

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 136**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2015 PCT/US2015/022011**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15148379**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2015 E 15714147 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 3122745**

54 Título: **Compuestos orgánicos de monobactam para el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

24.03.2014 US 201461969735 P
05.12.2014 US 201462088304 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2019

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

AULAKH, VIRENDER SINGH;
CASAREZ, ANTHONY;
LIN, XIAODONG;
LINDVALL, MIKA;
MCENROE, GLENN;
MOSER, HEINZ ERNST;
RECK, FOLKERT;
TJANDRA, MEILIANA;
SIMMONS, ROBERT LOWELL;
YIFRU, AREGAHEGN y
ZHU, QINGMING

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 719 136 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos de monobactam para el tratamiento de infecciones bacterianas

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a compuestos de β -lactama novedosos y a su preparación y uso. En particular, la invención se refiere a compuestos de β -lactama novedosos en los que el anillo lactama es monocíclico, y a sus usos para tratar infecciones bacterianas, especialmente aquellas provocadas por bacterias Gram-negativas.

Antecedentes

10 A lo largo de las últimas décadas, la frecuencia de resistencia antimicrobiana y su asociación con enfermedades infecciosas graves ha aumentado a ritmos alarmantes. La prevalencia creciente de resistencia entre patógenos nosocomiales es particularmente alarmante. De los más de 2 millones de infecciones nosocomiales que se producen cada año en Estados Unidos, del 50 al 60% están provocadas por cepas de bacterias resistentes a antimicrobianos. La elevada tasa de resistencia a agentes bacterianos usados comúnmente aumenta la morbilidad, mortalidad y costes asociados con infecciones nosocomiales. En Estados Unidos, se cree que las infecciones nosocomiales contribuyen a o provocan más de 77.000 muertes al año y cuestan entre aproximadamente \$5 y \$10 mil millones al año.

15 Las causas importantes de resistencia Gram-negativa incluyen β -lactamasas de espectro extendido (ESBL), serina carbapenemasas (KPC) y metalo- β -lactamasas (por ejemplo, NDM-1) en *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*, resistencia a β -lactamasa de cefalosporina de tercera generación de alto nivel (AmpC) entre especies de *Enterobacter* y *Citrobacter freundii*, y genes de resistencia a múltiples fármacos observados en *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas*. El problema de la resistencia antibacteriana se agrava por la existencia de cepas bacterianas resistentes a múltiples antibacterianos. Por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae* que alberga metalo- β -lactamasa NDM-1 porta frecuentemente serina- β -lactamasas adicionales en el mismo plásmido que porta el NDM-1.

20 Por tanto, existe la necesidad de nuevos antibacterianos, particularmente compuestos antibacterianos que sean eficaces contra microbios resistentes a fármacos existentes, o sean menos susceptibles al desarrollo de nueva resistencia bacteriana. La presente invención proporciona tales compuestos.

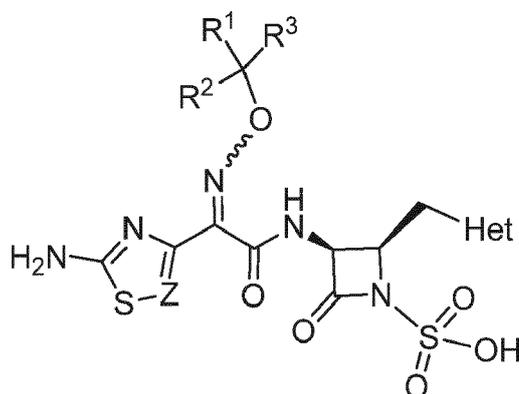
Sumario

25 La invención incluye compuestos novedosos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y métodos de usar tales compuestos y composiciones para el tratamiento de pacientes con infecciones bacterianas. Los compuestos son monobactams, que comprenden un anillo beta-lactama monocíclico, y que normalmente actúan mediante inhibición de las proteínas de unión a penicilina (PBP), que están implicadas en la biosíntesis de peptidoglicanos requeridos para paredes de células bacterianas normales. Algunos miembros conocidos de esta clase incluyen aztreonam y carumonam. Otros compuestos de monobactam se dan a conocer en los documentos EP0093376A2, WO2013/110643 y WO2012/073138. Los compuestos son principalmente eficaces contra bacterias Gram-negativas.

30 Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar una infección provocada por Enterobacteriaceae, incluyendo *Salmonella*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Serratia*, y *Citrobacter*, incluyendo patógenos tales como *Klebsiella pneumoniae* que produce KPC que son menos susceptibles a monobactams previos como aztreonam, así como bacterias no fermentadoras, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Moraxella* y *Stenotrophomonas*.

35 Los compuestos de la invención pueden usarse solos o en combinación con otros antibióticos, y pueden usarse en combinación con compuestos tales como inhibidores de beta-lactamasa que potencian la actividad de los compuestos de la invención contra determinados patógenos o reducen la frecuencia o grado de resistencia bacteriana a los compuestos de la invención contra determinados patógenos. Los inhibidores de beta-lactamasa adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención incluyen avibactam, tazobactam, sulbactam y ácido clavulánico.

45 En un aspecto, la invención proporciona compuestos de fórmula (I):



(I),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

Z es CR⁴ o N;

5 R¹ es H o alquilo C₁-C₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y -COOH

o R¹ y R² se toman junto con el carbono al que se unen formando un anillo seleccionado de un anillo cicloalquilo C₃-C₆ y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo;

10 R³ se selecciona de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

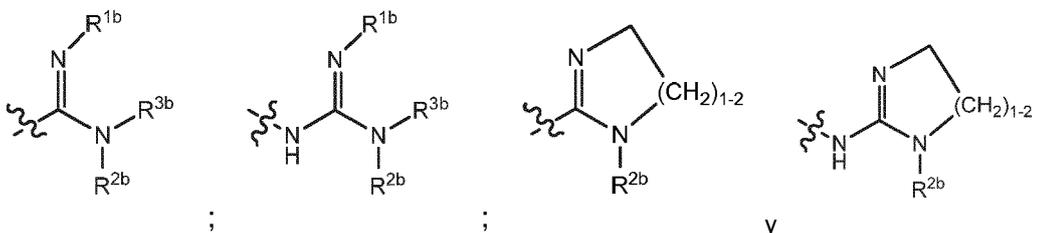
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquilenos C₁₋₄ de cadena lineal o ramificado;

W es un enlace, O, NH o S;

15 X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo; en donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R⁵ se selecciona de



20 en donde R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, O o S como miembro de anillo, en donde cada (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, O o S como miembro de anillo puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Y,

25 y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar opcionalmente un heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclilo sustituido opcionalmente por Y;

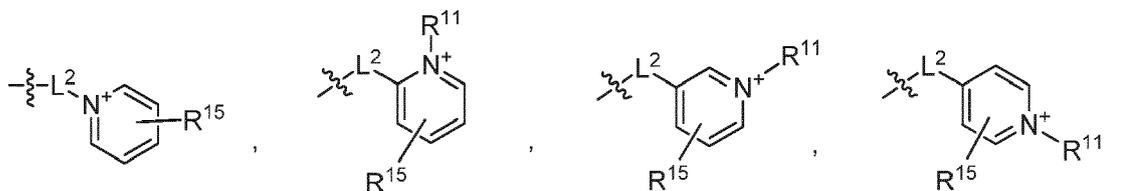
Y se selecciona de F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N⁺(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰;

L² es independientemente en cada aparición un enlace o un alqueno C₁₋₄ de cadena lineal o ramificado, sustituido opcionalmente con NH₂, OH o F;

Het es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el anillo heterocíclico contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo y se sustituye con oxo y se sustituye además opcionalmente con Y;

R¹⁰ y R¹² son independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OH, NH₂ o Q;

Q se selecciona de -L²-N(R¹³)₂, -L²-N⁺(R¹⁴)₃, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-CR¹³(=NR¹³), -L²-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-NR¹³-L²-Cy, -L²-NR¹³-C(=NR¹³)-L²-Cy, -L²-Cy-L²-R¹³, -L²-Cy-L²-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂N(R¹³)₂, -L²-SO₂-N(R¹³)₂, -L²-NR¹³-SO₂-R¹³, -L²-NR¹³-L²-Ar, -L²-S-L²-Cy, -L²-NR¹³-(C=O)-O-R¹³,



cada Cy es independientemente un cicloalquilo de 3-6 miembros o heterociclilo de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembro de anillo y condensado opcionalmente con un anillo heteroarilo o arilo de 5-6 miembros, en donde cada Cy se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₃, R¹⁴, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

Ar es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C₁₋₃, R¹⁴, hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R¹¹ es independientemente en cada aparición alquilo C₁₋₄;

y dos R¹⁰, o dos R¹¹, o dos R¹² en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, hidroxilo u oxo;

R¹³ es independientemente en cada aparición H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R¹⁴ es independientemente en cada aparición alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o -N(alquilo C₁₋₄)₂; en donde dos R¹³ o dos R¹⁴ en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, hidroxilo, amino u oxo;

R¹⁵ es H, halo, alquilo C₁₋₄, CN, o -O(alquilo C₁₋₄); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de inhibir el crecimiento bacteriano o modular la virulencia de una infección bacteriana.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar un sujeto que tiene una infección bacteriana Gram-negativa, opcionalmente en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, el sujeto es un mamífero y en algunas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

Las bacterias Gram-negativas pueden ser de un género seleccionado de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Neisseria*, y *Stenotrophomonas*. En particular, una infección bacteriana provocada por una especie de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, o *Acinetobacter* es tratable. Las especies bacterianas particulares para tal tratamiento incluyen *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Acinetobacter baumannii*, así como *Bacteroides bivius*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I) a bacterias fermentadoras o no fermentadoras Gram-negativas. En determinadas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) para su uso en el método de administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I) a bacterias fermentadoras o no fermentadoras Gram-negativas, las bacterias Gram-negativas son especies de *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Neisseria*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas* y *Acinetobacter*. Las especies bacterianas particulares para tales métodos incluyen *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter*

faecalis, Enterobacter faecium, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Neisseria meningitidis y Burkholderia cepacia, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Salmonella species, Serratia marcescens, Pseudomonas aeruginosa, y Acinetobacter baumannii, así como Bacteroides bivius, Bacteroides fragilis, Burkholderia cepacia, Campylobacter jejuni, Neisseria gonorrhoeae y Stenotrophomonas maltophilia.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método de administrar una cantidad inhibidora de un compuesto de fórmula (I) a bacterias Gram-negativas, tal como una Enterobacteriaceae; en algunas realizaciones, las bacterias Gram-negativas se seleccionan del grupo que consiste en especies de *Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Morganella, Proteus, Salmonella, Serratia, Pseudomonas y Acinetobacter.*

10 Otra realización de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) combinado con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad eficaz" tal como se usa en este documento se refiere a una cantidad suficiente para reducir la gravedad o los síntomas de una infección, o una cantidad eficaz para reducir la carga bacteriana en el paciente.

15 Se proporcionan composiciones farmacéuticas según la presente invención que incluyen cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición incluye un agente terapéutico adicional o un inhibidor de beta lactamasa.

En otro aspecto, la invención proporciona una combinación farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un agente terapéutico adicional o un inhibidor de beta lactamasa u opcionalmente ambos.

20 La presente invención proporciona compuestos novedosos, compuestos para su uso en métodos para inhibir la supervivencia y crecimiento de población de bacterias Gram-negativas, y compuestos para su uso en métodos novedosos y composiciones para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, particularmente en sujetos humanos. Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden formularse para dar formulaciones farmacéuticas y medicamentos que son útiles en métodos para inhibir el crecimiento bacteriano o gravedad o duración de una infección bacteriana, o para tratar un sujeto que tiene una infección bacteriana que es susceptible a inhibición por los compuestos de fórmula (I). La invención también proporciona los compuestos para su uso en la preparación de medicamentos y formulaciones farmacéuticas, para su uso en la inhibición del crecimiento bacteriano, y para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas en un sujeto que necesita tal tratamiento, por ejemplo, un sujeto infectado con bacterias Gram-negativas o en riesgo especialmente alto para tal infección.

Se comentan otros aspectos de la invención en el presente documento.

30 **Descripción detallada**

Con el fin de interpretar esta memoria descriptiva, se aplican las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario o que el contexto las contradiga claramente. Cuando sea apropiado, los términos usados en singular también incluirán el plural y viceversa.

Definiciones

35 Los términos usados en la memoria descriptiva tienen los siguientes significados:

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal. En determinados aspectos, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

40 Tal como se usa en el presente documento, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de un estado, síntoma o trastorno o enfermedad dados, o una disminución significativa en la actividad de base de una actividad o proceso biológico, o disminución en la viabilidad, número o tasa de crecimiento de una población bacteriana.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de los mismos). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico que incluye aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a modular la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

50 Tal como se usa en el presente documento, el término "un", "uno", "el/la" y términos similares usados en el contexto de la presente invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse de modo que cubran tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se

contradiga claramente por el contexto.

Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento pretende simplemente iluminar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención reivindicada de otro modo.

El término "agente antibacteriano" se refiere a agentes sintetizados o modificados en el laboratorio que tienen o bien actividad bactericida o bacteriostática. Un agente "activo" en este contexto inhibirá el crecimiento de *P. aeruginosa* y/u otras bacterias Gram-negativas. El término "inhibir el crecimiento" indica que la tasa de aumento en los números de una población de una bacteria en particular se reduce. Por tanto, el término incluye situaciones en las que la población bacteriana aumenta pero a una tasa reducida, así como situaciones en las que se detiene el crecimiento de la población, así como situaciones en las que se reduce el número de bacterias en la población o se elimina incluso la población.

"Opcionalmente sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido en una o más posiciones por uno cualquiera o cualquier combinación de los radicales enumerados a continuación. Dicha sustitución implica la sustitución de un átomo de hidrógeno del grupo no sustituido con otro resto; por tanto, el número de sustituyentes que pueden añadirse a cualquier grupo no sustituido es igual al número de átomos de hidrógeno en el grupo no sustituido. Si no se especifica lo contrario, "opcionalmente sustituido" significa que pueden añadirse hasta tres grupos sustituyentes sin hidrógeno.

"Halo" o "halógeno", tal como se usa en el presente documento, puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

"Alquilo C₁-C₆", o "alquilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₈ o C₃, entonces la definición debe interpretarse por consiguiente, tal como que "alquilo C₁-C₄" incluirá metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

"Alcoxilo C₁-C₆", o "alcoxilo C₁₋₆" tal como se usa en el presente documento, denota alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-6 átomos de carbono. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₈ o C₃, entonces la definición debe interpretarse por consiguiente, por ejemplo, "C₁-C₄ alcoxi" representará metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo y terc-butoxilo.

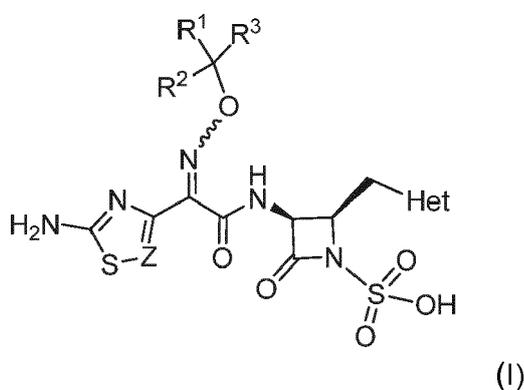
"Haloalquilo C₁-C₄" o "haloalquilo C₁₋₄" tal como se usa en el presente documento, denota alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-4 átomos de carbono, en el que al menos un hidrógeno se ha reemplazado por un halógeno. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₆ o C₃, entonces la definición debe interpretarse en consecuencia, por tanto "haloalquilo C₁-C₄" representará metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo que tienen al menos un hidrógeno sustituido con halógeno, tal como cuando el halógeno es flúor: CF₃CF₂-, (CF₃)₂CH-, CH₃-CF₂-, CF₃CF₂-, CF₃-, CF₂H-, CF₃CF₂CHCF₃ o CF₃CF₂CF₂CF₂-.

"Cicloalquilo C₃-C₈" o "cicloalquilo C₃₋₈" tal como se usa en el presente documento se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono. Los ejemplos de tales grupos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Si se especifica un número diferente de átomos de carbono, tal como C₃-C₆, entonces la definición debe interpretarse en consecuencia.

