivados de éster de ácido hidroxámico (CONHOR) se retiran de la siguiente manera:
- Cuando R es THP (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, tBu, COOtBu o COTBu: por tratamiento ácido con, por ejemplo, TFA o HCl en un disolvente orgánico tal como DCM, dioxano, Et₂O o MeOH, entre 0 °C y ta, o por tratamiento con *para*-toluenosulfonato de piridinio en EtOH entre ta y 80 °C;
 - 60 - Cuando R es tritilo: por tratamiento con ácido diluido, tal como ácido cítrico o HCl en un disolvente orgánico tales como MeOH o DCM;
 - Cuando R es bencilo: por hidrogenación usando la técnica general de reacción 5;
 - Cuando R es TMSE: usando fuentes de anión de fluoruro tales como complejo de BF₃.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 tales como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH;

- Cuando R es alilo: por tratamiento con Pd(PPh₃)₄ en un disolvente tal como MeOH en presencia de K₂CO₃ o un depurador tal como dimedona, morfolina o hidruro de tributilestaño.

- 5 Otros procedimientos generales para la retirada de grupos protectores de ácido hidroxámico se han descrito en T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed. (1999), 23-147 (editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N. Y.).

Técnica general de reacción 2 (acoplamiento de amida):

- 10 El ácido carboxílico se hace reaccionar con el derivado de hidroxilamina en presencia de un agente de activación, tales como DCC, EDC, HOBT, anhídrido *n*-propilfosfónico, HATU o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un disolvente aprótico seco tal como DCM, MeCN o DMF, entre -20 °C y 60 °C (véase la referencia de G. Benz, en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, p. 381). Alternativamente, el ácido carboxílico puede activarse mediante la conversión en su correspondiente cloruro ácido, mediante la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, puro, o en un disolvente como DCM, entre -20° y 15 60 °C. Otros agentes de activación pueden hallarse en R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2ª edición (1999), sección de nitrilos, ácidos carboxílicos y derivados, pp. 1941-1949 (Wiley-VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapur, Toronto).

Técnica general de reacción 3 (acoplamiento de Suzuki):

- 20 El haluro aromático (habitualmente, un bromuro) se hace reaccionar con el derivado de ácido borónico requerido, o su equivalente de éster de boronato (por ejemplo, pinacol éster) en presencia de un catalizador de paladio y una base, tal como K₂CO₃, Cs₂CO₃, K₃PO₄, tBuONa o tBuOK, entre 20 y 120 °C en un disolvente tal como tolueno, THF, dioxano, DME o DMF, habitualmente, en presencia de agua (20 a 50 %). Ejemplos de catalizadores de paladio típicos son complejos de triarilfosfina paladio tales como Pd(PPh₃)₄. Estos catalizadores además pueden ser preparados *in situ* a partir de una fuente de paladio común, tal como Pd(OAc)₂ o Pd₂(dba)₃ y un ligando tal como 25 triarilfosfinas (por ejemplo, PCy₃ o P(tBu)₃), dialquilfosfinobifenilos (por ejemplo, S-Phos) o ferrocenilfosfinas (por ejemplo, Q-phos). Alternativamente, puede usarse un precatalizador comercial sobre la base de paladaciclo (por ejemplo, SK-CC01-A) o complejos de carbeno *N*-heterocíclico (por ejemplo, PEPPSI™-IPr). La reacción además puede realizarse usando el correspondiente triflato aromático. Otras variaciones de la reacción son descritas en Miyaura y Suzuki, *Chem. Rev.* (1995), 95, 2457-2483, Bellina y col., *Synthesis* (2004), 2419-2440, Mauger y 30 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 allí citadas.

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

- 35 Un derivado de alquino se acopla con un segunda alquino o un derivado de haloalquino usando una cantidad catalítica de una sal de paladio, una base org. tal como TEA y una cantidad catalítica de un derivado de cobre (habitualmente, yoduro de cobre) en un disolvente tal como DMF, a una temperatura de 20 a 100 °C (véase la referencia de Sonogashira, K. en *Metal-Catalyzed Reactions*, Diederich, F., Stang, P.J., Eds.; Wiley-VCH: Nueva York (1998)). Alternativamente, la reacción de acoplamiento cruzado de alquino-haloalquino puede llevarse a cabo usando solo una cantidad catalítica de derivado de cobre, en presencia de hidroxilamina acuosa y una base tal como 40 piperidina o pirrolidina (véase la referencia de Chodkiewicz y Cadot, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* (1955), 241, 1055-1057).

Técnica general de reacción 5 (hidrogenación de un enlace doble):

- 45 El derivado insaturado disuelto en un disolvente tal como MeOH, EA o THF es hidrogenado sobre un catalizador de metal noble tal como Pd/C o PtO₂, o sobre Ni Raney. Al final de la reacción, el catalizador se separa por medio de la filtración y el filtrado se evapora a presión reducida. Alternativamente, la reducción puede realizarse mediante la hidrogenación de transferencia catalítica usando Pd/C y formiato de amonio como fuente de hidrógeno.

Técnica general de reacción 6 (transformación de un éster en un ácido):

- 50 Cuando la cadena lateral de éster es un alquilo lineal, la hidrólisis habitualmente se realiza por tratamiento con un hidróxido alcalino tal como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla de agua-dioxano o agua-THF entre 0 °C y 80 °C. Cuando la cadena lateral de éster es tBu, la liberación del correspondiente ácido puede realizarse además en TFA puro o TFA diluido, o HCl en un disolvente orgánico, tal como éter o THF. Cuando la cadena lateral de éster es el grupo alilo, la reacción se realiza en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) en presencia de un depurador de catión de 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 en hidrógeno, en presencia de un 55 catalizador de metal noble tal como Pd/C en un disolvente tal como MeOH, THF o EA. Otras estrategias para introducir otros grupos protectores de ácidos y procedimientos generales para su retirada se han descrito en T. W. Greene & P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed. (1999), 369-441 (Editor: John Wiley and

Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Procedimientos generales de preparación:

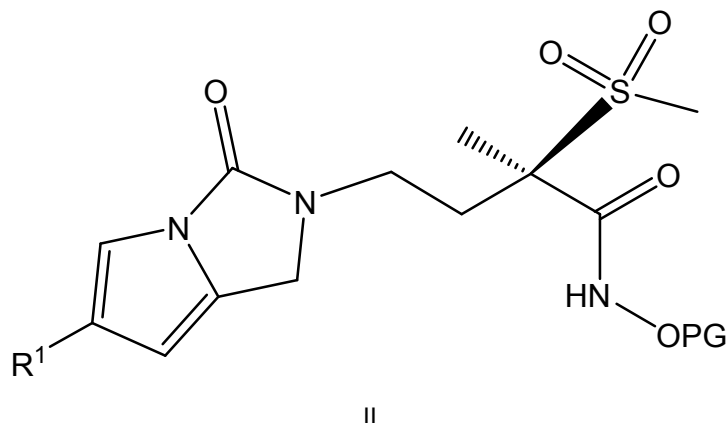
Preparación de los compuestos de la fórmula I:

5 Los compuestos de la fórmula I pueden elaborarse mediante los procedimientos proporcionados a continuación, por los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o por procedimientos análogos. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos particulares o disolventes utilizados, si bien dichas condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia, mediante procedimientos de optimización de rutina.

10 Las secciones a continuación describen procedimientos generales para la preparación de compuestos de la fórmula I. Si no se indica lo contrario, los grupos genéricos R¹, M, M^A, M^B, A, U, V, W, R^{1A}, R^{2A}, R^{3A}, R^{1B} y R^{1C} son como se definen para la fórmula I. Los procedimientos de síntesis generales utilizados repetidamente a lo largo del texto a continuación son referenciados y descritos en la sección anterior titulada "Técnicas generales de reacción". En algunos casos, ciertos grupos genéricos podrían ser incompatibles con el montaje ilustrado en los procedimientos y esquemas que siguen y de ese modo, requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es muy conocido en la técnica (véase, por ejemplo, la referencia de T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in*

15 *Organic Synthesis*, 3^a ed. (1999), Wiley-Interscience).

Los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula II:



20 en la que R¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I y PG representa THP, TMSE, bencilo, tritilo, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, alilo, tBu, COOtBu o COtBu, usando la técnica general de reacción 1. La reacción también puede realizarse con material racémico y el enantiómero (*R*) puede obtenerse mediante la separación de HPLC quiral.

Si se desea, los compuestos de la fórmula I obtenidos de este modo pueden convertirse en sus sales y notablemente, en las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, usando procedimientos convencionales.

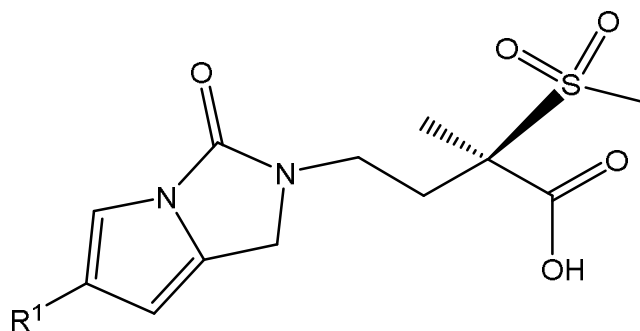
25 Además, cada vez que los compuestos de la fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros pueden separarse usando procedimientos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diastereómeras, o por HPLC sobre una fase estacionaria quiral, tal como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o columna AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla

30 isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina tal como TEA o dietilamina) y eluyente B (Hex), con un caudal de 0,8 a 150 ml/min.

Preparación de los compuestos de la fórmula II:

Los compuestos de la fórmula II pueden obtenerse por medio de:

- a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III



III

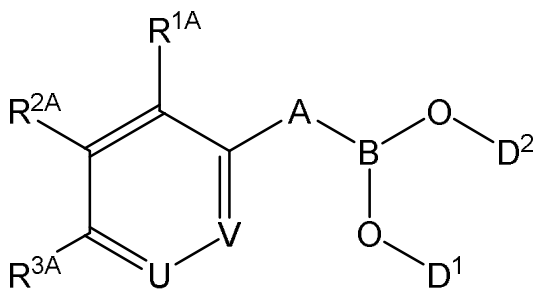
en la que R¹ es como se define en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula IV:



- 5 en la que PG tiene el mismo significado que en la fórmula II, usando la técnica general de reacción 2 (esta reacción además puede realizarse con compuesto racémico de la fórmula III y el enantiómero (*R*) puede obtenerse después mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción), a través del cual los grupos funcionales (por ejemplo, amino o hidroxilo) presentes en R¹ que serían incompatibles con las condiciones de acoplamiento mencionadas en la técnica general de reacción 2 pueden protegerse (como carbamatos o THP/silil éteres, respectivamente), antes de realizar dicha reacción y desprotegerse, después de la realización de dicha reacción; o

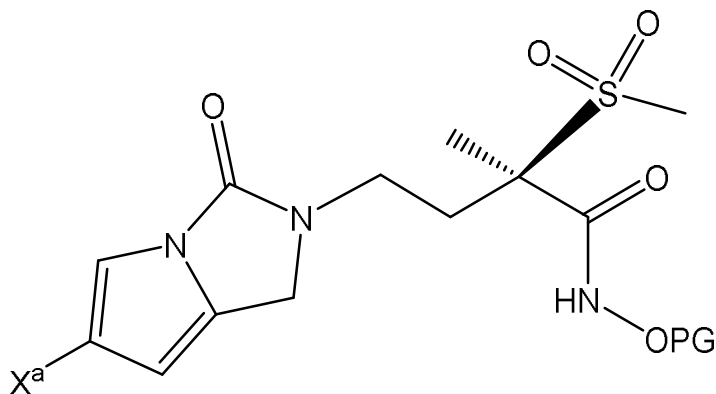
10

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



V

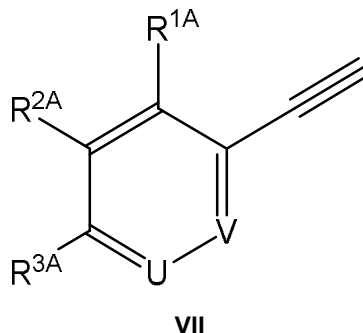
- 15 en la que U, V, R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, A representa un enlace o CH=CH y D¹ y D² representan H, metilo o etilo, o D¹ y D² juntos representan CH₂C(Me)₂CH₂ o C(Me)₂C(Me)₂, con un compuesto de la fórmula VI



VI

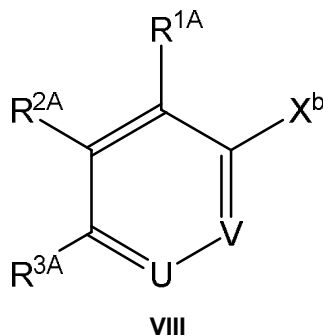
- 20 en la que X^a representa un halógeno tal como bromo o yodo y PG tiene el mismo significado que en la fórmula II, usando la técnica general de reacción 3 (esta reacción además puede realizarse con un compuesto racémico de la fórmula VI y el enantiómero (*R*) puede obtenerse después mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII

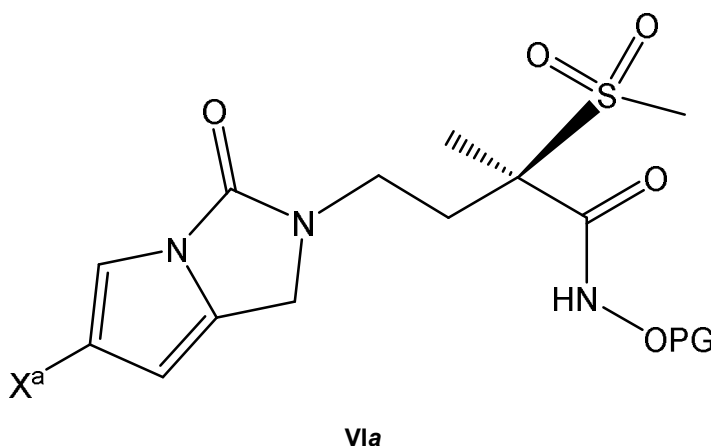


5 en la que U, V, R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I, con un compuesto de la fórmula VI como se define en la sección b) anterior, en la que X^a representa yodo, usando la técnica general de reacción 4 (esta reacción además puede efectuarse con compuesto racémico de la fórmula VI y el enantiómero (*R*) puede obtenerse después mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII

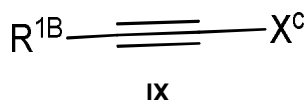


10 en la que U, V, R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I y X^b representa yodo o bromo (y preferentemente, yodo), con un compuesto de la fórmula VIa



15 en la que X^a representa etinilo y PG tiene el mismo significado que en la fórmula II, usando la técnica general de reacción 4 (esta reacción además puede efectuarse con compuesto racémico de la fórmula VIa y el enantiómero (*R*) puede obtenerse después mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

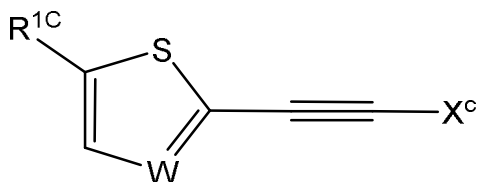
e) hacer reaccionar de a compuesto de la fórmula IX



20 en la que R^{1B} tiene el mismo significado que en la fórmula I y X^c representa yodo o bromo, con un compuesto de

la fórmula VIa como se define en la sección d) anterior, usando la técnica general de reacción 4 (esta reacción además puede efectuarse con compuesto racémico de la fórmula VIa y el enantiómero (R) puede obtenerse después mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción); o

f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X



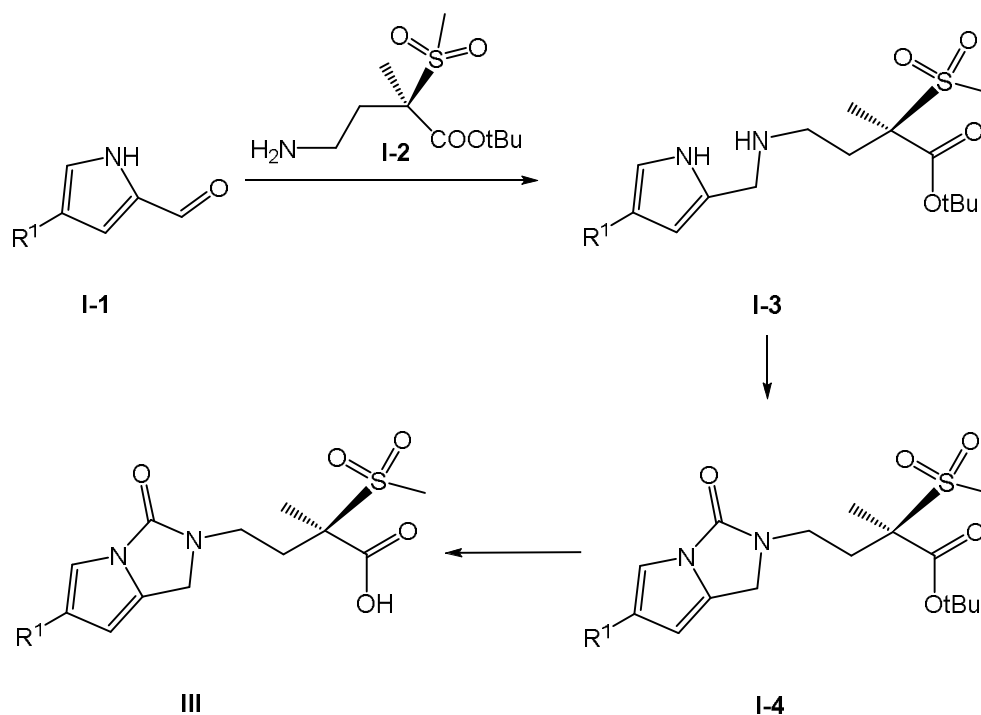
X

en la que R^{1C} tiene el mismo significado que en la fórmula I y X^c representa yodo o bromo, con un compuesto de la fórmula VIa como se define en la sección d) anterior, usando la técnica general de reacción 4 (esta reacción además puede efectuarse con compuesto racémico de la fórmula VIa y el enantiómero (R) puede obtenerse después mediante la separación de HPLC quiral del producto de reacción).

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

Compuestos de la fórmula III:

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



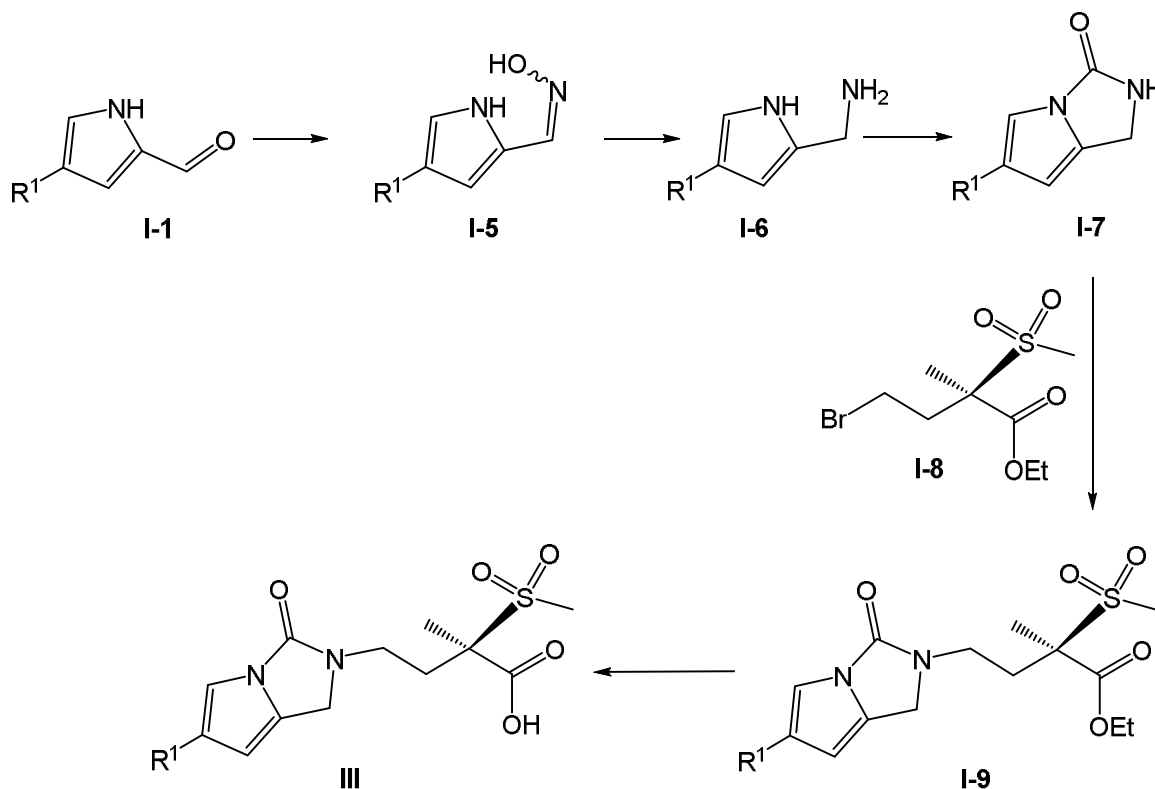
Esquema 1

En el esquema 1, R¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I. Las reacciones además pueden realizarse con material racémico y el enantiómero (R) puede obtenerse por medio de la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

Los derivados de la fórmula I-3 pueden obtenerse (esquema 1) mediante la reacción de los aldehídos de pirrol de la fórmula I-1 con la amina de la fórmula I-2 usando la técnica general de reacción 5. Alternativamente, los derivados de la fórmula I-3 pueden obtenerse mediante la reacción de los derivados de la fórmula I-1 con el derivado de la fórmula I-2 en un disolvente tal como MeOH, DCM o DCE (o una mezcla de tales disolventes) en presencia de un agente reductor tal como NaBH₄ o NaBH(OAc)₃; la reacción de aminación reductora es bien conocida en la técnica (véase, por ejemplo, Abdel-Magid y col., *J. Org. Chem.* (1996), 61, 3849-3862). Los derivados de la fórmula I-4 pueden obtenerse a partir de los derivados de la fórmula I-3 por tratamiento con CDI en un disolvente tal como THF en presencia de una base tal como NaH; esta reacción puede realizarse a una temperatura que varía de 0 a 50 °C, e

idealmente, a ta Los compuestos de la fórmula I-4 pueden transformarse en los compuestos de la fórmula III usando la técnica general de reacción 6.

Los compuestos de la fórmula III también pueden prepararse como se resume en el esquema 1a a continuación.



Esquema 1a

5

En el esquema 1a, R¹ tiene el mismo significado que en la fórmula I. Las reacciones además pueden realizarse con material racémico y el enantiómero (*R*) puede obtenerse por medio de la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

Los derivados de oxima de la fórmula I-5 pueden obtenerse (esquema 1a) mediante la reacción de los aldehídos de pirrol de la fórmula I-1 con hidroxilamina en ácido acético, en presencia de NaOAc. Los derivados de oxima de la fórmula I-5 pueden reducirse hasta los derivados de amina de la fórmula I-6 por tratamiento con Zn en un disolvente tal como AcOH. Los derivados de la fórmula I-7 pueden obtenerse a partir de los derivados de la fórmula I-6 por tratamiento con CDI en un disolvente tal como THF en presencia de una base tal como NaH. Esta reacción puede efectuarse a una temperatura que varía de 0 a 50 °C, e idealmente, a ta Los compuestos de la fórmula I-7 pueden transformarse en los compuestos de la fórmula I-9 por tratamiento con el bromuro de la fórmula I-8 en presencia de una base tal como NaH y en un disolvente tal como THF o DMF. Los compuestos de la fórmula I-9 después pueden transformarse en los compuestos de la fórmula III usando la técnica general de reacción 6.

Compuestos de la fórmula IV:

Los compuestos de la fórmula IV pueden obtenerse en el mercado (PG = THP, tBu, COOtBu o alilo), o pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2010/060785 (PG = (2-metilpropoxi)etilo) o Marmer y Maerker, *J. Org. Chem.* (1972), 37, 3520-3523 (PG = COtBu).

Compuestos de la fórmula V:

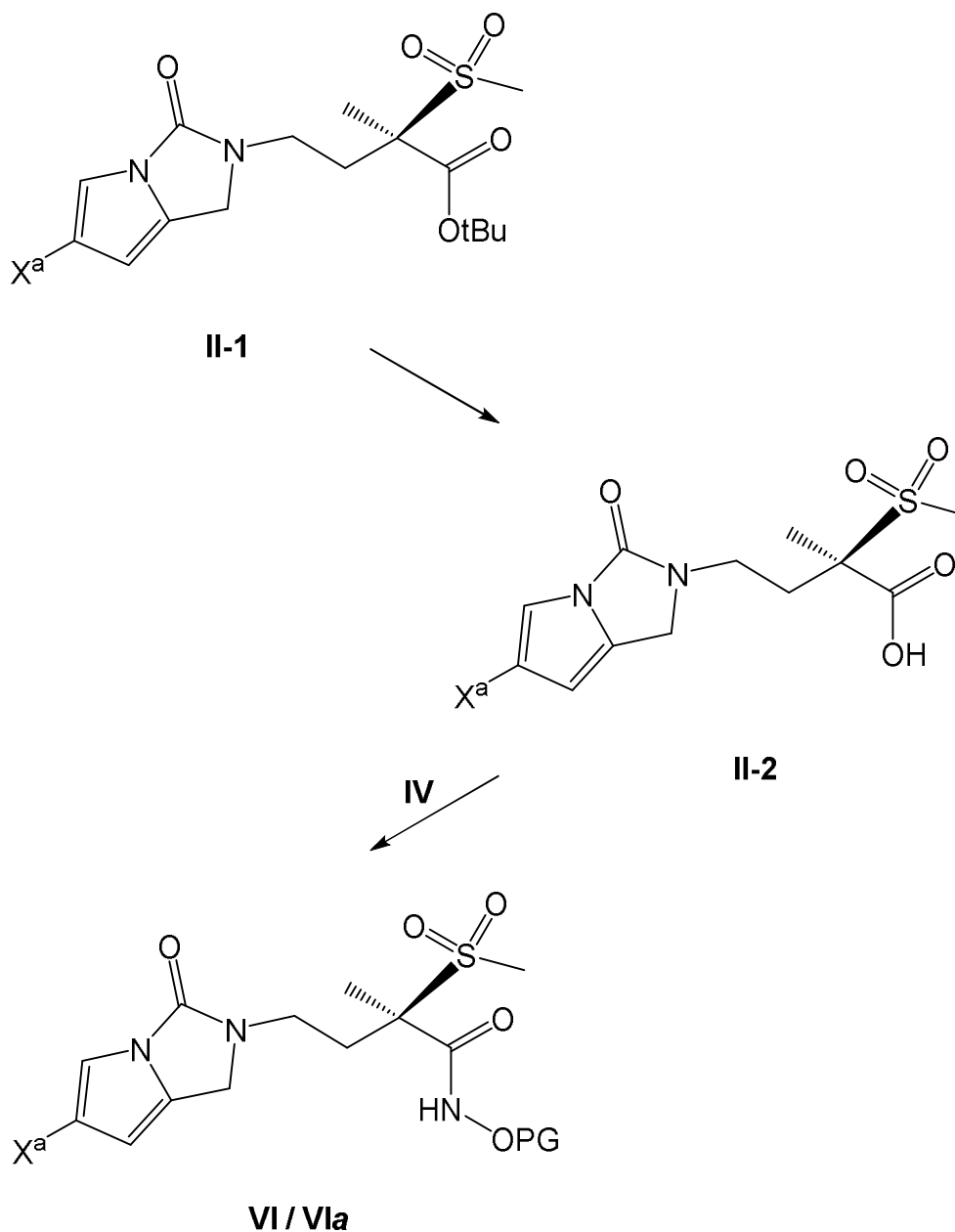
Los compuestos de la fórmula V en la que A es un enlace y D¹ y D² de manera independiente representan H o alquilo (C₁-C₂) pueden obtenerse en el mercado, o pueden prepararse de acuerdo con Sleveland y *col.*, *Organic Process Research & Development* (2012), 16, 1121-1130, iniciando a partir de tri(alquilo (C₁-C₂))borato y los correspondientes derivados de bromo comerciales (opcionalmente, después, la hidrólisis ácida). Los compuestos de la fórmula V en la que A representa un enlace y D¹ y D² juntos representan CH₂C(Me)₂CH₂ o C(Me)₂C(Me)₂ pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con el documento WO 2012/093809, iniciando a partir de bis(pinacolato)diborano o 5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (ambos, obtenibles en el mercado) con los correspondientes derivados de bromo comerciales de la fórmula VIII. Los compuestos de la fórmula V en la que A es CH=CH y D¹ y D² representan de manera independiente H pueden obtenerse en el mercado, o pueden prepararse

30

de acuerdo con Perner y *col.*, *Biorg. Med. Chem. Lett.* (2005), 15, 2803-2807 mediante la reacción de catecol borano sobre los derivados de alquino apropiados, seguida de la hidrólisis ácida.