"Heterociclilo de 4 a 8 miembros", "heterociclilo de 5 a 6 miembros", "heterociclilo de 3 a 10 miembros", "heterociclilo de 3 a 14 miembros", "heterociclilo de 4 a 14 miembros" y "heterociclilo de 5 a 14 miembros", se refieren, respectivamente, a anillos heterocíclicos de 4 a 8 miembros, de 5 a 6 miembros, de 3 a 10 miembros, de 3 a 14 miembros, de 4 a 14 miembros y de 5 a 14 miembros que contienen de 1 a 7, de 1 a 5 o de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, que pueden estar saturados o parcialmente saturados. "Heterocíclico" puede usarse indistintamente con "heterociclilo". El grupo heterocíclico puede unirse en un heteroátomo o un átomo de carbono. El término "heterociclilo" incluye grupos de anillo individuales, grupos de anillo condensados y grupos en puente. Los ejemplos de tal heterociclilo incluyen, pero no se limitan a pirrolidina, piperidina, piperazina, oxazolidina, pirrolidinona, morfolino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, 1,4-oxatiano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano, azetidina, etilenodioxo, oxtano y tiazolidina. Preferiblemente, un grupo heterocíclico o heterociclilo es un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado a menos que se especifique lo contrario, y contiene 5-7 átomos de anillo con hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo. En algunas realizaciones, un grupo heterocíclico incluye además sistemas de anillo bicyclicos que contienen 1 ó 2 heteroátomos tales como N, O o S como miembros de anillo y que comprenden dos anillos de 3, 4, 5 ó 6 miembros condensados, tales como 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano, 3-oxa-8-aza-biciclo[3.2.1]octano, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 2-oxa-5-aza-biciclo[2.2.1]heptano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano.

"Heteroarilo" es un anillo completamente insaturado (aromático). El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de

- anillo aromático monocíclico o bicíclico o tricíclico de 5-14 miembros, que tiene de 1 a 8 heteroátomos seleccionados de N, O y S. Normalmente, el heteroarilo es un sistema de anillo de 5-10 miembros (por ejemplo, monociclo de 5-6 miembros o un biciclo de 8-10 miembros) o un sistema de anillo de 5-6 miembros. A menos que se especifique lo contrario, un heteroarilo es preferiblemente un anillo de 5-6 miembros aislado que contiene hasta 4 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo. Los grupos heteroarilo típicos incluyen furano, isotiazol, tiadiazol, oxadiazol, indazol, indol, quinolina, 2- o 3-tienilo; 2- o 3-furilo; 2- o 3-pirrolilo; 1-, 2-, 4- o 5-imidazolilo; 1, 3-, 4-, o 5-pirazolilo; 2-, 4-, o 5-tiazolilo, 3-, 4-, o 5-isotiazolilo, 2-, 4-, o 5-oxazolilo, 3-, 4-, o 5-isoxazolilo, 3- o 5-(1,2,4-triazolilo), 4- o 5-(1,2,3-triazolilo), tetrazolilo, triazina, pirimidina, 2-, 3-, o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4-, o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo, y 2-, 4-, o 5-pirimidinilo.
- 10 El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH, o cuando se usa como parte de un nombre de tal como hidroxialquilo, se refiere al grupo nombrado sustituido con un -OH. Diversas realizaciones de la invención se describen en el presente documento. Se reconocerá que pueden combinarse características especificadas en cada realización con otras características especificadas para proporcionar realizaciones adicionales. Las realizaciones numeradas son representativas de algunos aspectos de la invención.
- 15 1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

Z es CR⁴ o N;

20 R¹ es H o alquilo C₁₋₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁₋₄, y -COOH

o R¹ y R² se toman junto con el carbono al que se unen formando un anillo seleccionado de un anillo cicloalquilo C₃₋₆ y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo;

25 R³ se selecciona de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

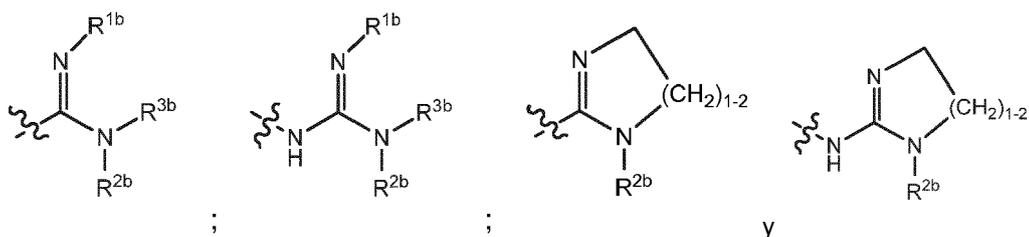
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquilenos C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

W es un enlace, O, NH o S;

30 X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo; en donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R⁵ se selecciona de



5 en donde R^{1b} , R^{2b} , y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, O o S como miembro de anillo, en donde cada (C_1-C_4) alquilo, (C_1-C_4) alcoxilo, (C_3-C_6) cicloalquilo, o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, O o S como miembro de anillo puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Y,

y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar opcionalmente un heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclilo sustituido opcionalmente por Y;

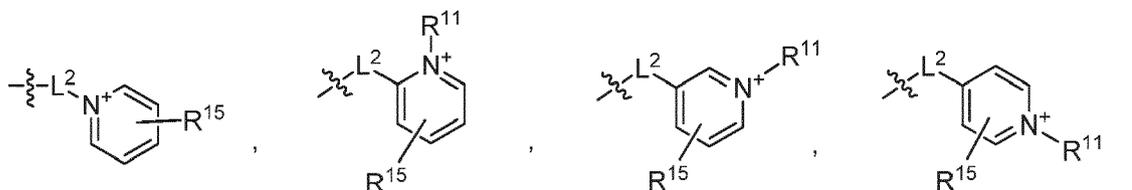
10 Y se selecciona de F, CN, $-NH_2$, Q, $-L^2-C(O)NR^{10}$, $-L^2-Q$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-L^2-Q$, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

L^2 es independientemente en cada aparición un enlace o un alquileo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, sustituido opcionalmente con NH_2 , OH o F;

15 Het es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el anillo heterocíclico contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo y se sustituye con oxo y se sustituye además opcionalmente con Y;

R^{10} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OH, NH_2 o Q;

20 Q se selecciona de $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$, $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$, $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2R^{13}$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$, $-L^2-S-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=O)-O-R^{13}$,



25 cada Cy es independientemente un cicloalquilo de 3-6 miembros o heterociclilo de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembro de anillo y condensado opcionalmente con un anillo heteroarilo o arilo de 5-6 miembros, en donde cada Cy se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

Ar es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

30 R^{11} es independientemente en cada aparición alquilo C_{1-4} ;

y dos R^{10} , o dos R^{11} , o dos R^{12} en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo u oxo;

35 R^{13} es independientemente en cada aparición H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂; opcionalmente, cuando R^{13} es alquilo C_{1-4} puede sustituirse con $-OR^{14}$, $-NHR^{14}$, hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

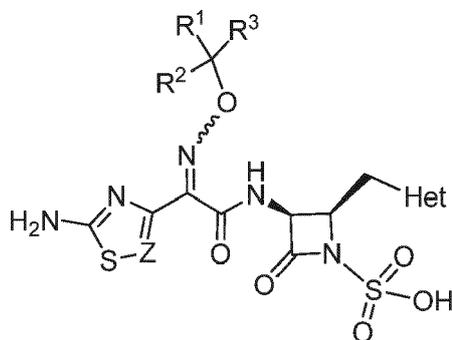
R^{14} es independientemente en cada aparición alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂; en donde dos R^{13} o dos R^{14} en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, amino u oxo;

R^{15} es H, halo, alquilo C_{1-4} , CN, o $-O$ (alquilo C_{1-4}); o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Se entiende que cada uno de los compuestos en la tabla B, incluyendo compuestos de los ejemplos 1-156, es una

realización de la invención y pretende encontrarse dentro del alcance según la realización 1.

2. Un compuesto de fórmula (IA):



(IA),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que:

Z es CR⁴ o N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y -COOH

10 o R¹ y R² se toman junto con el carbono al que se unen formando un anillo seleccionado de un C₃-C₆ anillo cicloalquilo y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo;

R³ se selecciona de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

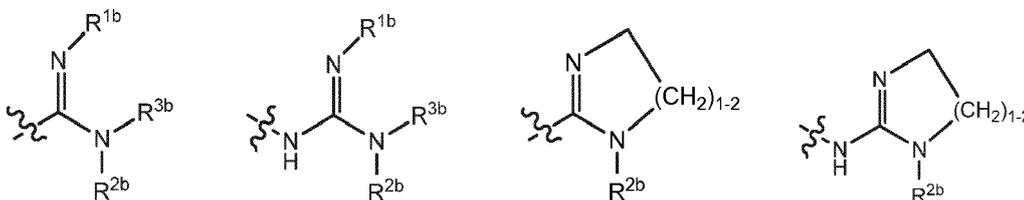
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquilenos C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

15 W es un enlace, O, NH o S;

X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo; en donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

R⁵ se selecciona de



20 ; ; y ;

en donde R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, en donde cada (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Y,

25 y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar opcionalmente un heterocíclico de 5 a 7 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterocíclico sustituido opcionalmente por Y;

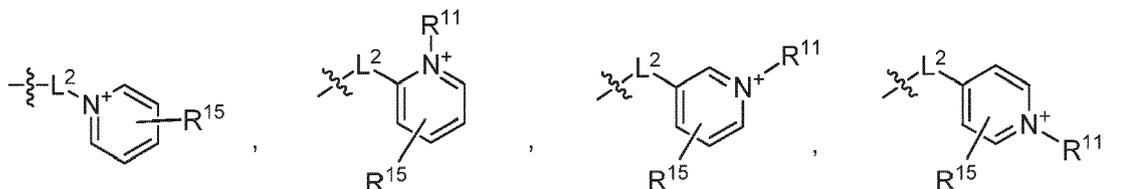
30 Y se selecciona de F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-N⁺(R¹¹)₃, -L²-NR¹⁰-C(O)R¹⁰, -L²-NR¹⁰-L²-N(R¹⁰)₂, -L²-O-C(O)OR¹⁰, -L²-O-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(O)-OR¹¹, -L²-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -CON(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-N(R¹⁰)₂, -L²-NR¹⁰-C(=NR¹⁰)-R¹⁰, -L²-C(O)N(R¹⁰)₂, -L²-O-SO₃R¹⁰;

L² es independientemente en cada aparición un enlace o un alqueno C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

Het es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el anillo heterocíclico contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo y se sustituye con oxo y se sustituye además opcionalmente con Y;

5 R¹⁰ y R¹² son independientemente H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido por Q;

Q se selecciona de -L²-N(R¹³)₂, -L²-N⁺(R¹⁴)₃, -L²-NH-C(=NH)-NH₂, -L²-C(=NH)-NH₂,



R¹¹ es independientemente en cada aparición alquilo C₁₋₄;

10 y dos R¹⁰, o dos R¹¹, o dos R¹² en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, hidroxilo u oxo;

R¹³ es independientemente en cada aparición H o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o-N(alquilo C₁₋₄)₂;

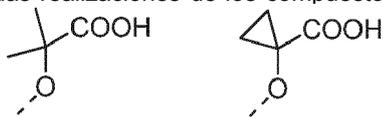
R¹⁴ es independientemente en cada aparición alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) o-N(alquilo C₁₋₄)₂;

15 en donde dos R¹³ o dos R¹⁴ en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, hidroxilo, amino u oxo;

R¹⁵ es H, halo, alquilo C₁₋₄, CN, o -O(alquilo C₁₋₄);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones de los compuestos de fórmula (I) o (IA), el grupo representado por -O-CR¹R²R³ se



20 selecciona de y .

3. El compuesto según la realización 1 o realización 2, en el que R¹ y R² son cada uno metilo y R³ es -COOH.

4. El compuesto según la realización 1 o realización 2, en el que R¹ y R² junto con el carbono al que se unen ambos forman un anillo ciclopropano y R³ es -COOH.

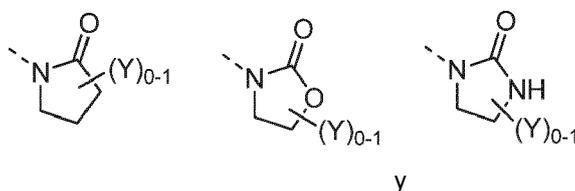
5. El compuesto según la realización 1 o realización 2, en el que R¹ y R² son ambos H y R³ es -COOH.

25 6. El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, en el que Z es CH.

7. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-6, en el que Z es N.

8. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-7, en el que Het es un anillo saturado sustituido con oxo y se sustituye además opcionalmente con Y.

30 9. El compuesto según la realización 8, en el que Het se selecciona de pirrolidin-2-ona, oxazolidin-2-ona e imidazolidin-2-ona, y se sustituye opcionalmente con Y. En realizaciones particulares de estos compuestos, Het se selecciona de:



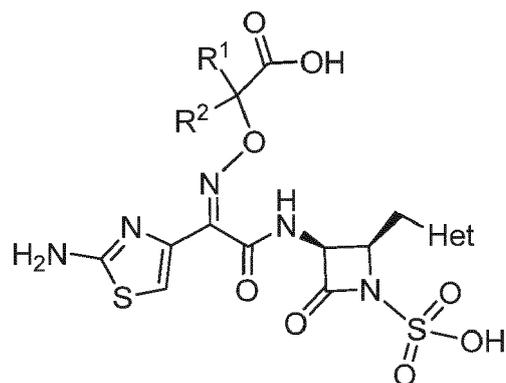
donde el enlace discontinuo indica el punto de unión de Het al resto de fórmula (I) o (IA), y (Y)₀₋₁ representa un

sustituyente opcional Y que puede unirse en cualquier posición disponible en el anillo.

10. El compuesto según la realización 8, en el que Het es oxazolidin-2-ona y se sustituye opcionalmente con $-L^2-N(R^{10})_2$ o $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$.

5 11. El compuesto según la realización 8, en el que Het es oxazolidin-2-ona que se sustituye en la posición 5 con $-L^2-N(R^{10})_2$ o $L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$ en la configuración R.

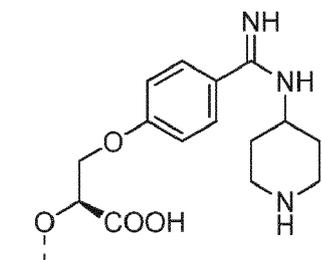
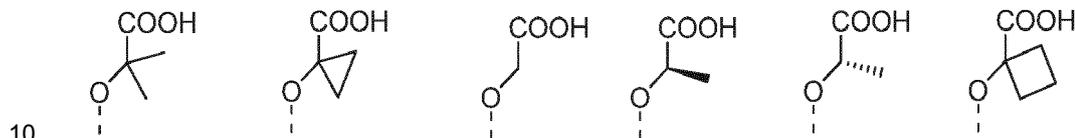
12. El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, que tiene la estructura de fórmula (II):



(II),

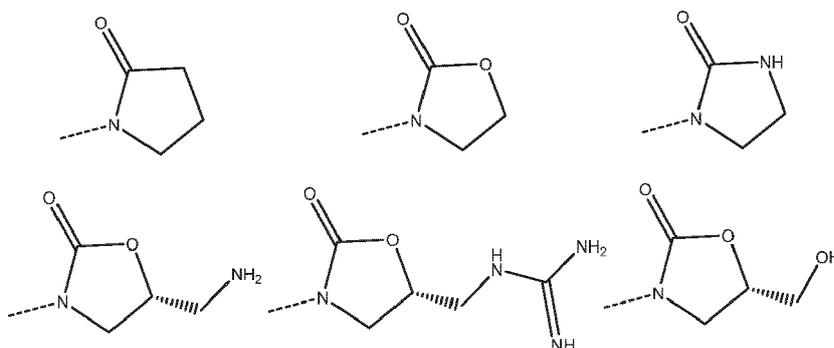
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

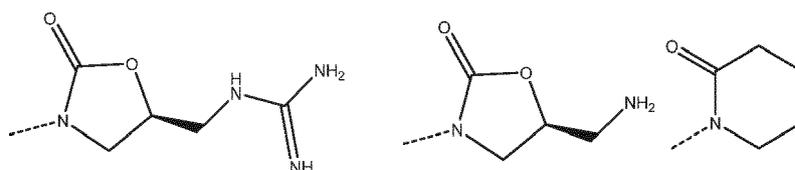
13. El compuesto según la realización 1 o realización 2, en el que $---O-CR^1R^2R^3$ se selecciona de



y

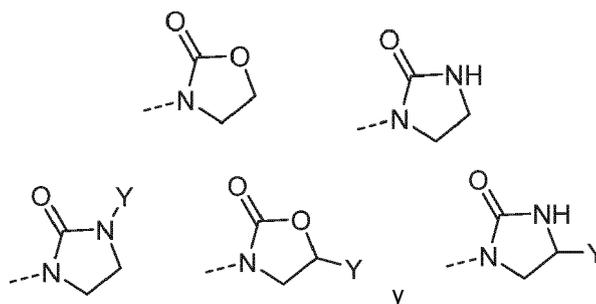
14. El compuesto según la realización 1 o realización 13, en el que Het se selecciona de





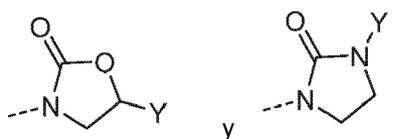
15. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-10, en el que L^2 es $-(CH_2)_{1-3}$.