Compuestos de las fórmulas VI y VIa:

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

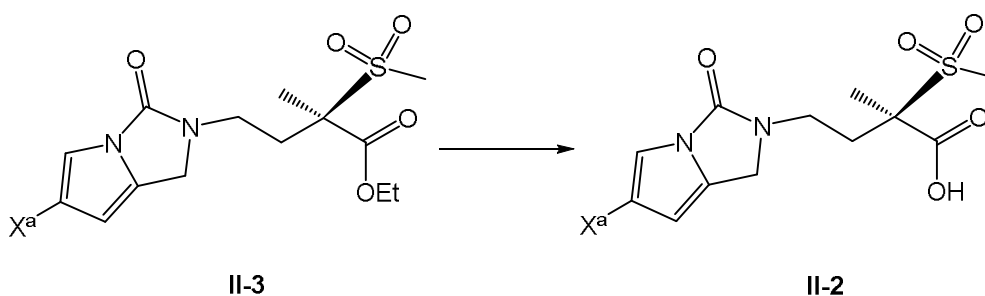


Esquema 2

- 5 En el esquema 2, X^a representa un halógeno (tal como yodo o bromo) o etinilo y PG tiene el mismo significado que en la fórmula II. Las reacciones además pueden realizarse con material racémico y el enantiómero (*R*) puede obtenerse por medio de la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

10 Los derivados de la fórmula II-1 pueden transformarse (esquema 2) en los derivados de ácido carboxílico de la fórmula II-2 usando la técnica general de reacción 6 y pueden hacerse reaccionar adicionalmente con los compuestos de la fórmula IV usando la técnica general de reacción 2, de modo de lograr los compuestos de la fórmula VI (X^a = halógeno) o VIa (X^a = etinilo).

Alternativamente, los compuestos de la fórmula II-2 pueden prepararse como se resume en el esquema 2a a continuación.



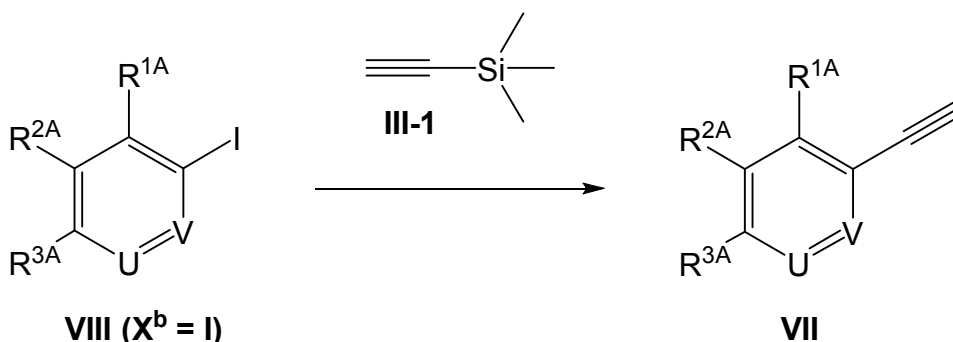
Esquema 2a

5 En el esquema 2a, X^a representa un halógeno (tal como yodo o bromo) o etinilo. Las reacciones además pueden realizarse con material racémico y el enantiómero (*R*) puede obtenerse por medio de la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

Los derivados de la fórmula II-3 pueden transformarse (esquema 2a) en los derivados de ácido carboxílico de la fórmula II-2 usando la técnica general de reacción 6.

Compuestos de la fórmula VII:

10 Los compuestos de la fórmula VII pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse como se resume en el esquema 3 a continuación.



Esquema 3

En el esquema 3, U, V, R^{1A}, R^{2A} y R^{3A} tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula I.

15 Los compuestos de la fórmula VIII en la que X^b representa yodo pueden hacerse reaccionar (esquema 3) con trimetilsililacetileno (III-1) usando la técnica general de reacción 4, seguido de tratamiento con TBAF en THF, de modo de lograr los derivados de la fórmula VII.

Compuestos de la fórmula VIII:

20 Los compuestos de la fórmula VIII en la que X^b representa bromo pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia. Los compuestos de la fórmula VIII en la que X^b representa yodo pueden obtenerse a partir de los correspondientes derivados de bromo mediante la reacción con NaI en 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 varía entre ta y 100 °C, o en un horno de microondas a 150 °C.

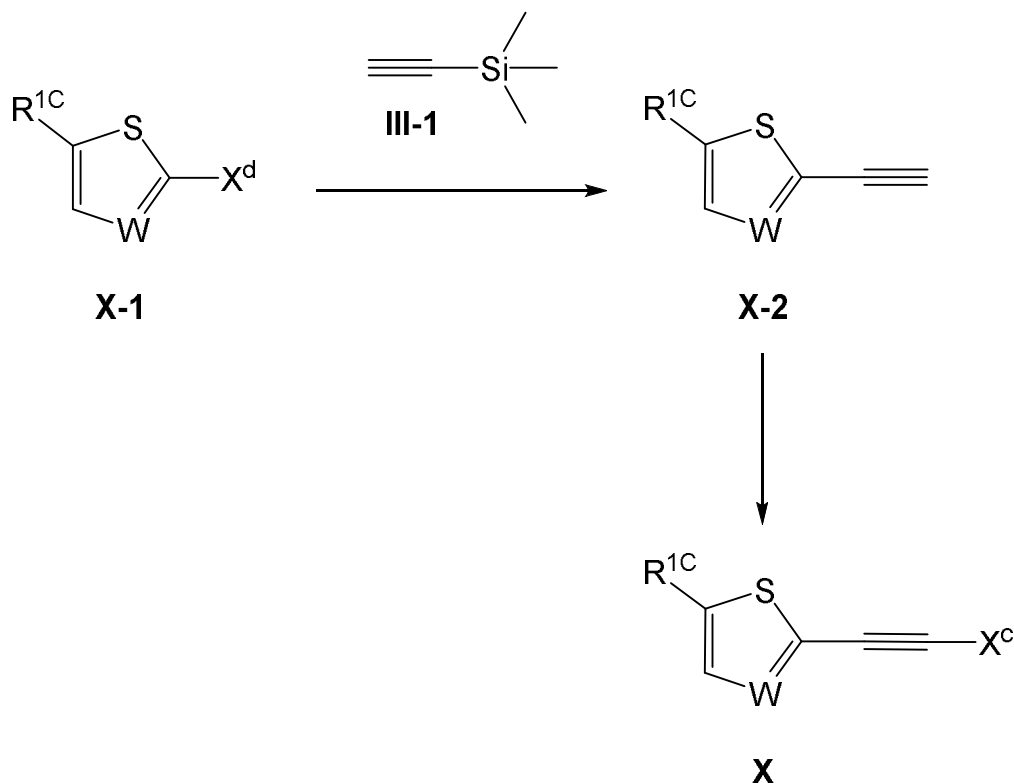
Compuestos de la fórmula IX:

25 Los compuestos de la fórmula IX en la que X^c representa yodo pueden prepararse por medio de la yodación de los correspondientes compuestos, en los que X^c será H con yodo en presencia de una base inorgánica tal como KOH. Los compuestos de la fórmula IX en la que X^c representa bromo pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos, en los que X^c será H por tratamiento con NBS en presencia de AgNO₃ en un disolvente tal como acetona o MeCN.

30

Compuestos de la fórmula X:

Los compuestos de la fórmula X pueden prepararse como se resume en el esquema 3a a continuación.

**Esquema 3a**

- 5 En el esquema 3a, X^d representa yodo o bromo y W y R^{1C} tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula X.

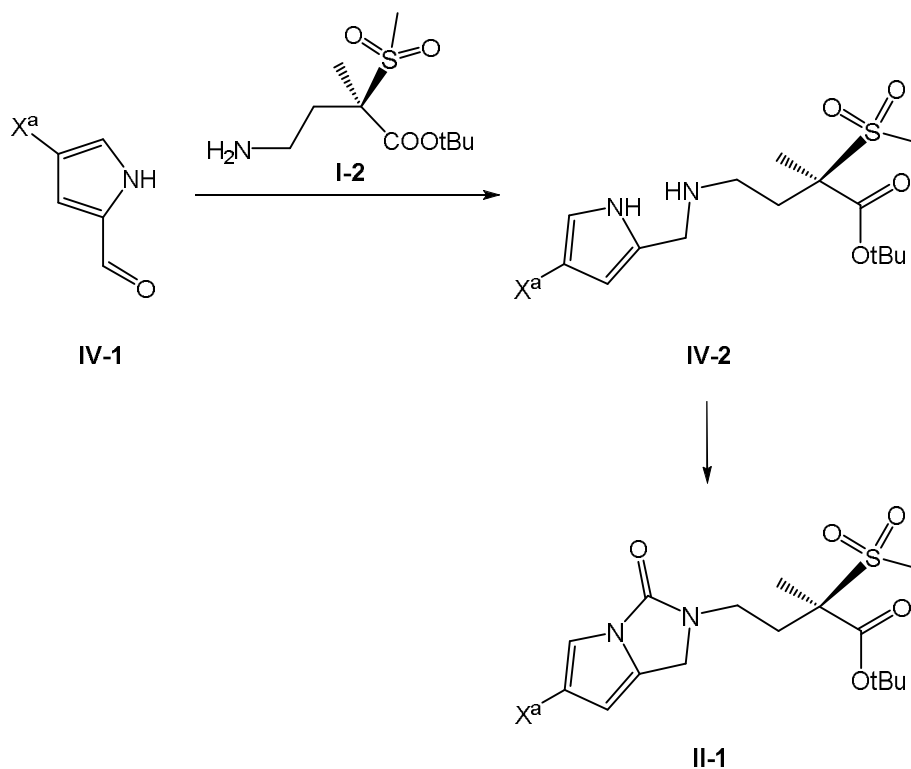
Los compuestos de la fórmula X-1 pueden hacerse reaccionar (esquema 3a) con trimetilsililacetileno (III-1) usando la técnica general de reacción 4 y después, el tratamiento con TBAF en THF, proporcionando los derivados de la fórmula X-2. Los compuestos de la fórmula X en la que X^c representa yodo pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula X-2 por tratamiento con yodo en presencia de una base inorgánica tal como KOH. Los compuestos de la fórmula X en la que X^c representa bromo pueden prepararse a partir de los compuestos de la fórmula X-2 por tratamiento con NBS en presencia de AgNO₃ en un disolvente tal como acetona o MeCN.

Otros intermedios de síntesis y materiales de partida:

- 15 Los compuestos de la fórmula I-1 pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

El compuesto de la fórmula I-2 puede prepararse en forma análoga a los procedimientos que se describen en la sección titulada "Ejemplos" a continuación (véase las Preparaciones A y B), o por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

- 20 Los compuestos de la fórmula II-1 en la que X^a representa bromo, yodo o etnilo pueden prepararse como se resume en el esquema 4 a continuación.

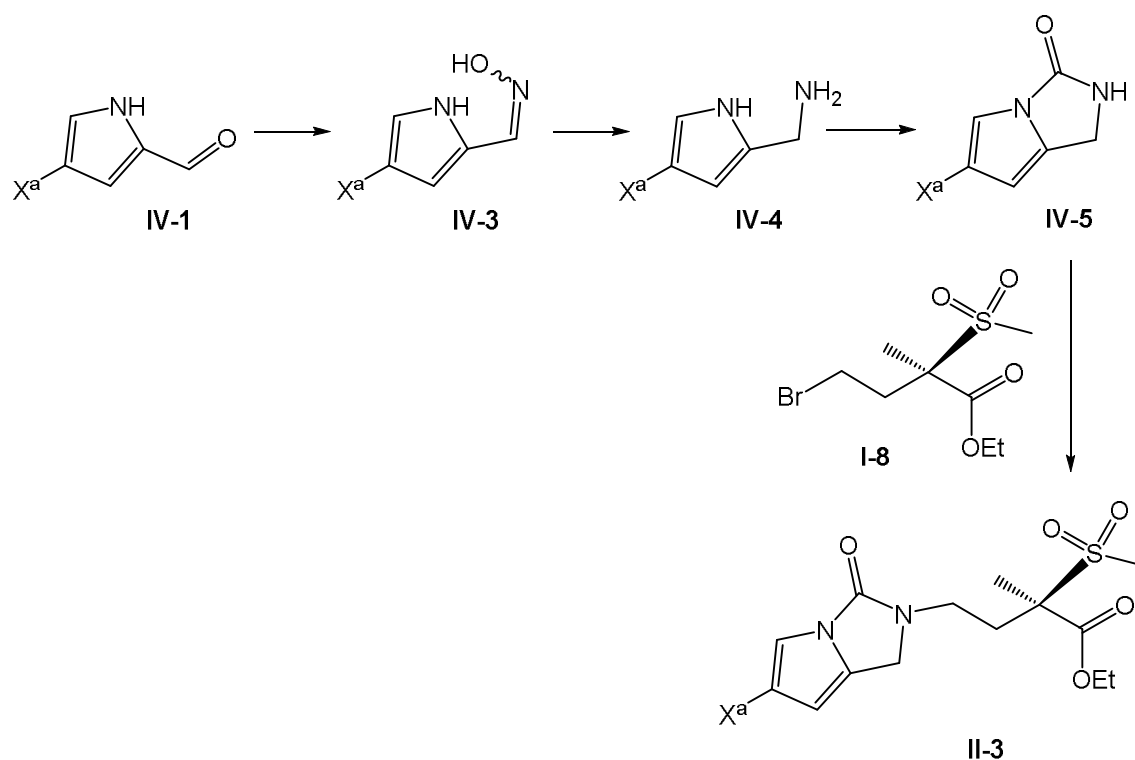
**Esquema 4**

En el esquema 4, X^a representa un halógeno (tal como yodo o bromo) o etinilo. Las reacciones además pueden realizarse con material racémico y el enantiómero (*R*) puede obtenerse por medio de la separación de HPLC quirral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

Los derivados de la fórmula IV-2 pueden obtenerse (esquema 4) mediante la reacción de los aldehídos de pirrol de la fórmula IV-1 con la amina de la fórmula I-2 usando la técnica general de reacción 5. Los derivados de la fórmula II-1 después pueden obtenerse a partir de los derivados de la fórmula IV-2 por tratamiento con CDI en presencia de una base tal como NaH en un disolvente tal como THF; esta reacción puede efectuarse a una temperatura que varía de 0 °C a 50 °C, e idealmente, a ta. Los compuestos de la fórmula IV-3 en la que X^a es yodo pueden transformarse en los derivados de la fórmula II-1 en la que X^a es etinilo usando el protocolo descrito para la formación de los compuestos de la fórmula VII.

Además, los compuestos de la fórmula II-1 en la que X^a es etinilo pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula II-3 en la que X^a es yodo usando el protocolo descrito para la formación de los compuestos de la fórmula VII.

Los compuestos de la fórmula II-3 en la que X^a representa bromo, yodo o etinilo pueden prepararse como se resume en el esquema 4a a continuación.



Esquema 4a

En el esquema 4a, X^a representa un halógeno (tal como yodo o bromo) o etinilo. Las reacciones también pueden realizarse con material racémico y el enantiómero (*R*) puede obtenerse por medio de la separación de HPLC quiral en cualquier etapa cuando sea adecuado.

Los derivados de oxima de la fórmula IV-3 pueden obtenerse (esquema 4a) mediante la reacción de los aldehídos de pirrol de la fórmula IV-1 con hidroxilamina en AcOH en presencia de NaOAc. Los derivados de oxima de la fórmula IV-3 pueden reducirse hasta los derivados de amina de la fórmula IV-4 por tratamiento con Zn en un disolvente tal como AcOH. Los derivados de la fórmula IV-5 pueden obtenerse a partir de los derivados de la fórmula IV-4 por tratamiento con CDI en un disolvente tal como THF en presencia de una base tal como NaH. Esta reacción puede efectuarse a una temperatura que varía de 0 a 50 °C, e idealmente, a *ta*. Los compuestos de la fórmula IV-5 después pueden transformarse en los compuestos de la fórmula II-3 por tratamiento con el bromuro de la fórmula I-8 en presencia de una base tal como NaH y en un disolvente tal como THF o DMF.

Los compuestos de la fórmula IV-1 pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Los compuestos de la fórmula X-1 pueden obtenerse en el mercado o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos por el experto en la materia.

Las modalidades particulares de la invención se describen en los siguientes ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle, sin limitar su alcance de ningún modo.

20 Ejemplos

Todas las temperaturas se establecen en °C. A menos que se indique lo contrario, las reacciones tienen lugar a *ta*.

Las caracterizaciones de TLC analítica se realizaron con placas de 0,2 mm: Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄. La elución se realizó con EA, Hept, DCM, MeOH o mezclas de los mismos. La detección se realizó con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH al 5 % (3 ml) y H₂O (300 ml) con calentamiento posterior.

25 Las CC se realizaron usando gel de sílice Brunschwig 60A (0,032-0,63 mm) o usando un sistema ISCO CombiFlash y cartuchos preempaquetados de SiO₂, donde la elución se llevó a cabo o bien con mezclas de Hept-EA o DCM-MeOH con un gradiente apropiado. Cuando los compuestos contenían una función ácida, se añadió AcOH al 1 % a los eluyentes. Cuando los compuestos contenían una función básica, se añadió a los eluyentes NH₄OH ac. al 25 %.

30 Los compuestos se caracterizaron por RMN ¹H (300 MHz, Varian Oxford; 400 MHz, Bruker Avance 400 o 500 MHz, Bruker Avance 500 Cryoprobe). Los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm en relación con el

disolvente utilizado; las multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, p = pentete, hex = hexete, hep = heptete, m = multiplete, a = amplio; las constantes de acoplamiento J se proporcionan en Hz. Alternativamente, los compuestos se caracterizaron por CL-EM (Sciex API 2000 con una bomba binaria Agilent 1100 Binary Pump con DAD y ELSD o un cuadrípulo Agilent EM 6140 con bomba binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); por TLC (placas de TLC de Merck, gel de sílice 60 F₂₅₄); o por punto de fusión.

Los datos de CL-EM analítica se obtuvieron usando las siguientes respectivas condiciones:

- Columna: Zorbax SB-Aq, 30,5 µm, 4,6 x 50 mm;
 - Volumen de inyección: 1 µl;
 - Temperatura de horno de columna: 40 °C;
 - 10 ○ Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
 - Modo de ionización EM: IEN+;
 - Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; y B: MeCN;
 - Caudal: 40,5 ml/min;
 - Gradiente: B al 5 % a B al 95 % (0,0 min - 1,0 min), B al 95 % (1,0 min - 1,45 min).
- 15 El número de decimales proporcionados para los correspondientes picos [M+H⁺] de cada compuesto ensayado depende de la exactitud del dispositivo de CL-EM realmente empleado.

Las purificaciones de HPLC prep. se realizaron en un sistema Gilson HPLC, equipado con un autosampler 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 respectivas condiciones:

- 20 • Procedimiento 1:
 - Columna: Waters XBridge C18, 10 µm, 30 x 75 mm;
 - Caudal: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
 - Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min - 4,0 min), A al 5 % (4,0 min - 6,0 min).
- 25 • Procedimiento 2:
 - Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 µm, 30 x 75 mm;
 - Caudal: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: H₂O + HCOOH al 0,1 %; B: MeCN + HCOOH al 0,1 %;
 - Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min - 4,0 min), A al 5 % (4,0 min - 6,0 min).
- 30 • Procedimiento 3:
 - Columna: Waters XBridge C18, 10 µm, 30x75 mm;
 - Caudal: 75 ml/min;
 - Eluyentes: A: solución de H₂O + NH₄OH al 0,5 % (25 %); B: MeCN;
 - Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min - 4,0 min), A al 5 % (4,0 min - 6,0 min).

35 Además, las HPLC quirales semipreparativas se realizaron usando las condiciones que se exponen a continuación.

HPLC quiral semipreparativa, procedimiento A:

La HPLC quiral semipreparativa se realiza en una columna Daicel ChiralPak ASV (250 x 110 mm, 20 µM) usando las condiciones de mezcla de eluyentes, caudal y detección que se indican entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de reacción se obtienen por elución de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AS-H (250 x 4,6 mm, 5 µM) usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal indicados entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

HPLC quiral semipreparativa procedimiento B:

La HPLC quiral semipreparativa se realiza en una columna Daicel ChiralPak IA (20 x 250 mm; 5 µM) usando las condiciones de mezcla de eluyentes, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen por elución de muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak IA (4,6 x 250 mm; 5 µM) usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal indicados entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

HPLC quiral semipreparativa procedimiento C:

La HPLC quiral semipreparativa se realiza en una columna Daicel ChiralPak AY-H (20 x 250 mm, 5 µM) usando las condiciones de mezcla de eluyentes, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen por elución de muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AY-H (4,6 x 250 mm, 5 µM) usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal indicados entre

paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

HPLC quiral semipreparativa procedimiento D:

- 5 La HPLC quiral semipreparativa se realiza en una columna Daicel ChiralCel OD-H (20 x 250 mm; 5 μ M) usando las condiciones de mezcla de eluyentes, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental. Los tiempos de retención se obtienen por elución de muestras analíticas en una columna Daicel ChiralCel OD-H (4,6 x 250 mm; 5 μ M) usando la misma mezcla de eluyentes con el caudal indicados entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

Procedimientos

Procedimiento A:

- 10 Una mezcla del derivado de bromo (1,63 mmol), el ácido fenilborónico o derivado de éster de boronato (1,8 mmol), K_2CO_3 (0,34 g; 2,4 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (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 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 $MgSO_4$ y se concentran hasta sequedad. El residuo
15 después se purifica por medio de CC (Hept-EA).

Procedimiento B:

A una solución del derivado de ácido hidroxámico protegido con THP (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 hasta ta y se concentra hasta sequedad. El residuo después se purifica por medio de CC (DCM-MeOH).

- 20 Procedimiento C:

- Se introducen CuI (0,218 g; 1,14 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,401 g; 0,57 mmol), (trimetilsilil)etnilacetileno (5,71 mmol) y el derivado de yodo (5,71 mmol) en un matraz redondo de dos cuellos. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min, después, se añaden THF desgasificado (50 ml) y TEA desgasificado (2 ml; 14,3 mmol). La suspensión se agita en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de la concentración hasta
25 sequedad, el residuo después se purifica por medio de CC (Hept-EA).

Procedimiento D:

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

- 30 Procedimiento E:

- Se introducen CuI (0,2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 mmol), el derivado de alquino terminal (1 mmol) y el derivado de yodo (1,5 mmol) en un matraz de base redonda de dos cuellos. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min; a continuación, se añaden THF desgasificado (5 ml) y TEA desgasificado (2,5 mmol). La suspensión se agita en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de la concentración hasta
35 sequedad, el residuo después se purifica por medio de CC (Hept-EA).

Procedimiento F:

- Se introducen CuI (0,2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 mmol), el derivado de yodo (1 mmol) y el derivado de alquino terminal (1,5 mmol) en un matraz de base redonda de dos cuellos. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min; a continuación, se añaden THF desgasificado (5 ml) y TEA desgasificado (2,5 mmol). La suspensión se agita en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de la concentración hasta
40 sequedad, el residuo después se purifica por medio de CC (Hept-EA).

Procedimiento G:

- Se introducen CuI (0,2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,1 mmol), el derivado de alquino terminal (1 mmol) y el derivado de halo-alquino (1,5 mmol) en un matraz de base redonda de dos cuellos. La atmósfera se lava abundantemente con nitrógeno durante 30 min; a continuación, se añaden THF desgasificado (5 ml) y TEA desgasificado (2,5 mmol). La suspensión se agita en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 45 min. Después de la concentración hasta
45 sequedad, el residuo después se purifica por medio de CC (Hept-EA).

Procedimiento H:

- 50 Al derivado de ácido hidroxámico protegido con THP (0,070 g, 0,119 mmol) en H_2O (0,745 ml, 41,4 mmol) se le añade TFA (0,357 ml, 4,62 mmol). Después de una hora de agitación a ta, la mezcla se purifica directamente por

HPLC prep. usando un procedimiento adecuado.

Procedimiento I:

Una solución del derivado de ácido hidroxámico protegido con THP (0,070 g, 0,119 mmol) en HCl, 4 M, en dioxano (1 ml) se agita 10 min a ta. La mezcla se purifica directamente por HPLC prep. usando un procedimiento adecuado.

5 **PREPARACIONES:**

Preparación A: 4-amino-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (RS)-terc-butilo:

A.i. 2-(metilsulfonil)propanoato de (RS)-terc-butilo:

10 A una suspensión de metanosulfonato de sodio (100 g; 929 mmol) en tBuOH (350 ml) se le añadió *terc*-butil-2-bromopropionato (150 ml; 877 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 24 h en una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta ta y se concentró hasta sequedad. El residuo se dividió entre agua (750 ml) y EA (600 ml). La capa ac. se extrajo con EA (2 x 500 ml) y las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (350 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo blanquecino (175 g, 96 % de rendimiento).
RMN ¹H (*d*₆-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).

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

20 A una suspensión enfriada con hielo de intermedio A.i (130 g; 626 mmol) en DMF (750 ml) se le añadió en porciones NaH (60 % en aceite mineral; 32,1 g; 802 mmol) durante 1,5 h, manteniendo la temperatura por debajo de 7 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, se dejó que alcanzara ta y se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla se enfrió hasta 12 °C con un baño de hielo y después se añadió, por goteo, 1,2-dibromoetano (166 ml; 1,9 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 22 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en agua fría (1 l) y Et₂O (1 l) y la capa ac. se extrajo con Et₂O (2 x 750 ml). La capa org. se lavó con agua fría (2 x 500 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (750 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento pálido (116,8 g; 59 % de rendimiento).
25 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 3,63-3,71 (m, 1H); 3,37-3,45 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 2,62-2,72 (m, 1H); 2,33-2,43 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

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

30 A una solución de intermedio A.ii (70,3 g; 223 mmol) en DMF (400 ml) se le añadió azida sódica (54,6 g; 831 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadieron agua (500 ml) y EA (500 ml). La capa ac. se extrajo con EA (2 x 500 ml) y la capa org. se lavó con agua (2 x 500 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se trituró en Hept, se filtró y se lavó con Hept a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (59,6 g; 96 % de rendimiento).
35 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 3,60-3,66 (m, 1H); 3,29-3,35 (m superpuesto, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,43-2,49 (m, 1H); 1,96-2,04 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,44 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 278,95 [M+H⁺] para C₁₀H₁₉N₃O₄S; t_R = 0,80 min.

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

40 Una solución de intermedio A.iii (45 g; 162 mmol) en una mezcla de tBuOH/EA (1/1, 900 ml) se trató con 10 % Pd/C (2,3 g). La suspensión se agitó a ta en hidrógeno durante 4 h. A continuación, se añadió Pd al 10 %/C (0,5 g) a la suspensión y la reacción se agitó en hidrógeno durante 2 días. El catalizador se separó mediante la filtración y el filtrado se concentró hasta sequedad a fin de lograr el material en bruto, que se cristalizó con reposo (sólido de color gris; 40,6 g; 99 % de rendimiento).
45 RMN ¹H (*d*₆-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).
EM (IEN, m/z): 252,03 [M+H⁺] para C₁₀H₂₁NO₄S; t_R = 0,45 min.

Preparación B: 4-amino-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-terc-butilo:

B.i. 4-azido-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (R)-terc-butilo:

50 El intermedio A.iii (184 g) se separó por HPLC quiral semipreparativa procedimiento A (Hept-iPrOH 4-1; caudal: 570 ml/min; detección de UV a 235 nM); los respectivos tiempos de retención fueron 8,3 y 10,7 min. El enantiómero (R) del título, identificado como el segundo compuesto de elución, se obtuvo en forma de un aceite de color naranja claro (90,7 g).
RMN ¹H (*d*₆-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).

B.ii. 4-amino-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-terc-butilo:

Iniciando a partir de intermedio B.i (45 g; 162 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación A, etapa A.iv, se obtuvo el compuesto del título como sólido de color gris (40,6 g; 99 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 3,06 (s, 3H); 2,63-2,75 (m, 11H); 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): 252,03 [M+H⁺] para C₁₀H₂₁NO₄S; t_R = 0,45 min.

Preparación C: (2*R*)-4-(6-bromo-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-(((*RS*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)butanamida:

*C.i. 4-(((4-bromo-1*H*-pirrol-2-il)metil)amino)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-terc-butilo:*

A una solución de 4-bromo-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (4,6 g; 26,3 mmol, comercial) en THF seco (90 ml) se le añadieron tamices moleculares 3 Å (5,5 g) y el compuesto de la preparación B (6,9 g; 27,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h, se diluyó con MeOH seco (25 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió NaBH₄ (1,0 g; 26,3 mmol) en porciones y la reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. La mezcla se inactivó con agua (50 ml). Se retiraron los volátiles al vacío y el residuo se dividió entre DCM (100 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (50 ml). La mezcla se filtró y se separaron las fases. La fase ac. se extrajo con DCM (100 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad. Después de la purificación por CC (DCM-EA-MeOH), se obtuvo el compuesto del título como una goma de color naranja (9,0 g, 84 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,78-10,95 (s a, 1H); 6,71-6,74 (m, 1H); 5,91-5,93 (m, 1H); 3,50-3,60 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,53-2,59 (m, 1H); 2,35-2,41 (m, 1H); 2,25-2,32 (m, 1H); 1,93-1,98 (s a, 1H); 1,76-1,84 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,38 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 410,89 [M+H⁺] para C₁₅H₂₅N₂O₄BrS; t_R = 0,63 min.