16. El compuesto según la realización 12 en el que Het se selecciona de:



5

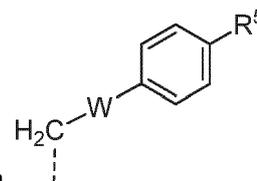
17. El compuesto según la realización 18, en el que Het se selecciona de



18. El compuesto según la realización 16 o 17, en el que Y se selecciona de Q, $-L^2-OR^{10}$, $-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-N(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, y $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$.

10

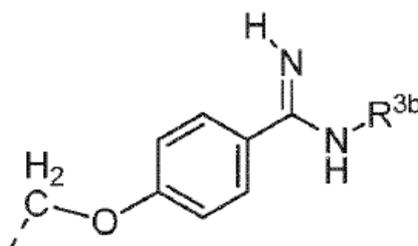
Alternativamente, el compuesto según la realización 16 ó 17 en el que Y es de fórmula $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, por ejemplo Y puede ser un grupo tal como $-CH_2-NR^{10}-(CH_2)_{2-3}-N(R^{10})_2$; en realizaciones particulares de estos compuestos, R^{10} es H.



19. El compuesto según cualquiera de las realizaciones 6-17, en el que R^3 es de fórmula

15

20. El compuesto según la realización 19, en el que R^3 es



cuando R^{3b} se selecciona de H, azetidina, pirrolidina y piperidina.

21. El compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores, que es una sal farmacéuticamente aceptable.

20

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

23. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-20, o una composición farmacéutica según la realización 22 para su uso en un método para tratar una infección bacteriana Gram-negativa.

24. El compuesto o la composición para su uso según la realización 23, en el que la infección bacteriana está provocada por una especie de bacterias de *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Meningitidis*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Neisseria* o *Stenotrophomonas*.

25. El compuesto o la composición para su uso según la realización 23, en el que la infección bacteriana es neumonía nosocomial, una infección intraabdominal o una infección de las vías urinarias provocada por una especie de Enterobacteriaceae.

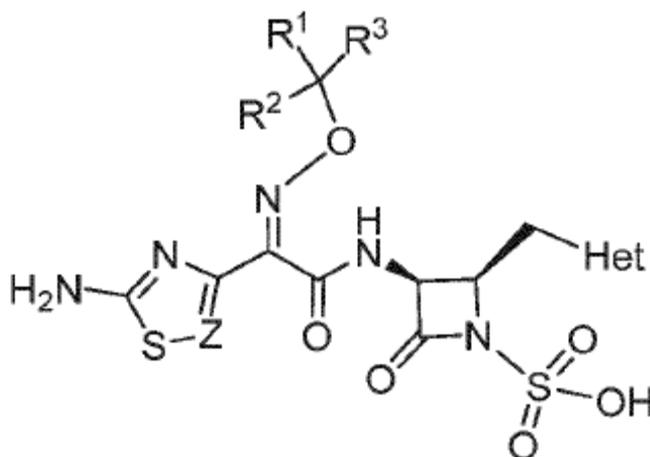
26. Un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-20 para su uso como medicamento.

27. El compuesto para su uso según la realización 26, en el que el medicamento es un agente antibacteriano.

28. El compuesto para su uso según la realización 26, en el que el agente antibacteriano es para tratamiento de una infección bacteriana Gram-negativa provocada por una especie de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Neisseria* o *Stenotrophomonas*.

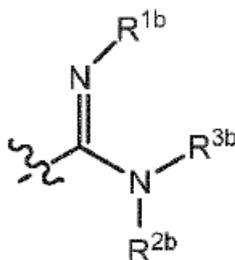
29. Una combinación farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las realizaciones 1-20 y un segundo agente terapéutico.

En compuestos de fórmula (I) y diversas realizaciones descritas anteriormente, la oxima es preferiblemente de la configuración mostrada en este caso:

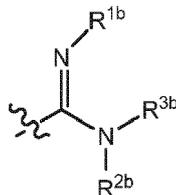


En algunos casos según cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, a menos que se especifique lo contrario, uno pero no ambos de R² y R³ representan -COOH.

Cuando R³ en cualquiera de las realizaciones anteriores es de fórmula -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵, X puede ser fenilo. En algunas de estas realizaciones, L¹ es CH₂. En algunas de estas realizaciones, W es O. En algunas de estas realizaciones, R⁵ es un grupo de fórmula



en la que R^{1b}, R^{2b} y R^{3b} son tal como se describen para la realización 1 anterior. En determinadas de estas



realizaciones, R⁵ es de fórmula $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$, en la que R^{1b} y R^{2b} representan cada uno H, y R^{3b} puede ser H, o un grupo heterocíclico tal como 4-piperidinilo. De manera adecuada, en estas realizaciones R¹ es H y R² es H o COOH.

5 En un aspecto adicional, la invención proporciona:

- Una combinación farmacéutica que comprende (a) un primer agente terapéutico que es un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) o cualquier subfórmula del mismo descrita en el presente documento, y (b) un segundo agente terapéutico tal como se describió anteriormente.

10 • Un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método tal como se definió anteriormente que comprende la coadministración, por ejemplo de manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de fórmula (I) o cualquier subfórmula del mismo que se describe en el presente documento, y un segundo agente terapéutico tal como se describió anteriormente.

15 Los términos “coadministración” o “administración combinada” o similares tal como se utilizan en el presente documento pretenden abarcar administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes no se administran necesariamente por la misma vía de administración o al mismo tiempo. Combinaciones fijas también están dentro del alcance de la presente invención. La administración de una combinación farmacéutica de la invención da como resultado un efecto beneficioso, por ejemplo, un efecto terapéutico sinérgico, en comparación con una monoterapia aplicando sólo uno de sus principios farmacéuticamente activos.

20 Cada componente de una combinación según esta invención puede administrarse por separado, a la vez o en cualquier combinación de los mismos.

25 El compuesto de la invención y cualquier agente adicional pueden formularse en formas de dosificación diferenciadas. Alternativamente, para reducir el número de formas de dosificación administradas a un paciente, el compuesto de la invención y cualquier agente adicional pueden formularse juntos en cualquier combinación. Por ejemplo, el compuesto del inhibidor de la invención puede formularse en una forma de dosificación y el agente adicional puede formularse junto en otra forma de dosificación. Puede administrarse cualquier forma de dosificación diferenciada al mismo tiempo o tiempos diferentes.

30 Alternativamente, una composición de esta invención comprende un agente adicional tal como se describe en el presente documento. Cada componente puede estar presente en composiciones individuales, composiciones de combinación o en una composición individual.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse mediante las rutas de síntesis generales a continuación, cuyos ejemplos específicos se describen en más detalle en los ejemplos.

Los compuestos de la presente invención y los compuestos intermedios también pueden convertirse entre sí según métodos generalmente conocidos por los expertos en la técnica.

35 Dentro del alcance de este texto, sólo un grupo fácilmente eliminable que no es un constituyente del producto final deseado particular de los compuestos de la presente invención se designa “grupo protector”, a menos que el contexto indique lo contrario. Se describe la protección de grupos funcionales por tales grupos protectores, los propios grupos protectores y sus reacciones de escisión, por ejemplo, en trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, “Protective Groups in Organic Chemistry”, Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, tercera edición, Wiley, Nueva York 1999, en “The Peptides”; volumen 3 (editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en “Methoden der organischen Chemie” (Métodos de química orgánica), Houben Weyl, 4^a edición, volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, “Aminosäuren, Peptide, Proteine” (aminoácidos, péptidos, proteínas), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982, y en Jochen Lehmann, “Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate” (Química de hidratos de carbono: monosacáridos y derivados), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que pueden eliminarse fácilmente (es decir, sin la aparición de reacciones secundarias no deseadas), por ejemplo, mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente en condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante escisión enzimática).

Las sales de los compuestos de la presente invención que tienen al menos un grupo formador de sal pueden prepararse de una manera conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, las sales de los compuestos de la presente invención que tienen grupos ácidos pueden formarse, por ejemplo, tratando los compuestos con compuestos metálicos, tales como sales de metales alcalinos de ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo, la sal de sodio del ácido 2-etilhexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como los correspondientes hidróxidos, carbonatos o hidrogenocarbonatos, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o potasio, con los correspondientes compuestos de calcio o con amoníaco o una amina orgánica adecuada, cantidades estequiométricas o sólo un pequeño exceso del agente formador de sal que preferiblemente se está usando. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la presente invención se obtienen de manera habitual, por ejemplo, tratando los compuestos con un ácido o un reactivo de intercambio aniónico adecuado. Sales internas de compuestos de la presente invención que contienen grupos formadores de sales básicas y ácidas, por ejemplo, puede formarse un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, por ejemplo, mediante la neutralización de sales, tales como sales de adición de ácido, al punto isoeléctrico, por ejemplo, con bases débiles, o mediante tratamiento con intercambiadores de iones.

Las sales pueden convertirse en los compuestos libres según los métodos conocidos por los expertos en la técnica. Las sales de metal y amonio pueden convertirse, por ejemplo, mediante tratamiento con ácidos adecuados, y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante tratamiento con un agente básico adecuado.

Las mezclas de isómeros obtenibles según la invención pueden separarse generalmente de una manera conocida por los expertos en la técnica en isómeros individuales; los diastereoisómeros pueden separarse, por ejemplo, mediante el reparto entre mezclas de disolventes polifásicos, recristalización y/o separación cromatográfica, por ejemplo, sobre gel de sílice o por ejemplo, mediante cromatografía líquida de presión media sobre una columna de fase inversa y los racematos pueden separarse, por ejemplo, mediante la formación de sales con reactivos formadores de sal ópticamente puros y la separación de la mezcla de diastereoisómeros que puede obtenerse de este modo, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, o mediante cromatografía sobre materiales de columna ópticamente activos.

Los productos intermedios y finales pueden elaborarse y/o purificarse según métodos convencionales, por ejemplo usando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re)cristalización, y similares.

Lo siguiente se aplica en general a todos los procedimientos mencionados en el presente documento antes y a continuación en el presente documento.

Todas las etapas del procedimiento para elaborar compuestos de la invención pueden llevarse a cabo en condiciones de reacción que son conocidas por los expertos en la técnica, incluyendo las mencionadas específicamente, en ausencia o, habitualmente, en presencia de disolventes o diluyentes, incluyendo, por ejemplo, disolventes o diluyentes que son inertes a los reactivos usados y los disuelven, en ausencia o presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralizantes, por ejemplo intercambiadores de iones, como los intercambiadores de cationes, por ejemplo, en la forma H^+ , dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura desde aproximadamente $-100^{\circ}C$ hasta aproximadamente $190^{\circ}C$, incluyendo, por ejemplo, desde aproximadamente $-80^{\circ}C$ hasta aproximadamente $150^{\circ}C$, por ejemplo, desde -80 hasta $-60^{\circ}C$, a temperatura ambiente, a desde -20 hasta $40^{\circ}C$ o a temperatura de reflujo, a presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión, y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o nitrógeno.

En todas las etapas de las reacciones, las mezclas de isómeros que se forman pueden separarse en isómeros individuales, por ejemplo, diastereoisómeros o enantiómeros, o en cualquier mezcla deseada de isómeros, por ejemplo racematos o mezclas de diastereoisómeros.

Los disolventes a partir de los cuales pueden seleccionarse aquellos disolventes que son adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados específicamente o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alquilo inferior-alcanoatos inferiores, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo, dietil éter o éteres cíclicos, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1 o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno o cloroformo, amidas ácidas, tales como dimetilformamida o dimetilacetamida, bases, tales como bases nitrogenadas heterocíclicas, por ejemplo, piridina o *N*-metilpirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, como anhídridos de ácido alcanoico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o isopentano, metilciclohexano o mezclas de esos disolventes, por ejemplo soluciones acuosas, a menos que se indique lo contrario en la descripción de los procedimientos. Tales mezclas de disolventes también pueden usarse en el tratamiento, por ejemplo, mediante cromatografía o partición.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de hidratos, o sus cristales pueden, por ejemplo, incluir el disolvente usado para cristalización. Pueden estar presentes diferentes formas cristalinas.

Todos los materiales de partida, bloques de construcción, reactivos, ácidos, bases, agentes deshidratantes, disolventes y catalizadores utilizados para sintetizar los compuestos de la presente invención están disponibles comercialmente o pueden producirse mediante métodos de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica.

5 El término "isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones de estereoisómeros que pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad en su compañero de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles en su compañero de imagen especular. Por tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. Los "enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se usa para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado. Los "diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares entre sí. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica de cada carbono quiral puede especificarse mediante o bien *R* o bien *S*. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden designarse (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la que giran la luz polarizada plana en la longitud de onda de la línea D de sodio. Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros o ejes asimétricos y, por tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisómeras que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) - o (*S*)-.
10
15
20

Dependiendo de la elección de los materiales de partida y los procedimientos, los compuestos pueden estar presentes en forma de uno de los posibles isómeros o como mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros ópticos puros, o como mezclas de isómeros, tales como racematos y mezclas de diastereoisómeros, dependiendo del número de átomos de carbono asimétricos. La presente invención pretende incluir todos los estereoisómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, mezclas diastereoméricas y formas ópticamente puras. Los isómeros activos ópticamente (*R*) y (*S*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.
25
30

Cualquier mezcla resultante de isómeros puede separarse basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros geométricos u ópticos puros o sustancialmente puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

35 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermedios puede resolverse en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante separación de sus sales diastereoméricas, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, por tanto, puede emplearse un resto básico para resolver los compuestos de la presente invención en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil-tartárico, ácido diacetil-tartárico, ácido di-*O,O'*-*p*-toluolil-tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido de alcanfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden resolverse mediante cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) usando un adsorbente quiral.
40

Además, los compuestos de la presente invención, incluyendo sus sales, también pueden obtenerse en forma de sus hidratos, o incluir otros disolventes usados para su cristalización. Los compuestos de la presente invención pueden, inherentemente o por diseño, formar solvatos con disolventes farmacéuticamente aceptables (incluyendo agua); por tanto, se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (incluidas sus sales farmacéuticamente aceptables) con una o más moléculas de disolvente. Dichas moléculas de disolvente son aquellas usadas comúnmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el receptor, por ejemplo, agua, etanol y similares. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula de disolvente es agua.
45
50

Los compuestos de la presente invención, incluyendo sales, hidratos y solvatos de los mismos, pueden, de manera inherente o por diseño, formar polimorfos.

55 Tal como se usan en el presente documento, los términos "sal" o "sales" se refieren a una sal de adición de ácido o adición de base de un compuesto de la presente invención. Las "sales" incluyen en particular "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, que normalmente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención pueden formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.
60

- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, alcanforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y sales de trifluoroacetato.
- Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares.
- Los ácidos orgánicos de los que pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas.
- Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En determinadas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc y cobre; las sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.
- Las bases orgánicas a partir de las cuales pueden derivarse las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares. Determinadas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.
- Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir de un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden prepararse haciendo reaccionar formas ácidas libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tal como hidróxido, carbonato, bicarbonato de Na, Ca, Mg o K o similar), o haciendo reaccionar formas de bases libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo normalmente en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo es deseable, cuando sea posible. Pueden encontrarse sales adecuadas adicionales, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20ª ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).
- Cualquier fórmula dada en el presente documento también pretende representar formas no marcadas así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos de la presente invención. Los compuestos marcados isotópicamente tienen estructuras representadas por las fórmulas dadas en el presente documento, excepto que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico seleccionado. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I respectivamente. La invención incluye diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, aquellos en los cuales isótopos radiactivos, tales como ^3H y ^{14}C , o aquellos en los cuales isótopos no radiactivos, tales como ^2H y ^{13}C están presentes. Tales compuestos marcados isotópicamente son útiles en estudios metabólicos (con ^{14}C), estudios de reacción cinética (con, por ejemplo, ^2H o ^3H), técnicas de detección o diagnóstico por imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), incluyendo ensayos de distribución de tejidos de sustrato o fármacos, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. En particular, un compuesto marcado con ^{18}F de la presente invención puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en los ejemplos y preparaciones adjuntas que usan un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente empleado.
- Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto se considera un sustituyente de un compuesto de la presente invención. La concentración de un isótopo más pesado de este tipo, específicamente deuterio, puede definirse por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención se denota deuterio, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (el 52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (el 60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (el 67,5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (el 75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (el 82,5% de

incorporación de deuterio), al menos 6000 (el 90% de incorporación de deuterio), al menos 6333,3 (el 95% de incorporación de deuterio), al menos 6466,7 (el 97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (el 99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633,3 (el 99,5% de incorporación de deuterio).

5 Los solvatos farmacéuticamente aceptables según la invención incluyen aquellos en los que el disolvente de cristalización puede sustituirse isotópicamente, por ejemplo D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

10 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos que pueden actuar como donadores y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocristales adecuados. Estos cocristales pueden prepararse a partir de compuestos de la presente invención mediante procedimientos de formación de cocristales conocidos. Tales procedimientos incluyen molienda, calentamiento, cosublimación, cofusión, o contacto en disolución de compuestos de la presente invención con el formador de cocristales en condiciones de cristalización y aislamiento de los cocristales formados de ese modo. Los formadores de cocristales adecuados incluyen los descritos en el documento WO 2004/078163. Por tanto, la invención proporciona además cocristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

15 Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga de otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje a modo de ejemplo (por ejemplo "tal como") proporcionado en el presente documento se pretende meramente que ilumine mejor la invención y no supone una limitación del alcance de la invención de otro modo reivindicada.

20 La presente invención proporciona compuestos novedosos, formulaciones farmacéuticas que incluyen los compuestos, y métodos de tratar infecciones bacterianas Gram-negativas. Particularmente, los compuestos son adecuados para su uso para tratar infecciones provocadas por bacterias *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Meningitidis*, *Morganella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Campylobacter*, *Neisseria* o *Stenotrophomonas*, incluyendo especies nombradas en el presente documento.

25 La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ²H, puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Por ejemplo, la sustitución de deuterio en enlaces de hidrocarburos no intercambiables (por ejemplo, C-H) puede retardar la epimerización y/u oxidación metabólica *in vivo*.

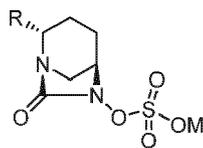
30 Lo compuestos marcados isotópicamente de la invención, es decir compuestos de fórmula (I), pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas para expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las secciones de ejemplos y preparaciones acompañantes usando un reactivo apropiado marcado isotópicamente en lugar del reactivo no marcado previamente.

35 En todavía otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratar un sujeto con una infección bacteriana Gram-negativa, comprendiendo el método la etapa de administrar al sujeto que lo necesita una cantidad antibacterialmente eficaz de un compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), o sal del mismo, con un portador farmacéuticamente aceptable.

40 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de pacientes que padecen de o son susceptibles a neumonía, septicemia, fibrosis quística, herida, pie diabético complicado o infecciones complicadas de las vías urinarias y enfermedades de transmisión sexual provocadas por patógenos Gram-negativos. Los compuestos de la invención también son útiles en los estados provocados por una especie de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Campylobacter*, *Neisseria* o *Stenotrophomonas*. En particular, una infección bacteriana provocada por una especie de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Morganella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Pseudomonas* o *Acinetobacter* es tratable por métodos en el presente documento. Las especies bacterianas particulares para tal tratamiento incluyen *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Enterobacter faecium*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella species*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter*
45 *baumanii*, así como *Bacteroides bivius*, *Bacteroides fragilis*, *Burkholderia cepacia*, *Campylobacter jejuni*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Stenotrophomonas maltophilia*.

50 Un compuesto de la presente invención también puede usarse en combinación con otros agentes, por ejemplo, un agente antibiótico adicional que es o no de fórmula (I), para el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, o un compuesto que potencia la actividad antibacteriana de los compuestos de la invención, incluyendo potenciadores tales como inhibidores de beta-lactamasa (BLI). Los BLI adecuados para su uso en combinación con los compuestos de la invención, incluyendo compuestos de fórmula (I) y subgéneros de los mismos, incluyen avibactam, ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam y otros compuestos de fórmula

55



en la que M es H o un catión farmacéuticamente aceptable, y R representa CN, -C(O)NR², o un grupo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido. Las amidas adecuadas incluyen aquellas en las que R¹ es H o alquilo C₁₋₄, y R² es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico C₅₋₆ opcionalmente sustituido, o -NH-C(O)-R³, en donde R³ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido, alquilamino C₁₋₄ opcionalmente sustituido, un grupo heterocíclico C₅₋₆ opcionalmente sustituido. Cada grupo heteroarilo o heterocíclico en estos compuestos contiene 1-2 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo, y cada grupo opcionalmente sustituido puede sustituirse por 1-2 grupos seleccionados de CN, halo, -OH, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, amino, alquilamino C₁₋₄, di(alquilo C₁₋₄)amino, -COO(alquilo C₁₋₄), y grupos heterocíclicos de 5-6 miembros. Se describen compuestos adecuados de esta fórmula en los documentos WO2008/039420, WO2009/091856, WO2013/122888, WO2010/126820, WO2009/091856, WO2013/038330, US2013/0225554, WO2013/149121, WO2013/149136, WO2014/141132 y WO2014/033560.

Por el término “combinación”, quiere decirse o bien una combinación fija en una forma unitaria de dosificación o un kit o instrucciones para la administración combinada en la que un compuesto de la presente invención y un compañero de combinación pueden administrarse independientemente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permiten especialmente que los compañeros de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo, sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos de la presente invención en una combinación farmacéutica con un segundo agente terapéutico. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente antibacteriano. Ejemplos no limitativos de agente antibacterianos para su uso en combinaciones farmacéuticas de la invención pueden seleccionarse de los siguientes grupos:

(1) macrólidos o cetólidos tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina y telitromicina;

(2) beta-lactamas, incluyendo penicilina, tal como penicilina G, penicilina V, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, cefalosporina tal como cepalotina, cefapirina, cefradina, cefaloridina, cefazolina, cefamandol, cefuroxima, cefalexina, cefprozil, cefaclor, loracarbef, cefoxitina, cefinetazol, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidima, cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefdinir, cefpiroma, cefepima y carbapenems tales como doripenem, imipenem, meropenem y PZ-601;

(3) glicopéptidos tales como vancomicina y teicoplanina;

(4) quinolonas, tales como ácido asnalidíxico, ácido oxolínico, norfloxacina, pefloxacina, enoxacina, ofloxacina, levofloxacina, ciprofloxacina, temafloxacina, lomefolaxacina, fleroxacina, grepafloxacina, sparfloxacina, trovafloxacina, clinafloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, sitafloxacina, ganefloxacina, gemifloxacina y pazufloxacina;

(5) sulfonamidas antibacterianas y sulfanilamidas antibacterianas, incluyendo ácido paraaminobenzoico, sulfadiazina, sulfisoxazol, sulfametoxazol y sulfatidina;

(6) aminoglucósidos tales como estreptomina, neomicina, kanamicina, paromicina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, espectinomicina, sisomicina, dibekalina e isepamicina;

(7) tetraciclinas tales como tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, minociclina, oxitetraciclina, metaciclina, doxiciclina, tigeciclina;

(8) rifamicinas tales como rifampicina (también denominada rifampina), rifapentina, rifabutina, bezoxazinorifamicina y rifaximina;

(9) lincosamidas tales como lincomicina y clindamicina;

(10) estreptograminas tales como quinupristina y daflopristina;

(11) oxazolidinonas tales como linezolid o tedizolid;

(12) polimixina, colistina y colimicina;

(13) trimetoprim y bacitracina;

(14) inhibidores de la bomba de eflujo;

(15) inhibidores de la beta-lactamasa, incluyendo avibactam y análogos del mismo, y los descritos anteriormente.

El segundo agente antibacteriano puede administrarse en combinación con los compuestos de la presente invención en donde el segundo agente antibacteriano se administra antes, simultáneamente o después del compuesto o compuestos de la presente invención. Cuando se desea la administración simultánea de un compuesto de la invención con un segundo agente y la vía de administración es la misma, entonces un compuesto de la invención puede formularse con un segundo agente para dar la misma forma de dosificación. Un ejemplo de una forma de dosificación que contiene un compuesto de la invención y un segundo agente es una administración intravenosa. Un ejemplo alternativo es una administración intramuscular de una disolución que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden usarse o administrarse en combinación con uno o más agentes terapéuticos que actúan como inmunomoduladores, por ejemplo, un activador de una molécula coestimuladora, o un inhibidor de una molécula inhibidora del sistema inmunitario, o una vacuna. La proteína de muerte programada 1 (PD-1) es un miembro inhibidor de la familia CD28/CTLA4 extendida de reguladores de células T (Okazaki *et al.* (2002) *Curr Opin Immunol* 14: 391779-82; Bennett *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170:711-8). PD-1 se expresa en células B activadas, células T y monocitos. PD-1 es una proteína inhibidora del sistema inmunitario que regula de manera negativa señales de TCR (Ishida, Y. *et al.* (1992) *EMBO J.* 11:3887-3895; Blank, C. *et al.* (Epub 29 de diciembre de 2006) *Immunol. Immunother.* 56(5):739-745), y se regula por incremento en infecciones crónicas. La interacción entre PD-1 y PD-L1 puede actuar como punto de control inmunitario, que puede conducir a, por ejemplo, una disminución de linfocitos infiltrantes, una disminución de proliferación mediada por el receptor de células T, y/o evasión inmunitaria por células cancerosas o infectadas (Dong *et al.* (2003) *J. Mol. Med.* 81:281-7; Blank *et al.* (2005) *Cancer Immunol. Immunother.* 54:307-314; Konishi *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10:5094-100). La supresión inmunitaria puede revertirse inhibiendo la interacción local de PD-1 con PD-L1 o PD-L2; el efecto es aditivo cuando la interacción de PD-1 con PD-L2 también se bloquea (Iwai *et al.* (2002) *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 99:12293-7; Brown *et al.* (2003) *J. Immunol.* 170:1257-66). Puede lograrse inmunomodulación mediante unión o bien a la proteína inhibidora del sistema inmunitario (por ejemplo, PD-1) o bien a proteínas de unión que modulan la proteína inhibidora (por ejemplo, PD-L1, PD-L2).

En una realización, las terapias de combinación de la invención incluyen un inmunomodulador que es un inhibidor o antagonista de una molécula inhibidora de una molécula de punto de control inmunitario. En otra realización, el inmunomodulador se une a una proteína que inhibe de manera natural la molécula de punto de control inmunitario-inhibidora. Cuando se usan en combinación con compuestos antibacterianos, estos inmunomoduladores pueden potenciar la respuesta antimicrobiana, y por tanto potenciar la eficacia en relación con el tratamiento con el compuesto antibacteriano solo.

El término "puntos de control inmunitarios" se refiere a un grupo de moléculas sobre la superficie celular de células T CD4 y CD8. Estas moléculas pueden servir eficazmente como "frenos" para modular por disminución o inhibir una respuesta inmunitaria adaptativa. Las moléculas de punto de control inmunitario incluyen, pero no se limitan a, muerte programada 1 (PD-1), antígeno de linfocito T citotóxico 4 (CTLA-4), B7H1, B7H4, OX-40, CD137, CD40, y LAG3, que inhiben directamente células inmunitarias. Los agentes inmunoterapéuticos que pueden actuar como inhibidores de punto de control inmunitario útiles en los métodos de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y/o TGFR beta. Puede realizarse inhibición de una molécula inhibidora mediante inhibición a nivel de ADN, ARN o proteína. En algunas realizaciones, un ácido nucleico inhibidor (por ejemplo, un ARNbc, ARNip o ARNhc), puede usarse para inhibir la expresión de una molécula inhibidora. En otras realizaciones, el inhibidor de una señal inhibidora es un polipéptido, por ejemplo, un ligando soluble, o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la molécula inhibidora.

Por "en combinación con", no se pretende implicar que la terapia o los agentes terapéuticos deben administrarse al mismo tiempo y/o formularse para la administración juntos, aunque estos métodos de administración están dentro del alcance descrito en el presente documento. El inmunomodulador puede administrarse simultáneamente con, antes de, o posterior a, uno o más compuestos de la invención, y opcionalmente una o más terapias adicionales o agentes terapéuticos. Los agentes terapéuticos en la combinación pueden administrarse en cualquier orden. En general, cada agente se administrará a una dosis y/o en un calendario determinado para ese agente. Se apreciará además que los agentes terapéuticos utilizados en esta combinación pueden administrarse juntos en una única composición o administrarse por separado en diferentes composiciones. En general, se espera que cada uno de los agentes terapéuticos utilizados en combinación se utilice a niveles que no superen los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.

En determinadas realizaciones, los compuestos antibacterianos descritos en el presente documento se administran en combinación con uno o más inmunomoduladores que son inhibidores de PD-1, PD-L1 y/o PD-L2. Cada uno de dichos inhibidores puede ser un anticuerpo, un fragmento de unión a antígeno del mismo, una inmunoadhesina, una proteína de fusión o un oligopéptido. Ejemplos de tales inmunomoduladores son conocidos en la técnica.

- En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 escogido de MDX-1106, Merck 3475 o CT-011.
- 5 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es una inmunoadhesina (por ejemplo, una inmunoadhesina que comprende una porción extracelular o de unión a PD-1 de PD-L1 o PD-L2 fusionada con una región constante (por ejemplo, una región Fc de una secuencia de inmunoglobulina).
- En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-1 tal como AMP-224.
- En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un inhibidor de PD-L1 tal como anticuerpo anti-PD-L1.
- 10 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un antagonista de unión a anti-PD-L1 escogido de YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105. MDX-1105, también conocido como BMS-936559, es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento en WO2007/005874. El anticuerpo YW243.55.S70 es un anticuerpo anti-PD-L1 descrito en el documento WO 2010/077634.
- 15 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es nivolumab (número de registro CAS: 946414-94-4). Los nombres alternativos para nivolumab incluyen MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538 o BMS-936558. El nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano que bloquea específicamente PD-1. El nivolumab (clon 5C4) y otros anticuerpos monoclonales humanos que se unen específicamente a PD-1 se dan a conocer en los documentos US 8.008.449, EP2161336 y WO2006/121168.
- 20 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1, pembrolizumab. El pembrolizumab (también denominado lambrolizumab, MK-3475, MK03475, SCH-900475 o KEYTRUDA®; Merck) es un anticuerpo monoclonal IgG4 humanizado que se une a PD-1. El pembrolizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 humanizados se dan a conocer en Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, documentos US 8.354.509, WO2009/114335 y WO2013/079174.
- En algunas realizaciones, el inmunomodulador es pidilizumab (CT-011; Cure Tech), un anticuerpo monoclonal IgG1k humanizado que se une a PD1. El pidilizumab y otros anticuerpos anti-PD-1 humanizados monoclonales se dan a conocer en el documento WO2009/101611.
- 25 Otros anticuerpos anti-PD1 útiles como inmunomoduladores para su uso en los métodos dados a conocer en el presente documento incluyen AMP 514 (Amplimmune), y anticuerpos anti-PD1 dados a conocer en los documentos US 8.609.089, US 2010028330 y/o US 20120114649. En algunas realizaciones, el anticuerpo anti-PD-L1 es MSB0010718C. MSB0010718C (también denominado A09-246-2; Merck Serono) es un anticuerpo monoclonal que se une a PD-L1.
- 30 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es MDPL3280A (Genentech / Roche), un anticuerpo monoclonal IgG1 optimizado por Fc humano que se une a PD-L1. MDPL3280A y otros anticuerpos monoclonales humanos para PD-L1 se dan a conocer en la patente estadounidense n.º 7.943.743 y la publicación estadounidense n.º 20120039906. Otros agentes de unión a anti-PD-L1 útiles como inmunomoduladores para los métodos de la invención incluyen YW243.55.S70 (véase el documento WO2010/077634), MDX-1105 (también denominado BMS-936559), y agentes de unión a anti-PD-L1 dados a conocer en el documento WO2007/005874.
- 35 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es AMP-224 (B7-DCIg; Amplimmune; por ejemplo, dado a conocer en los documentos WO2010/027827 y WO2011/066342), es un receptor soluble de fusión de Fc de PD-L2 que bloquea la interacción entre PD1 y B7-H1.
- 40 En algunas realizaciones, el inmunomodulador es un anticuerpo anti-LAG-3 tal como BMS-986016. BMS-986016 (también denominado BMS986016) es un anticuerpo monoclonal que se une a LAG-3. BMS-986016 y otros anticuerpos anti-LAG-3 humanizados se dan a conocer en los documentos US 2011/0150892, WO2010/019570 y WO2014/008218.
- En determinadas realizaciones, las terapias de combinación dadas a conocer en el presente documento incluyen un modificador de una molécula coestimuladora o una molécula inhibidora, por ejemplo, un receptor o ligando coinhibidor.
- 45 En una realización, el modificador coestimulador, por ejemplo, agonista, de una molécula coestimuladora se escoge de un agonista (por ejemplo, un anticuerpo agonista o fragmento de unión a antígeno del mismo, o fusión soluble) de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 o ligando CD83.
- 50 En otra realización, las terapias de combinación dadas a conocer en el presente documento incluyen un inmunomodulador que es una molécula coestimuladora, por ejemplo, un agonista asociado con una señal positiva que incluye un dominio coestimulador de CD28, CD27, ICOS y/o GITR.
- Los agonistas de GITR a modo de ejemplo incluyen, por ejemplo, proteínas de fusión GITR y anticuerpos anti-GITR (por ejemplo, anticuerpos anti-GITR bivalentes), tales como, una proteína de fusión GITR descrita en la patente