*C.ii. 4-(6-bromo-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (R)-terc-butilo:*

A una solución de intermedio C.i (9,0 g; 22,1 mmol) en THF (80 ml) se le añadieron CDI (4,3 g; 26,5 mmol) y NaH (60 % en aceite mineral, 0,123 g; 3,1 mmol). La reacción se agitó a ta durante 30 min. La reacción se detuvo con agua (70 ml) y NH₄Cl sat. (25 ml). Se añadió EA (75 ml) y se separaron las dos fases. La fase ac. se extrajo con EA (75 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (125 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color beis claro (5,2 g; 54 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,37 (s, 1H); 6,24 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 4,36-4,48 (m, 2H); 3,52-3,61 (m, 1H); 3,41-3,51 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,50-2,60 (m superpuesto, 1H); 2,00-2,08 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,35 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 434,87 [M+H⁺] para C₁₆H₂₃N₂O₅BrS; t_R = 0,87 min.

*C.iii. Ácido (R)-4-(6-bromo-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoico:*

Una solución de intermedio C.ii (5,2 g; 11,9 mmol) en dioxano (45 ml) y agua (23 ml) se trató por goteo con ácido sulfúrico concentrado (7,4 ml; 135 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con agua fría (90 ml) y se extrajo con DCM-MeOH (9-1; 2 x 130 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se trituró en DCM, se filtró y se lavó con DCM a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,4 g, 76 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 13,46-14,16 (s a, 1H); 7,35 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 6,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 4,35-4,49 (m, 2H); 3,55-3,65 (m, 1H); 3,43-3,53 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,51-2,59 (m superpuesto, 1H); 2,00-2,10 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 380,82 [M+H⁺] para C₁₂H₁₅N₂O₅BrS; t_R = 0,67 min.

*C.iv. (2*R*)-4-(6-bromo-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-*N*-(((*RS*)-tetrahydro-2*H*-piran-2-il)oxi)butanamida:*

A una solución de intermedio C.iii (3,4 g; 8,1 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron sucesivamente EDC (3,4 g; 17,8 mmol), HOBT.H₂O (2,2 g; 16,1 mmol), TEA (3,39 ml, 24,4 mmol) y NH₂-OTHP (1,428 g; 12,2 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 h en nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta ta y se añadieron EA (400 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (400 ml). Se separaron las fases y la capa ac. se extrajo con EA (400 ml). Las capas org. combinadas se lavaron sucesivamente con NaHCO₃ ac. sat. (400 ml), agua (400 ml) y salmuera (400 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad. Después de la purificación por CC (Hept-EA), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,4 g; 89 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,34-11,41 (s a, 0,5H); 11,29-11,34 (s a, 0,5H); 7,32 (s, 0,5H); 7,30 (s, 0,5H); 6,19-6,22 (m, 1H); 4,84-4,87 (m, 0,5H); 4,43-4,45 (m superpuesto, 0,5H); 4,40-4,43 (m superpuesto, 2H); 3,98-4,05 (m, 0,5H); 3,92-3,98 (m, 0,5H); 3,42-3,55 (m superpuesto, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,55-2,70 (m superpuesto, 1H); 1,92-2,01 (m, 1H); 1,61-1,70 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,43-1,52 (m superpuesto, 4H).

EM (IEN, m/z): 477,89 [M+H⁺] para C₁₇H₂₄N₃O₆SBr; t_R = 0,77 min.

Preparación D: (2RS)-4-(6-bromo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación A (3,05 g; 20,1 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación C, etapas C.i a C.iv (rendimientos: aminación reductora: 47 %; ciclado: 52 %; formación de ácido: 71 %; acoplamiento de amida con THPO-NH₂: 53 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,7 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,38 (s a, 0,5H); 11,32 (s a, 0,5H); 7,32 (s, 0,5H); 7,30 (s, 0,5H); 6,19-6,22 (m, 1H); 4,84-4,87 (m, 0,5H); 4,43-4,45 (m superpuesto, 0,5H); 4,40-4,43 (m superpuesto, 2H); 3,98-4,05 (m, 0,5H); 3,92-3,98 (m, 0,5H); 3,42-3,55 (m superpuesto, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,55-2,70 (m superpuesto, 1H); 1,92-2,01 (m, 1H); 1,61-1,70 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,43-1,52 (m superpuesto, 4H).

EM (IEN, m/z): 479,85 [M+H⁺] para C₁₇H₂₄N₃O₆SBr; t_R = 0,77 min.

Preparación E: (2R)-4-(6-yodo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Iniciando a partir de 4-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (15 g; 67,9 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación C, etapas C.i a C.iv (rendimientos: aminación reductora: 85 %; ciclado: 67 %; formación de ácido: 74 %; acoplamiento de amida con THPO-NH₂: 51 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (7,6 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,34-11,46 (s a, 0,5H); 11,28-11,34 (s a, 0,5H); 7,29 (d, J = 0,7 Hz, 0,5H); 7,28 (d, J = 0,7 Hz, 0,5H); 6,20-6,23 (m, 1H); 4,83-4,87 (m, 0,5H); 4,35-4,48 (m, 2,5H); 3,99-4,08 (m, 0,5H); 3,90-3,98 (m, 0,5H); 3,38-3,56 (m, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,56-2,72 (m, 1H); 1,92-2,00 (m, 1H); 1,60-1,68 (m, 2H); 1,55 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,41-1,54 (m superpuesto, 4H).

EM (IEN, m/z): 525,84 [M+H⁺] para C₁₇H₂₄N₃O₆I; t_R = 0,78 min.

Preparación F: (2RS)-4-(6-yodo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Iniciando a partir de 4-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (4,7 g; 21,2 mmol; comercial) y el compuesto de la preparación A (5,6 g; 22,2 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación C, etapas C.i a C.iv (rendimientos: aminación reductora: 45 %; ciclado: 81 %; formación de ácido: 78 %; acoplamiento de amida con THPO-NH₂: 71 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (2,3 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,26 (s a, 1H); 7,26-7,30 (m, 1H); 6,20-6,23 (m, 1H); 4,83-4,87 (m, 0,5H); 4,38-4,44 (m, 2,5H); 3,88-4,06 (m, 1H); 3,36-3,56 (m, 3H); 3,05 (s, 1,5H); 3,02 (s, 1,5H); 2,54-2,68 (m, 1H); 1,90-2,03 (m, 1H); 1,57-1,69 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,38-1,51 (m superpuesto, 4H).

EM (IEN, m/z): 525,90 [M+H⁺] para C₁₇H₂₄N₃O₆I; t_R = 0,79 min.

Preparación G: (RS)-4-(6-etinil-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

G.i. (RS)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-6-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Se introdujeron CuI (0,126 g; 0,662 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,236 g; 0,336 mmol) en un matraz de base redonda de dos cuellos. Después de lavar abundantemente con nitrógeno durante 30 min, se añadió una solución del compuesto de la preparación F (1,73 g; 3,29 mmol) en THF desgasificado (3 ml), seguida de trimetilsililacetileno (0,516 ml, 3,62 mmol). Se añadió TEA desgasificado (1,15 ml, 0,73 mmol) y la reacción procedió a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (1,54 g, 94 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,25-11,40 (m, 1H); 7,29-7,39 (m, 1H); 6,12-6,21 (m, 1H); 4,80-4,91 (m, 0,5H); 4,45-4,53 (m, 0,5H); 4,32-4,44 (m, 2H); 3,96-4,05 (m, 1H); 3,34-3,51 (m, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,53-2,72 (m, 1H); 1,88-2,04 (m, 1H); 1,60-1,68 (m superpuesto, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,44-1,54 (m superpuesto, 4H); 0,17 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 496,01 [M+H⁺] para C₂₂H₃₃N₃O₆SSi; t_R = 0,90 min.

G.ii. (RS)-4-(6-etinil-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución de intermedio G.i (1,53 g; 3,09 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,77 g; 5,56 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se diluyó con DCM-MeOH 9-1 (100 ml) y agua (50 ml). La capa ac. se extrajo tres veces con DCM-MeOH 9-1 (3 x 75 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (1,09 g; 83 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,32-11,36 (s a, 0,5H); 11,28-11,32 (s a, 0,5H); 7,35-7,40 (m, 1H); 6,16-6,20 (m, 1H); 4,83-4,88 (m, 0,5H); 4,46-4,52 (m, 0,5H); 4,38-4,44 (m, 2H); 3,89-4,08 (m superpuesto, 1H); 3,94 (s, 1H); 3,38-3,54 (m, 3H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,40-2,50 (m superpuesto, 1H); 1,86-2,04 (m, 1H);

1,61-1,69 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,42-1,52 (m superpuesto, 4H).
EM (IEN, m/z): 423,98 [M+H⁺] para C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,74 min.

Preparación H: (R)-4-(6-etinil-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

5 *H.i. (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-6-((trimetilsilil)etinil)-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Iniciando a partir del compuesto de la preparación E (3,0 g; 5,7 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación G, etapa G.i, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo (2,52 g; 89 % de rendimiento).

10 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,36-11,38 (s a, 0,5H); 11,31-11,34 (s a, 0,5H); 7,38 (s, 0,5H); 7,37 (s, 0,5H); 6,17-6,22 (m, 1H); 4,84-4,88 (m, 0,5H); 4,44-4,48 (m, 0,5H); 4,37-4,44 (m, 2H); 4,01-4,06 (m, 0,5H); 3,93-4,00 (m, 0,5H); 3,36-3,55 (m, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,55-2,68 (m, 1H); 1,94-2,00 (m, 1H); 1,60-1,67 (m, 2H); 1,55 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,45-1,52 (m superpuesto, 4H); 0,20 (s, 9H).
EM (IEN, m/z): 496,01 [M+H⁺] para C₂₄H₃₄N₂O₅SSi; t_R = 0,90 min.

15 *H.ii. (R)-4-(6-etinil-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

A una solución de intermedio H.i (2,5 g; 5,4 mmol) en THF (11 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 5,2 ml). La mezcla se agitó a ta durante 20 min. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de una espuma de color pardo pálido (2,02 g; 94 % de rendimiento).

20 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,35-11,40 (s a, 0,5H); 11,29-11,34 (s a, 0,5H); 7,39 (d, J = 0,5 Hz, 0,5H); 7,38 (d, J = 0,5 Hz, 0,5H); 6,16-6,21 (m, 1H); 4,84-4,87 (m, 0,5H); 4,45-4,48 (m, 0,5H); 4,38-4,43 (m, 2H); 4,00-4,06 (m superpuesto, 0,5H); 3,97 (s, 1H); 3,91-3,97 (m superpuesto, 0,5H); 3,45-3,55 (m, 1,5H); 3,38-3,45 (m, 1,5H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,54-2,69 (m, 1H); 1,92-2,01 (m, 1H); 1,59-1,68 (m, 2H); 1,55 (s, 1,5H);
25 1,54 (s, 1,5H); 1,42-1,54 (m superpuesto, 4H).
EM (IEN, m/z): 423,98 [M+H⁺] para C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,73 min.

Preparación I: ácido (4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)borónico:

Una mezcla de ácido 4-yodofenilborónico (2,48 g; 10 mmol; comercial), Pd(PPh₃)₄ (0,17 g; 0,15 mmol) en pirrolidina (10 ml) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió 2-metil-3-butin-2-ol (1,68 g; 20 mmol; comercial). La reacción se agitó a ta durante la noche y después, se concentró hasta sequedad. El residuo se diluyó en NaOH, 2 N (20 ml) y se lavó dos veces con DCM (2 x 20 ml). El filtrado se enfrió hasta 0 °C y se acidificó con HCl, 2 N. Se recogió el filtrado por medio de la filtración, se lavó con agua y se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,4 g; 68 % de rendimiento).

35 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,04-8,14 (s a, 2H); 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 5,35-5,51 (s a, 1H); 1,46 (s, 9H).

Preparación J: 3-(4-yodofenil)oxetan-3-ol:

Una solución de 1,4-diyodobenceno (0,800 g; 2,43 mmol) en THF (8 ml) se trató a -78 °C con BuLi (1,68M en Hex; 2,23 ml). Después de agitar a esta temperatura durante 30 min, la solución se trató con una suspensión de 3-oxetanona (0,24 g; 3,34 mmol, comercial) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se dejó que alcanzara ta y se agitó adicionalmente durante la noche. La mezcla de reacción se trató con solución al 10 % de NaHSO₄ ac. (4 ml) y se diluyó con agua (20 ml) y EA (30 ml). La capa ac. se extrajo con EA (30 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,2 g; 55 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,73 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 4,60 (d, J = 6,8 Hz, 2H).

Preparación K: 3-(yodoetinil)oxetan-3-ol:

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 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 MgSO₄, se filtró y se concentró a fin de lograr el compuesto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro (2,21 g; 88 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 4,60 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,45 (d, J = 6,5 Hz, 2H).

55 **Preparación L: ((1R,2R)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol y ((1S,2S)-2-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol:**

Rac-(*trans*-2-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol (0,956 g; preparado como se describe en el documento WO 2005/103032) se separó por HPLC quiral semipreparativa procedimiento B (Hept-EtOH 3-1; caudal: 16 ml/min, detección de UV a 210 nM); los respectivos tiempos de retención (caudal: 0,8 ml/min) fueron 5,7 y 7,1 min. Los enantiómeros del título se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco (0,45 g cada uno).

5 Enantiómero de primera elución, configuración (1*R*,2*R*):

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,53-4,69 (m, 1H); 3,40-3,51 (m, 1H); 3,31-3,39 (m superpuesto, 1H); 1,71-1,81 (m, 1H); 1,18-1,31 (m, 1H); 0,76-0,94 (m, 2H).
[α]_D = -61° (c = 1,04; MeOH).

Enantiómero de segunda elución, configuración (1*S*,2*S*):

10 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,89 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,55-4,63 (m, 1H); 3,39-3,51 (m, 1H); 3,27-3,38 (m superpuesto, 1H); 1,71-1,80 (m, 1H); 1,18-1,31 (m, 1H); 0,77-0,93 (m, 2H).
[α]_D = +62° (c = 1,04; MeOH).

Las respectivas configuraciones absolutas de estos compuestos se han determinado a través de la transformación del enantiómero de segunda elución en los correspondientes ésteres (*S*) y (*R*) de α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo y el análisis subsiguiente de sus espectros de RMN tal como lo describen Tsuda y col. en *Chem. Pharm. Bull.* (2003), 51, 448-451.

15

Preparación M: (1-(4-etinilfenil)ciclopropil)metanol:

20 Iniciando a partir de (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol (0,660 g; 2,4 mmol; comercial) y TMS-acetileno (0,51 ml; 1,5 eq.) y procediendo en forma análoga a la preparación G, etapas G.i y G.ii (rendimientos: acoplamiento de Sonogashira: 96 %; disociación de sililo: 39 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color amarillo (0,167 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,29 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 4,68 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,08 (s, 1H); 3,53 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 0,81-0,92 (m, 2H); 0,67-0,79 (m, 2H).

Preparación N: (1-(4-etinilfenil)ciclopropil)metanamina:

25 En un matraz de 7 ml, se introdujeron sucesivamente [1-(4-bromofenil)ciclopropil]metanamina (0,108 g; 0,479 mmol; comercial), bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio (0,021 g; 0,04 mmol), fluoruro de cesio (0,145 g; 0,96 mmol), dioxano desgasificado (1,8 ml) y etiniltri-*n*-butilestaño (0,21 ml; 0,71 mmol). La solución se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla se concentró hasta sequedad y se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título (aún contaminado por impurezas desconocidas) en forma de una espuma de color pardo (0,1 g).

30 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 4,13 (s, 1H); 2,82 (s, 2H); 0,84-0,90 (m, 2H); 0,74-0,77 (m, 2H).

Preparación O: 2-(4-etinilfenil)-2-metilpropan-1-ol:

35 Iniciando a partir de 2-(4-bromofenil)-2-metilpropan-1-ol (0,742 g; 3,2 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación N, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color ocre (0,54 g; 96 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO): 7,33-7,42 (m, 4H); 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 4,09 (s, 1H); 3,40 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 1,20 (s, 6H).

Preparación P: acetato de ((1*S*,2*S*)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo Y acetato de ((1*R*,2*R*)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo:

*P.i. acetato de ((1*S*^{*},2*S*^{*})-2-(2,2-dibromovinil)ciclopropil)metilo:*

40 A una solución de CBr₄ (30,0 g; 88,9 mmol) en DCM (60 ml) enfriada a -20 °C, se le añadió por goteo durante 45 min, una solución de PPh₃ (45,8 g, 175 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 30 min y después, se enfrió hasta -78 °C. Una solución de acetato de ((1*S*^{*},2*S*^{*})-2-formilciclopropil)metilo (6,18 g, 43,5 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2012/154204) en DCM (80 ml) se añadió por goteo durante 45 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y se dejó calentar hasta ta durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por CC (EA-Hept) a fin de lograr el acetato del título en forma de un aceite transparente (4,84 g; 37 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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 [M+H⁺] para C₈H₁₀O₂Br₂; t_R = 0,87 min.

50 *P.ii. acetato de ((1*S*,2*S*)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo Y acetato de ((1*R*,2*R*)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo:*

A una solución de intermedio P.i (3,94 g; 13,2 mmol) en THF (75 ml) se le añadió trohidrato de TBAF (23,2 g; 72,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con dietil éter (150 ml). La fase org. se lavó con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se secó sobre MgSO₄ y se

concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (EA-Hept) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,76 g, 61 % de rendimiento). El producto racémico se separó por HPLC quiral semipreparativa procedimiento B (Hept-EtOH 9-1; caudal: 20 ml/min, detección de UV a 223 nm); los respectivos tiempos de retención (caudal: 0,8 ml/min) fueron 5,9 y 8,7 min. Los enantiómeros del título se obtuvieron como aceites transparentes (0,64 g cada uno).

Enantiómero de primera elución, configuración (1S,2S):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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).
[α]_D = +96° (c = 1,03; MeOH).

Enantiómero de segunda elución, configuración (1R,2R):

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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).
[α]_D = -94° (c = 1,01; MeOH).

Las respectivas configuraciones absolutas de estos compuestos se han determinado a través de la transformación del enantiómero de segunda elución en los correspondientes ésteres (*S*) y (*R*) de α-metoxi-α-trifluorometilfenilacetilo y el análisis subsiguiente de sus espectros de RMN tal como lo describen Tsuda y col. en *Chem. Pharm. Bull.* (2003), 51, 448-451.

Preparación Q: ((1-(bromoetil)ciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

A una mezcla de bromuro de (dibromometil)trifenilfosfonio (8,527 g; 16,6 mmol) y THF (40 ml) se le añadió una solución de tBuOK (1 M en THF; 16,6 ml; 16,6 mmol). La solución resultante de color pardo se agitó durante 3 min a ta, después, se enfrió hasta 0 °C. Una solución de 1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropanocarbaldehído (2,2 g; 6,62 mmol; preparada como se describe en el documento WO 2010/135536) en THF (23 ml) se añadió por goteo. La reacción se agitó a 0 °C durante 40 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78 °C y se añadió tBuOK (1 M en THF; 29,1 ml; 29,1 mmol) rápidamente y se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (150 ml). La capa ac. se separó y se extrajo con dietil éter (3 x 150 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,052 g; 75 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,59-7,70 (m, 4H); 7,37-7,53 (m, 6H); 3,56 (s, 2H); 1,01 (s, 9H); 0,82-0,89 (m, 2H); 0,71-0,76 (m, 2H).

Preparación R: (1-(3-fluoro-4-yodofenil)ciclopropil)metanol:

R.i. 1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo:

A una mezcla enfriada con hielo de ácido 1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclopropanocarboxílico (1,188 g; 4,59 mmol; comercial) en MeOH (9 ml), se le añadió por goteo cloruro de tionilo (0,7 ml; 9,6 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y después, a ta durante 17 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se dividió entre NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y EA (30 ml). Las dos capas se separaron. La fase ac. se extrajo con EA (30 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,501 g; 40 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,63 (t, J = 8,3 Hz, 1H); 7,39 (dd, J = 1,9, 10,1 Hz, 1H); 7,15 (dd, J = 1,9, 8,3 Hz, 1H); 3,56 (s, 3H); 1,46-1,51 (m, 2H); 1,22-1,28 (m, 2H).

R.ii. (1-(4-bromo-3-fluorofenil)ciclopropil)metanol:

A una solución de intermedio R.i (0,491 g; 1,792 mmol) en DCM (9 ml) enfriada hasta -78 °C se le añadió por goteo DIBAH (1 M en DCM; 5,6 ml; 5,6 mmol). La solución se agitó a -78 °C durante 20 min. La reacción se dejó calentar hasta 0 °C. Se añadieron cuidadosamente agua (0,224 ml), NaOH al 15 % (0,224 ml), agua (0,56 ml). La mezcla se agitó durante 15 min a esta temperatura y se añadió MgSO₄. La mezcla se filtró y se lavó con DCM y EA. El filtrado se concentró hasta sequedad para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,424 g; 97 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H); 7,26 (dd, J = 1,9, 10,7 Hz, 1H); 7,08 (dd, J = 1,9, 8,0 Hz, 1H); 4,77 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 3,51 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 0,82-0,89 (m, 2H); 0,76-0,82 (m, 2H).

R.iii. (1-(3-fluoro-4-yodofenil)ciclopropil)metanol:

A una solución de intermedio R.ii (0,405 g; 1,65 mmol) en 1,4-dioxano (2,2 ml) en un vial se le añadieron NaI (0,496 g; 3,31 mmol) y después, Cul (0,063 g; 0,331 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadió *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,104 ml, 0,661 mmol). La mezcla se desgasificó y se agitó a 125 °C durante

17 h. La suspensión se enfrió hasta ta. El residuo se filtró y se lavó con EA (10 ml). El filtrado se lavó con agua (10 ml). La capa ac. se extrajo con EA (2 x 10 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron antes de concentrarse hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,352 g; 73 % de rendimiento).

5 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,70 (dd, J = 7,0, 8,1 Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 2,0, 10,0 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H); 4,75 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 3,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 0,84-0,87 (m, 2H); 0,76-0,79 (m, 2H).

Preparación S: 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-yodofenil)imidazolidin-2-ona:

S.i. 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxietyl)imidazolidin-2-ona Y 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-yodofenil)imidazolidin-2-ona:

10 Se añadieron CuI (0,0762 g; 0,4 mmol), (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano (0,137 g; 1,2 mmol) y K₂CO₃ (1,11 g; 8 mmol) a 1,4-dioxano desgasificado (15 ml). La mezcla de reacción se desgasificó y se añadieron 1-(2-hidroxietyl)imidazolidinona (0,521 g; 4 mmol) y 1-bromo-4-yodobenceno (1,132 g; 4 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta reflujo a 110 °C durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se filtró a través de Celite y el lecho de Celite se lavó con cloroformo. El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró antes de la concentración hasta sequedad.

15 El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr una mezcla inseparable, 4-1, de 1-(4-bromofenil)-3-(2-hidroxietyl)imidazolidin-2-ona y 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-yodofenil)imidazolidin-2-ona en forma de un sólido de color blanco (0,445 g; 39 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 285,04 [M+H⁺] para C₁₁H₁₃N₂O₂Br; t_R = 0,69 min.

EM (IEN, m/z): 332,93 [M+H⁺] para C₁₁H₁₃N₂O₂; t_R = 0,71 min.

S.ii. 1-(2-hidroxietyl)-3-(4-yodofenil)imidazolidin-2-ona:

20 Iniciando a partir de intermedio S.i (0,06 g; 0,119 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,345 g; 53 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,61 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 7,32 (d, J = 8,9 Hz, 2H); 3,77-3,86 (m, 4H); 3,56-3,64 (m, 2H); 3,41-3,48 (m, 2H); 2,64-2,77 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 332,93 [M+H⁺] para C₁₁H₁₃N₂O₂; t_R = 0,71 min.

25 Preparación T: N-(2-fluoro-4-yodofenil)-2-hidroxiacetamida:

A una solución de acetato de 2-((4-bromo-2-fluorofenil)amino)-2-oxoetilo (1,0 g; 3,45 mmol; comercial) en 1,4-dioxano (2,3 ml) se le añadieron *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,06 ml; 0,38 mmol), NaI (1,03 g; 6,9 mmol) y CuI (0,066 g; 0,35 mmol). La mezcla de reacción se irradió en un horno de microondas a 170 °C durante 30 min y después, a 180 °C durante 30 min. Se añadieron agua (20 ml) y EA (50 ml). La capa ac. se extrajo con EA (45 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en MeOH (20 ml) y se añadió K₂CO₃ (2,5 g; 17,2 mmol). La reacción se agitó a ta durante 10 min. Se añadieron EA (100 ml) y agua (60 ml). La fase ac. se extrajo con EA (100 ml). Las fases org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Después de la concentración hasta sequedad del filtrado, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo

30 (0,8 g; 79 % de rendimiento).

35 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,66-7,78 (m, 2H); 7,51-7,57 (m, 1H); 5,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,02 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

Preparación U: (1-(5-yodopiridin-2-il)ciclopropil)metanol:

40 Iniciando a partir de (1-(5-bromopiridin-2-il)ciclopropil)metanol (0,98 g; 4,28 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color blanco (0,97 g; 82 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H); 8,03 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H); 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 4,78 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 3,70 (d, J = 5,5 Hz, 2H); 1,04-1,10 (m, 2H); 0,87-0,93 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 275,77 [M+H⁺] para C₉H₁₀NOI; t_R = 0,55 min.

Preparación V: (1-(6-yodopiridin-3-il)ciclopropil)metanol:

45 Iniciando a partir de (1-(6-bromopiridin-3-il)ciclopropil)metanol (0,42 g; 2,29 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite incoloro (0,35 g; 55 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,30 (dd, J = 0,6, 2,6 Hz, 1H); 7,72 (dd, J = 0,6, 8,1 Hz, 1H); 7,40 (dd, J = 2,6, 8,1 Hz, 1H); 4,80 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 3,48 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 0,83-0,87 (m, 2H); 0,77-0,80 (m, 2H).

50 EM (IEN, m/z): 275,78 [M+H⁺] para C₉H₁₀NOI; t_R = 0,63 min.

Preparación W: 4-((1-(4-yodofenil)ciclopropil)metil)morfolina:

W.i. 4-((1-(4-bromofenil)ciclopropil)metil)morfolina:

A una solución de 1-(4-bromofenil)ciclopropano carbaldehído (0,405 g; 1,8 mmol, comercial) en MeOH (5,8 ml) se le añadieron tamices moleculares 3Å (0,05 g) y morfolina (0,174 ml; 1,98 mmol). La reacción se agitó a ta durante la

noche en nitrógeno. Se añadió morfolina (0,2 ml; 2,27 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DCE (5,8 ml) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (1,144 g; 5,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 10 min, después, a ta durante 30 min. Se

añadieron NaHCO₃ ac. sat. (20 ml) y DCM (25 ml). La mezcla se filtró y se separaron las fases. La capa ac. se

extrajo con DCM-MeOH (9-1, 3 x 20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se

concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en

forma de un aceite incoloro (0,413 g; 78 % de rendimiento).
RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 3,43-3,47 (m, 4H); 2,48 (s, 2H); 2,32-2,40

(m, 4H); 0,79-0,82 (m, 2H); 0,70-0,74 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 295,92 [M+H⁺] para C₁₄H₁₈NOBr; t_R = 0,58 min.

W.ii. 4-((1-(4-yodofenil)ciclopropil)metil)morfolina:

Iniciando a partir de intermedio W.i (0,41 g; 1,39 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite de

color amarillo (0,29 g; 61 % de rendimiento).
RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 4H); 2,48 (s, 2H); 2,30-

2,40 (m, 4H); 0,78-0,82 (m, 2H); 0,68-0,74 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 343,87 [M+H⁺] para C₁₄H₁₈NOL; t_R = 0,55 min.

Preparación X: (E)-terc-butildimetil((4-(2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)vinil)encil)oxi)silano:

A una solución de terc-butil((4-etinilencil)oxi)dimetilsilano (6,836 g; 27,7 mmol; preparado como se describe en

Allen y col., *J. Am. Chem. Soc.* (2009), 131(35), 12560-12561) se disolvió en DCM (130 ml) y se le añadió 4,4,5,5-

tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12 ml; 82,7 mmol). La solución se desgasificó y se añadió cloruro de

tris(trifenilfosfina)rodio (I) (0,292 g; 0,281 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche en argón. Se añadieron

cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) (0,302 g; 0,291 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (6 ml; 41,4 mmol)

a la mezcla, que se desgasificó y se agitó a ta durante 1 h en argón. La reacción se detuvo cuidadosamente con

NH₄Cl sat. (150 ml). Se separaron las fases y la fase ac. se extrajo con EA (2 x 150 ml). Las capas org. combinadas

se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Después de la concentración del filtrado hasta sequedad, el residuo se

purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (5,7 g; 55 %

de rendimiento).
RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,11 (d, J = 18,5 Hz, 1H); 4,63-4,73 (m, 3H);

1,24 (s, 12H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Preparación Y: ((3-(bromoetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

Y.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 a 0 °C se le añadió por goteo LiAlH₄ (2,4 M en THF; 5,29 ml; 12,7 mmol) durante 45 min, manteniendo la TI

(temperatura interna) por debajo de 15 °C. La suspensión se agitó a ta durante 3 h. La mezcla en bruto se enfrió

hasta 0 °C y se inactivó cuidadosamente 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 MgSO₄. La mezcla se agitó a ta durante

10 min. La mezcla se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el

compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,2 g; 99 % de rendimiento).
RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 4,40 (t, J = 5,5 Hz, 2H); 3,35 (d, J = 5,6 Hz, 4H); 1,46 (s, 6H).

Y.ii. (3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)metanol:

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral; 0,23 g; 5,67 mmol) en THF (4,5 ml) se LE añadió lentamente a ta

una solución de intermedio Y.i (0,66 g; 5,16 mmol) en THF (3,3 ml), manteniendo la TI por debajo de 27 °C. Después

de 1 h de agitación, se añadió una solución de TBDPS-Cl (1,36 ml; 5,16 mmol) en THF (2,8 ml) por goteo durante 15

min. La solución se agitó durante 4 h, después, se diluyó en Et₂O (20 ml). La fase org. se lavó con salmuera

(2 x 20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA)

a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,49 g; 26 % de rendimiento).
RMN ¹H (*d*₆-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).

Y.iii. 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído:

A una solución de intermedio Y.ii (1,09 g; 2,98 mmol) en DCM (6,9 ml) enfriada hasta -10 °C, se añadió DIPEA

(1,59 ml; 9,31 mmol) durante 15 min. Una solución de complejo Pyr.SO₃ (45 %; 1,44 g; 4,07 mmol) en DMSO

(4,03 ml) se añadió después por goteo durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 0 °C y 1 h a

ta. La mezcla de reacción se dividió entre agua (35 ml) y DCM (20 ml). La capa ac. se extrajo con DCM (15 ml). Las

capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se

coevaporó con tolueno (2 x 10 ml) y después se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en

forma de un aceite incoloro (0,94 g; 87 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-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).

Y.iv. terc-butil((3-(2,2-dibromovinil)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)metoxi)difenilsilano:

5 A una solución de tetrabromuro de carbono (1,76 g; 5,25 mmol) en DCM (3,8 ml) enfriada a -20 °C, se le añadió por goteo durante 20 min una solución de trifenilfosfina (2,81 g; 10,3 mmol) en DCM (6,2 ml). La suspensión de color amarillo se dejó calentar lentamente (durante 8 min) hasta -5 °C y después, se enfrió hasta -78 °C. Una solución de intermedio Y.iii (0,94 g; 2,58 mmol) en DCM (4,9 ml) se añadió por goteo durante 50 min a -78 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta ta (durante 1 h). La mezcla se diluyó en Et₂O (60 ml), se filtró y se lavó con Et₂O. El filtrado se concentró hasta sequedad y se suspendió en Et₂O (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a ta durante 30 min. La mezcla se filtró, se lavó con Et₂O y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo después se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,2 g; 89 % de rendimiento).

10 RMN ¹H (*d*₆-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).

Y.v. ((3-(bromoetnil)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

15 Una solución de intermedio Y.iv (0,45 g; 0,86 mmol) en THF (2 ml) enfriada a -78 °C se trató con una solución de tBuOK (1 M, 3,8 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C, después se diluyó con salmuera (8 ml) y se dejó alcanzar ta. Se añadió Et₂O (15 ml). Se separaron las dos capas y la fase ac. se extrajo con Et₂O (15 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,37 g; 97 % de rendimiento).

20 RMN ¹H (*d*₆-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 Z: 4-yodo-2-metilbut-3-in-2-amina:

Iniciando a partir de 2-metilbut-3-in-2-amina (0,5 g; 6 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación K, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,98 g; 78 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 2,01 (s, 2H); 1,24 (s, 6H).

EM (IEN, m/z): 210,01 [M+H⁺] para C₅H₈Nl; t_R = 0,33 min.

Preparación AA: carbamato de 4-yodobencilo:

AA.i. (2,2,2-tricloroacetil)carbamato de 4-yodobencilo:

30 A una solución de yodobencilalcohol (1 g; 4,27 mmol) en DCM (20 ml) se añadió a 0 °C tricloroacetilisocianato (0,56 ml; 4,7 mmol; comercial). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, se dejó llegar a ta y se agitó a ta durante 3 h. Se añadió agua (20 ml). La capa ac. se extrajo con DCM (20 ml). Las fases org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (1,85 g; cuant.).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 12,02 (s, 1H); 7,76-7,82 (m, 2H); 7,24-7,31 (m, 2H); 5,21 (s, 2H).

35 *AA.ii. carbamato de 4-yodobencilo:*

El intermedio AA.i (1,85 g; 4,38 mmol) se disolvió en MeOH (8 ml). Se añadió K₂CO₃ (1,816 g; 13,1 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. Se añadió EA (100 ml). La fase ac. se extrajo con EA (100 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se recogió en Et₂O (5 ml). La mezcla se agitó durante 20 min y se filtró a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,05 g; 87 % de rendimiento).

40 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,70-7,78 (m, 1H); 7,13-7,20 (m, 1H); 6,39-6,87 (m, 1H); 4,93 (s, 1H).

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

45 Iniciando 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 el documento WO 2013/170030) y procediendo en forma análoga a la preparación N, etapa N.v, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,37 g; 88 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) 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 AC: carbamato de (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metilo:

50 Iniciando a partir de (1-(4-yodofenil)ciclopropil)metanol (0,887 g, 3,24 mmol) y procediendo como se describe en la preparación AA, etapas AA.i y AA.ii, el carbamato del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (0,63 g; 59 % de rendimiento sobre las dos etapas).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,63 (m, 2H); 7,08-7,13 (m, 2H); 6,31-6,64 (m, 2H); 4,05 (s, 2H); 0,92-0,98 (m, 2H); 0,83-0,89 (m, 2H).

Preparación AD: carbamato de 1-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:*AD.i. (1-(bromoetnil)ciclopropil)metanol:*

5 A una solución del compuesto de la preparación Q (0,5 g; 1,21 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 2,42 ml; 2,42 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió NH₄Cl ac. sat. (5 ml) y la mezcla se extrajo con EA (2 x 5 ml). La capa org. se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,175 g; 83 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 4,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 3,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 0,76-0,80 (m, 2H); 0,72-0,76 (m, 2H).

AD.ii. carbamato de (1-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

10 Iniciando a partir de intermedio AD.i (0,175 g; 1 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación AA, etapas AA.i (94 % de rendimiento) y AA.ii (64 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color blanco (0,13 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 6,11-7,10 (m, 2H); 3,82 (s, 2H); 0,85-0,89 (m, 2H).

Preparación AE: (((1R,2R)-2-(bromoetnil)-2-metilciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:*AE.i. acetato de ((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)metilo:*

20 A una solución de acetato de ((1R,2R)-2-formilo-1-metilciclopropil)metilo (0,925 g; 5,92 mmol; preparada como se describe en el documento WO 2012/154204) en MeOH (10 ml) se le añadió NaBH₄ (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 se separaron las fases. La capa ac. se extrajo con DCM-MeOH 9-1 (2 x 15 ml) y las capas org. combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se evaporó a presión reducida a fin de obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,968 g; cuant.).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

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

25 A una solución de intermedio AE.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 TBDPSCI (1,6 ml; 6,03 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 20 min, después, a ta durante 2,5 h. Se añadió NaHSO₄ ac. (15 %, 20 ml). La fase ac. se extrajo con DCM (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,29 g; 97 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (CDCl₃) 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⁺] para C₂₄H₃₂O₃Si; t_R = 1,13 min.

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

35 A una solución de intermedio AE.ii (2,29 g; 5,77 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (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 MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,59 g; 78 % de rendimiento).

40 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

AE.iv. (((1R,2R)-2-(bromoetnil)-2-metilciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

45 Iniciando a partir de intermedio AE.iii (1,59 g; 4,5 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación Y, etapa Y.iii (92 % de rendimiento), preparación P, etapa P.i (85 % de rendimiento) y preparación Y, etapa Y.v (98 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,48 g).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

50 Preparación AF: dimetilglicinato de (1-(4-etnilfenil)ciclopropil)metilo:

A una solución del compuesto de la preparación M (0,20 g; 1,18 mmol) en DCM (13 ml) se le añadieron N,N-dimetilglicina (0,13 g; 1,18 mmol), EDC.HCl (0,31 g; 1,6 mmol) y DMAP (0,19 g; 1,53 mmol). La reacción se agitó a ta durante 27 h. Se añadió NaHCO₃ ac. al 5 % (5 ml) a la mezcla de reacción y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El

residuo se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,23 g, 76 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,37-7,41 (m, 2H); 7,26-7,30 (m, 2H); 4,21 (s, 2H); 4,13 (s, 1H); 3,10 (s, 2H); 2,17 (s, 6H); 0,97-1,01 (m, 2H); 0,90-0,94 (m, 2H).

5 EM (IEN, m/z): 258,07 [M+H⁺] para C₁₆H₁₉NO₂; t_R = 0,63 min.

Preparación AG: clorhidrato de 1-(yodoetilil)ciclopropan-1-amina:

AG.i. (1-(yodoetilil)ciclopropil)carbamato de *terc*-butilo:

10 Iniciando a partir de 1-etililciclopropilcarbamato de *terc*-butilo (0,855 g; 4,88 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación K (91 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,36 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,85-5,16 (s a, 1H); 1,49 (s, 9H); 1,18-1,24 (m, 2H); 1,05-1,11 (m, 2H).

AG.ii. clorhidrato de 1-(yodoetilil)ciclopropan-1-amina:

15 Una solución de intermedio AG.i (0,6 g; 1,95 mmol) en HCl (4 N en dioxano; 4 ml; 16 mmol) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró en Et₂O, se filtró y se lavó con Et₂O a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (0,354 g, 75 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,74-8,81 (s a, 3H); 1,24-1,29 (m, 2H); 1,16-1,20 (m, 2H).

Preparación AH: (3-(yodoetilil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo:

AH.i. (3-((trimetilsilil)etilil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo:

20 A una solución de clorhidrato de 3-((trimetilsilil)etilil)oxetan-3-amina (1,39 g; 6,75 mmol; comercial) en DCM (34 ml) se añadieron TEA (2,2 ml; 15,8 mmol) y Boc₂O (3,09 g; 14,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. Se añadió Boc₂O (1,3 g; 6,31 mmol) nuevamente y la reacción se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (5 ml) y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). Se separaron las fases y la capa ac. se extrajo dos veces con DCM (2 x 5 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título, levemente contaminado con Boc₂O, en forma de un aceite de color amarillo (3,34 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,72-4,81 (m, 4H); 3,05 (s a, 1H); 1,47 (s, 9H); 0,18 (s, 9H).

AH.ii. (3-(yodoetilil)oxetan-3-il)carbamato de *terc*-butilo:

30 Iniciando a partir de intermedio AH.i (en bruto; 1,8 g; 6,75 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación G, etapa G.ii (rendimiento cuant.) y la preparación K (92 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (1,61 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,94-5,10 (s a, 1H); 4,81-4,85 (m, 2H); 4,70-4,75 (m, 2H); 1,47 (s, 9H).

Preparación AI: (1-(4-yodofenil)ciclobutil)metanol:

35 Iniciando a partir de (1-(4-bromofenil)ciclobutil)metanol (0,64 g; 2,66 mmol, comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii (93 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite incoloro (0,71 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,64-7,67 (m, 2H); 6,89-6,92 (m, 2H); 3,73 (d, J = 5,3 Hz, 2H); 2,26-2,32 (m, 2H); 2,19-2,27 (m, 2H); 2,03-2,13 (m, 1H); 1,84-1,93 (m, 1H).

Preparación AJ: 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etan-1-ol:

AJ.i. 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)acetato de etilo:

40 Una mezcla de bis(pinacolato)diboro (0,97 g; 3,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,21 g; 0,26 mmol) y KOAc (1,07 g; 10,9 mmol) se lavó abundantemente con nitrógeno durante 15 min y se trató con una solución de 2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)acetato (1 g; 3,61 mmol; comercial) en dioxano (14,5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,82 g; 70 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,53-7,57 (m, 1H); 6,75-6,81 (m, 2H); 4,86 (s, 2H); 4,17 (q, J = 7,1 Hz, 2H); 1,28 (s, 12H); 1,21 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 324,9 [M+H⁺] para C₁₆H₂₂NO₅BF; t_R = 0,93 min.

AJ.ii. 2-(3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etan-1-ol:

50 Se añadió NaBH₄ (0,14 g; 3,76 mmol) en porciones a una solución de etanol enfriada con hielo (4,5 ml) de intermedio AJ.i (0,81 g; 2,5 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h en la fusión de baño de hielo. Se añadieron acetona (0,37 ml), EA (5 ml) y agua (10 ml) en forma sucesiva a ta. Los disolventes se destilaron a presión reducida.

Se añadió EA (20 ml) al residuo resultante. La fase org. se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,48 g; 68 % de rendimiento).

5 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,52-7,57 (m, 1H); 6,79 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H); 6,74 (dd, J = 2,2, 11,5 Hz, 1H); 4,90 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,00-4,05 (m, 2H); 3,68-3,73 (m, 2H); 1,28 (s, 12H).

Preparación AK: ((1*R*,2*S*,3*S*)-3-(yodoetil)ciclopropano-1,2-diil)dimetanol:

10 Iniciando a partir de ((1*R*,2*S*,3*S*)-3-etilciclopropano-1,2-diil)dimetanol (0,168 g; 0,85 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2013/170030) y procediendo en forma análoga a la preparación K (28 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite de color amarillo (0,06 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,55 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 3,40-3,45 (m, 3H); 3,14-3,20 (m, 1H); 1,47 (dd, J = 4,8, 8,2 Hz, 1H); 1,07-1,13 (m, 1H); 0,98-1,03 (m, 1H).

Preparación AL: (4-etil-3-fluorofenil)metanol:

15 Iniciando a partir de (3-fluoro-4-yodofenil)metanol (0,510 g; 2,0 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga al procedimiento C (96 % de rendimiento) y la preparación G, etapa G.ii (79 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,23 g).

RMN ¹H δ (*d*₆-DMSO) δ: 7,51 (t, J = 7,7 Hz, 1H); 7,18-7,24 (m, 1H); 7,12-7,17 (m, 1H); 5,42 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,45 (s, 1H).

20 **Preparación AM: (S)-2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)-2-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano:**

25 Una suspensión de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0,5 g; 2,1 mmol; comercial), 4-metilbencenosulfonato de (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilo (0,6 g; 2,1 mmol; comercial) y K₂CO₃ (0,58 g; 4,2 mmol) en DMF (4 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta ta y se diluyó con agua (40 ml). La mezcla se extrajo con EA (3 x 20 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo, que se cristalizó con el reposo (0,38 g; 51 % de rendimiento).

RMN ¹H δ (*d*₆-DMSO) δ: 7,55 (m, 1H); 6,75-6,83 (m, 2H); 4,40 (m, 1H); 4,06-4,11 (m, 2H); 4,01 (m, 1H); 3,74 (dd, J = 6,4, 8,4 Hz, 1H); 1,35 (s, 3H); 1,31 (s, 3H); 1,28 (s, 12H).

30 **Preparación AN: 2,2-difluoro-2-(4-yodofenil)etan-1-ol:**

AN.i. 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoretan-1-ol:

35 Se añadió NaBH₄ (0,312 g, 8,24 mmol) en porciones a una solución de 2-(4-bromofenil)-2,2-difluoroacetato de etilo (1,52 g, 5,45 mmol, comercial) en EtOH (50 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a ta. Se añadió HCl, 1 N (0,5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 70 ml). La capa org. se lavó con salmuera (70 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,21 g, 94 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 5,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 3,80-3,88 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 242,13 [M+H⁺] para C₈H₇OBrF₂; t_R = 0,75 min.

AN.ii. 2,2-difluoro-2-(4-yodofenil)etan-1-ol:

40 Iniciando a partir de intermedio AN.i (0,5 g; 2,11 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,26 g; 43 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 5,63 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 3,79-3,86 (m, 2H).

Preparación AO: 3-yodo-*N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina:

45 Iniciando a partir de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (1 g; 12 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación K (56 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,746 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,45 (s, 2H); 2,33 (s, 6H).

Preparación AP: dimetilglicinato de (1-(bromoetil)ciclopropil)metilo:

AP.i. (1-(bromoetil)ciclopropil)metanol:

50 A una solución del compuesto de la preparación Q (2,4 g; 5,8 mmol) en THF (5,5 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF; 14,5 ml). La solución resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,01 g; cuant.).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 4,90 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 3,32 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 0,77-0,80 (m, 2H); 0,72-0,76 (m, 2H).

AP.ii. dimetilglicinato de (1-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

Iniciando a partir de intermedio AP.i (1,01 g, 5,8 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación AF (acoplamiento: 70 % de rendimiento), el producto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,07 g).

5 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 3,98 (s, 2H); 3,22 (s, 2H); 2,27 (s, 6H); 0,93-0,98 (m, 2H); 0,88-0, m, 2H).
EM (IEN, m/z): 260,0 [M+H⁺] para C₁₀H₁₄NO₂Br; t_R = 0,53 min.

Preparación AQ: di-terc-butilfosfato de (1-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

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

10 A una solución de (1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metanol (13,1 g, 38,5 mmol, preparada como se describe en el documento WO 2010/135536) en THF (140 ml) a ta se le añadieron tetrazol (0,45 M en MeCN; 170 ml) y diisopropilfosforamida de di-terc-butilo (17,2 ml; 51,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. Se añadió lentamente H₂O₂ al 35 % (330 ml) a 0 °C en un período de 75 min, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Después de agitar 1 h a 10 °C, se añadió agua (400 ml). La capa ac. se extrajo con EA (3 x 100 ml). Las capas org. combinadas se recogieron, se lavaron con NaHSO₃ ac. al 10 %
15 (5 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr un aceite incoloro (7,16 g; 35 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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 [M+H⁺] para C₂₉H₄₅O₅PSi; t_R = 1,15 min.

20 *AQ.ii. ((1-formilciclopropil)metil)fosfato de di-terc-butilo:*

Iniciando a partir de intermedio AQ.i (7,16 g, 13,4 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación AD, etapa AD.i (94 % de rendimiento) y la preparación Y, etapa Y.iii (85 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,12 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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 [M+H⁺] para C₁₃H₂₅O₅P; t_R = 0,77 min.

AQ.iii. ((1-etnilciclopropil)metil)fosfato de di-terc-butilo:

30 Una suspensión de intermedio AQ.ii (1 g; 3,44 mmol) y K₂CO₃ (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 secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,93 g, 94 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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 [M+H⁺] para C₁₄H₂₅O₄P; t_R = 0,85 min.

AQ.iv. di-terc-butilfosfato de (1-(bromoetnil)ciclopropil)metilo:

35 A una solución de intermedio AQ.iii (0,93 g, 3,22 mmol) y NBS (0,691 g, 3,88 mmol) en acetona (13 ml) se le añadió AgNO₃ (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 sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,07 g, 91 % de rendimiento).

40 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,84 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 1,49 (s, 18H); 0,98-1,01 (m, 2H); 0,86-0,88 (m, 2 H)

EM (IEN, m/z): 368,80 [M+H⁺] para C₁₄H₂₄O₄BrP; t_R = 0,92 min.

Preparación AR: terc-butil(((1-(((3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etnil)ciclopropil)metoxi)difenilsilano:

45 A una solución de 2-(2-fluoro-4-yodofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,62 g; 1,52 mmol; comercial) en THF (10 ml) se le añadieron terc-butil(((1-etinilciclopropil)metoxi)difenilsilano (0,507 g; 1,52 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2010/135536), TEA (0,707 ml) y Cul (0,077 g). La mezcla se lavó abundantemente con argón y se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,212 g). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,36 g; 43 % de rendimiento).

50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,70-7,73 (m, 4H); 7,64 (dd, J = 6,5, 7,5 Hz, 1H); 7,37-7,46 (m, 6H); 7,14 (dd, J = 1,2, 7,7 Hz, 1H); 7,02 (dd, J = 1,1, 10,0 Hz, 1H); 3,74 (s, 2H); 1,38 (s, 12H); 1,09 (s, 9H); 0,99-1,02 (m, 2H); 0,92-0,94 (m, 2H).

Preparación AS: ((1-(bromoetnil)ciclobutil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

Iniciando a partir de ciclobutano-1,1-diildimetanol (3,03 g; 24,8 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación Y, etapas Y.ii (98 % de rendimiento), Y.iii (86 % de rendimiento), Y.iv (93 % de rendimiento) e Y.v (cuant.), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,79 g).

RMN ¹H (CDCl₃) 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 AT: ((3-(bromoetil)oxetan-3-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:

AT.i. 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)oxetano-3-carbaldehído:

- 5 Iniciando a partir de oxetano-3,3-diildimetanol (5 g; 42,3 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación Y, etapas Y.ii (95 % de rendimiento) e Y.iii (90 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite incoloro (12,87 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 9,82 (s, 1H); 7,59-7,62 (m, 4H); 7,44-7,50 (m, 6H); 4,66 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,43 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 4,15 (s, 2H); 0,98 (s, 9H).

- 10 *AT.ii. ((3-(bromoetil)oxetan-3-il)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:*

Iniciando a partir de intermedio AT.i (2 g; 5,64 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación AQ, etapas AQ.iii (87 % de rendimiento) y AQ.iv (98 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite incoloro (0,24 g).

- 15 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,64-7,72 (m, 4H); 7,42-7,54 (m, 6H); 4,60 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,92 (s, 2H); 1,03 (s, 9H).

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

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

- 20 A una solución de (1R*,2R*)-2-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropano-1-carboxilato de etilo (0,5 g; 1,25 mmol; preparada como se describe en Sakagami y col., *Bioorg. Med. Chem.* (2008), 16(8), 4359-4366) en THF (9 ml), enfriada a -78 °C, se le añadió por goteo LiBH₄ (2 M en THF; 2,2 ml; 4,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó llegar a ta y se agitó a ta durante 24 h. Se añadió MeOH (2 ml) cuidadosamente, la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se concentró hasta 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 Na₂SO₄ y se filtraron. Después de la concentración del filtrado hasta sequedad, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,429 g; 96 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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 [M+H⁺] para C₂₁H₂₇O₂FSi; t_R = 1,01 min.

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

- 30 Iniciando a partir de intermedio AU.i (2,04 g; 5,7 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación Y, etapas Y.iii (83 % de rendimiento), Y.iv (17 % de rendimiento) e Y.v (99 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,351 g).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 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).

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

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

- 40 A una solución de intermedio AU.i (1,5 g, 4,19 mmol) en THF (25 ml) se le añadió TEA (1,6 ml, 11,5 mmol). Se añadió AcCl (0,62 ml, 8,51 mmol) por goteo durante 5 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (40 ml) y la capa ac. se extrajo con EA (3 x 40 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente a presión reducida a fin de obtener el producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo (2,18 g).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

EM (IEN, m/z): 400,98 [M+H⁺] para C₁₂H₁₈NO₂; t_R = 1,09 min.

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

A una solución de intermedio AV.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 se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el alcohol del título en forma de un aceite de color amarillo (0,726 g; 83 % de rendimiento).

- 50 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

AV.iii. ((1R,2R*)-2-etinil-1-fluorociclopropil)metanol:*

Iniciando a partir de intermedio AV.ii (0,62 g; 3,8 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación Y, etapa Y.iii (100 % de rendimiento) y la preparación AQ, etapa AQ.iii (100 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,25 g).

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,86 (d, J = 2,5 Hz, 1H); 3,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H); 2,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 1,61 (ddt, J = 2,1, 7,1, 10,2 Hz, 1H); 1,37 (ddt, J = 0,7, 7,0, 19,4 Hz, 1H); 1,21 (ddd, J = 6,9, 10,2, 11,3 Hz, 1H).

AV.iv. *terc-butil(((1R,2R)-2-etinil-1-fluorociclopropil)metoxi)difenilsilano:*

10 A una solución de intermedio AV.iii (0,232 g, 2,0 mmol) en DCM (4,1 ml) se le añadió imidazol (0,28 g; 4,1 mmol). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió TBDPSCI (0,55 ml; 2,1 mmol) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió NaHSO₄ ac. al 10 % (6 ml) y se separaron las fases. La capa ac. se extrajo con DCM (10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el producto del título en forma de un aceite incoloro (0,45 g; 63 % de rendimiento).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,63-7,67 (m, 4H); 7,37-7,47 (m, 6H); 3,91 (m, 2H); 1,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H); 1,58 (m, 1H); 1,29 (m, 1H); 1,18 (m, 1H); 1,05 (s, 9H).

15 AV.v. *(((1R*,2R*)-2-(bromoetinil)-1-fluorociclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano:*

Iniciando a partir de intermedio AV.iv (0,45 g; 1,28 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación AQ, etapa AQ.iv, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,32 g; 58 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,62-7,67 (m, 4H); 7,37-7,48 (m, 6H); 3,89 (dd, J = 1,0, 14,3 Hz, 2H); 1,57 (m, 1H); 1,27 (m, 1H); 1,16 (m, 1H); 1,05 (s, 9H).

20 **Preparación AW: (RS)-((4-bromo-2-ciclobutilbut-3-in-1-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano:**

AW.i. *acetato de (RS)-2-ciclobutil-3-hidroxipropilo:*

25 A una solución de 2-ciclobutilpropano-1,3-diol (4,170 g; 32 mmol) y ácido alcanfor-10-sulfónico (0,149 g; 0,641 mmol) en DCM (60 ml) se añadió trimetilortoacetato (16,3 ml, 128 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a ta. El disolvente se evaporó y se añadió AcOH ac. al 50 % (55 ml; 480 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en TBME (60 ml), se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se filtró. Después de la concentración hasta sequedad, se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (5,210 g; 94 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,20 (dd, J = 4,0, 11,3 Hz, 1H); 4,06 (dd, J = 6,8, 11,3 Hz, 1H); 3,59 (dd, J = 3,8, 11,3 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 6,5, 11,3 Hz, 1H); 2,23-2,35 (m, 1H); 2,02-2,13 (m, 2H, superpuesto); 2,09 (s, 3H); 1,86-1,97 (m, 1H); 1,73-1,85 (m, 4H).

AW.ii. *acetato de (RS)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-ciclobutilpropilo:*

35 A una solución de intermedio AW.i (5,210 g; 30,3 mmol) en DCM (50 ml) se le añadieron imidazol (4,119 g; 60,5 mmol) y TBDMS-Cl (5,280 g; 33,3 mmol). Después de agitar durante 3 h, se añadió agua (40 ml). Se separaron las dos fases y la capa ac. se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (7,417 g; 86 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,01-4,08 (m, 2H); 3,59 (dd, J = 4,0, 10,0 Hz, 1H); 3,49 (dd, J = 6,0, 10,0 Hz, 1H); 2,26-2,36 (m, 1H); 1,99-2,08 (m, 2H, superpuesto); 2,05 (m, 3H); 1,83-1,93 (m, 1H); 1,71-1,83 (m, 4H); 0,87-0,92 (m, 9H); 0,02-0,05 (m, 6H).

40 EM (IEN, m/z): 287,09 [M+H⁺] para C₁₅H₃₀O₃Si; t_R = 1,10 min.

AW.iii. *(RS)-((4-bromo-2-ciclobutilbut-3-in-1-il)oxi)(terc-butil)dimetilsilano:*

Iniciando a partir de intermedio AW.ii (7,4 g; 25,9 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación AE, etapa AE.iii (91 % de rendimiento) y la preparación Y, etapas Y.iii a Y.v (85 % de rendimiento sobre las 3 etapas), se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (3,23 g).

45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,59 (dd, J = 6,0, 9,7 Hz, 1H); 3,52 (dd, J = 6,6, 9,7 Hz, 1H); 2,54-2,60 (m, 1H); 2,46-2,54 (m, 1H); 1,97-2,05 (m, 2H); 1,77-1,96 (m, 4H); 0,90-0,94 (m, 9H); 0,06-0,10 (m, 6H).

Preparación AX: acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetinil)-1-metilciclopropil)metilo:

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

50 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; preparada como se informa en Smith III y col., *Tetrahedron* (2009), 65(33), 6470-6488) en THF (48 ml) se le añadió TEA (2,8 ml; 20,1 mmol). A continuación, se añadió AcCl (1,2 ml; 16,5 mmol) por goteo durante 10 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (80 ml) y se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el filtrado se removió a presión reducida. El producto en bruto se purificó por CC (PE-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un

aceite incoloro (1,64 g; 94 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

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

- 5 A una solución agitada mecánicamente de intermedio AX.i (1,64 g; 7,65 mmol) en tolueno (102 ml), enfriada a -25 °C, se le añadió por goteo ZnEt₂ (15 % en tolueno; 34,5 ml; 38,3 mmol) durante 20 min, manteniendo la TI por debajo de -20 °C. A continuación, se añadió diiodometano (6,5 ml; 79,9 mmol) por goteo durante 10 min, manteniendo la TI por debajo de -20 °C. La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 2 h, después se dejó calentar lentamente hasta ta y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (33 ml) y se extrajo con Et₂O (4 x 30 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ ac. sat. (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml), después, se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. Después de la evaporación del filtrado a presión reducida, se obtuvo un aceite de color amarillo (22,4 g). El producto en bruto se purificó por CC (PE-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,4 g; 80 % de rendimiento).
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,09 (dd, J = 5,9, 7,9 Hz, 1H); 3,89 (d, J = 11,3 Hz, 1H); 3,77 (d, J = 11,3 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).