estadounidense n.º 6.111.090, la patente europea n.º 090505B1, la patente estadounidense n.º 8.586.023, publicaciones PCT n.ºs WO 2010/003118 y 2011/090754, o un anticuerpo anti-GITR descrito, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 7.025.962, la patente europea n.º 1947183B1, la patente estadounidense n.º 7.812.135, la patente estadounidense n.º 8.388.967, la patente estadounidense n.º 8.591.886, la patente europea n.º EP 1866339, la publicación PCT n.º WO 2011/028683, la publicación PCT n.º WO 2013/039954, la publicación PCT n.º WO2005/007190, la publicación PCT n.º WO 2007/133822, la publicación PCT n.º WO2005/055808, la publicación PCT n.º WO 99/40196, la publicación PCT n.º WO 2001/03720, la publicación PCT n.º WO99/20758, la publicación PCT n.º WO2006/083289, la publicación PCT n.º WO 2005/115451, la patente estadounidense n.º 7.618.632 y la publicación PCT n.º WO 2011/051726.

En una realización, el inmunomodulador usado es un ligando soluble (por ejemplo, un CTLA-4-Ig), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que se une a PD-L1, PD-L2 o CTLA4. Por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 puede administrarse en combinación con un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, por ejemplo. Los anticuerpos anti-CTLA4 a modo de ejemplo incluyen tremelimumab (anticuerpo monoclonal IgG2 disponible de Pfizer, previamente conocido como ticilimumab, CP-675.206); e ipilimumab (anticuerpo CTLA-4, también conocido como MDX-010, n.º de CAS 477202-00-9).

En una realización, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra tras el tratamiento con un compuesto de la invención tal como se describe en el presente documento.

En otra realización, una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 o un fragmento de unión a antígeno del mismo. En otra realización, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-TIM-3 o fragmento de unión a antígeno del mismo. En aún otras realizaciones, la molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 se administra en combinación con un anticuerpo anti-LAG-3 y un anticuerpo anti-TIM-3, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos. La combinación de anticuerpos enumerada en el presente documento puede administrarse por separado, por ejemplo, como anticuerpos diferenciados, o unirse, por ejemplo, como molécula de anticuerpo biespecífico o trispecífico. En una realización, se administra un anticuerpo biespecífico que incluye una molécula de anticuerpo anti-PD-1 o PD-L1 y un anticuerpo anti-TIM-3 o anti-LAG-3, o fragmento de unión a antígeno del mismo. En determinadas realizaciones, la combinación de anticuerpos enumerada en el presente documento se usa para tratar un cáncer, por ejemplo, un cáncer tal como se describe en el presente documento (por ejemplo, un tumor sólido). La eficacia de las combinaciones mencionadas anteriormente puede someterse a prueba en modelos animales conocidos en la técnica. Por ejemplo, los modelos animales para someter a prueba el efecto sinérgico de anti-PD-1 y anti-LAG-3 se describen, por ejemplo, en Woo *et al.* (2012) *Cancer Res.* 72(4):917-27).

Los inmunomoduladores a modo de ejemplo que pueden usarse en las terapias de combinación incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, afutuzumab (disponible de Roche®); pegfilgrastim (Neulasta®); lenalidomida (CC-5013, Revlimid®); talidomida (Thalomid®), actimid (CC4047); y citocinas, por ejemplo, IL-21 o IRX-2 (mezcla de citocinas humanas incluyendo interleucina 1, interleucina 2, e interferón γ , CAS 951209-71-5, disponible de IRX Therapeutics).

Las dosis a modo de ejemplo de tales inmunomoduladores que pueden usarse en combinación con los compuestos antibacterianos de la invención incluyen una dosis de molécula de anticuerpo anti-PD-1 de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, por ejemplo, 3 mg/kg, y una dosis de un anticuerpo anti-CTLA-4, por ejemplo, ipilimumab, de aproximadamente 3 mg/kg.

Los ejemplos de realizaciones de compuestos antibacterianos de la invención para su uso en combinación con un inmunomodulador en métodos incluyen realizaciones en las que estos métodos son:

i. Un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el presente documento, y un inmunomodulador.

ii. El método según la realización i, en el que el inmunomodulador es un activador de una molécula coestimuladora o un inhibidor de una molécula de punto de control inmunitario.

iii. El método según cualquiera de las realizaciones i y ii, en el que el activador de la molécula coestimuladora es un agonista de uno o más de OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 y ligando CD83.

iv. El método según cualquiera de las realizaciones i-iii anteriores, en el que el inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario se escoge de PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 y TGFR beta.

v. El método según cualquiera de las realizaciones i-iii, en el que el inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario se escoge de un inhibidor de PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 o CTLA4, o cualquier combinación de los mismos.

vi. El método según cualquiera de las realizaciones i-v, en el que el inhibidor de la molécula de punto de control inmunitario es un ligando soluble o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, que se une a la

molécula de punto de control inmunitario.

vii. El método según cualquiera de las realizaciones i-vi, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es una IgG1 o IgG4 (por ejemplo, IgG1 o IgG4 humana).

5 viii. El método según cualquiera de las realizaciones i-vii, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se altera, por ejemplo, se muta, para aumentar o disminuir uno o más de: unión a receptor de Fc, glicosilación de anticuerpo, el número de residuos de cisteína, función de células efectoras o función de complemento.

10 ix. El método según cualquiera de las realizaciones i-viii, en el que la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo biespecífico o multiespecífico que tiene una primera especificidad de unión a PD-1 o PD-L1 y una segunda especificidad de unión a TIM-3, LAG-3 o PD-L2.

x. El método según cualquiera de las realizaciones i-ix, en el que el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-1 escogido de nivolumab, pembrolizumab o pidilizumab.

xi. El método según cualquiera de las realizaciones i-x, en el que el inmunomodulador es un anticuerpo anti-PD-L1 escogido de YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736, MSB-0010718C o MDX-1105.

15 xii. El método según cualquiera de las realizaciones i-x, en el que el inmunomodulador es una molécula de anticuerpo anti-LAG-3.

xiii. El método según la realización xii, en el que la molécula de anticuerpo anti-LAG-3 es BMS-986016.

20 xiv. El método según cualquiera de las realizaciones i-x, en el que el inmunomodulador es una molécula de anticuerpo anti-PD-1 administrada mediante inyección (por ejemplo, por vía subcutánea o intravenosa) a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 25 mg/kg, de aproximadamente 10 a 20 mg/kg, de aproximadamente 1 a 5 mg/kg, o de aproximadamente 3 mg/kg, por ejemplo, de una vez a la semana a una vez cada 2, 3 ó 4 semanas.

xv. El método según la realización xiv, en el que la molécula de anticuerpo anti-PD-1 se administra a una dosis desde aproximadamente 10 hasta 20 mg/kg cada dos semanas.

25 xvi. El método según la realización xv, en el que la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis desde aproximadamente 1 mg/kg hasta 3 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg/kg, 2 mg/kg o 3 mg/kg, cada dos semanas.

xvii. El método según la realización xv, en el que la molécula de anticuerpo anti-PD-1, por ejemplo, nivolumab, se administra por vía intravenosa a una dosis de aproximadamente 2 mg/kg a intervalos de 3 semanas.

30 La expresión "cantidad eficaz" del compuesto es aquella cantidad necesaria o suficiente para tratar o prevenir una infección bacteriana y/o una enfermedad o estado descritos en el presente documento. En un ejemplo, una cantidad eficaz del compuesto es una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana en un sujeto. En otro ejemplo, una cantidad eficaz del compuesto es una cantidad suficiente para tratar una infección bacteriana, tal como, pero sin limitarse a *Pseudomonas aeruginosa* y similar en un sujeto. La cantidad eficaz puede variar según factores tales como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, o el compuesto particular de la invención. Por ejemplo, la elección del compuesto de la invención puede afectar a lo que constituye una "cantidad eficaz." Un experto habitual en la técnica sería capaz de estudiar los factores contenidos en el presente documento y hacer la determinación respecto a la cantidad eficaz de los compuestos de la invención sin experimentación indebida.

35 El régimen de administración puede afectar lo que constituye una cantidad eficaz. El compuesto de la invención puede administrarse al sujeto antes o después del inicio de una infección bacteriana. Normalmente, el compuesto se administra a un sujeto diagnosticado con una infección bacteriana y que necesita tratamiento para ello. Además, varias dosificaciones divididas, así como dosificaciones escalonadas, pueden administrarse diaria o secuencialmente, o la dosis puede infundirse continuamente, o puede ser una inyección de bolo. Además, las dosificaciones del/de los compuesto(s) de la invención pueden aumentarse o disminuirse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica o profiláctica. Normalmente, el compuesto de la invención se administraría durante un transcurso de al menos 5 días, más comúnmente al menos 7 días o al menos 10 días o al menos 14 días.

40 Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento de estados, trastornos o enfermedades tal como se describe en el presente documento, o para la fabricación de composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas enfermedades. La invención proporciona compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de estas enfermedades o preparaciones farmacéuticas que tienen compuestos de la presente invención para su uso en el tratamiento de estas enfermedades.

45 La expresión "composición farmacéutica" incluye preparaciones adecuadas para la administración a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Cuando los compuestos de la presente invención se administran como agentes

farmacéuticos a mamíferos, por ejemplo, seres humanos, pueden darse por sí mismos o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, del 0,1 al 99,5% (más preferiblemente, del 0,5 al 90%) de principio activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

5 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" está reconocida en la técnica e incluye un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, adecuado para administrar compuestos de la presente invención a mamíferos. Los portadores incluyen carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, involucrados en llevar o transportar al agente sujeto de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros componentes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar, agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. En algunas realizaciones, un portador farmacéuticamente aceptable se esteriliza antes de la combinación con el compuesto de la invención.

20 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones enumeradas y al menos un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica de la invención comprende un compuesto de cualquiera de las realizaciones enumeradas y al menos dos portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

30 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, α -tocoferol y similares; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

35 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, inhalación, tópica, transdérmica, bucal, sublingual, rectal, vaginal y/o parenteral. Normalmente, los compuestos de la invención se administrarían por vía intravenosa, en forma de una disolución que a menudo es isotónica, tal como una disolución salina o de glucosa. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única, será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. En general, del cien por ciento, esta cantidad oscilará entre aproximadamente el 1 por ciento y aproximadamente el noventa y nueve por ciento de principio activo, preferiblemente entre aproximadamente el 5 por ciento y aproximadamente el 70 por ciento, más preferiblemente entre aproximadamente el 10 por ciento y aproximadamente el 30 por ciento.

45 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

50 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usado una base con sabor, generalmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos, o como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como principio activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

55 En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico,

- determinados silicatos y carbonato de sodio; agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- 5
- Un comprimido puede elaborarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.
- 10
- Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden marcarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y envolturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación de productos farmacéuticos. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen el/los principio(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una determinada porción del tubo gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.
- 15
- 20
- 25
- Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener un diluyente inerte comúnmente utilizado en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofúrico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.
- 30
- 35
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- 40
- Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la invención con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará el compuesto activo.
- 45
- Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales portadores que se sabe que son apropiados en la técnica.
- 50
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhaladores. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que pueda ser necesario.
- 55
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como

lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Además, los aerosoles pueden contener propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

5 Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una administración controlada al cuerpo de un compuesto de la presente invención. Dichas formas de dosificación pueden elaborarse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana de control de velocidad o dispersando el compuesto activo en una matriz polimérica o gel.

10 También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, soluciones y similares.

15 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, isotónicas, estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en disoluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

20 Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

25 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de los microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenólico sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

30 En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga una escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

35 Las formas de depósito inyectables se elaboran formando matrices de microencapsulación de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la razón de fármaco con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco puede controlarse. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

40 Las preparaciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, tópica o rectal. Por supuesto, están dadas por formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en comprimidos o cápsulas, por inyección, inhalación, loción para los ojos, pomada, supositorio, etc., administración por inyección, infusión o inhalación; tópico por loción o pomada; y rectal por supositorios. Se prefiere la administración intravenosa.

45 Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" tal como se usan en este documento significan modos de administración distintos a la administración entérica y tópica, habitualmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección e infusión por vía intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

50 Las frases "administración sistémica", "administrado por vía sistémica", "administración periférica" y "administrado por vía periférica" tal como se usan en el presente documento significan la administración de un compuesto, fármaco u otro material que no sea directamente en el sistema nervioso central, de manera que ingrese al sistema del paciente y, por tanto, está sujeto a metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

Estos compuestos pueden administrarse a seres humanos y otros animales para terapia por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo por vía oral, nasal, tal como, por ejemplo, un aerosol, por vía rectal, por vía

intravaginal, por vía parenteral, por vía intracisternal y por vía tópica, como por polvos, pomadas o gotas, incluyendo por vía bucal y por vía sublingual.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, los compuestos de la presente invención, que pueden usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan para dar formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden variarse para obtener una cantidad del principio activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, la composición y el modo de administración, sin ser tóxico para el paciente.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción del compuesto particular empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, el sexo, el peso, el estado, la salud general y el historial médico anterior del paciente que se está tratando, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será la cantidad del compuesto que sea la dosis eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente, cuando se usan para los efectos antibacterianos indicados, oscilarán entre aproximadamente 5 y aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente entre aproximadamente 15 y aproximadamente 115 mg por kg al día, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 20 y aproximadamente 85 mg por kg al día. Una cantidad eficaz es aquella cantidad que trata una infección bacteriana.

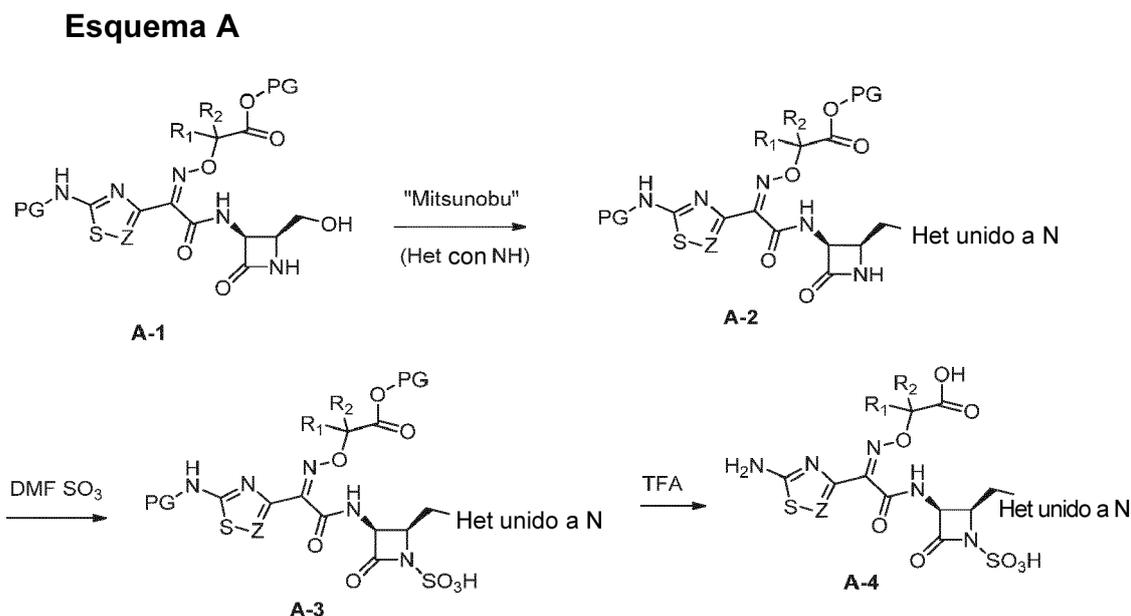
Si se desea, la dosis diaria eficaz del compuesto activo puede administrarse como dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis administradas por separado a intervalos apropiados durante todo el día, opcionalmente, en formas de dosificación unitaria o como infusión continua.