AX.iii. acetato de ((1S,2S)-2-((R)-1,2-dihidroxietyl)-1-metilciclopropil)metilo:

- Una mezcla de intermedio AX.ii (1,4 g; 6,1 mmol) en AcOH (80 %; 14 ml) se agitó a ta durante 23 h. La mezcla se añadió a NaHCO₃ ac. sat. (100 ml; pH 6-7) y la capa ac. se extrajo con DCM (3 x 60 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se coevaporó con ciclohexano. El producto en bruto se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1 g; 87 % de rendimiento).
- 20 RMN ¹H (CDCl₃) 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).
- 25

AX.iv. acetato de ((1S,2S)-2-formilo-1-metilciclopropil)metilo:

- A una solución de intermedio AX.iii (1 g; 5,3 mmol) en THF (16,5 ml), agua (3,4 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (1,6 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió NaIO₄ (1,48 g; 6,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, después se filtró y se lavó con Et₂O. La capa ac. se extrajo con Et₂O (3 x 40 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (0,81 g; 98 % de rendimiento).
- 30 RMN ¹H (CDCl₃) 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).

AX.v. acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetil)-1-metilciclopropil)metilo:

- 35 Iniciando a partir de intermedio AX.iv (0,81 g; 5,19 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación P, etapas P.i (81 % de rendimiento) y P.ii (62 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (PE/TBME), en forma de un aceite incoloro (0,6 g).
- RMN ¹H (CDCl₃) 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).

40 **Preparación AY: 1-(3-(bromoetil)azetidín-1-il)-2-hidroxietan-1-ona:**

AY.i. 3-(bromoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:

- Iniciando a partir de 3-etinilazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g; 2,76 mmol; preparado como se describe en documento WO 2014/165075) y procediendo en forma análoga a la preparación AQ, etapa AQ.iv, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hex-TBME), en forma de un aceite incoloro (0,673 g, 94 % de rendimiento).
- 45 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,14 (m, 2 H); 3,96 (dd, J = 6,3 Hz, 8,4 Hz, 2 H); 3,34 (m, 1 H); 1,46 (s, 9 H).

AY.ii. clorhidrato de 3-(bromoetil)azetidina:

- Iniciando a partir del intermedio AY.i (0,670 g, 2,7 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación AG, etapa AG.ii, se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración en Et₂O, en forma de un sólido de color blanquecino (0,49 g; 97 % de rendimiento).
- 50 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,10-9,44 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H), 3,74 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 162,0 [M+H⁺] para C₅H₆NBr; t_R = 0,23 min.

AY.iii. 1-(3-(bromoetil)azetidín-1-il)-2-hidroxietan-1-ona:

A una solución de intermedio AY.ii (0,49 g; 2,48 mmol) en DMF (5 ml) se le añadieron sucesivamente HOBt (0,7 g;

5,05 mmol), TEA (1,21 ml; 8,69 mmol), ácido glicólico (0,2 g; 2,63 mmol) y EDC (0,85 g; 4,38 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con DMF (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 90 min. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se dividió entre salmuera (20 ml) y EA-MeOH (9-1; 30 ml). La capa ac. se extrajo con EA-MeOH (9-1; 4 x 20 ml). La capa org. se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título (0,32 g, 60 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 4,97 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,40 (t, J = 8,7 Hz, 1H); 4,11 (m, 2H), 3,89 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,77 (dd, J = 6,2, 9,0 Hz, 1H); 3,55 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 220,1 [M+H⁺] para C₇H₈NO₂Br; t_R = 0,48 min.

10 Preparación AZ: 3-(3-yodoprop-2-in-1-il)oxetan-3-ol:

Un matraz cargado con ZnBr₂ (1,08 g, 4,80 mmol) y virutas 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 Et₂O (90 ml) y algunas gotas de 1,2-dibromoetano. Después se añadió bromuro de propargilo (9 ml; 118,78 mmol) en Et₂O (70 ml) por goteo. 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), canulada 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 NH₄Cl ac. sat. y Hex (100 ml). Se separaron las dos capas y la capa ac. se extrajo con Hex (100 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Iniciando a partir del intermedio en bruto así obtenido (4,33 g; 38,63 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación K, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,01 g; 33 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) 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).

Preparación BA: 4-(yodoetil)tetrahydro-2H-piran-4-ol:

Iniciando a partir de 4-etinitetrahidro-2H-piran-4-ol (1,17 g; 9,33 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación K, se obtuvo el yoduro del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color amarillento (1,57 g, 67 % de rendimiento).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 5,64 (s, 1H); 3,64-3,74 (m, 2H); 3,40-3,51 (m, 2H); 1,68-1,79 (m, 2H); 1,51-1,62 (m, 2H).

Preparación BB: clorhidrato de (3R,6S)-6-(bromoetil)tetrahydro-2H-piran-3-amina:

Iniciando a partir de ((3R,6S)-6-formilotetrahidro-2H-piran-3-il)carbamato de *tert*-butilo (3,1 g; 13,6 mmol, preparado como se describe en Surivet y col., *J. Med. Chem.* (2013), 56, 7396-7415) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación P, etapa P.i (68 % de rendimiento), preparación Y, etapa Y.v (97 % de rendimiento) y preparación AG, etapa AG.ii (89 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la trituración final en dietil éter, en forma de un sólido de color blanco (0,353 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,21-8,38 (m, 3H); 4,41 (dd, J = 3,2, 7,4 Hz, 1H); 3,97 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H); 3,45 (dd, J = 7,4, 11,6 Hz, 1H); 3,17 (m, 1H); 1,98-2,08 (m, 2H); 1,55-1,72 (m, 2H).

35 Preparación BC: 1-(5-etiniltiofen-2-il)ciclopropan-1-amina:

Iniciando a partir de clorhidrato de 1-(5-bromotiofen-2-il)ciclopropan-1-amina (0,299 g; 1,17 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga al procedimiento C (84 % de rendimiento) y la preparación H, etapa H.ii (74 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH con NH₄OH ac. al 1 %), en forma de un aceite de color amarillento (0,118 g).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 4,42 (s, 1H); 2,58 (s, 2H); 1,05-1,08 (m, 2H); 0,94-0,97 (m, 2H).

Preparación BD: clorhidrato de 3-(4-yodofenil)oxetan-3-amina:

BD.i. N-(3-(4-yodofenil)oxetan-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida:

Se añadió BuLi (1,1 M en hexanos; 11,4 ml) por goteo a una solución de 1,4-yodobenceno (4,36 g) en THF (50 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 1 h, una solución de 2-metil-N-oxetan-3-ilidenpropano-2-sulfinamida (1,64 g; comercial) en THF (10 ml) se añadió por goteo durante el curso de 30 min a -78 °C. La mezcla de reacción se entibió gradualmente hasta ta. Después de 1 h, se añadió NH₄Cl ac. sat. y la capa ac. se extrajo con EA. La capa org. combinada se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (EA-Hept) a fin de obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,751 g; 21 % de rendimiento).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,35 (s, 1H); 4,98 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 4,90-4,94 (m, 1H); 4,85-4,88 (m, 1H); 4,67 (d, J = 6,3 Hz, 1H); 1,11 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 379,97 [M+H⁺] para C₁₃H₁₈NO₂IS; t_R = 0,78 min.

BD.ii. clorhidrato de 3-(4-yodofenil)oxetan-3-amina:

55 A una solución de intermedio BD.i (0,751 g; 1,98 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió una solución 4 M de HCl en

dioxano (1,06 ml). Después de agitar durante 30 min a ta, los sólidos se separaron mediante la filtración y se lavaron con Hex (3 ml) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,624 g; 100 % de rendimiento)

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,14-9,30 (m, 3H); 7,82-7,90 (m, 2H); 7,34-7,40 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 4,80-5,00 (m, 4H).

5 EM (IEN, m/z): 299,89 [M+Na⁺] para C₉H₁₀NOI; t_R = 0,50 min.

Preparación BE: (3-(4-yodofenil)oxetan-3-il)metanol:

Iniciando a partir de (3-(4-bromofenil)oxetan-3-il)metanol (0,24 g; 0,98 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el yoduro del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color blanquecino (0,27 g, 94 % de rendimiento).

10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,69 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 6,96 (d, J = 7,1 Hz, 2H); 5,10 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,60-4,73 (m, 4H); 3,69 (d, J = 5,3 Hz, 2H).

Preparación BF: clorhidrato de 1-(4-yodofenil)ciclopropan-1-amina:

BF.i. (1-(4-yodofenil)ciclopropil)carbamato de terc-butilo:

15 Iniciando a partir de (1-(4-bromofenil)ciclopropil)carbamato de *terc-butilo* (0,502 g; 1,61 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación R, etapa R.iii, se obtuvo el yoduro del título en forma de un sólido de color pardo (0,53 g, 92 % de rendimiento).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,71 (s, 1H); 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 1,37 (s, 9H); 1,11 (s, 2H); 1,09 (s, 2H).

EM (IEN, m/z): 360,0 [M+H⁺] para C₁₄H₁₈NO₂I; t_R = 0,94 min.

20 *BF.ii. clorhidrato de 1-(4-yodofenil)ciclopropan-1-amina:*

El intermedio BF.i (0,347 g; 0,966 mmol) se agitó a ta durante 3 h en una solución de HCl (4 M en dioxano; 3 ml). Se añadió Et₂O (5 ml) y el precipitado se filtró, se lavó con éter (2 ml) y se secó a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,231 g; 81 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 8,93 (s, 2H); 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 1,37-1,44 (m, 2H); 1,16-1,23 (m, 2H).

Preparación BG: *cis*-3-(hidroximetil)-1-(3-yodoprop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol:

BG.i. Cis-3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-(3-(trimetilsilil)prop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol:

30 A una solución de 3-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclobutan-1-ona (2 g; 3,54 mmol; preparada como se describe en el documento WO 2006/063281) en THF seco (5,9 ml) a ta en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió una solución de trimetil(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-1-in-1-il)silano (1,27 g; 5,32 mmol; comercial) en THF seco (5,9 ml) seguida de ZnEt₂ (15 % en tolueno; 0,73 ml; 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadió agua (10 ml) cuidadosamente, seguida de HCl ac. (6 M; 0,3 ml) y la reacción se agitó durante 15 min. La mezcla se extrajo con EA (3 x 15 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el producto deseado en forma de un aceite incoloro (2 g; cuant.).

35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,59-7,63 (m, 4H); 7,41-7,49 (m, 6H); 5,09 (s, 1H); 3,62 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 2,31 (s, 2H); 1,88-1,99 (m, 3H); 1,22-1,31 (m, 2H); 1,00 (s, 9H); 0,07 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 451,0 [M+H⁺] para C₂₇H₃₈O₂Si₂; t_R = 1,14 min.

BG.ii. Cis-3-(hidroximetil)-1-(3-yodoprop-2-in-1-il)ciclobutan-1-ol:

40 Iniciando a partir de intermedio BG.i (en bruto; 2 g; 1,77 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación AD, etapa AD.ii (72 % de rendimiento) y la preparación K (48 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un aceite de color amarillo (0,4 g) que se cristalizó.

45 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 5,06 (s, 1H); 4,45 (t, J = 5,4 Hz, 1H); 3,32-3,36 (m superpuesto, 2H); 2,48-2,52 (m superpuesto, 1H); 1,98-2,04 (m, 2H); 1,88 (m, 1H); 1,64-1,70 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 266,95 [M+H⁺] para C₈H₁₁O₂I; t_R = 0,52 min.

Preparación BH: (1-(yodoetil)ciclopropil)carbamato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metilo:

BH.i. (1-(yodoetil)ciclopropil)carbamato de clorometilo:

50 A una solución del compuesto de la preparación AG (0,134 g; 0,48 mmol) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (0,321 g; 1,5 mmol) en DCM (9,5 ml) se le añadió cloroformiato de clorometilo (0,05 ml; 0,56 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió agua (10 ml), se separaron las fases y la capa ac. se extrajo con DCM (10 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con agua (5 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (0,111 g; 77 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 5,68-5,81 (m, 2H); 5,41 (m, 1H); 1,28-1,31 (m, 2H); 1,16-1,20 (m, 2H).

BH.ii. (1-(yodoetinizil)ciclopropil)carbamato de ((di-*tert*-butoxifosforil)oxi)metilo:

5 A una solución de intermedio BH.i (0,111 g; 0,37 mmol) en DME (5,5 ml) se le añadió di-*tert*-butilfosfato de tetra-*n*-butilamonio (0,237 g; 0,53 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2,5 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron hasta sequedad a fin de lograr el compuesto del título en forma de una goma de color pardo (0,133 g; 76 % de rendimiento).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 3,54 (s, 1H); 3,40 (s, 2H); 1,49 (s, 18H); 1,24-1,30 (m, 2H); 1,12-1,16 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 473,9 [M+H⁺] para C₁₅H₂₅NO₆IP; t_R = 0,85 min.

10 **Preparación BI: 2-(5-etiniltiazol-2-il)propan-2-ol:**

Iniciando a partir de 2-(5-bromotiazol-2-il)propan-2-ol (0,429 g, 1,87 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga al procedimiento C (acoplamiento de Sonogashira, 76 % de rendimiento) y la preparación H etapa H.ii (disociación de TMS, 68 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EtOAc), en forma de un sólido de color amarillento (0,118 g).

15 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,91 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 4,68 (s, 1H); 1,48 (s, 6H).

EM (IEN, m/z): 168,00 [M+H⁺] para C₈H₉NOS; t_R = 0,62 min.

Preparación BJ: benzoato de ((1*R*,2*R*)-2-(bromoetinizil)-1-fluorociclopropil)metilo y benzoato de ((1*S*,2*S*)-2-(bromoetinizil)-1-fluorociclopropil)metilo:

BJ.i. benzoato de ((1*R,2*R**)-2-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metilo:**

20 A una solución de intermedio AU.i (5,51 g, 15,4 mmol) en THF (93 ml) se le añadió TEA (6 ml; 43,1 mmol). Se añadió cloruro de benzoilo (3,6 ml; 30,7 mmol) por goteo durante 2 min a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 h antes de verter en agua (75 ml). La capa ac. se extrajo con EA (3 x 50 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentran hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,49 g; 91 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,09-8,12 (m, 2H); 7,67-7,70 (m, 4H); 7,56 (m, 1H); 7,40-7,44 (m, 4H); 7,35-7,38 (m, 4H); 4,62 (m, 1 H); 4,51 (ddd, J = 1,1, 13,0, 23,8 Hz, 1H); 3,93 (ddd, J = 1,5, 5,6, 11,0 Hz, 1H); 3,70 (ddd, J = 1,1, 8,4, 10,9 Hz, 1H); 1,46 (m, 1H); 1,30 (m, 1H); 1,02 (s, 7H); 0,97 (m, 1H); 0,84-0,91 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 463,07 [M+H⁺] para C₂₈H₃₁O₃FSi; t_R = 1,14 min.

30 **BJ.ii. benzoato de ((1*R*,2*R*)-2-(2,2-dibromovinil)-1-fluorociclopropil)metilo y benzoato de ((1*S*,2*S*)-2-(2,2-dibromovinil)-1-fluorociclopropil)metilo:**

Iniciando a partir de intermedio BJ.i (6,49 g; 14 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga a la preparación AP, etapa AP.i (89 % de rendimiento), preparación Y, etapa Y.iii (84 % de rendimiento) e Y.iv (añadiendo 2 eq. de TEA, 96 % de rendimiento), se obtuvo una mezcla de enantiómeros (2,71 g). Después de la separación por HPLC prep. quiral (procedimiento C) (Hept-EtOH 3-7; caudal: 16 ml/min, detección de UV a 224 nm), los enantiómeros del título (cuyas estereoquímicas absolutas no se han asignado) se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco (1,25 g cada uno); sus respectivos tiempos de retención (medidos en las mismas condiciones que la CL-EM analítica, excepto que el caudal es 0,8 ml/min) fueron 5,3 y 7,0 min.

35 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,99-8,01 (m, 2H); 7,69 (m, 1H); 7,54-7,58 (m, 2H); 6,38 (dd, J = 1,4, 8,9 Hz, 1H); 4,57-4,75 (m, 2H); 2,09 (m, 1H); 1,48-1,55 (m, 2H).

40 **Preparación BK: 3-hidroxi-3-(4-yodofenil)azetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo:**

Iniciando a partir de 3-oxoazetidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (1 g; 5,84 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga a la preparación BD, etapa BD.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color blanco (1,29 g; 69 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,42 (s, 1H); 3,94-4,08 (m, 4H); 1,41 (s, 9H).

45 **Preparación BL: trifluoroacetato de 3-(4-yodofenil)azetidín-3-ol:**

A una solución del compuesto de la preparación BK (0,1 g, 0,26 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió TFA (1,2 ml). Después de agitar a ta durante 15 min, la mezcla se concentró hasta sequedad y el residuo se trituró en una mezcla de DCM-Et₂O. Después del secado, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,108 g; cuant.).

50 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,76 (s a, 1H); 4,31 (d, J = 11,4 Hz, 2H); 4,06 (d, J = 11,4 Hz, 2H).

EM (IEN, m/z): 275,88 [M+H⁺] para C₉H₁₀NOI; t_R = 0,48 min.

Preparación BM: 4-(4-yodofenil)piperidín-4-ol:

Iniciando a partir de 3-oxopiperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,226 g; 11 mmol; comercial) y procediendo en forma

análoga a la preparación BD, etapa BD.i (77 % de rendimiento) y la preparación BL (54 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de un trabajo básico y la purificación por CC (DCM-MeOH con NH₄OH ac. al 1 %), en forma de un sólido de color amarillento (0,127 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 7,31 (d, J = 8,5 Hz, 2H); 6,42 (s, 1H); 3,94-4,08 (m, 4H); 1,41 (s, 9H).
EM (IEN, m/z): 375,8 [M+H⁺] para C₁₄H₁₈NO₃; t_R = 0,87 min.

Preparación BN: *N*-(3-bromoprop-2-in-1-il)metanosulfonamida:

Iniciando a partir de *N*-(prop-2-in-1-il)metanosulfonamida (1,52 g; 11,4 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación G, etapa G.iv (71 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-TBME), en forma de un sólido de color amarillento (1,71 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO): 7,58 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 3,87 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 2,95 (s, 3H).

Ejemplos de referencia:

Ejemplo de referencia 1: (RS)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

RE1.i. (RS)-4-(6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación D (0,06 g; 0,119 mmol) y 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)oxetan-3-ol (0,05 g; 0,179 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento A, el compuesto del título, levemente contaminado con OPPh₃, se obtuvo en forma de un aceite incoloro (0,037 g; 57 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 548,07 [M+H⁺] para C₂₆H₃₃N₃O₈S; t_R = 0,70 min.

RE1.ii. (RS)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir de intermedio RE1.i (0,037 g; 0,02 mmol) y usando el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,008 g; 25 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 7,63-7,73 (m, 2H); 7,51-7,63 (m, 3H); 6,55 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 4,76 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 4,69 (d, J = 6,45 Hz, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,45-3,58 (m, 1H); 3,34-3,44 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,66 (m, 1H); 1,93-2,04 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 464,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,80 min.

Ejemplo de referencia 2: (RS)-4-(6-((4-(2-etoxipropan-2-il)fenil)etil)etil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación G (0,13 g; 0,31 mmol) y 2-(4-yodofenil)propan-2-ol (0,121 g; 0,46 mmol; preparado como se describe en JP 2008001635 A) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (51 % de rendimiento) y el procedimiento D (42 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,033 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,83-11,07 (s a, 1H); 9,03-9,33 (s a, 1H); 7,30-7,57 (m, 5H); 6,24-6,29 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,33-3,56 (m, 2H); 3,15 (q, J = 6,9 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,55-2,65 (m, 1H); 1,90-2,04 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,44 (s, 6H); 1,08 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 501,90 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₃O₆S; t_R = 0,79 min.

Ejemplo de referencia 3: (RS)-4-(6-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etil)etil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir de (4-etilfenil)-2-fluoro-metanol (0,054 g; 0,36 mmol; preparado de acuerdo con el documento WO 2011/021209) y el compuesto de la preparación F (0,16 g; 0,3 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento F (80 % de rendimiento) y el procedimiento B (60 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua y la trituración en DCM, en forma de un sólido de color blanco (0,066 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,89-10,98 (s a, 1H); 9,12-9,21 (s a, 1H); 7,45-7,57 (m, 2H); 7,14-7,27 (m, 2H); 6,27-6,31 (m, 1H); 5,38 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,53 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,35-3,58 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,54-2,69 (m, 1H); 1,91-2,06 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 463,97 [M+H⁺] para C₂₁H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,68 min.

Ejemplo de referencia 4: (RS)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

RE4.i. (RS)-4-(6-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-*N*-((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

Una mezcla de Pd₂(dba)₃ (0,055 g; 0,06 mmol) y PCy₃ (0,04 g; 0,144 mmol) en dioxano desgasificado (4 ml) se

premezcló a 90 °C durante 5 min. A la mezcla se le añadieron el compuesto de la preparación F (0,315 g; 0,6 mmol), el compuesto de la preparación I (0,122 g; 0,6 mmol) y una solución desgasificada 1 M de K₃PO₄ (0,9 ml). La mezcla se desgasificó y se calentó a 90 °C durante 1,5 h. Después de enfriar, la reacción se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por CC (DCM-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo

5 (0,039 g; 12 % de rendimiento).
EM (IEN, m/z): 557,9 [M+H⁺] para C₂₈H₃₅N₃O₇S; t_R = 0,81 min

RE4.ii. (RS)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

10 Iniciando a partir de intermedio RE4.i (0,038 g; 0,068 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color blanco (0,005 g; 15 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,84-11,05 (s a, 1H); 9,07-9,27 (s a, 1H); 7,59-7,69 (m, 3H); 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,52-6,59 (m, 1H); 5,41-5,45 (s a, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,35-3,58 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,55-2,68 (m, 1H); 1,91-2,07 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,47 (s, 6H).

15 EM (IEN, m/z): 473,96 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo de referencia 5: (RS)-N-hidroxi-4-(6-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

20 Iniciando a partir del compuesto de la preparación G (0,2 g; 0,472 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 forma análoga al procedimiento E (100 % de rendimiento) y el procedimiento B (21 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,041 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,87-10,98 (s a, 1H); 9,17 (s a, 1H); 7,57 (s, 1H); 6,26 (s, 1H); 5,60 (s, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,44-3,52 (m, 1H); 3,34-3,42 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,54-2,65 (m, 1H); 1,91-1,99 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,41 (s, 6H).

25 EM (IEN, m/z): 421,93 [M+H⁺] para C₁₉H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo de referencia 6: (RS)-N-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etiril)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida:

30 Iniciando a partir del compuesto de la preparación G (0,2 g; 0,472 mmol) y 1-(4-yodobencil)-4-metilpiperazina (0,179 g; 0,567 mmol; preparada como se describe en Chai y col., *Chemistry - A European Journal* (2011), 17, 10820-10824) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (84 % de rendimiento) y el procedimiento B (44 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,093 g).

35 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,75-11,10 (s a, 1H); 9,06-9,35 (s a, 1H); 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,26 (s, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,47-3,53 (m superpuesto, 1H); 3,46 (superpuesto s, 2H); 3,34-3,42 (m superpuesto, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,50-2,62 (m, 1H); 2,24-2,43 (m, 8H); 2,14 (s, 3H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 527,97 [M+H⁺] para C₂₆H₃₃N₅O₅S; t_R = 0,52 min.

Ejemplo de referencia 7: (RS)-N-hidroxi-4-(6-(4-(2-hidroxi)etoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

40 Iniciando a partir del compuesto de la preparación D (0,3 g; 0,636 mmol) y (RS)-4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(2-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (0,233 g; 0,668 mmol; preparado de acuerdo con EP 2418203 A1) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (19 % de rendimiento) y el procedimiento B (46 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,0247 g).

45 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,77-11,05 (s a, 1H); 9,05-9,22 (s a, 1H); 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,48 (s, 1H); 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,47 (s, 1H); 4,86 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,98 (t, J = 5,2 Hz, 2H); 3,71 (q, J = 5,2 Hz, 2H); 3,46-3,54 (m, 1H); 3,30-3,40 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,50-2,60 (m superpuesto, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 451,92 [M+H⁺] para C₂₀H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo de referencia 8: (RS)-N-hidroxi-4-(6-(4-(2-metoxi)etoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

50 Iniciando a partir del compuesto de la preparación D (0,2 g; 0,418 mmol) y 2-(4-(2-metoxi)etoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,14 g; 0,502 mmol; preparado de acuerdo con US 2007/287708 A1) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (38 % de rendimiento) y el procedimiento B (27 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,019 g).

55 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,90-11,06 (s a, 1H); 9,14-9,29 (s a, 1H); 7,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H); 7,49 (s, 1H); 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 6,48 (s, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,08-4,12 (m, 2H); 3,63-3,69 (m, 2H); 3,47-3,56 (m, 1H); 3,36-3,43 (m, 1H); 3,32 (s, 3H); 3,08 (s, 3H); 2,56-2,66 (m, 1H); 1,94-2,03 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 465,85 [M+H⁺] para C₂₁H₂₇N₃O₇S; t_R = 0,69 min.

Ejemplo de referencia 9: (RS)-4-(6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

5 Iniciando a partir del compuesto de la preparación D (0,2 g; 0,418 mmol) y ácido (2-fluoro-4-metilfenil)borónico (0,064 g; 0,42 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (51 % de rendimiento) y el procedimiento B (32 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color blanco (0,027 g).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,95 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,61 (t, J = 8,2 Hz, 1H); 7,42 (s, 1H); 7,07 (d, J = 12,6 Hz, 1H); 7,03 (dd, J = 0,7, 7,9 Hz, 1H); 6,54 (s, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,48-3,55 (m, 1H); 3,36-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,58-2,65 (m, 1H); 2,31 (s, 3H); 1,95-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 423,95 [M+H⁺] para C₁₉H₂₂N₃O₅FS; t_R = 0,75 min.

Ejemplo de referencia 10: (RS)-4-(6-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

15 Iniciando a partir del compuesto de la preparación D (0,2 g; 0,418 mmol) y ácido (3-fluoro-4-isopropoxifenil)borónico (0,084 g; 0,42 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (29 % de rendimiento) y el procedimiento B (43 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color blanco (0,025 g).

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,95 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H); 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 1H); 7,13 (m, 1H); 6,51 (s, 1H); 4,57-4,63 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,34-3,41 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 1,94-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,28 (m, 6H).

EM (IEN, m/z): 467,98 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₃O₆FS; t_R = 0,78 min.

Ejemplos de los compuestos de acuerdo con la invención:

Ejemplo 1: (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

25 *1.i. (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,78 g; 1,63 mmol) y ácido 2-fluoro-4-metoxifenilborónico (0,3 g; 1,8 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento A, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillento (0,4 g, 48 % de rendimiento).

30 RMN ¹H (d₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,39 (superpuesto s a, 0,5H); 11,34 (superpuesto s a, 0,5H); 7,62 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,36 (d, J = 6,7 Hz, 1H); 6,88 (dd, J = 2,4, 13,3 Hz, 1H); 6,81 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,85-4,88 (m, 0,5H); 4,39-4,52 (m, 2,5H); 3,99-4,05 (m, 0,5H); 3,88-3,97 (m, 0,5H); 3,78 (s, 3H); 3,36-3,58 (m, 3H); 3,07 (s, 1,5H); 3,04 (s, 1,5H); 2,54-2,71 (m, 1H); 1,92-2,03 (m, 1H); 1,60-1,68 (m, 2H); 1,58 (s, 1,5H); 1,56 (s, 1,5H); 1,33-1,54 (m, 4H).

35 EM (IEN, m/z): 523,97 [M+H⁺] para C₂₄H₃₀N₃O₇FS; t_R = 0,85 min.

1.ii. (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

40 Iniciando a partir de intermedio 1.i (0,44 g; 0,84 mmol) y usando el procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color blanco (0,23 g; 63 % de rendimiento).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,81-11,05 (s a, 1H); 9,14-9,23 (s a, 1H); 7,63 (t, J = 8,8 Hz, 1H); 7,36-7,39 (m, 1H); 6,88 (dd, J = 2,4, 13,3 Hz, 1H); 6,81 (dd, J = 2,4, 8,5 Hz, 1H); 6,49-6,51 (m, 1H); 4,48 (s, 2H); 3,78 (s, 3H); 3,47-3,54 (m, 1H); 3,35-3,42 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,62 (m, 1H); 1,94-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 439,93 [M+H⁺] para C₁₉H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,73 min.

Ejemplo 2: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etil)il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

2.i. (RS)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etil)il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

50 Iniciando a partir del compuesto de la preparación G (0,13 g; 0,31 mmol) y el compuesto de la preparación J (0,127 g; 0,46 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E y el procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,038 g; 45 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 488,00 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,64 min.

2.ii. *(R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

El intermedio 2.i (0,032 g) se separó por HPLC quiral semipreparativa procedimiento D (Hept-EtOH-TFA 3-7-0,01; caudal: 16 ml/min; detección de UV a 210 nm); los respectivos tiempos de retención (caudal: 0,8 ml/min) fueron 8,14 y 11,41 min. El enantiómero (*R*) del título, identificado como el segundo compuesto de elución, se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,007 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,90-10,96 (s a, 1H); 9,14-9,20 (s a, 1H); 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,52 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,46 (s, 1H); 6,42 (s, 1H); 6,28 (s, 1H); 4,77 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,67 (d, J = 6,5 Hz, 2H); 4,46 (s, 2H); 3,37-3,56 (m, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,58-2,65 (m, 1H); 1,89-2,04 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 488,00 [M+H⁺] para C₂₃H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 3: *(R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

3.i. *(RS)-N-hidroxi-4-(6-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

Iniciando a partir del compuesto de la preparación F (0,2 g; 0,381 mmol) y 4-etinilbencil alcohol (0,06 g; 0,457 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (48 % de rendimiento) y el procedimiento F (69 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,056 g).

EM (IEN, m/z): 445,98 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,65 min.

3.ii. *(R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(hidroximetil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

El intermedio 3.i (0,05 g) se separó por HPLC quiral semipreparativa procedimiento D (Hept-EtOH-TFA: 1-9-0,01; caudal: 16 ml/min; detección de UV a 287 nm); los respectivos tiempos de retención (caudal: 0,8 ml/min) fueron 6,34 y 8,48 min. El enantiómero (*R*), identificado como el segundo compuesto de elución, se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,01 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,73-11,11 (s a, 1H); 9,05-9,34 (s a, 1H); 7,41-7,47 (m, 3H); 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,25-6,28 (m, 1H); 5,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,51 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,43-4,48 (m, 2H); 3,37-3,56 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,55-2,66 (m, 1H); 1,90-2,04 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 445,98 [M+H⁺] para C₂₁H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 4: *(R)-N-hidroxi-4-(6-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,285 g; 0,586 mmol) y el compuesto de la preparación K (0,143 g; 0,64 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento G (51 % de rendimiento) y el procedimiento B (37 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,048 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,87-11,00 (s a, 1H); 9,12-9,21 (s a, 1H); 7,61-7,64 (m, 1H); 6,69-6,72 (m, 1H); 6,28-6,31 (m, 1H); 4,69 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,54 (d, J = 6,4 Hz, 2H); 4,42-4,46 (m, 2H); 3,33-3,54 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,50-2,75 (m superpuesto, 1H); 2,32-2,50 (m superpuesto, 1H); 1,87-2,04 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 435,86 [M+H⁺] para C₁₉H₂₁N₃O₇S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 5: *(R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,097 g; 0,229 mmol) y el enantiómero de primera elución de la preparación L (0,07 g; 0,255 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (93 % de rendimiento) y el procedimiento B (22 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,023 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,77-11,06 (s a, 1H); 9,08-9,28 (s a, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,42-3,53 (m, 2H); 3,30-3,42 (m superpuesto, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,54-2,65 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,77-1,83 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,24-1,35 (m, 1H); 0,83-0,93 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 485,92 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 6: *(R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,118 g; 0,279 mmol) y el enantiómero de segunda elución de la preparación L (0,083 g; 0,301 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (99 % de rendimiento) y el procedimiento B (21 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,027 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,60-11,21 (s a, 1H); 9,00-9,36 (s a, 1H); 7,43 (s, 1H); 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 7,08 (d, J = 7,9 Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,60-4,67 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,42-3,53 (m, 2H); 3,30-3,42 (m superpuesto, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,50-2,63 (m superpuesto, 1H); 1,92-2,01 (m, 1H); 1,77-1,84 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,24-1,35 (m, 1H); 0,83-0,93 (m, 2H).

5 EM (IEN, m/z): 485,91 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,71 min.

Ejemplo 7: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación E (0,15 g; 0,286 mmol) y el compuesto de la preparación M (0,054 g; 0,314 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento F (55 % de rendimiento) y el procedimiento B (63 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,049 g).

10 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,86-11,07 (s a, 1H); 9,05-9,23 (s a, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,54 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 3,45-3,52 (m superpuesto, 1H); 3,34-3,42 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,55-2,62 (m, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 0,85-0,88 (m, 2H); 0,74-0,78 (m, 2H).

15 EM (IEN, m/z): 485,94 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 8: formiato de (R)-4-(6-((4-(1-(aminometil)ciclopropil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación E (0,15 g; 0,286 mmol) y el compuesto de la preparación N (0,1 g; 0,58 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento F (45 % de rendimiento) y el procedimiento B (36 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,023 g).

20 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,73-9,53 (s a, 1H); 7,41-7,47 (m, 3H); 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 6,25 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,45-3,54 (m, 1H); 3,30-3,43 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,95 (s, 2H); 2,50-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,93-0,97 (m, 2H); 0,83-0,87 (m, 2H).

25 EM (IEN, m/z): 485,00 [M+H⁺] para C₂₄H₂₈N₄O₅S; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 9: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación E (0,15 g; 0,286 mmol) y el compuesto de la preparación O (0,055 g; 0,31 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento F (99 % de rendimiento) y el procedimiento B (27 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,037 g).

30 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,85-11,03 (s a, 1H); 9,11-9,23 (s a, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,36-7,42 (m, 4H); 6,26 (s, 1H); 4,70 (t, J = 5,3 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,41 (d, J = 5,3 Hz, 2H); 3,30-3,41 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,61 (m superpuesto, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,22 (s, 6H).

35 EM (IEN, m/z): 487,98 [M+H⁺] para C₂₄H₂₉N₃O₆S; t_R = 0,74 min.

Ejemplo 10: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,235 g; 0,556 mmol) y 2-(4-yodofenil)propan-2-ol (0,16 g; 0,61 mmol, preparado como se describe en JP 2008001635 A1) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (47 % de rendimiento) y el procedimiento B (61 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,076 g).

40 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,88-11,05 (s a, 1H); 9,08-9,25 (s a, 1H); 7,46-7,50 (m, 2H); 7,45 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 7,40-7,43 (m, 2H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,09 (s, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,61 (m, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,42 (s, 6H).

45 EM (IEN, m/z): 473,99 [M+H⁺] para C₂₃H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,70 min.

Ejemplo 11: (R)-4-(6-((S)-5,6-dihidroxihexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,128 g; 0,302 mmol) y (S)-4-yodobut-3-ina-1,2-diol (0,09 g; 0,423 mmol; preparado como se describe en Wang y col., *J. Org. Chem.* (2001), 66, 2146-2148) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento G (27 % de rendimiento) y el procedimiento D (30 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,01 g).

50 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,66-9,87 (s a, 1H); 8,31 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,55-5,81 (s a, 1H); 4,91-5,17 (s a, 1H); 4,43 (s, 2H); 4,31 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 3,45-3,52 (m superpuesto, 1H); 3,44 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,40-3,45 (m superpuesto, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,54-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,93-1,99 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

55 EM (IEN, m/z): 423,90 [M+H⁺] para C₁₈H₂₁N₃O₇S; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 12: (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

12.i. acetato de ((1S,2S)-2-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

- 5 Se añadió CuCl (0,01 g; 0,1 mmol) a una solución de nBuNH₂ (30 % en agua; 0,3 g en 0,7 ml) a ta. Se añadió NH₂OH.HCl (0,099 g; 1,42 mmol). Se añadió el compuesto de la preparación H (0,4 g; 0,95 mmol) y la solución se enfrió de inmediato con hielo. El compuesto de configuración (1S,2S) de la preparación P (0,308 g; 1,42 mmol) en Et₂O (0,5 ml) se añadió en una porción. La reacción procedió a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EA (4 x 60 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,252 g; 56 % de rendimiento).
- 10 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,89-10,98 (s a, 1H); 9,14-9,21 (s a, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,23-6,24 (m, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,93-3,99 (m, 1H); 3,78-3,85 (m, 1H); 3,44-3,52 (m, 1H); 3,34-3,42 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,54-2,62 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 1,91-2,00 (m, 1H); 1,57-1,63 (m, 1H); 1,53-1,57 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 0,99-1,04 (m, 1H); 0,91-0,97 (m, 1H).
- 15 EM (IEN, m/z): 475,99 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,76 min.

12.ii. (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- A una solución de intermedio 12.i (0,252 g; 0,53 mmol) en MeOH (3 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,146 g; 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 30 min. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla de reacción directamente se purificó por HPLC prep. (procedimiento 1) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,085 g; 37 % de rendimiento).
- 20 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,84-11,05 (s a, 1H); 9,02-9,20 (s a, 1H); 7,52 (s, 1H); 6,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,43-3,51 (m, 1H); 3,37-3,43 (m, 2H); 3,21-3,27 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,55-2,63 (m, 1H); 1,92-1,99 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,35-1,43 (m, 2H); 0,87-0,91 (m superpuesto, 1H); 0,81-0,87 (m superpuesto, 1H).
- 25 EM (IEN, m/z): 433,95 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 13: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((R)-1-hidroxi-etil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,203 g; 0,479 mmol) y (R)-1-(4-yodofenil)etan-1-ol (0,131 g; 0,527 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (50 % de rendimiento) y el procedimiento B (65 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,06 g).
- 30 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,72-11,03 (s a, 1H); 9,07-9,23 (s a, 1H); 7,44 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 7,42 (s, 1H); 7,36 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 6,27 (s, 1H); 5,23 (d, J = 4,1 Hz, 1H); 4,73 (q, J = 6,4 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,46-3,54 (m, 1H); 3,30-3,36 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,50-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
- 35 EM (IEN, m/z): 459,97 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 14: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((S)-1-hidroxi-etil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,16 g; 0,378 mmol) y (S)-1-(4-yodofenil)etan-1-ol (0,103 g; 0,416 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (25 % de rendimiento) y el procedimiento B (17 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,006 g).
- 40 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,20-11,60 (s a, 1H); 8,94-9,73 (s a, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,26 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 5,22-5,57 (m, 1H); 4,70-4,76 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,46-3,54 (m, 1H); 3,30-3,43 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,65 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
- 45 EM (IEN, m/z): 460,00 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 15: (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 15.i. (2R)-4-(6-((1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

- Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,472 mmol) y el compuesto de la preparación Q (0,205 g; 0,495 mmol; comercial) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de una espuma de color blanco (0,118 g; 33 % de rendimiento).
- 55 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,34-11,40 (s a, 0,5H); 11,29-11,34 (s a, 0,5H); 7,63-7,67 (m, 4H); 7,53-7,55 (m, 1H); 7,42-7,50 (m, 6H); 6,24-6,27 (m, 1H); 4,83-4,86 (m, 0,5H); 4,36-4,47 (m, 2,5H); 3,97-4,05 (m,

0,5H); 3,89-3,96 (m, 0,5H); 3,62 (s, 2H); 3,37-3,57 (m, 3H); 3,07 (s, 1,5H); 3,04 (s, 1,5H); 2,54-2,62 (m, 1H); 1,90-1,99 (m, 1H); 1,59-1,66 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,42-1,52 (m superpuesto, 4H); 1,03 (s, 9H); 0,94-0,99 (m, 2H); 0,83-0,88 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 382,99 [M+H⁺] para C₄₁H₄₉N₃O₇SSi; t_R = 1,11 min.

- 5 **15.ii. (2R)-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-(((RS)-tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:**

A una solución de intermedio 15.i (0,066 g; 0,0873 mmol) en THF (2 ml) se le añadió TBAF 1 M (0,175 mmol). La reacción se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron DCM (20 ml) y agua (20 ml). La fase ac. se extrajo con EA (2 x 20 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,035 g; 77 % de rendimiento).

10 RMN ¹H (d₆-DMSO) (mezcla de estereoisómeros) δ: 11,34-11,39 (s a, 0,5H); 11,29-11,34 (s a, 0,5H); 7,52 (s, 0,5H); 7,53 (s, 0,5H); 6,22-6,25 (m, 1H); 5,00 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 4,84-4,87 (m, 0,5H); 4,36-4,49 (m, 2,5H); 3,98-4,07 (m, 0,5H); 3,90-3,97 (m, 0,5H); 3,46-3,56 (m, 1,5H); 3,38-3,45 (m superpuesto, 1,5H); 3,37 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,53-2,64 (m, 1H); 1,93-2,02 (m, 1H); 1,60-1,68 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,55 (s, 1,5H); 1,43-1,53 (m superpuesto, 4H); 0,87-0,91 (m, 2H); 0,81-0,86 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 517,86 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₃O₇S; t_R = 0,78 min.

15.iii. (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

20 Iniciando a partir de intermedio 15.ii (0,035 g; 0,066 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua, en forma de un sólido de color blanco (0,013 g, 46 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,87-10,97 (s a, 1H); 9,14-9,20 (s a, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 5,00 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,45-3,51 (m, 1H); 3,38 (superpuesto d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,36-3,41 (m superpuesto, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,54-2,63 (m, 1H); 1,92-2,00 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 0,88-0,91 (m, 2H); 0,83-0,87 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 433,98 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 16: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxietil)fenil)etil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

30 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,194 g; 0,457 mmol) y 2-(4-yodofenil)etanol (0,125 g; 0,503 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (49 % de rendimiento) y el procedimiento B (61 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,063 g).

35 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,81-11,08 (s a, 1H); 9,11-9,27 (s a, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,26 (s, 1H); 4,66 (t, J = 5,2 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,58-3,63 (m, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,36-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,73 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,56-2,62 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 459,98 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 17: (R)-4-(6-((4-((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

40 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,194 g; 0,457 mmol) y (R)-1-(4-yodofenil)-1,2-etanodiol (0,133 g; 0,503 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (72 % de rendimiento) y el procedimiento B (52 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color pardo claro (0,081 g).

45 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,84-11,04 (s a, 1H); 9,14-9,23 (s a, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,27 (s, 1H); 5,32 (d, J = 4,3 Hz, 1H); 4,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,52-4,58 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,35-3,46 (m, 3H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,62 (m, 1H); 1,94-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 475,99 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,58 min.

Ejemplo 18: (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

50 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,194 g; 0,457 mmol) y (S)-1-(4-yodofenil)-1,2-etanodiol (0,133 g; 0,503 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (69 % de rendimiento) y el procedimiento B (50 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color pardo claro (0,074 g).

55 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,93 (s a, 1H); 9,15-9,22 (s a, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,27 (s, 1H); 5,32 (d, J = 4,3 Hz, 1H); 4,74 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,53-4,58 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,35-3,46 (m, 3H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,62 (m, 1H); 1,94-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 475,99 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,58 min.

Ejemplo 19: (R)-4-(6-((2-fluoro-4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

ii)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,183 g; 0,432 mmol) y el compuesto de la preparación R (0,139 g; 0,475 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (46 % de rendimiento) y el procedimiento B (58 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,058 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,89-10,99 (s a, 1H); 9,14-9,20 (s a, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,44 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,19 (dd, J = 1,7, 11,4 Hz, 1H); 7,12 (dd, J = 1,7, 11,4 Hz, 1H); 6,28 (s, 1H); 4,78 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,46 (s, 2 H), 3,55 (d, J = 5,6 Hz, 2H); 3,45-3,53 (m, 1H); 3,36-3,43 (m, 1 H), 3,07 (s, 3H); 2,57-2,64 (m, 1H); 1,93-2,00 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,88-0,91 (m, 2H); 0,81-0,84 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 503,99 [M+H⁺] para C₂₄H₂₆N₃O₆FS; t_R = 0,73 min.

Ejemplo 20: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-(2-hidroxi-etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)etinitil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,16 g; 0,378 mmol) y el compuesto de la preparación S (0,138 g; 0,416 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (59 % de rendimiento) y el procedimiento B (58 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua y EtOH y la recristalización a partir de DMF/MeCN (6/94), en forma de un sólido de color beis (0,070 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,88-11,05 (s a, 1H); 9,17-9,22 (s a, 1H); 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,40-7,45 (m, 3H); 6,25 (s, 1H); 4,75 (t, J = 5,1 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,77-3,83 (m, 2H); 3,45-3,58 (m, 5H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,65 (m, 1H); 1,92-2,02 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 544,99 [M+H⁺] para C₂₅H₂₉N₅O₇S; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 21: (R)-4-(6-((3-fluoro-4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etinitil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,236 mmol) y el compuesto de la preparación T (0,077 g; 0,26 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (39 % de rendimiento) y el procedimiento D (68 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua y EtOH, en forma de un sólido de color naranja (0,032 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,96 (d, J = 1,4 Hz, 1H); 9,40-9,43 (s a, 1H); 9,20 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 8,05 (t, J = 8,4 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,44 (dd, J = 1,6, 11,5 Hz, 1H); 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 6,28 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 5,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,06 (d, J = 5,8 Hz, 2H); 3,46-3,54 (m, 1H); 3,35-3,46 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,58-2,65 (m, 1H); 1,93-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 507,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₃N₄O₇FS; t_R = 0,64 min.

Ejemplo 22: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxi-etoxi)fenil)etinitil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,105 g; 0,248 mmol) y 2-(4-yodofenoxi)etanol (0,072 g; 0,273 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (61 % de rendimiento) y el procedimiento D (40 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua y EtOH, en forma de un sólido de color beis (0,0282 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,93-10,96 (s a, 1H); 9,17-9,20 (s a, 1H); 7,39-7,45 (m, 3H); 6,94-6,99 (m, 2H); 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,82-4,96 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 4,02 (t, J = 4,9 Hz, 2H); 3,72 (t, J = 4,9 Hz, 2H); 3,46-3,55 (m, 1H); 3,36-3,46 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,63 (m, 1H); 1,93-2,03 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 475,97 [M+H⁺] para C₂₂H₂₃N₄O₇FS; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 23: (R)-N-hidroxi-4-(6-((6-(1-(hidroximetil)ciclopropil)piridin-3-il)etinitil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,183 g; 0,432 mmol) y el compuesto de la preparación U (0,131 g; 0,475 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (75 % de rendimiento) y el procedimiento D (42 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,067 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,93-10,96 (s a, 1H); 9,17-9,19 (s a, 1H); 8,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 7,80 (dd, J = 2,3, 8,4 Hz, 1H); 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,48 (s, 1H); 6,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,79-4,84 (m, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,75 (d, J = 3,6 Hz, 2H); 3,46-3,53 (m, 1H); 3,36-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,65 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,11-1,15 (m, 2H); 0,92-0,96 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 486,97 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 24: formiato de (R)-N-hidroxi-4-(6-((5-(1-(hidroximetil)ciclopropil)piridin-2-il)etinitil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,132 g; 0,311 mmol) y el compuesto de la preparación V (0,105 g; 0,343 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (40 % de rendimiento) y el procedimiento D (51 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep.

(procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,032 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 12,68-12,85 (s a, 1H, ácido fórmico); 10,90-10,99 (s a, 1H); 9,13-9,25 (s a, 1H); 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H); 8,13 (s, 1H, ácido fórmico); 7,67 (dd, J = 2,3, 8,1 Hz, 1H); 7,54 (s, 1H); 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H); 6,30-6,32 (m, 1H); 4,79-4,84 (m, 1H); 4,47 (s, 2H); 3,54 (s, 2H); 3,46-3,52 (m superpuesto, 1H); 3,36-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,65 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,87-0,91 (m, 2H); 0,82-0,86 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 486,99 [M+H⁺] para C₂₃H₂₈N₄O₆S; t_R = 0,55 min.

Ejemplo 25: (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((4-(morfolinometil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-il)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,133 g; 0,315 mmol) y 4-(4-yodobencil)morfolina (0,105 g; 0,347 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (84 % de rendimiento) y el procedimiento D (24 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1) y el lavado con NaHCO₃ ac. sat., en forma de un sólido de color blanco (0,033 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,90-10,97 (s a, 1H); 9,15-9,21 (s a, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,44 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 7,33 (d, J = 8,1 Hz, 2H); 6,26 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,54-3,60 (m, 4H); 3,47-3,52 (m superpuesto, 1H); 3,47 (s, 2H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,53-2,65 (m, 1H); 2,29-2,39 (m, 4H); 1,94-2,02 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 514,95 [M+H⁺] para C₂₅H₃₀N₄O₆S; t_R = 0,54 min.

Ejemplo 26: (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((4-(1-(morfolinometil)ciclopropil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-il)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,13 g; 0,307 mmol) y el compuesto de la preparación W (0,116 g; 0,338 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (39 % de rendimiento) y el procedimiento B (40 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después del lavado con NaHCO₃ ac. sat. y la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color amarillo (0,027 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,92-10,96 (s a, 1H); 9,15-9,20 (s a, 1H); 7,44 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 7,31-7,38 (m, 4H); 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,48-3,53 (m superpuesto, 1H); 3,44-3,48 (m, 4H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,55-2,62 (m, 1H); 2,52 (s, 2H); 2,34-2,41 (m, 4H); 1,94-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,83-0,87 (m, 2H); 0,73-0,77 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 555,01 [M+H⁺] para C₂₈H₃₄N₄O₆S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 27: (R)-N-hidroxi-4-(6-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,121 g; 0,286 mmol) y el compuesto de configuración (1R,2R) de la preparación P (0,068 g; 0,315 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (37 % de rendimiento) y el procedimiento B (45 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH) y la trituración en Et₂O, en forma de un sólido de color amarillo (0,018 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,84-11,05 (s a, 1H); 9,02-9,20 (s a, 1H); 7,52 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 4,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,43-3,51 (m, 1H); 3,30-3,43 (m superpuesto, 2H); 3,21-3,27 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,50-2,60 (m superpuesto, 1H); 1,92-1,99 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,35-1,43 (m, 2H); 0,87-0,91 (m superpuesto, 1H); 0,81-0,87 (m superpuesto, 1H).

EM (IEN, m/z): 433,95 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo 28: (R)-4-(6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,12 g; 0,251 mmol) y ácido 2-fluoro-3-metoxi fenilborónico (0,043 g; 0,251 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (68 % de rendimiento) y el procedimiento B (55 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,041 g).

RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 10,65-11,23 (s a, 1H); 9,05-9,35 (s a, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,25-7,30 (m, 1H); 7,12 (t, J = 8,1 Hz, 1H); 7,03 (td, J = 0,9, 8,1 Hz, 1H); 6,54 (s, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,48-3,55 (m, 1H); 3,36-3,44 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,65 (m, 1H); 1,95-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 439,97 [M+H⁺] para C₁₉H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,72 min.

Ejemplo 29: (R)-(E)-N-hidroxi-4-(6-(4-(hidroximetil)estiril)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,2 g; 0,472 mmol) y el compuesto de la preparación Q (0,205 g; 0,495 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (51 % de rendimiento), ejemplo 15, etapa 15.ii (59 % de rendimiento) y el procedimiento B (17 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH) y HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,012 g).

RMN ¹H (500 MHz, *d*₆-DMSO) δ: 10,80-11,11 (s a, 1H); 9,11-9,34 (s a, 1H); 7,44 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 7,28 (d, J = 6,6 Hz, 2H); 7,24 (s, 1H); 7,08 (d, J = 16,3 Hz, 1H); 6,92 (d, J = 16,3 Hz, 1H); 6,45 (s, 1H); 5,11-5,20 (m, 1H);

4,41-4,52 (m, 4H); 3,44-3,54 (s, 1H); 3,30-3,42 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,50-2,67 (m superpuesto, 1H); 1,92-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 448,01 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

5 **Ejemplo 30: (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-(hidroximetil)biciclo[1,1.1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,08 g; 0,189 mmol) y el compuesto de la preparación Y (0,087 g; 0,189 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (31 % de rendimiento), ejemplo 15, etapa 15.ii (16 % de rendimiento) y el procedimiento D (10 % de rendimiento) se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,003 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,56-11,42 (s a, 1H); 9,07-9,26 (s a, 1H); 7,56 (s, 1H); 6,24-6,26 (m, 1H); 4,58 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,45-3,53 (m, 1H); 3,37-3,43 (m, 1H); 3,30-3,35 (m superpuesto, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,50-2,61 (m superpuesto, 1H); 1,91-1,99 (m, 7H); 1,52 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 459,98 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,70 min.

15 **Ejemplo 31: (R)-4-(6-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,472 mmol) y el compuesto de la preparación Z (0,124 g; 0,592 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento G (48 % de rendimiento) y el procedimiento D (15 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después del lavado con NaHCO₃ ac. sat. y la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color amarillo (0,01 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,32-11,39 (s a, 1H); 9,08-9,34 (s a, 1H); 7,56 (s, 1H); 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,44-3,56 (m, 1H); 3,35-3,44 (m, 1H); 3,06 (m, 3H); 2,54-2,63 (m, 1H); 1,91-2,04 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,35 (s, 6H).

EM (IEN, m/z): 421,82 [M+H⁺] para C₁₉H₂₄N₄O₅S; t_R = 0,51 min.

25 **Ejemplo 32: carbamato de (R)-4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etnil)bencilo:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,15 g; 0,354 mmol) y el compuesto de la preparación AA (0,147 g; 0,531 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (71 % de rendimiento) y el procedimiento H (49 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,06 g).

RMN ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ: 10,95 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,47-7,51 (m, 3H); 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 2H); 6,52-6,86 (m, 2H); 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,00 (s, 2H); 4,47 (s, 2H); 3,46-3,56 (m, 1H); 3,36-3,44 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,56-2,65 (m, 1H); 1,92-2,04 (m, 1H); 1,49-1,58 (m, 3H).

EM (IEN, m/z): 488,97 para C₂₂H₂₄N₄O₇S; t_R = 0,68 min.

35 **Ejemplo 33: (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopentil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,236 mmol) y el compuesto de la preparación AB (0,087 g; 0,35 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (72 % de rendimiento) y el procedimiento H (14 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,008 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,83 (s a, 1H); 8,72 (s a, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,23 (s, 1H); 4,56 (d, J = 1,9 Hz, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,11 (d, J = 4,2 Hz, 1H); 3,95 (s, 2H); 3,43-3,53 (m, 1H); 3,29-3,42 (m, 1H); 3,08-3,15 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 1,83-2,01 (m, 3H); 1,72-1,82 (m, 2H); 1,44 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 463,97 para C₂₁H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,60 min.

45 **Ejemplo 34: carbamato de (R)-1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,15 g; 0,354 mmol) y el compuesto de la preparación AC (0,168 g; 0,531 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (70 % de rendimiento) y el procedimiento D (63 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,06 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,95 (s a, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 7,39-7,43 (m, 2H); 7,27-7,32 (m, 2H); 6,30-6,71 (m, 2H); 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,43-4,49 (m, 2H); 4,11 (s, 2H); 3,46-3,57 (m, 1H); 3,36-3,45 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,58-2,64 (m, 1H); 1,94-2,03 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,97-1,02 (m, 2H); 0,89-0,94 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 529,02 para C₂₅H₂₈N₄O₇S; t_R = 0,74 min.

55 **Ejemplo 35: carbamato de (R)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,18 g; 0,425 mmol) y el compuesto de la preparación AD (0,13 g; 0,595 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (80 % de rendimiento) y el procedimiento D (71 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color amarillo (0,116 g).

5 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,78-11,22 (s a, 1H); 8,99-9,45 (s a, 1H); 7,56 (s, 1H); 6,36-6,95 (m, 2H); 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,88 (s, 2H); 3,45-3,54 (m, 1H); 3,34-3,43 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,55-2,66 (m, 1H); 1,92-2,02 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,96-1,06 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 476,97 para C₂₁H₂₄N₄O₇S; t_R = 0,66 min.

10 **Ejemplo 36: (R)-N-hidroxi-4-(6-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,207 g; 0,49 mmol) y el compuesto de la preparación AE (0,313 g; 0,73 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (72 % de rendimiento), ejemplo 15, etapa 15.ii (80 % de rendimiento) y el procedimiento D (72 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanco (0,091 g).

15 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,58-11,23 (s a, 1H); 9,04-9,44 (s a, 1H); 7,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 6,23 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 4,67 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H); 3,57-3,65 (m, 1H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,23-3,30 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,55-2,64 (m, 1H); 1,91-2,01 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,36-1,43 (m, 1H); 1,29 (s, 3H); 1,08 (dd, J = 4,4, 9,2 Hz, 1H); 0,61 (dd, J = 4,6, 6,6 Hz, 1H).
20 EM (IEN, m/z): 448,03 para C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,69 min.

Ejemplo 37: clorhidrato de dimetilglicinato de (R)-(1-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etinil)fenil)ciclopropil)metilo:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,472 mmol) y el compuesto de la preparación AF (0,217 g; 0,604 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (36 % de rendimiento) y el procedimiento D (28 % de rendimiento), la sal del título se obtuvo, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) y la liofilización en HCl 1 M, en forma de un liofilizado de color amarillo (0,027 g).

25 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,94-10,96 (s a, 1H); 9,94-10,08 (s a, 1H); 9,17-9,21 (s a, 1H); 7,45 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 7,41-7,45 (m, 2H); 7,31-7,36 (m, 2H); 6,25-6,28 (m, 1H); 4,45-4,48 (m, 2H), 4,36-4,39 (m, 2H); 4,08-4,22 (m, 2H); 3,47-3,56 (m, 1H); 3,36-3,45 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,78 (s, 6H); 2,57-2,64 (m, 1H); 1,94-2,03 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,04-1,10 (m, 2H); 0,97-1,01 (m, 2H).
30 EM (IEN, m/z): 571,01 para C₂₈H₃₅N₄O₇ClS; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 38: clorhidrato de (R)-4-(6-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,472 mmol) y el compuesto de la preparación AG (0,115 g; 0,472 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento G (49 % de rendimiento) y el procedimiento H (22 % de rendimiento), la sal del título se obtuvo, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) y la liofilización en HCl 1 M, en forma de un liofilizado de color beis pálido (0,023 g).