Si bien es posible que un compuesto de la presente invención se administre solo, es preferible administrar el compuesto como una composición farmacéutica.

Los compuestos tal como se definen en las realizaciones pueden sintetizarse mediante las rutas sintéticas generales a continuación, cuyos ejemplos específicos se describen con más detalle en los ejemplos.

30 Esquemas generales de síntesis

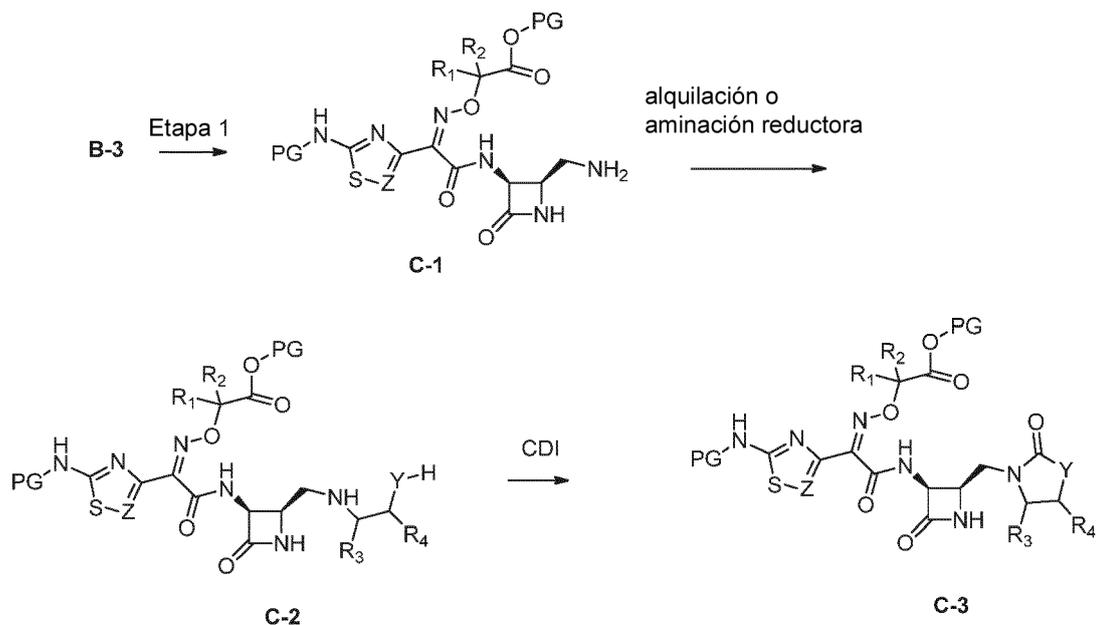
Se describe un método para sintetizar compuestos con fórmula (I) en el esquema A. Puede convertirse un alcohol A-1 en A-2 siguiendo el protocolo de "Mitsunobu", siempre que el heterociclo sea lo suficientemente ácido como para participar en una reacción de Mitsunobu. La sulfonilación de A-2 proporciona A-3, que puede desprotegerse con TFA o ácido fórmico para dar A-4.



35

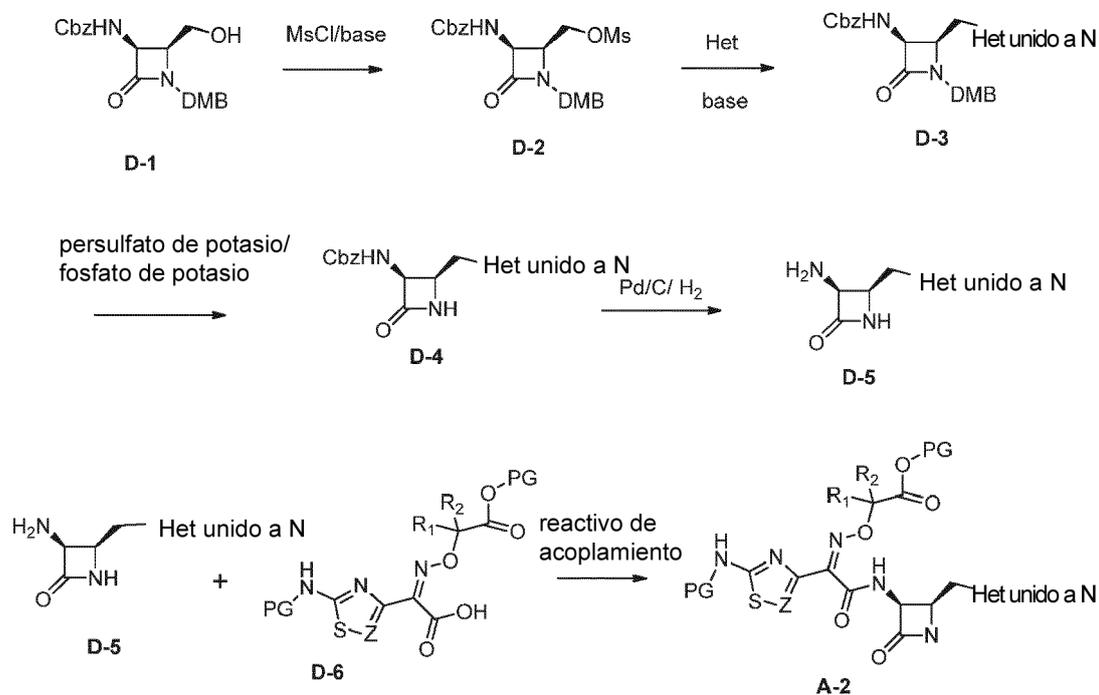
También pudieron obtenerse productos intermedios heterocíclicos A-2 tal como se señala en el esquema C, mediante alquilación de una amina tal como C-1. Los reactivos de alquilación adecuados incluyen haluros de alquilo o epóxidos. La alquilación de C-1 también podía efectuarse mediante aminación reductora con un aldehído funcionalizado y protegido adecuadamente. La ciclación de C-2 pudo efectuarse usando un agente de carbonilación como CDI. Los ejemplos del grupo Y en estos compuestos incluyen oxígeno o NR⁵, por ejemplo, NH.

Esquema C



Las aminas funcionalizadas C-2 se obtuvieron alternativamente de B-1 mediante alquilación con una amina funcionalizada. Puede obtenerse un heterociclo de lactama de manera análoga mediante alquilación de C-1 con ésteres carboxílicos bromados, seguido por ciclación catalizada por base. Puede introducirse un heterociclo para dar el producto intermedio A-2, mediante sustitución de un grupo saliente en un producto intermedio de azetidionona protegido adecuadamente. Los grupos de protección adecuados incluyen Cbz para la amina y DMB para la azetidionona. La desprotección del grupo Cbz seguido por acilación con ácidos funcionalizados y protegidos adecuadamente D-6 dio A-2, tal como se señala en el esquema D.

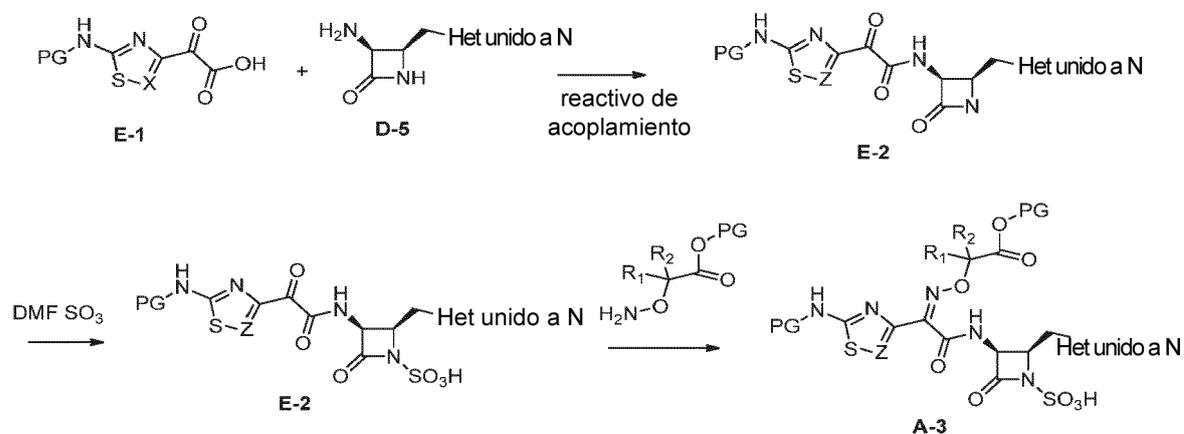
Esquema D



5 También se usaron productos intermedios protegidos tales como D-1 para la introducción del heterociclo en condiciones de Mitsunobu, tal como se señala en el esquema A. D-1 también se convirtió en la azida correspondiente, que se usó para “química clic” para introducir 1,2,3 triazoles unidos a 1 siguiendo una secuencia similar tal como se señala en el esquema B. D-1 también puede usarse para dar derivados de amina funcionalizados que pueden convertirse en heterociclos, tal como se describe en el esquema C.

También pueden ensamblarse productos intermedios de tipo A-3 mediante la secuencia señalada en el esquema E, mediante la cual se introduce el resto de oxima tras la etapa de acoplamiento.

Esquema E



10 Se preparan compuestos de fórmula (I) a partir de compuestos comúnmente disponibles usando estos esquemas y procedimientos generales conocidos por los expertos en la técnica junto con los métodos y ejemplos proporcionados en el presente documento.

Ejemplos

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse como adicionalmente limitativos. Se aceptan los ensayos usados en todos los ejemplos. La demostración de la eficacia en estos ensayos es predictiva de la eficacia en sujetos.

Condiciones generales

- 5 Se adquirieron espectros de masas en sistemas de CL-EM, SFC-EM o CG-EM usando métodos de ionización de impacto electrónico y químico de electropulverización de una gama de instrumentos de las siguientes configuraciones: sistema ACQUITY UPLC de Waters y equipado con un sistema ZQ 2000 o SQD MS donde (M + 1) se refiere al ion molecular protonado de la especie química, (M+) se refiere al catión de amonio cuaternario no protonado, (M + Na) se refiere al ion incorporado en sodio y (M-1) se refiere al ion molecular desprotonado de la especie química.

10 Se ejecutaron espectros de RMN en espectrómetros de RMN Bruker AVANCE 500 MHz o Varian 400 MHz usando ICON-RMN, bajo el control del programa TopSpin. Se midieron los espectros a 298 K, a menos que se indique lo contrario, y se hicieron referencia en relación con la resonancia de disolvente.

Instrumentación

- 15 *Métodos de EM:* usando sistemas de HPLC Agilent 1100 con un espectrómetro de masas Agilent 6110

Método 2m_ácido:

Columna	Kinetex C18 50 x 2,1 mm, 2,6 µm
Temperatura de columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos TFA al 0,1%
Velocidad de flujo	1,2 ml/min
Gradiente	del 2% al 88% de B en 1,30 min, 0,15 min el 95% de B

Método 2m_ácido_polar:

Columna	Kinetex C18 50 x 2,1 mm, 2,6 µm
Temperatura de columna	50°C
Eluyentes	A: H ₂ O, B: acetonitrilo, conteniendo ambos TFA al 0,1%
Velocidad de flujo	1,2 ml/min
Gradiente	del 1% al 30% de B en 1,30 min, 0,15 min el 98% de B

20

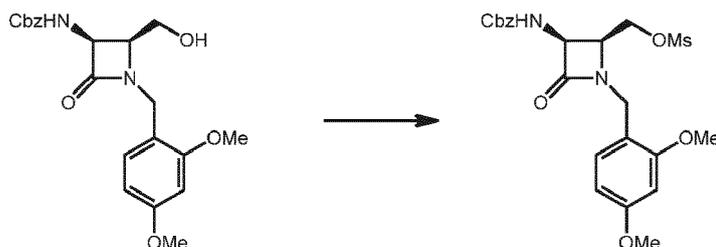
Abreviaturas:

ACN	acetonitrilo
ac	acuoso
ap	aparente
ATP	adenosín 5'-trifosfato
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico
Boc	butilcarboxilo terciario
a	ancho
s a	singlete ancho
BSA	albúmina sérica bovina
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DCM	diclorometano
DCE	1,2-dicloroetano
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DIPEA	diisopropiletilamina
DME	1,4-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
ESI	ionización por electropulverización
EtOAc	acetato de etilo
g	gramo
h	hora(s)
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HBTU	3-Óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-benzotriazoliumhexafluorofosfato(1-)

HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
CL-EM	cromatografía líquida y espectrometría de masas
m	multiplete
m-CPBA	ácido 3-cloroperbenzoico
MeOH	metanol
MS	espectrometría de masas
mg	Miligramo
min	Minutos
ml	mililitro
mmol	milimol
m/z	razón de masa con respecto a carga
RMN	resonancia magnética nuclear
p	Penteto
PdCl ₂ (dppf)-CH ₂ Cl ₂	Complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)
PPh ₃	trifenilfosfina
ppm	partes por millón
PyBOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitripirrolidinofosfonio
q	Cuarteto
rac	Racémico
ta	temperatura ambiente
R _t	tiempo de retención
s	Singlete
satd	Saturado
t	Triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBME	<i>tert</i> -butil éter de metilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tris·HCl	clorhidrato de aminotris(hidroxitometil)metano

Preparación de productos intermedios

Producto intermedio A: metanosulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metilo.



5

10

A una disolución de ((2*S*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (5,37 g, 13,41 mmol) y TEA (3,72 ml, 26,8 mmol) en DCM a 0°C se le añadió MsCl (1,15 ml, 14,75 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se diluyó con agua/DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se recogió el residuo bruto en tolueno y se concentró (2x), dando el compuesto del título como un sólido blanquecino. Se usó como tal en reacciones posteriores. CL-EM: R_t = 0,86 min, m/z = 479,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Producto intermedio B: ((2*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo.



15

A un matraz cargado con (2*H*-tetrazol-5-il)metilamina (1,67 g, 16,85 mmol), anhídrido de Boc (3,86, 17,70 mmol) y agua (16,85 ml) se le añadió NaOH (4 N, 4,42 ml, 17,70 mmol). Se agitó la suspensión resultante a ta durante 12 h después se enfrió hasta 0°C, tras lo cual se añadió HCl (1 N) hasta pH = 4-5. Se recogió el precipitado mediante filtración y se enfriaron las aguas madres hasta 0°C y se volvieron a acidificar con HCl (1 N) hasta pH = 4-5. Se recogió más del precipitado y se combinó con el primer lote, lavando el lote con heptano para dar el compuesto del

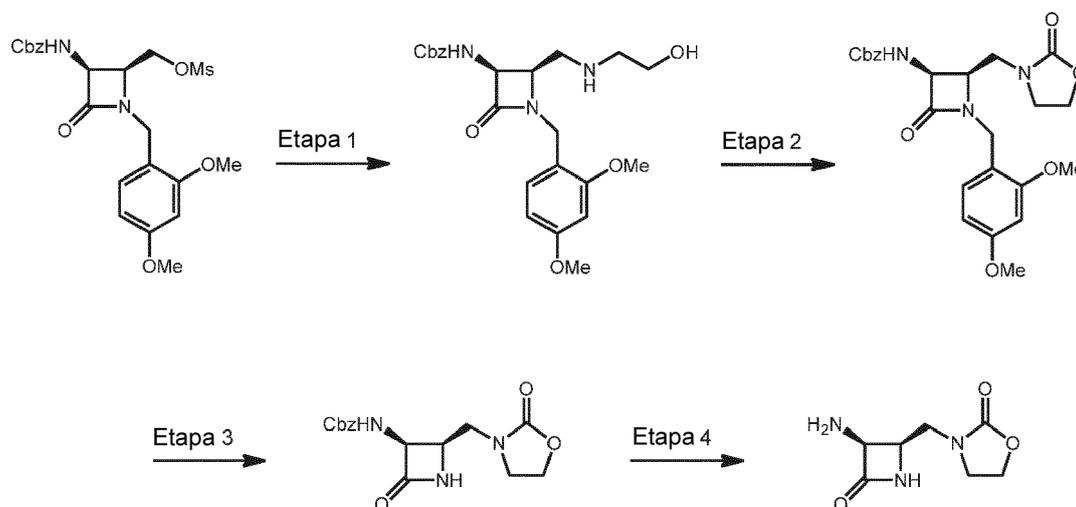
título (2,74 g, 82%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,38$ min, $m/z = 200,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Producto intermedio C: ((1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo.