35 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,93-10,95 (s a, 1H); 9,16-9,19 (s a, 1H); 8,65-8,99 (m, 3H); 7,66 (s, 1H); 6,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,45-3,54 (m, 1H); 3,36-3,45 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,54-2,62 (m, 1H); 1,92-2,02 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,32-1,43 (m, 4H).
40 EM (IEN, m/z): 419,09 para C₁₉H₂₃N₄O₅ClS; t_R = 0,49 min.

Ejemplo 39: clorhidrato de (R)-4-(6-((3-aminooxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,15 g; 0,354 mmol) y el compuesto de la preparación AH (0,148 g; 0,46 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento G (53 % de rendimiento) y el procedimiento H (40 % de rendimiento), la sal del título se obtuvo, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) y la liofilización en HCl 1 M, en forma de un liofilizado de color beis pálido (0,036 g).

45 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,93-10,96 (s a, 1H); 9,16-9,19 (s a, 1H); 8,97-9,15 (m, 3H); 7,71 (s, 1H); 6,33 (s, 1H); 4,74-4,82 (m, 4H); 4,52 (s, 2H); 3,45-3,53 (m, 1H); 3,36-3,44 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,56-2,62 (m, 1H); 1,93-2,01 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).
50 EM (IEN, m/z+MeCN): 476,04 para C₁₉H₂₃N₄O₆ClS; t_R = 0,47 min.

Ejemplo 40: (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,062 g; 0,146 mmol) y el compuesto de la preparación AI (0,063 g; 0,22 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (67 % de rendimiento) y el procedimiento B (40 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color blanquecino (0,018 g).

55 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,92-10,98 (s a, 1H); 9,17-9,22 (s a, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,13 (d,

J = 8,2 Hz, 2H); 6,26 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 4,78 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,46-3,54 (m superpuesto, 1H); 3,51 (superpuesto d, J = 5,5 Hz, 2H); 3,35-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,63 (m, 1H); 2,12-2,25 (m, 4H); 1,94-2,02 (m, 2H); 1,72-1,81 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 500,03 para $C_{25}H_{29}N_3O_6S$; $t_R = 0,68$ min.

5 **Ejemplo 41: (R)-4-(6-(2-fluoro-4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,198 g; 0,414 mmol) y el compuesto de la preparación AJ (0,134 g; 0,474 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (43 % de rendimiento) y el procedimiento B (17 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,014 g).

10 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ : 10,95 (s a, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,62 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 6,88 (dd, J = 2,5, 13,4 Hz, 1H); 6,81 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,89 (t, J = 5,5 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,01 (t, J = 4,8 Hz, 2H); 3,71 (q, J = 5,2 Hz, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

15 EM (IEN, m/z): 469,98 $[M+H]^+$ para $C_{20}H_{24}N_3O_7FS$; $t_R = 0,62$ min.

Ejemplo 42: (R)-4-(6-(((2R,3S)-2,3-bis(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,236 mmol) y el compuesto de la preparación AK (0,089 g; 0,354 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento G (82 % de rendimiento) y el procedimiento D (14 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1) y CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color amarillo (0,011 g).

20 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ : 10,94 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,54 (s, 1H); 6,23-6,26 (m, 1H); 4,64-4,69 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,35-3,56 (m, 5H); 3,23-3,28 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,55 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,60 (dd, J = 4,8, 8,1 Hz, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,28 (m, 1H); 1,18 (m, 1H).

25 EM (IEN, m/z): 463,97 $[M+H]^+$ para $C_{21}H_{25}N_3O_7S$; $t_R = 0,57$ min.

Ejemplo 43: (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-dihidroxiopropoxi)-2-fluorofenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,11 g; 0,234 mmol) y el compuesto de la preparación AM (0,082 g; 0,232 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (36 % de rendimiento) y el procedimiento B (17 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,007 g).

30 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ : 10,97 (s a, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,62 (t, J = 9,0 Hz, 1H); 7,37 (s, 1H); 6,87 (dd, J = 2,4, 13,4 Hz, 1H); 6,81 (dd, J = 2,4, 8,7 Hz, 1H); 6,50 (s, 1H); 4,98 (d, J = 5,1 Hz, 1H); 4,69 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,03 (dd, J = 4,0, 10,1 Hz, 1H); 3,89 (dd, J = 6,2, 10,1 Hz, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,52 (m, 1H); 3,44 (t, J = 5,7 Hz, 2H); 3,39 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).

35 EM (IEN, m/z): 499,98 $[M+H]^+$ para $C_{21}H_{26}N_3O_8FS$; $t_R = 0,58$ min.

Ejemplo 44: (R)-4-(6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

44.i. (2R)-4-(6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)-N-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

40 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,08 g; 0,19 mmol) y el compuesto de la preparación AI (0,054 g; 0,19 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento E, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de un sólido de color amarillo (0,030 g; 27 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 580,0 para $C_{27}H_{31}N_3O_7F_2S$; $t_R = 0,82$ min.

45 44.ii. (R)-4-(6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

A una solución de intermedio 44.i (0,0301 g; 0,06 mmol) en EtOH (1 ml) se le añadió Amberlyst 15 (0,030 g). La mezcla se agitó 1 h a 80 °C. El etanol se evaporó y la mezcla se recogió en DMF (2 ml). Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó por HPLC prep. (procedimiento 3) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,0076 g; 30 % de rendimiento).

50 RMN 1H (d_6 -DMSO) δ : 7,59 (m, 2H); 7,54 (m, 2H); 7,51 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 6,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,66 (t, J = 6,3 Hz, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,86 (m, 2H); 3,47-3,54 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 495,98 $[M+H]^+$ para $C_{22}H_{23}N_3O_6F_2S$; $t_R = 0,71$ min.

55 **Ejemplo 45: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiacetil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,07 g; 0,165 mmol) y 2-hidroxi-1-(4-yodofenil)etan-1-ona (0,044 g; 0,166 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (27 % de rendimiento) y el ejemplo 44, etapa 44.ii (28 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color parduzco (0,006 g).

- 5 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,96 (s, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,94 (m, 2H); 7,62 (m, 2H); 7,55 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 6,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,15 (s a, 1H); 4,80 (s, 2H); 4,48 (s, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 473,95 [M+H⁺] para C₂₂H₂₃N₃O₇S; t_R = 0,71 min.

10 **Ejemplo 46: (R)-4-(6-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,08 g; 0,19 mmol) y el compuesto de la preparación AJ (0,04 g; 0,19 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (26 % de rendimiento) y el ejemplo 44, etapa 44.ii (29 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color parduzco (0,006 g).

- 15 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,93 (s a, 1H); 9,17 (s a, 1H); 7,59 (s, 1H); 6,28 (m, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,49 (s, 2H); 3,48 (m parcialmente superpuesto, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,98-3,02 (m, 1H); 2,56-2,61 (m superpuesto, 1H); 2,20-2,26 (m, 6H); 1,52 (s, 3H); 1,52 (m parcialmente superpuesto, 1H).
EM (IEN, m/z): 420,96 [M+H⁺] para C₁₉H₂₄N₄O₅S; t_R = 0,49 min.

20 **Ejemplo 47: (R)-3-fluoro-4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)benzoato de metilo:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,150 g; 0,314 mmol) y ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonilo) fenilborónico (0,062 g; 0,313 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (34 % de rendimiento) y el procedimiento B (23 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,012 g).

- 25 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,94 (s a, 1H); 9,20 (s a, 1H); 7,94 (m, 1H); 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 11,9 Hz, 1H); 7,64 (s, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,88 (s, 3H); 3,49-3,55 (m superpuesto, 1H); 3,40-3,46 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,60-2,63 (m superpuesto, 1H); 1,97-2,04 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 467,93 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₇FS; t_R = 0,73 min.

30 **Ejemplo 48: (R)-4-(6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,150 g; 0,314 mmol) y ácido 4-cloro-2-fluoro fenilborónico (0,055 g; 0,315 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (66 % de rendimiento) y el procedimiento B (33 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,031 g).

- 35 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,88-11,00 (s a, 1H); 9,12-9,23 (s a, 1H); 7,78 (t, J = 8,5 Hz, 1H); 7,51 (s, 1H); 7,48 (dd, J = 1,8, 11,2 Hz, 1H); 7,30 (dd, J = 1,7, 8,4 Hz, 1H); 6,58 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 3,48-3,55 (m, 1H); 3,38-3,44 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,95-2,02 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 443,93 [M+H⁺] para C₁₈H₁₉N₃O₅ClFS; t_R = 0,77 min.

40 **Ejemplo 49: (R)-4-(6-(2-cloro-4-etoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,150 g; 0,314 mmol) y ácido 2-cloro-4-etoxi fenilborónico (0,063 g; 0,314 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (74 % de rendimiento) y el procedimiento B (28 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,031 g).

- 45 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,87-10,99 (s a, 1H); 9,16-9,22 (s a, 1H); 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H); 7,36 (s, 1H); 7,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H); 6,93 (dd, J = 2,6, 8,6 Hz, 1H); 6,40 (s, 1H); 4,48 (s, 2H); 4,01-4,10 (m, 2H); 3,46-3,56 (m superpuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,57-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,98 (m superpuesto, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 469,92 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₃O₆ClIS; t_R = 0,77 min.

50 **Ejemplo 50: clorhidrato de dimetilglicinato de (R)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,38 g; 0,89 mmol) y el compuesto de la preparación AP (0,303 g; 1,17 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (66 % de rendimiento) y el procedimiento D (37 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 2) y la liofilización a partir de HCl 1 M, en forma de una espuma de color blanco (0,12 g).

- 55 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,94 (m, 1H); 10,41 (m, 1H); 9,20 (m, 1H); 7,57 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 6,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,44 (m, 2H); 4,31 (m, 2H); 4,17 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,30-3,43 (m superpuesto, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,86 (s, 6H);

2,59 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,08-1,14 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 519,0 [M+H⁺] para C₂₄H₃₀N₄O₇S; t_R = 0,59 min.

Ejemplo 51: dihidrogenofosfato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

- 5 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,3 g; 0,7 mmol) y el compuesto de la preparación AQ (0,338 g; 0,92 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (84 % de rendimiento) y el procedimiento I (59 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de una espuma de color blanco (0,13 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,94 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,56 (d, J = 0,8 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H);
10 3,74 (d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,45-3,53 (m, 2H); 3,22-3,43 (m superpuesto, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,98-1,07 (m, 4H).
EM (IEN, m/z): 513,9 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₃O₉PS; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 52: (R)-4-(6-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

- 15 Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,150 g; 0,314 mmol) y ácido 2-cloro-4-metoxi fenilborónico (0,059 g; 0,317 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (58 % de rendimiento) y el procedimiento B (35 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,029 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,97 (s, 1H); 9,22 (s, 1H); 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H);
20 6,96 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H); 6,41 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 4,49 (s, 2H); 3,80 (s, 3H); 3,49-3,56 (m, 1H); 3,38-3,42 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,58-2,63 (m superpuesto, 2H); 1,96-2,03 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 455,93 [M+H⁺] para C₁₉H₂₂N₃O₆ClS; t_R = 0,77 min.

Ejemplo 53: (R)-4-(6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

- 25 Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,150 g; 0,314 mmol) y ácido (2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)borónico (0,065 g; 0,317 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (62 % de rendimiento) y el procedimiento B (26 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,014 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,96 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 8,00 (t, J = 7,9 Hz, 1H); 7,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H); 7,65 (s, 1H);
30 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H); 6,67 (s, 1H); 4,53 (s, 2H); 3,50-3,57 (m, 1H); 3,39-3,46 (m superpuesto, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,59-2,66 (m superpuesto, 1H); 1,97-2,04 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 477,92 [M+H⁺] para C₁₉H₁₉N₃O₅F₄S; t_R = 0,80 min.

Ejemplo 54: (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(3-oxo-6-(2,3,4-trifluorofenil)-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida:

- 35 Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,200 g; 0,418 mmol) y ácido (2,3,4-trifluorofenil)borónico (0,073 g; 0,415 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (32 % de rendimiento) y el procedimiento B (25 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,015 g).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,96 (s, 1H); 9,20 (s, 1H); 7,57-7,63 (m, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,31-7,38 (m, 1H); 6,58 (s, 1H);
40 4,51 (s, 2H); 3,49-3,56 (m, 1H); 3,38-3,45 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,59-2,63 (m superpuesto, 1H); 1,96-2,03 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 445,88 [M+H⁺] para C₁₈H₁₈N₃O₅F₃S; t_R = 0,76 min.

Ejemplo 55: (R)-4-(6-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

- 45 Iniciando a partir del compuesto de la preparación C (0,150 g, 0,314 mmol) y ácido (2,3-difluoro-4-metoxifenil)borónico (0,059 g, 0,314 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento A (48 % de rendimiento) y el procedimiento B (65 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1) a fin de lograr el compuesto del título (0,045 g) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H); 9,20 (d, J = 1,8 Hz, 1H); 7,49 (td, J = 2,2, 8,8 Hz, 1H); 7,45 (s, 1H);
50 7,05 (m, 1H); 6,53 (s, 1H); 4,50 (s, 2H); 3,90 (s, 3H); 3,49-3,55 (m, 1H); 3,37-3,44 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,59-2,63 (m superpuesto, 1H); 1,96-2,02 (m, 1H); 1,55 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 457,93 [M+H⁺] para C₁₉H₂₁N₃O₆F₂S; t_R=0,74 min.

Ejemplo 56: (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

- 55 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación AS

(0,131 g; 0,3 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (63 % de rendimiento), ejemplo 15, etapa 15.ii (92 % de rendimiento) y el procedimiento D (52 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación a partir de agua y el secado, en forma de un sólido de color amarillento (0,033 g).

- 5 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,90 (s a, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,55 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 6,25 (m, 1H); 5,15 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,45-3,53 (m, 3H); 3,37-3,43 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,56-2,63 (m, 1H); 2,07-2,17 (m, 4H); 1,84-2,01 (m, 3H); 1,53 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 448,00 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,70 min.

10 **Ejemplo 57: ((R)-N-hidroxi-4-(6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación a (0,132 g; 0,3 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (60 % de rendimiento), ejemplo 15, etapa 15.ii (92 % de rendimiento) y el procedimiento D (44 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación a partir de agua y el secado, en forma de un sólido de color amarillento (0,026 g).

- 15 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,9 (s a, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,59 (m, 1H); 6,28 (m, 1H); 5,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H); 4,58 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 2H); 4,44 (s, 2H); 3,70 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,93 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 450,00 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₇S; t_R = 0,61 min.

20 **Ejemplo 58: (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(6-(5-(metilsulfonamido)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,280 g; 0,754 mmol) y el compuesto de la preparación BM (0,246 g; 0,58 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (84 % de rendimiento) y el procedimiento D (65 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación y el secado, en forma de un sólido grisáceo (0,08 g).

- 25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,91 (s, 1H); 9,15 (s, 1H); 7,67 (t, J = 6,0 Hz, 1H); 7,62 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 4,04 (d, J = 5,9 Hz, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,98 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 471,0 [M+H⁺] para C₁₈H₂₂N₄O₇S₂; t_R = 0,63 min.

30 **Ejemplo 59: (R)-3-hidroxi-3-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etil)fenil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,246 g; 0,58 mmol) y el compuesto de la preparación BK (0,283 g; 0,76 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (70 % de rendimiento) y el procedimiento D (35 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color amarillento (0,024 g).

- 35 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,20 (s a, 1H); 7,47-7,56 (m, 4H); 7,47 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 6,43 (s, 1H); 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,03 (s, 4H); 3,50 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 1,42 (s, 9H).
EM (IEN, m/z): 587,1 [M+H⁺] para C₂₈H₃₄N₄O₈S; t_R = 0,77 min.

40 **Ejemplo 60: (2R)-4-(6-((5RS)-5-ciclobutil-6-hidroxi-hexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación AW (0,136 g; 0,43 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (56 % de rendimiento), ejemplo 15, etapa 15.ii (79 % de rendimiento) y el procedimiento D (37 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación a partir de agua y el secado, en forma de un sólido de color amarillento (0,018 g).

- 45 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,9 (s a, 1H); 9,19 (a s, 1H); 7,56 (s, 1H); 6,27 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,89 (t, J = 5,6 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,36-3,43 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,55-2,69 (m, 4H); 1,91-2,05 (m, 3H); 1,72-1,90 (m, 4H); 1,53 (m, 3H).
EM (IEN, m/z): 462,92 [M+H⁺] para C₂₂H₂₇N₃O₆S; t_R = 0,73 min.

50 **Ejemplo 61: (R)-N-hidroxi-4-(6-(((1R,2S)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación AX (0,071 g; 0,3 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (70 % de rendimiento) y el procedimiento D (36 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación a partir de agua y el secado, en forma de un sólido de color beis (0,025 g).

- 55 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,9 (s a, 1H); 9,18 (s a, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,25 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,74 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,29 (dd, J = 5,9, 11,2 Hz, 1H); 3,21 (dd, J = 5,6, 11,2 Hz, 1H); 3,06 (s, 3H);

2,59 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,54 (m sobrepuesto, 1H); 1,53 (s a, 3H); 1,17 (s, 3H); 1,03 (m, 1H); 0,61 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 448,00 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,68 min.

Ejemplo 62: (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

5 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación AY (0,067 g; 0,3 mmol) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (32 % de rendimiento) y el procedimiento D (43 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,015 g).
10 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,9 (m, 1H); 9,19 (m, 1H); 7,60 (m, 1H); 6,29 (m, 1H); 5,01 (m, 1H); 4,41-4,45 (m, 3H); 4,14-4,21 (m, 2H); 3,89-3,94 (m, 2H); 3,83 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,52 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 476,97 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₄O₇S; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 63: (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-(3-hidroxioxetan-3-il)penta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

15 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación AZ (0,073 g; 0,3 mmol) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (54 % de rendimiento) y el procedimiento D (25 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,017 g).
20 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,57 (s, 1H); 6,27 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,06 (m, 1H); 4,39-4,46 (m, 6H); 3,48 (m, 1H); 3,38 (m sobrepuesto, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,83 (s, 2H); 2,59 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,52 (m, 3H).
EM (IEN, m/z): 449,97 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₇S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 64: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

25 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación BA (0,077 g; 0,3 mmol) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (66 % de rendimiento) y el procedimiento D (60 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillo (0,035 g).
30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,61 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,93 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,71-3,80 (m, 2H); 3,45-3,54 (m, 3H); 3,38 (m sobrepuesto, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,79-1,87 (m, 2H); 1,63-1,71 (m, 2H); 1,53 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 463,97 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 65: (R)-4-(6-(((2S,5R)-5-aminotetrahydro-2H-piran-2-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

35 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación BB (0,074 g; 0,3 mmol) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (37 % de rendimiento) y el procedimiento D (71 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color amarillo (0,029 g).
40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,62 (s, 1H); 6,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,44 (s a, 2H); 4,27 (m, 1H); 4,11 (s a, 1H); 3,77 (m, 1H); 3,49 (m, 1H); 3,34-3,42 (m sobrepuesto, 2H); 3,17 (s a, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,98 (m, 1H); 2,56-2,67 (m, 2H); 1,85-1,99 (m, 2H); 1,59 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,26 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 504,01 [M+H⁺] para C₂₁H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,51 min.

Ejemplos 66 y 67: (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida Y (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

45 66/67.i. (R)-4-(6-(((1R*,2R*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

50 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación AU (0,132 g; 0,3 mmol) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (65 % de rendimiento), el ejemplo 15, etapa 15.ii (69 % de rendimiento) y el procedimiento D (70 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación a partir de agua y el secado, en forma de un sólido de color beis (0,034 g).
55 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 11,09 (s a, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,67 (s, 1H); 6,31 (s, 1H); 4,86-4,93 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,62-3,75 (m, 1H); 3,46-3,56 (m, 1H); 3,35-3,44 (m, 2H); 3,06 (m, 3H); 2,56-2,66 (m sobrepuesto, 1H); 1,93-2,04 (m, 1H); 1,59-1,72 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,35-1,45 (m, 1H); 1,21-1,31 (m, 1H).
EM (IEN, m/z): 452,00 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,67 min.

66/67.ii. (R)-4-(6-(((1R,2R)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrólo[1,2-c]imidazol-2(3H)-

il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida Y (R)-4-(6-(((1S,2S)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

El intermedio 66/67.i (0,029 g) se separó por HPLC quiral semipreparativa procedimiento A (EtOH-MeCN (con 0,1 % TFA) 4-1; caudal: 20 ml/min, detección de UV a 213 nm); los respectivos tiempos de retención de los enantiómeros (caudal: 0,8 ml/min) fueron 5,5 y 9,7 min. Los enantiómeros del título, enantiómero de primera elución (0,009 g) y enantiómero de segunda elución (0,01 g) respectivamente, se obtuvieron como sólidos de color beis. Las respectivas configuraciones absolutas de los dos compuestos diastereómeros no se han determinado.

El ejemplo 66 y el ejemplo 67 se refieren al enantiómero de primera elución y el enantiómero de segunda elución, respectivamente.

10 Enantiómero de primera elución:

EM (IEN, m/z): 452,00 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,67 min.

Enantiómero de segunda elución:

EM (IEN, m/z): 452,00 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,67 min.

15 **Ejemplo 68: (R)-4-(6-((5-(1-aminociclopropil)tiofen-2-il)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación E (0,11 g; 0,21 mmol) y el compuesto de la preparación BC (0,039 g; 0,24 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento F (42 % de rendimiento) y el procedimiento I (27 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color amarillento (0,007 g).

20 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,94 (s a, 1H); 9,12 (s a, 1H); 7,45 (s, 1H); 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,68 (d, J = 3,7 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,05-1,10 (m, 2H); 0,94-0,99 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 518,00 [M+H⁺] para C₂₁H₂₄N₄O₅S₂; t_R = 0,55 min.

25 **Ejemplo 69: (R)-4-(6-((4-(3-aminooxetan-3-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,12 g; 0,28 mmol) y el compuesto de la preparación BD (0,115 g; 0,37 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (63 % de rendimiento) y el procedimiento I (77 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color parduzco (0,02 g).

30 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,96 (s, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,61-7,64 (m, 2H); 7,49-7,52 (m, 2H); 7,47 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 6,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,64-4,70 (m, 4H); 4,47 (s, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 1,99 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 487,24 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,42 min.

35 **Ejemplo 70: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,105 g; 0,25 mmol) y el compuesto de la preparación BE (0,094 g; 0,32 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (60 % de rendimiento) y el procedimiento B (15 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanquecino (0,011 g).

40 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,96 (s, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,45-7,47 (m, 2H); 7,15-7,20 (m, 2H); 6,28 (s, 1H); 5,16 (m, 1H); 4,71 (s, 4H); 4,46 (s, 2H); 3,72 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60 (m superpuesto, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 502,00 [M+H⁺] para C₂₄H₂₇N₃O₇S; t_R = 0,64 min.

45 **Ejemplo 71: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,12 g; 0,28 mmol) y 2-hidroxi-N-(4-yodofenil)acetamida (0,102 g; 0,37 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (57 % de rendimiento) y el procedimiento D (31 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,024 g).

50 RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,96 (m, 1H); 9,85 (s, 1H); 9,10-9,27 (m, 1H); 7,74-7,78 (m, 2H); 7,40-7,46 (m, 3H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,68 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,46 (s, 2H); 4,01 (d, J = 6,0 Hz, 2H); 3,51 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 489,01 [M+H⁺] para C₂₂H₂₄N₄O₇S; t_R = 0,62 min.

Ejemplo 72: (R)-4-(6-((4-(1-aminociclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-

metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,122 g; 0,28 mmol) y el compuesto de la preparación BF (0,11 g; 0,37 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (32 % de rendimiento) y el procedimiento B (21 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación, la filtración y el secado, en forma de un sólido de color blanco (0,007 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 9,24 (s, 1H); 7,44 (s, 1H); 7,37-7,40 (m, 2H); 7,29-7,33 (m, 2H); 6,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 1,54 (s, 3H); 0,92-1,03 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 471,13 [M+H⁺] para C₂₃H₂₆N₄O₅S; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 73: (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-((1s,3R)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,1 g; 0,23 mmol) y el compuesto de la preparación BG (0,082 g; 0,30 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (32 % de rendimiento) y el procedimiento B (21 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillento (0,007 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,91 (s a, 1H); 9,19 (s a, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,21 (s, 1H); 4,48 (m, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,32-3,40 (m, 3H); 3,06 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 2,02-2,09 (m, 2H); 1,90-1,99 (m, 2H); 1,68-1,75 (m, 2H); 1,54 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 478,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₇N₃O₇S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 74: (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)carbamato de (fosfonooxi)metilo:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,089 g; 0,21 mmol) y el compuesto de la preparación BH (0,133 g; 0,28 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (52 % de rendimiento) y el procedimiento I (10 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,024 g).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,94 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 8,33 (s, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,34-5,41 (m, 2H); 4,43 (s, 2H); 3,45-3,50 (m, 1H); 3,24-3,43 (m superpuesto, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,44-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,20-1,26 (m, 2H); 1,08-1,14 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 573,0 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₄O₁₁PS; t_R = 0,53 min.

Ejemplo 75: ((fosfonooxi)metil)carbonato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

75.i. ((1-((2-((3R)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metil)carbonato de clorometilo:

A una solución de intermedio 15.i (0,14 g; 0,27 mmol) en DCM (5 ml), enfriada a 0 °C, se le añadieron Pyr (0,044 ml; 0,54 mmol) y cloroformiato de clorometilo (0,03 ml; 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,75 h. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (10 ml). La capa org. se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de una goma de color amarillo (0,041 g; 25 % de rendimiento).

EM (IEN, m/z): 610,0 [M+H⁺] para C₂₇H₃₂N₃O₉ClS; t_R = 0,90 min.

75.ii. ((1-((2-((3R)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxo-4-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metil)carbonato de ((di-terc-butoxifosforil)oxi)metilo:

A una solución de intermedio 75.i (0,041 g; 0,067 mmol) en DME (1 ml) se le añadió di-terc-butilfosfato de tetra-*n*-butilamonio (0,042 g; 0,094 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Se añadió agua (5 ml) y la mezcla se extrajo con EA (10 ml). La capa ac. se extrajo con EA (5 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentran hasta sequedad. El residuo se purificó por CC (Hept-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,024 g; 46 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ (mezcla de diastereómeros): 11,36 (s, 0,5H); 11,31 (s, 0,5H); 7,53 (s, 0,5H); 7,52 (s, 0,5H); 6,23 (s, 1H); 5,54 (s, 1H); 5,51 (s, 1H); 4,84 (m, 0,5H); 4,46 (m, 0,5H); 4,36-4,44 (m, 2H); 4,12 (s, 2H); 4,03 (m, 0,5H); 3,95 (m, 0,5H); 3,45-3,52 (m, 1H); 3,37-3,43 (m, 2H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,57 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,60-1,66 (m, 2H); 1,55 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,47-1,49 (m, 4H); 1,42 (s, 18H); 1,05-1,12 (m, 4H).

EM (IEN, m/z): 784,0 [M+H⁺] para C₃₅H₅₀N₃O₁₃PS; t_R = 0,94 min.

75.iii. ((fosfonooxi)metil)carbonato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

Iniciando a partir del intermedio 75.ii (0,02 g; 0,025 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento I, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,024 g; 28 % de rendimiento).

RMN ¹H (*d*6-DMSO) δ: 10,94 (s, 1H); 9,18 (m, 1H); 7,55 (s, 1H); 6,25 (s, 1H); 5,45 (d, J = 13,2 Hz, 2H); 4,42 (s, 2H); 4,09 (s, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,46-2,62 (m superpuesto, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,08 (d, J = 3,8 Hz, 4H).

EM (IEN, m/z): 588,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₃O₁₂PS; t_R = 0,59 min.

5 **Ejemplo 76: (R)-N-hidroxi-4-(6-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación E (0,113 g; 0,21 mmol) y el compuesto de la preparación BI (0,073 g; 0,43 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento F (73 % de rendimiento) y el procedimiento B (64 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (EA-MeOH), en forma de un sólido de color blanco (0,049 g).

10 RMN ¹H (*d*6-DMSO) δ: 10,95 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 7,88 (s, 1H); 7,52 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 6,29 (m, 1H); 6,14 (s, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 1,50 (s, 6H).

EM (IEN, m/z): 481,01 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₄O₆S₂; t_R = 0,65 min.

15 **Ejemplo 77: diclorhidrato de (R)-4-(6-((4-(4-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,472 mmol) y (1-(4-yodobencil)piperidin-4-il)carbamato de *tert*-butilo (0,102 g; 0,37 mmol; preparado como se describe en el documento WO 2013/092674) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (71 % de rendimiento) y el procedimiento I (37 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color blanco (0,014 g).

20 RMN ¹H (*d*6-DMSO) δ: 7,45 (s, 1H); 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,46 (s, 2H); 3,47-3,53 (m, 1H); 3,45 (s, 2H); 3,37-3,41 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,73 (m, 2H); 2,64-2,66 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 1,93-1,98 (m, 3H); 1,72 (m, 2H); 1,50 (s, 3H); 1,29-1,35 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 528,11 [M+H⁺] para C₂₆H₃₃N₅O₅S; t_R = 0,49 min.