- 5 A una disolución de clorhidrato de 2H-[1,2,4]triazol-3-il-metilamina (583 mg, 4,33 mmol) y anhídrido de Boc (993 mg, 4,55 mmol) en agua (5,78 ml) se le añadió NaOH (4 N, 1,137 ml, 4,55 mmol). Tras agitar durante 48 h se recogió el precipitado blanco mediante filtración. Se suspendió el sólido en heptano, se sonicó entonces se filtró, lavando la torta de filtro con heptano. CL-EM: $R_t = 0,41$ min, $m/z = 199,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Producto intermedio D: 3-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)oxazolidín-2-ona.



- 10 Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(((2-hidroxietyl)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

A una disolución de metanosulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metilo (6,43g, 13,4 mmol) en acetonitrilo (44,8 ml) se le añadió etanolamina (8,13 ml, 134 mmol) seguido por DIPEA (7,0 ml, 40 mmol). Se calentó la disolución hasta 80°C durante 20 h, tras lo cual se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío, para dar el compuesto del título (4,47 g, 75%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,60$ min, $m/z = 444,2$ (M+1).

Etapa 2: ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo.

A una disolución de ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(((2-hidroxietyl)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (4,47g, 10,08 mmol) en cloroformo (50 ml) se le añadió CDI (4,90 g, 30,2 mmol). Tras agitar a ta durante 30 min se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%), dando el compuesto del título (3,84 g, 81%) como una espuma blanca. CL-EM: $R_t = 0,76$ min, $m/z = 470,1$ (M+1).

Etapa 3: ((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo.

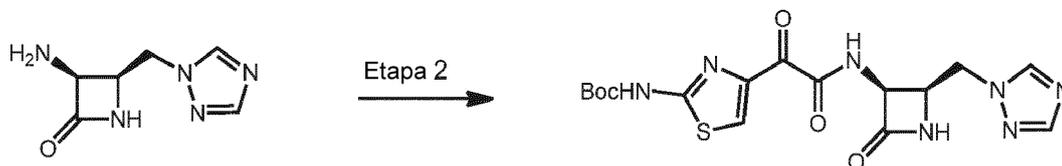
Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo (3,84 g, 8,18 mmol), K₂S₂O₈ (3,10 g, 11,5 mmol) y K₂HPO₄ (1,852 g, 10,6 mmol) en ACN:agua (2:1, 136 ml) mientras se calentaba durante 40 min a 90°C. Se añadieron más K₂S₂O₈ (663 g, 2,45 mmol) y K₂HPO₄ (370 mg, 2,13 mmol) y se calentó durante otras 3 h. Se añadieron más K₂S₂O₈ (332 mg, 1,23 mmol) y K₂HPO₄ (185 mg, 1,06 mmol), y se calentó durante 2 h adicionales, tras lo cual se concentró a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se diluyó la mezcla con salmuera/EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, el 0-100% después MeOH-DCM, el 10%) para dar el compuesto del título (1,61 g, 62%) como una espuma beige. CL-EM: $R_t = 0,51$ min, $m/z = 320,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: 3-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)oxazolidín-2-ona.

Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo (96 mg, 0,30 mmol) y Pd/C 10% Degussa tipo 101 (10%, 64 mg) en EtOH:MeOH (4:1, 1,5 ml) durante 1 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,11$ min, $m/z = 186,0$ (M+1)

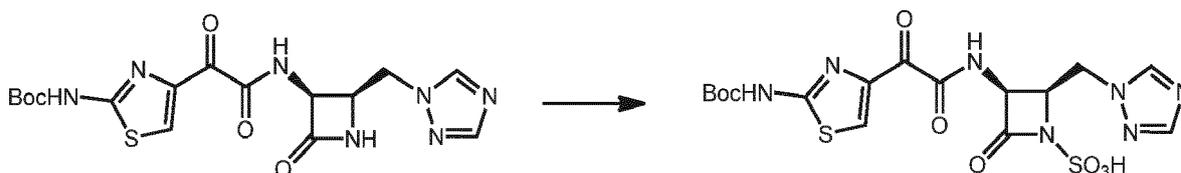
Método 2m_ácido.

Producto intermedio E: (4-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoacetil) tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo.



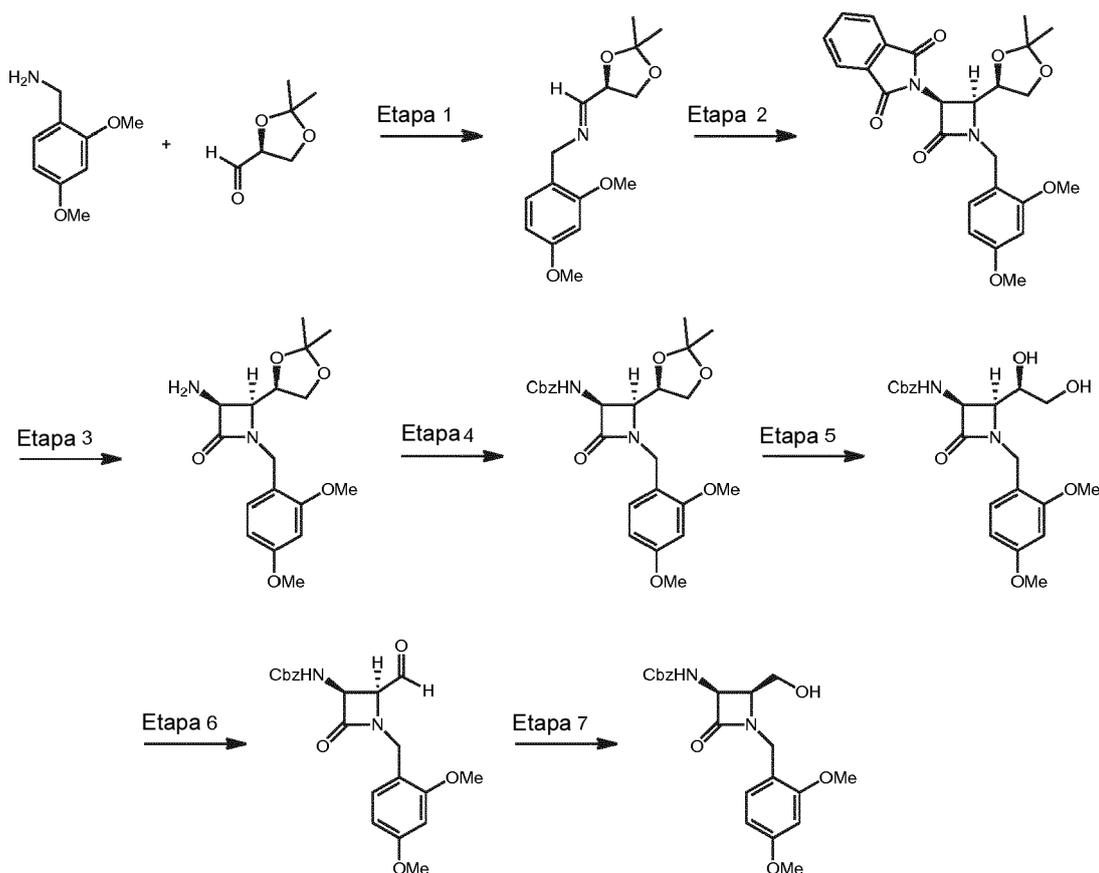
- 5 A una suspensión de ácido 2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacético (2,72 g, 9,99 mmol) y HATU (3,80, 10,0 mmol) en DCM:DMF (3:1, 33,3 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (2,91 ml, 16,7 mmol). Se añadió una
 10 disolución de (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidín-2-ona (1,39 g, 8,33 mmol) en DCM:DMF (1:1, 32 ml) seguido por un lavado de DMF (3 ml). Tras agitar durante 48 h se diluyó la disolución oscura con EtOAc (150 ml)/salmuera (140 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases
 15 orgánicas combinadas con salmuera (70 ml). Se volvió a extraer el lavado de fase de salmuera con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%), dando el compuesto del título (2,38 g, 68%) como un sólido rojo. CL-EM: R_t = 0,59 min, m/z = 422,0 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 9,70 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 5,28 (ddd, J = 9,3, 5,2, 1,5 Hz, 1H), 4,45 (dd, J = 14,2, 5,3 Hz, 1H), 4,36 (dd, J = 14,1, 7,6 Hz, 1H), 4,18 (dt, J = 7,6, 5,3 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Producto intermedio F: ácido (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-(2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico.



- 20 A una disolución de (4-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoacetil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (200 mg, 0,475 mmol) en DMF (4,75 ml) a 0°C se le añadió SO₃•DMF (367 mg, 2,40 mmol). Tras 16 h de agitación se concentró a vacío y se purificó con resina HP21 (ACN-agua, 0-50%), dando el
 25 compuesto del título (110 mg, 46%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: R_t = 0,54 min, m/z = 501,9 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 9,75 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 9,1, 5,4 Hz, 1H), 4,75 (dd, J = 14,3, 4,9 Hz, 1H), 4,61 (dd, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 4,43 (dt, J = 7,6, 5,2 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

Producto intermedio G: ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo



Etapa 1: *(R,E)*-1-(2,4-dimetoxifenil)-N-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metileno)metanamina.

5 Se preparó según el procedimiento descrito por Hubschwerlen, C. y Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2206-2209 con la adición de $MgSO_4$. A una suspensión de (S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído (Carbosynth LLC, 346 g, 43% en DCM, 1,143 mol) y $MgSO_4$ (278 g) en DCM (1,5 l) a 0°C se le añadió 2,4-dimetoxibencilamina (193 g, 1,154 mol) a lo largo de 20 min. Tras agitar a ta durante 2 h se filtró, lavando la torta de filtro con DCM (2 x 250 ml). Se usaron las aguas madres directamente en la etapa 2.

Etapa 2: 2-((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil))-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoazetidín-3-il)isoindolina-1,3-diona.

10 Se preparó según el procedimiento descrito por Hubschwerlen, C. y Schmid, G. *Helv. Chim. Acta* 1983, 66, 2206-2209. Tras la adición de TEA (322 ml, 2,31 mol) a las aguas madres brutas de la etapa 1, se enfrió hasta 0°C seguido por adición de una disolución de cloruro de 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetilo (284,3 g, 1,272 mol) en DCM (1 l) a lo largo de un periodo de 30 min. Se permitió que la mezcla se calentara hasta ta y se agitó durante 16 h adicionales, tras lo cual se lavó con agua (2 x 1 l), $NaHCO_3$ saturado (ac, 1 l), salmuera (1 l), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título bruto (631 g, supuestamente cuantitativo) como un sólido amarillo claro. La 1H RMN de una muestra purificada (EtOAc-heptano, 40-60%) fue idéntica a los datos notificados por la bibliografía.

Etapa 3: (3S,4S)-3-amino-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)azetidín-2-ona.

20 A una disolución de 2-((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil))-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoazetidín-3-il)isoindolina-1,3-diona bruta (631 g, 1,143 mol, conversión supuestamente cuantitativa de la etapa 2) en EtOH (8,2 l) se le añadió hidrazina hidratada (235 ml, 50-60%, ~4 mol) a lo largo de 20 min. Se calentó la mezcla resultante hasta reflujo durante 3 h, se enfrió hasta ta, se filtró, se lavó con EtOH y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo en EtOAc (4 l), se filtró y se lavó con agua (2 x 1 l).

Etapa 4: ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

25 A la disolución orgánica bruta de la etapa 3 (EtOAc, 4 l) enfriada hasta 0°C se le añadió $NaHCO_3$ saturado (ac, 2,05 l) seguido por cloroforniato de bencilo (205 ml, 1,43 mol), gota a gota a lo largo de 1 h. Tras agitar a ta durante 2 h se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se trató el residuo bruto con MeOH (2 l), se filtró y se lavó con MeOH (2 x 200 ml) para dar el compuesto del título puro (155 g) como un sólido blanco.

Se enfriaron las aguas madres hasta -20°C durante 12 h y se recogió el precipitado resultante mediante filtración, dando el compuesto del título adicional (90 g) para un rendimiento del 45% combinado a lo largo de 4 etapas. CL-EM: $m/z = 471,1$ (M+1).

Etapas 5: ((2S,3S)-2-((R)-1,2-dihidroxietil-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

5 A una disolución de ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (267 g, 0,567 mol) en THF (3 l) se le añadió una disolución de $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (43,6 g, 0,229 mol) en agua (0,75 l). Se calentó la bifase hasta 70°C durante 16 h después se enfrió hasta ta, se neutralizó hasta $\text{pH} = 7$ con NaHCO_3 saturado (ac) y se concentró a vacío. Se filtró la mezcla resultante, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (240 g, 98%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: $m/z = 431,1$ (M+1).

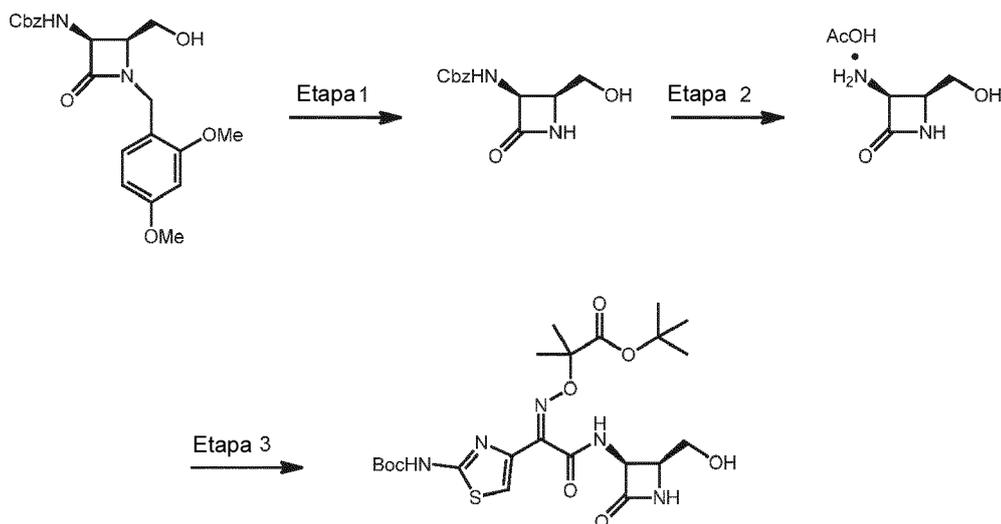
10 Etapas 6: ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-formil-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

A una disolución de ((2S,3S)-2-((R)-1,2-dihidroxietil-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (240 g, 0,557 mol) en EtOAc (4,5 l) se le añadió una disolución de peryodato de sodio (132 g, 0,617 mol) en agua (1,125 l) y se calentó la bifase hasta 50°C durante 2 h, tras lo cual se enfrió hasta ta y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (500 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (218 g, 98%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: $m/z = 399,0$ (M+1). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,32 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,39-7,23 (m, 5H), 7,16 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,3, 2,4$ Hz, 1H), 5,00-4,96 (m, 2H), 4,90 (dd, $J = 8,5, 5,8$ Hz, 1H), 4,38 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 5,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

20 Etapas 7: ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

A una disolución de ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-formil-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (218 g, 0,546 mol) en una mezcla de DCM:MeOH (4:1, 2,25 l) a 0°C se le añadió borohidruro de sodio (41,3 g, 1,09 mol), en porciones. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 2 h, tras lo cual se extinguió con agua fría (1 l) durante 30 min y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (3 x 200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (208 g, 95%) como un sólido blanquecino. CL-EM: $m/z = 401,2$ (M+1); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,29 (m, 5H), 7,21-7,18 (m, 1H), 6,46-6,49 (m, 2H), 5,82 (bd, $J = 9,6$ Hz, 1H), 5,18-5,08 (m, 3H), 4,45 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,28 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 2H), 1,87 (dd, $J = 9,6, 4,0$ Hz, 1H).