25 **Ejemplos 78 y 79: (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida Y (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:**

30 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,15 g; 0,354 mmol) y o bien el enantiómero de primera elución ("1^a variante") o el enantiómero de segunda elución ("2^a variante") de la preparación BJ (cada vez, 0,116 g (0,39 mmol)) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i (1^a variante: 76 % de rendimiento; 2^a variante: 84 % de rendimiento) y el procedimiento D (1^a variante: 85 % de rendimiento; 2^a variante: 85 % de rendimiento), los compuestos del título se obtuvieron, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en el caso de la 1^a variante, en forma de un sólido de color amarillo (0,103 g), y, en el caso de la 2^a variante, en forma de un sólido de color amarillo (0,115 g).

Producto de 1^a variante:

40 RMN ¹H (*d*6-DMSO) δ: 10,94 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 7,56 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,23 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,59-3,71 (m, 2H); 3,49 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 1,90-1,97 (m, 2H); 1,52 (s, 3H); 1,31-1,36 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 451,99 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,67 min.

Producto de 2^a variante:

45 RMN ¹H (*d*6-DMSO) δ: 10,94 (s, 1 H); 9,18 (s, 1H); 7,57 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,23 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,58-3,71 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 1,91-1,98 (m, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,32-1,37 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 452,03 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,65 min.

Ejemplo 80: (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)metil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

50 Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,47 mmol) y 1-(4-yodobencil)piperidin-4-ol (0,165 g; 0,52 mmol; comercial) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (89 % de rendimiento) y el procedimiento I (35 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 3), en forma de un sólido de color beis (0,047 g).

EM (IEN, m/z): 529,1 [M+H⁺] para C₂₆H₃₂N₄O₆S; t_R = 0,54 min.

Ejemplo 81: (R)-4-(6-((4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,113 g; 0,26 mmol) y 1-(4-yodofenil)piperidin-4-amina trifluoroacetato (0,118 g; 0,28 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (100 % de rendimiento) y el procedimiento I (41 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color beis (0,051 g).

5 EM (IEN, m/z): 514,10 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₅O₅S; t_R = 0,56 min.

Ejemplo 82: (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-(metilsulfonamidometil)fenil)etil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*cj*imidazol-2(3*H*)-il]-2-(metilsulfonyl)butanamida:

Iniciando a partir del compuesto de la preparación H (0,2 g; 0,47 mmol) y *N*-(4-yodobencil)metanosulfonamida (0,237 g; 0,71 mmol) y procediendo sucesivamente en forma análoga al procedimiento E (70 % de rendimiento) y el procedimiento D (81 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título como a un sólido de color grisáceo (0,11 g).

10 RMN ¹H (*d6*-DMSO) δ: 10,96 (s, 1H); 9,19 (s, 1H); 7,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 7,46-7,50 (m superpuesto, 2H); 7,47 (s, 1H); 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H); 6,28 (m, 1H); 4,47 (s, 2H); 4,18 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 3,50 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,08 (s, 3H); 2,88 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 1,99 (m, 1H); 1,54 (s, 3H).

15 EM (IEN, m/z): 523,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₄O₇S₂; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 83: (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonyl)-4-(6-((1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*cj*imidazol-2(3*H*)-il])butanamida:

83.i. 4-yodo-1*H*-pirrol-2-carbaldehído oxima:

20 A una solución de NH₂OH.HCl (17,61 g, 253,42 mmol) en MeOH (600 ml) se le añadió NaOAc.3H₂O (35,1 g; 257,94 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 5 min. Se añadió 4-yodo-1*H*-pirrol-2-carbaldehído (50,00 g; 226,25 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida hasta sequedad, el residuo se disolvió en EA, se lavó con agua (5 x 100 ml), se filtró y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se evaporó a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (53 g; 99 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (*d6*-DMSO) δ: 11,42-11,53 (s a, 1H); 10,80 [mayor] y 11,34 (ambos s, total 1H); 7,24 y 7,89 [mayor] (ambos s, 1H); 6,93 [mayor] y 7,00 (ambos dd, J = 1,5, 2,7 Hz, total 1H); 6,40 [mayor] y 6,73 (ambos t, J = 1,8 Hz, total 1H).

83.ii. (4-yodo-1*H*-pirrol-2-il)metanamina:

30 A una solución de intermedio 83.i (10,0 g; 42,37 mmol) en AcOH (250 ml) en argón se le añadió una primera porción (aproximadamente 2/3) de polvo de Zn (cantidad total: 16,62 g (254,24 mmol)) y la mezcla se agitó durante 20 min. A continuación, se añadió la porción restante del polvo de Zn y se continuó la agitación durante un período adicional de 15 min. Los sólidos se separaron mediante la filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida (temperatura del baño por debajo de 40 °C). El residuo se disolvió en EA (200 ml), se lavó con 5-7 % de NaOH ac. (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la filtración y la evaporación hasta sequedad, se

35 obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (7,7 g; 81,7 % de rendimiento).
RMN ¹H (*d6*-DMSO) δ: 10,89 (s a, 1H); 6,74 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 5,93 (m, 1H); 3,58 (s, 2H).

83.iii. 6-yodo-1*H*-pirrolo[1,2-*cj*imidazol-3(2*H*)-ona:

40 A una solución de CDI (4,69 g; 28,92 mmol) en THF (150 ml), enfriada con un baño de agua enfriada con hielo, se le añadió por goteo una solución de intermedio 83.ii (6,112 g; 27,53 mmol) en THF (20 ml). Inmediatamente después de completarse la adición, se añadió NaH (2,36 g; 60 % en aceite mineral; 59,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 h. A continuación, se añadió agua (2 ml) y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por CC (DCM-EA) a fin de obtener el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,35 g; 49 % de rendimiento).

45 RMN ¹H (*d6*-DMSO) δ: 8,55 (s a, 1H); 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 6,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H); 4,34 (s, 2H).

EM (IEN, m/z): 248,9 [M+H⁺] para C₆H₅N₂OI; t_R = 0,66 min.

83.iv. 4-(6-yodo-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*cj*imidazol-2(3*H*)-il]-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de etilo:

50 A una solución de intermedio 83.iii (1,55 g; 6,25 mmol) en DMF (30 ml) se le añadió NaH (0,275 g; 60 % en aceite mineral; 6,88 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió 4-bromo-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanoato de (*R*)-etilo (1,88 g; 6,5 mmol). La reacción procedió a ta durante 2 h. Se añadió NH₄Cl ac. (2 ml) y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se disolvió en EA (150 ml), se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y de la evaporación hasta sequedad, el residuo se purificó por CC (PE-EA) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo pálido (1,58 g, 55 % de rendimiento).

55 RMN ¹H (*d6*-DMSO) δ: 7,32 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 6,24 (m, 1H); 3,89-4,00 (m, 2H); 3,60 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,13 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

EM (IEN, m/z): 455,00 [M+H⁺] para C₁₄H₁₉N₂O₅S; t_R = 0,82 min.

83.v. 4-(6-etinil-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo:

Iniciando a partir de intermedio 83.iv (2 g; 4,4 mmol) y procediendo en forma análoga al procedimiento C (cuant.) y la preparación H, etapa H.ii (83 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (Hept-EA), en forma de una espuma de color beis (1,28 g).

5 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,41 (s, 1H); 6,20 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,36 (s, 2H); 3,99 (s, 1H); 3,89-3,98 (m, 2H); 3,62 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 2,61 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 352,93 [M+H⁺] para C₁₆H₂₀N₂O₅S; t_R = 0,77 min.

83.vi. 4-(6-(azetidín-3-ilbuta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de etilo:

10 Iniciando a partir del intermedio 83.v (0,48 g; 1,36 mmol) y el intermedio AY.ii (0,375 g; 1,9 mmol) y procediendo en forma análoga al ejemplo 12, etapa 12.i, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por CC (DCM-MeOH), en forma de una espuma de color beis (0,257 g; 44 % de rendimiento).

15 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,61 (s, 1H); 6,28 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,38 (s, 2H); 4,05-4,15 (m, 2H); 3,90-3,99 (m, 3H); 3,58-3,66 (m, 2H); 3,44-3,51 (m, 2H); 3,12 (s, 3H); 2,60 (m, 1H); 2,07 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 432,2 [M+H⁺] para C₂₁H₂₅N₃O₅S; t_R = 0,62 min.

83.vii. 2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanoato de etilo:

20 A una solución de intermedio 83.vi (0,237 g; 0,549 mmol) en DCM (7,2 ml) se le añadieron oxetan-3-ona (0,119 g; 1,65 mmol) y NaBH(OAc)₃ (0,706 g; 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadieron NaHCO₃ ac. sat. (10 ml) y DCM (10 ml). La capa ac. se extrajo 3 veces con DCM-MeOH (9-1, 3 x 10 ml). Las capas org. combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por CC (DCM-MeOH) a fin de lograr el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (0,272 g).

25 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 6,27 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,51-4,54 (m, 2H); 4,45 (m, 1H); 4,37 (s, 2H); 4,31 (m, 3H); 3,90-3,99 (m, 2H); 3,41-3,69 (m, 6H); 3,12 (s, 3H); 2,56-2,65 (m, 1H); 2,02-2,11 (m, 1H); 1,57 (s, 3H); 1,11 (t, J = 7,1 Hz, 3H).
EM (IEN, m/z): 488,0 [M+H⁺] para C₂₄H₂₉N₃O₆S; t_R = 0,60 min.

83.viii. Sal de litio del ácido (R)-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanoico:

30 A una solución enfriada con hielo de intermedio 83.vii (0,140 g; 0,288 mmol) en una mezcla de THF-MeOH-H₂O (2-2-1; 0,75 ml) se le añadió hidróxido de litio (0,0277 g; 0,37 mmol). La mezcla de reacción se entibió hasta ta (alrededor de 15 min) y se agitó a ta durante 1 h. El compuesto se concentró hasta sequedad a fin de lograr la sal del título en forma de una goma de color naranja (0,134 g; cuant.).

EM (IEN, m/z): 460,0 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,53 min.

83.ix. (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)buta-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida:

35 Iniciando a partir de intermedio 83.viii (0,134 g; 0,288 mmol) y procediendo en forma análoga a la preparación C, etapa C.iv (67 % de rendimiento) y el procedimiento I (12 % de rendimiento), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación por HPLC prep. (procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,001 g).

40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 9,06-9,14 (s a, 1H); 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,53 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 4,43 (s, 2H); 4,31 (dd, J = 5,3, 6,4 Hz, 2H); 3,67 (m, 1H); 3,52 (t superpuesto, J = 7,6 Hz, 2H); 3,30-3,49 (m superpuesto, 3H); 3,10-3,13 (m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 1,51 (s, 3H).
EM (IEN, m/z): 475,08 [M+H⁺] para C₂₂H₂₆N₄O₆S; t_R = 0,51 min.

45 Las mezclas racémicas de los ejemplos de referencia 1 a 10 pueden separarse en sus enantiómeros usando, por ejemplo, la HPLC quiral. Por lo tanto, se obtendrán los siguientes compuestos de la invención adicionales o sus sales:

- (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-(2-etoxipropan-2-il)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 50 - (R)-4-(6-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 - (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diín-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etinil)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;

- 5
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida.
- 5
- (*R*)-4-(6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida; y
 - (*R*)-4-(6-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención.

10 ***Ensayos in vitro.***

Concentraciones inhibitorias mínimas del crecimiento bacteriano:

Procedimientos experimentales:

- 15 Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC; mg/l) se determinaron en caldo de cultivo de Mueller-Hinton con ajuste catiónico, por medio de un procedimiento de microdilución siguiendo la descripción proporcionada en "*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*", Approved standard, 7^a ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006).

Resultados:

- 20 Todos los compuestos de ejemplos se evaluaron contra varias bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Los resultados del ensayo antibacteriano típico se proporcionan en la Tabla 1 a continuación (MIC en mg/l). *K. pneumoniae* A-651 es una cepa con resistencia múltiple (en particular, resistente a quinolona), mientras que *E. coli* ATCC 25922 y *P. aeruginosa* ATCC 27853 son cepas sensibles a quinolona.

Tabla 1

Ejemplo n.º	MIC para <i>E. coli</i> ATCC 25922	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	MIC para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
RE1	8	16	16
RE2	2	8	2
RE3	0,5	4	1
RE4	0,25	2	0,5
RE5	2	4	8
RE6	2	2	8
RE7	4	8	8
RE8	2	8	2
RE9	0,125	0,5	2
RE10	0,25	2	8
1	0,125	1	≤ 0,063
2	0,5	1	1
3	0,125	2	0,5
4	2	4	2
5	≤ 0,063	0,5	0,125
6	0,031	0,5	0,125

ES 2 709 382 T3

(continuación)

7	0,125	0,5	0,25
8	8	4	8
9	0,25	0,5	0,5
10	0,25	0,5	0,25
11	8	8	16
12	0,25	0,25	0,25
13	0,125	0,5	0,25
14	0,125	1	0,25
15	0,5	1	1
16	$\leq 0,063$	0,5	0,25
17	1	1	1
18	0,5	1	1
19	0,25	1	0,5
20	1	4	4
21	0,25	1	1
22	0,125	1	0,5
23	1	4	4
24	8	8	32
25	0,125	1	0,25
26	1	4	1
27	$\leq 0,063$	0,5	0,25
28	$\leq 0,063$	1	0,25
29	0,25	2	0,5
30	0,125	0,5	0,25
31	1	1	1
32	$\leq 0,063$	0,5	0,25
33	0,5	1	0,5
34	0,125	16	1
35	0,25	2	0,5
36	0,125	0,5	0,25
37	0,5	4	1
38	0,25	1	0,25
39	2	4	4
40	$\leq 0,063$	1	0,25

ES 2 709 382 T3

(continuación)

41	1	4	2
42	8	4	8
43	8	8	16
44	≤0,063	1	0,25
45	0,25	4	1
46	1	4	2
47	≤0,063	8	0,25
48	≤0,063	1	0,25
49	≤0,063	4	0,125
52	≤ 0,063	2	≤ 0,063
53	0,25	8	0,25
54	0,125	1	1
55	0,125	4	1
56	0,25	2	1
57	1	4	2
58	4	4	8
59	1	8	1
60	0,5	4	1
61	0,25	0,25	0,25
62	1	1	4
63	2	4	4
64	4	4	8
65	2	1	8
66	0,125	1	0,5
67	0,125	0,5	0,5
68	0,125	1	0,125
69	0,5	2	2
70	1	2	2
71	0,25	1	1
72	0,125	0,5	0,25
73	8	4	16
75	1	2	2
76	1	2	2
77	8	2	16

(continuación)

78	0,25	0,5	0,5
79	0,25	0,5	0,25
80	1	1	2
81	8	2	16
82	0,5	1	1
83	0,5	1	0,5
Cipro	0,5	> 32	> 32

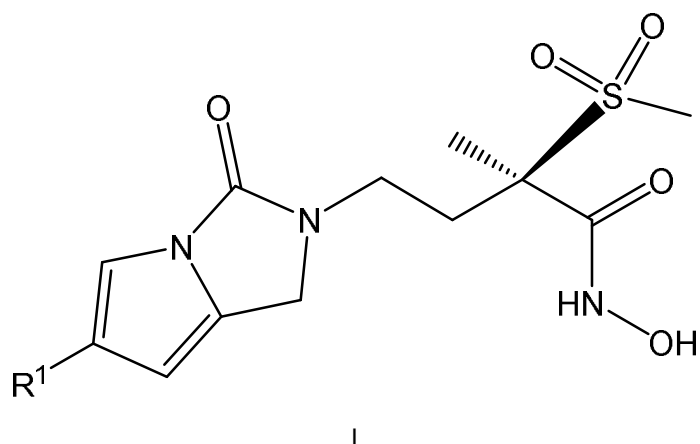
5 Los compuestos de los ejemplos 37, 50, 51 y 74 se evaluaron contra *E. coli* A-1261 de tipo silvestre, en ausencia de esterasa o fosfatasa alcalina, en presencia de una fosfatasa alcalina y en presencia de una esterasa. Los correspondientes resultados del ensayo antibacteriano se proporcionan en la Tabla 2 a continuación (MIC en mg/l).

Tabla 2

Ejemplo n.º	MIC para <i>E. coli</i> A-1261		
	En ausencia de esterasa o fosfatasa alcalina	En presencia de una fosfatasa alcalina (2 U. l./ml)	En presencia de una esterasa (10 U. l./ml)
37	0,25	0,125	0,25
50	2	1	0,5
51	>16	0,5	16
74	4	0,25	4

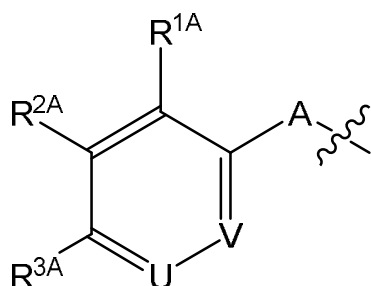
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

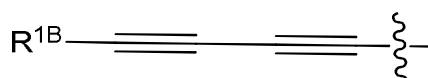


5 en la que

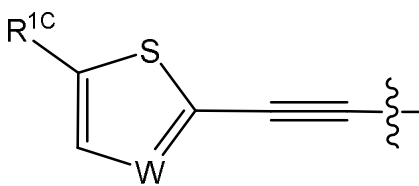
R¹ representa el grupo M;
M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C representados a continuación:



M^A



M^B



M^C

en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

U representa N o CH;

V representa N o CH;

W representa N o CH;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

R^{3A} representa H, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), dihidroxialcoxi (C₃-C₄), alcoxi (C₁-C₃) alcoxi (C₁-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxi-2,2-difluoretilo, alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 2-hidroxi-1-oxoetilo, [alcoxi (C₁-C₄)]carbonilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)ciclopropilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, (1-*terc*-butiloxicarbonilo)-3-hidroxiacetidín-3-ilo, 3-hidroxi-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 4-aminopiperidín-1-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C₂-C₃), [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), [1,2,3]triazol-2-ilo, 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidín-1-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo, (4-hidroxipiperidínil)metilo o (4-aminopiperidínil)metilo;

10

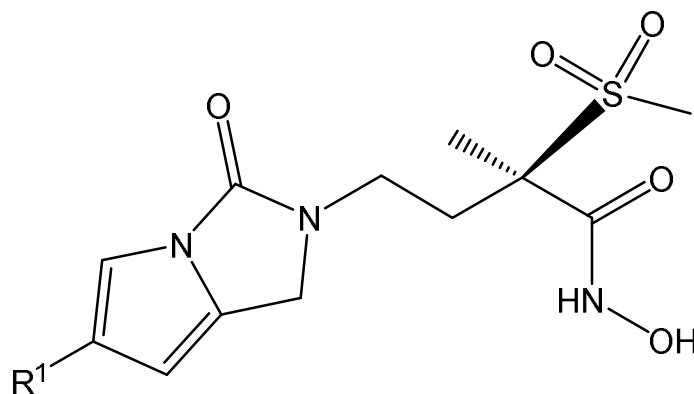
15

20

R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, metilsulfonamidometilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)oximetil)cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)amino)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, (1*R**,2*S**,3*S**)-1,2-*bis*-(hidroximetil)-cicloprop-3-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetil-biciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo, 1-ciclobutil-2-hidroxietilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo; y R^{1C} representa 1-aminociclopropilo o hidroxialquilo (C₁-C₃);

o una sal de este compuesto.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que también es un compuesto de la fórmula I_p

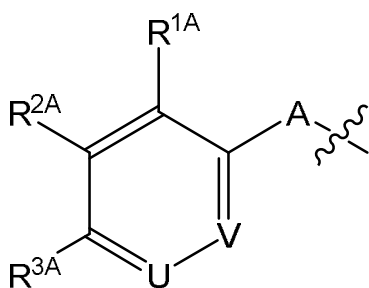


15

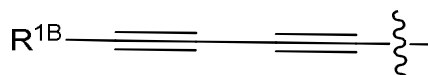
I_p

en la que

R¹ representa el grupo M;
M es uno de los grupos M^A y M^B representados a continuación:



M^A



M^B

en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;
U representa N o CH;
V representa N o CH;
R^{1A} representa H o halógeno;
R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;
R^{3A} representa H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), tioalcoxi (C₁-C₃), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 3-hidroximetilbut-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-(morfolín-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolín-4-ilalcoxi (C₂-C₃), [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazín-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolín-4-il-alquilo (C₁-C₂), [1,2,3]triazol-2-ilo o 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidín-1-ilo; y R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo o 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo;

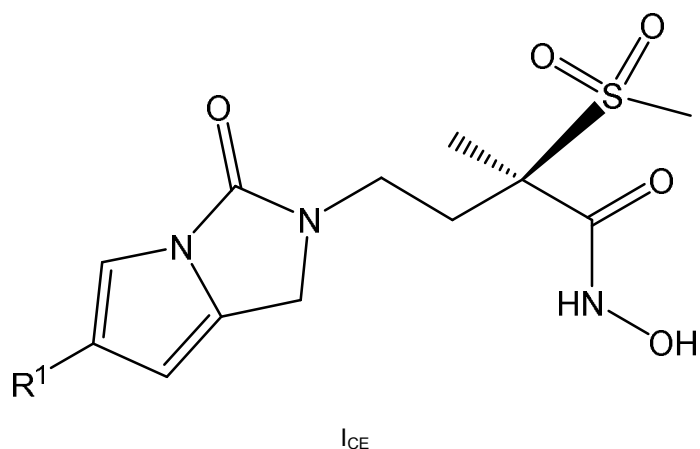
20

25

30

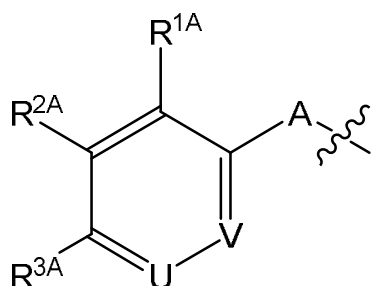
o una sal de este compuesto.

3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto de la fórmula I_{CE}

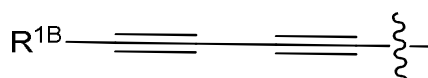


5 en la que

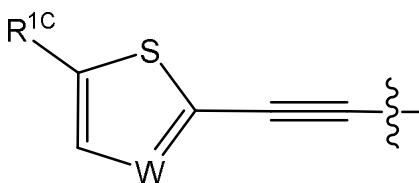
R¹ representa el grupo M;
M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C representados a continuación:



M^A



M^B



M^C

en la que A representa un enlace, CH=CH o C≡C;

U representa CH o N;

V representa CH o N;

W representa CH o N;

R^{1A} representa H o halógeno;

R^{2A} representa H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno;

R^{3A} representa H, halógeno, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), dihidroxialcoxi (C₃-C₄), alcoxi (C₁-C₃)alcoxi (C₁-C₃), trifluorometilo, hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxi-2,2-difluoretilo, alcoxi (C₁-C₃)alquilo (C₁-C₄), 2-hidroxi-1-oxoetilo, [alcoxi (C₁-C₄)]carbonilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)-ciclopropilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, (1-*terc*-butiloxycarbonilo)-3-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, [4-*N*-alquil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₂), 3-[hidroxialquilo (C₂-C₃)]-2-oxoimidazolidin-1-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo, (4-hidroxipiperidinil)metilo o (4-aminopiperidinil)metilo; y

R^{1B} representa 3-hidroxiacetil-cicloprop-1-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃),

10

15

20

(dimetilamino)metilo, metilsulfonamidometilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)cicloprop-1-ilo, 1-((fosfonooxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)oximetil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonilo)amino)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, (1*R*^{*},2*S*^{*},3*S*^{*})-1,2-*bis*-(hidroximetil)-cicloprop-3-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-amino-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquilo (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxi-acetil)azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentán-1-ilo, 4-hidroxi-tetrahidro-2*H*-pirán-4-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-pirán-2-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilmétilo, 1-ciclobutil-2-hidroxietilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo;

10 R^{1C} representa 1-aminociclopropilo o hidroxialquilo (C₁-C₃);

o una sal de este compuesto.

4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R¹ representa el grupo M^A;

o una sal de este compuesto.

15 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en la que A representa un enlace; o una sal de este compuesto.

6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 4, en la que A representa C≡C; o una sal de este compuesto.

20 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, en la que U representa CH, V representa CH, R^{1A} representa H o flúor, R^{2A} representa H o flúor y R^{3A} representa hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, 1-hidroxi-2,2-difluoretilo, metilsulfonamidometilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-ilmétilo o (4-hidroxipiperidinil)metilo; o una sal de este compuesto.

25 8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R¹ representa el grupo M^B; o una sal de este compuesto.

30 9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en la que R^{1B} representa aminoalquilo (C₁-C₃), 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentán-1-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-pirán-2-ilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo; o una sal de este compuesto.

35 10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R¹ representa el grupo M^C; o una sal de este compuesto.

11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona de los siguientes:

- (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(hidroximetil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 45 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((3-hidroxioxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-((1*R*,2*R*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-((1*S*,2*S*)-2-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 50 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-(1-(aminometil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 - (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)etnil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((*S*)-5,6-dihidroxihexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-

- (metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((R)-1-hidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-((S)-1-hidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 10 - (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-((R)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-((S)-1,2-dihidroxietil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 15 - (R)-4-(6-((2-fluoro-4-(1-(hidroximetil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(3-(2-hidroxietil)-2-oxoimidazolidin-1-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 - (R)-4-(6-((3-fluoro-4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxi-etoksi)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((6-(1-(hidroximetil)ciclopropil)piridin-3-il)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 - (R)-N-hidroxi-4-(6-((5-(1-(hidroximetil)ciclopropil)piridin-2-il)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((4-(morfolinometil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida;
- 30 - (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((4-(1-(morfolinometil)ciclopropil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 35 - (R)-(E)-N-hidroxi-4-(6-(4-(hidroximetil)estiril)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 - (R)-4-(6-(5-amino-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- carbamato de (R)-4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etnil)encilo;
- 45 - (R)-4-(6-(((1S,3R,4S)-3,4-dihidroxiciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- carbamato de (R)-(1-(4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
- carbamato de (R)-(1-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- 50 - (R)-N-hidroxi-4-(6-(((1R,2R)-2-(hidroximetil)-1-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- dimetilglicinato de (R)-(1-(4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)etnil)fenil)ciclopropil)metilo;
- (R)-4-(6-((1-aminociclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 - (R)-4-(6-((3-aminooxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(1-(hidroximetil)ciclobutil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 60 - (R)-4-(6-(2-fluoro-4-(2-hidroxi-etoksi)fenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(((2R,3S)-2,3-bis(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(4-((R)-2,3-dihidroxi-propoxi)-2-fluorofenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 65 - (R)-4-(6-((4-(1,1-difluoro-2-hidroxi-etil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-

- (metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiacetil)fenil)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (*R*)-4-(6-(5-(dimetilamino)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-3-fluoro-4-(2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)benzoato de metilo;
- (*R*)-4-(6-(4-cloro-2-fluorofenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 10 - (*R*)-4-(6-(2-cloro-4-etoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- dimetilglicinato de (*R*)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- dihidrogenofosfato de (*R*)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- 15 - (*R*)-4-(6-(2-cloro-4-metoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 20 - (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(3-oxo-6-(2,3,4-trifluorofenil)-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(2,3-difluoro-4-metoxifenil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclobutil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 - ((*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-2-metil-4-(6-(5-(metilsulfonamido)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 30 - (*R*)-3-hidroxi-3-(4-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)etinil)fenil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo;
- (2*R*)-4-(6-(5-ciclobutil-6-hidroxihexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(((1*R*,2*S*)-2-(hidroximetil)-2-metilciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 35 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((1-(2-hidroxiacetil)azetidina-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(5-(3-hidroxi-oxetan-3-il)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 40 - (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-hidroxitetrahidro-2*H*-piran-4-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((2*S*,5*R*)-5-aminotetrahidro-2*H*-piran-2-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 45 - (*R*)-4-(6-(((1*R*,2*R*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((1*S*,2*S*)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-4-(6-(((5-(1-aminociclopropil)tiofen-2-il)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 50 - (*R*)-4-(6-((4-(3-aminooxetan-3-il)fenil)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)fenil)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((4-(2-hidroxiacetamido)fenil)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 55 - (*R*)-4-(6-((4-(1-aminociclopropil)fenil)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-(5-((1*S*,3*R*)-1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 60 - (*R*)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)carbamato de (fosfonooxi)metilo;
- ((fosfonooxi)metil)carbonato de (*R*)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- (*R*)-*N*-hidroxi-4-(6-((2-(2-hidroxiopropan-2-il)tiazol-5-il)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 65 - (*R*)-4-(6-((4-(4-aminopiperidin-1-il)metil)fenil)etinil)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-*N*-hidroxi-2-metil-2-

- (metilsulfonil)butanamida;
- 5 - (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(((1S,2S)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 10 - (R)-N-hidroxi-4-(6-((4-(4-hidroxi piperidin-1-il)metil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-(4-aminopiperidin-1-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 15 - (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-(metilsulfonamidometil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)-4-(6-((1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)butanamida;
- 20 - (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxioxetan-3-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((4-(2-etoxipropan-2-il)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-((2-fluoro-4-(hidroximetil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 25 - (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-il)fenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-hidroxi-5-metilhexa-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-2-metil-4-(6-((4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)etnil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-(metilsulfonil)butanamida;
- 30 - (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(2-hidroxietoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-N-hidroxi-4-(6-(4-(2-metoxietoxi)fenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(2-fluoro-4-metilfenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;
- (R)-4-(6-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-3-oxo-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida;

o una sal de este compuesto.

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