30 Producto intermedio H: 2-(((Z)-1-(2-(((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de terc-butilo



Etapas 1: ((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

35 Se preparó según Mastalerz *et al.* J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. A una disolución de producto intermedio G (208 g, 0,529 mol) en ACN (4 l) se le añadió persulfato de potasio (243 g, 0,899 mol) seguido por una disolución de fosfato de dipotasio (147,4 g, 0,846 mol) en agua (2 l). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 4 h, después se enfrió hasta ta y se concentró a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se extrajo la mezcla con EtOAc (1 l, 2 x 200 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 50-100%), dando el compuesto del título (86 g, 65%) como un sólido blanco. Los datos analíticos fueron idénticos a los notificados en la bibliografía.

40

Etapa 2: acetato de (2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-amonio.

A una disolución de ((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (25 g, 100 mmol) en MeOH (350 ml) se le añadió Pd sobre C (el 10% húmedo, 2,5 g) seguido por AcOH (11,4 ml, 200 mmol). Se evacuó la mezcla y se recargó con H₂ (3x), llevando la presión final hasta 50 psi. Se agitó a ta durante 2 h, después se descartó, se filtró sobre Celite y se concentró a vacío, dando el compuesto del título bruto (22 g) como un aceite marrón claro, que se usó directamente en la etapa 3.

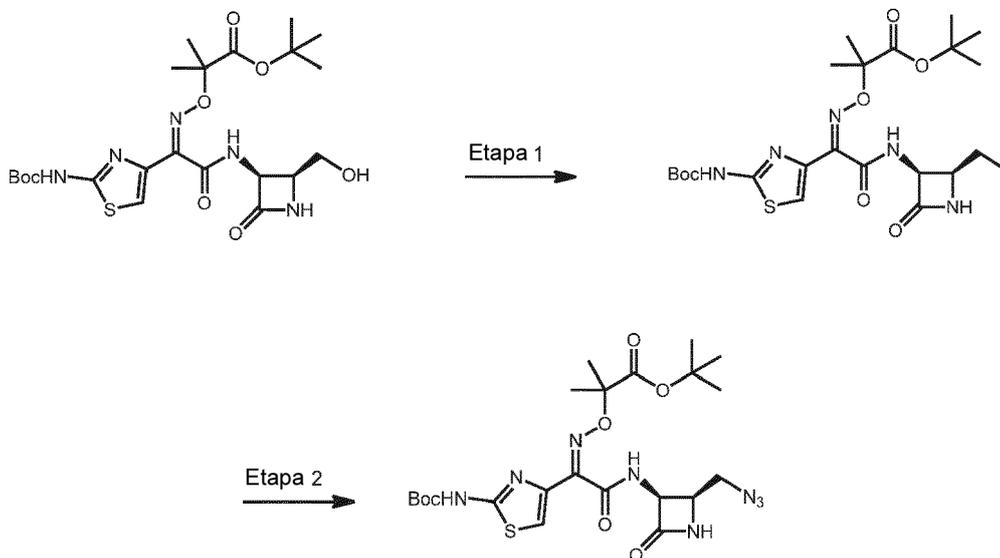
Etapa 3: 2-(((Z)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-(((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo.

A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de (Z)-*terc*-butilo (85 g, 116,4 mmol) en DMF (200 ml) a 0°C se le añadió una disolución de acetato de (2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-amonio (22 g, 100 mmol, supuestamente cuantitativo de la etapa 2) en DMF (100 ml) seguido por DIPEA (52,2 ml, 300 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta ta y se agitó durante 16 h adicionales, tras lo cual se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 25-100%), dando el compuesto del título bruto (44 g, 83%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 526,1 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,94 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,43 (dd, J = 7,4, 4,7 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,02 (dd, J = 8,6, 4,3 Hz, 1H), 3,86 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 9H), 1,44 (9H, s).

Producto intermedio I: 2-(((Z)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de (Z)-*terc*-butilo

A una suspensión de ácido (Z)-2-(((1-(terc-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (50 g, 116,4 mmol) y disulfuro de 2,2'-dibenzotiazolilo (54,2 g, 163 mmol) en DCM (1 l) se le añadió trifetilfosfina (44,3 g, 168,8 mmol) seguido por adición gota a gota de TEA (22,7 ml, 163 mmol). Tras agitar durante 16 h, se concentró la mezcla y se usó directamente en la preparación de producto intermedio H. CL-EM: m/z = 579,0 (M+1).

Producto intermedio J: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(azidometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



Etapa 1: 2-(((Z)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-(((2S,3S)-2-(yodometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo.

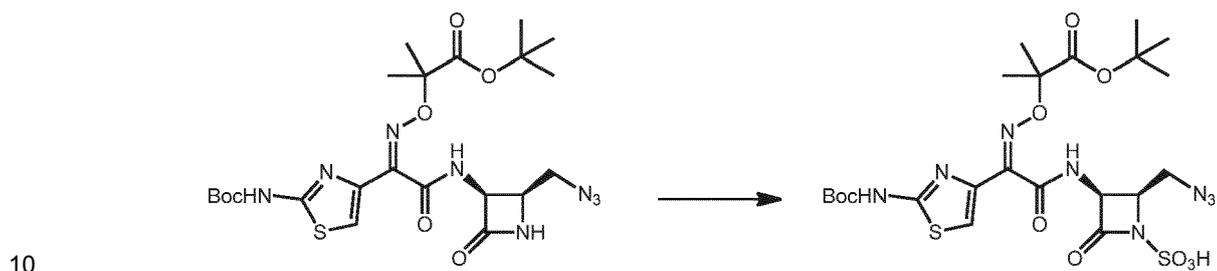
A una disolución de producto intermedio H (44,0 g, 83,4 mmol), trifetilfosfina (43,7 g, 166,8 mmol) e imidazol (11,4 g, 166,8 mmol) en DCM se le añadió yodo (42,3 g, 166,8 mmol) en porciones a lo largo de 5 min. Tras agitar a ta durante 16 h se diluyó con DCM (300 ml), se lavó con Na₂S₂O₃ saturado (ac, 200 ml), agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en columna (EtOAc-hexanos, 25-75%), dando el compuesto del título (33 g, 62%) como un sólido amarillo. CL-EM: m/z = 638,0 (M-1). Los datos de ¹H RMN fueron idénticos a los descritos en el documento WO2012073138 (A1).

Etapa 2: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(azidometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo.

A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il))-2-(((2S,3S)-2-(yodometil)-4-oxoazetidín-3-

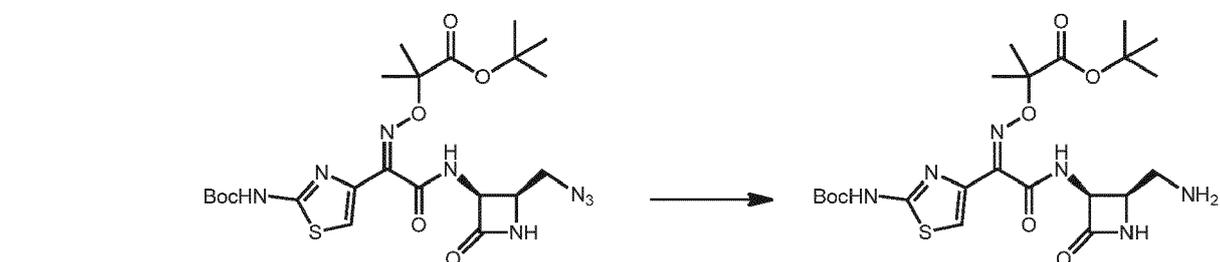
il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (24,0 g, 37,6 mmol) en THF (200 ml) a 0°C se le añadió TEA (10,5 ml, 75,2 mmol) seguido por azida de tetrabutilamonio (13,9 g, 48,9 mmol). Se permitió que la mezcla se calentara hasta a y se agitó durante 16 h adicionales, tras lo cual se vertió en agua helada (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice, dando el compuesto del título (17,0 g, 82%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 551,0 (M-1). Los datos de ¹H RMN fueron idénticos a los descritos en el documento WO2012073138 (A1).

Producto intermedio K: ácido (2*R*,3*S*)-2-(azidometil)-3-((*Z*)-2-(((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico



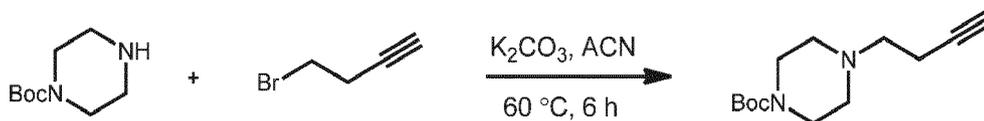
15 A una disolución de producto intermedio J (500 mg, 0,905 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió SO₃·DMF (1,38 g, 9,05 mmol). Tras agitar a ta durante 4h, se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua, seguido por salmuera hasta pH = 7. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (500 mg, 87%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 629,85 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (s, 1H), 9,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,27 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,37-5,13 (m, 1H), 3,83 - 3,54 (m, 2H), 1,46 - 1,41 (m, 4H), 1,43 - 1,35 (m, 7H).

Producto intermedio L: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(aminometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazo-4-il))-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo



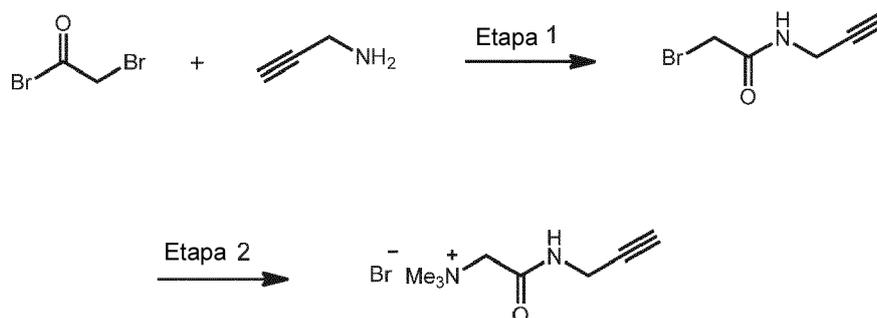
25 A una disolución de producto intermedio J (17,0 g, 30,8 mmol) en EtOH (300 ml) se le añadió Pd sobre C (el 10%, húmedo, 2,0 g) bajo nitrógeno. Se evacuó la mezcla y se recargó con H₂ (3x), llevando la presión final hasta 50 psi. Se agitó a ta durante 2 h, después se descartó, se filtró sobre Celite y se concentró a vacío, dando el compuesto del título bruto (15,5 g, 96%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 527,1 (M-1). Los datos de ¹H RMN fueron idénticos a los descritos en el documento WO2012073138(A1).

25 Producto intermedio M: 4-(but-3-in-1-il)piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 A una disolución de 1-Boc-piperazina (0,5 g, 2,68 mmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se le añadió K₂CO₃ (0,55 g, 4,02 mmol) seguido por 4-bromo-1-butino (0,39 g, 2,95 mmol). Se calentó la mezcla a 60°C durante 6 h, se permitió que alcanzara la temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (0,55 g, 86%); CL-EM: m/z = 239,10 (M+1). Método 2minLowp.

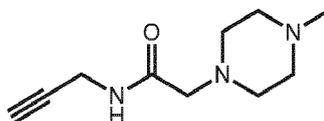
Producto intermedio N: bromuro de *N,N,N*-trimetil-2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etanaminio

Etapa 1: 2-Bromo-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida

5 A una disolución de bromuro de bromoacetilo (2,1 g, 10,34 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 10,34 mmol) en DCM (20 ml) enfriada hasta 0°C, se le añadió una disolución de propargilamina (0,57 g, 10,34 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota a lo largo de un periodo de 5 min, manteniendo la agitación en todo momento. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h, tras lo cual se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en columna (sílice de 60-120 de malla, el 50% de EtOAc:hexano), dando el compuesto del título (1,3 g, 72%) como un sólido blanquecino; CL-EM: $m/z = 176,2$ (M+1); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,68 (s, 1H), 4,09 (dd, $J = 5,4, 2,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 2H), 2,28 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H).

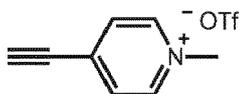
10 Etapa 2: bromuro de *N,N,N*-trimetil-2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etanaminio

15 A una disolución de 2-bromo-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (0,6 g, 3,4 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió trimetilamina (30% en MeOH, 5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a vacío. Se trituró el residuo resultante con éter, dando como resultado el compuesto del título (780 mg, 97%); CL-EM: $m/z = 155,1$ (M+1); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,95 (dd, $J = 5,4, 2,6$ Hz, 2H), 3,23 (s, 9H), 2,09 (s, 1H).

Producto intermedio O: 2-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida

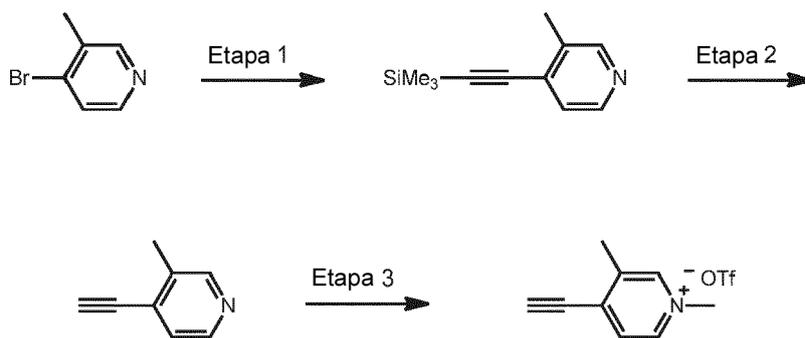
20 A una disolución de 2-bromo-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (0,7 g, 3,98 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió *N*-metil piperazina (0,66 ml, 5,96 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h, se diluyó con DCM y se lavó con agua y salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se trituró el residuo bruto con éter-pentano, dando el compuesto del título (0,38 g, 49%); CL-EM: $m/z = 196,15$ (M+1); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,06 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,86 (dd, $J = 5,9, 2,5$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,47-2,25 (m, 8H), 2,15 (s, 3H).

Producto intermedio P: trifluorometanosulfonato de 4-etinil-1-metilpiridin-1-io



25 Se preparó según Rubinsztajn *et al.* Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824. A una suspensión de clorhidrato de 4-etinilpiridina (500 mg, 3,58 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió lentamente disolución de NaHCO_3 (ac, satd, 10 ml). Tras agitar durante 5 min, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se concentraron a vacío y se sometieron a alto vacío durante 10 min. Se disolvió el residuo bruto en DCM (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota triflato de metilo (450 μl , 3,94 mmol). Tras agitar durante 30 min a 0°C, se añadió éter y se recogió y se secó el precipitado, dando el compuesto del título (870 mg, 91%) como un sólido marrón claro. Los datos analíticos fueron idénticos a los valores notificados en la bibliografía.

30 Producto intermedio Q: trifluorometanosulfonato de 4-etinil-1,3-dimetilpiridin-1-io

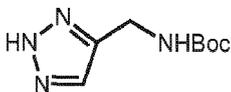


Etapa 1: 3-Metil-4-((trimetilsilil)etnil)piridina. A una disolución de clorhidrato de 4-bromo-3-metilo piridina (5,0 g, 24,0 mmol) en THF (desgasificado, 80 ml) se le añadió yoduro de cobre (450 mg, 2,40 mmol) y trietilamina (20,0 ml, 143,9 mmol). Tras desgasificar durante 15 min, se añadieron paladio tetrakis trifenilfosfina (830 mg, 0,72 mmol) y trimetilsililacetileno (6,10 ml, 43,16 mmol). Se calentó la mezcla a 50°C durante 16 h después se enfrió hasta ta y se filtró. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 10%) para dar el compuesto del título (3,95 g, 87%) como un aceite transparente pero oscuro.

Etapa 2: 4-etnil-3-metilpiridina. Se preparó según el método descrito en el documento WO2013/028590. A una disolución de 4-etnil-3-metilpiridina (3,79 g, 20 mmol) en THF (50 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 40 ml, 40 mmol). Tras agitar a ta durante 1 h, se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 20-40%) dando el compuesto del título (1,70 g, 72%) como un sólido blanquecino.

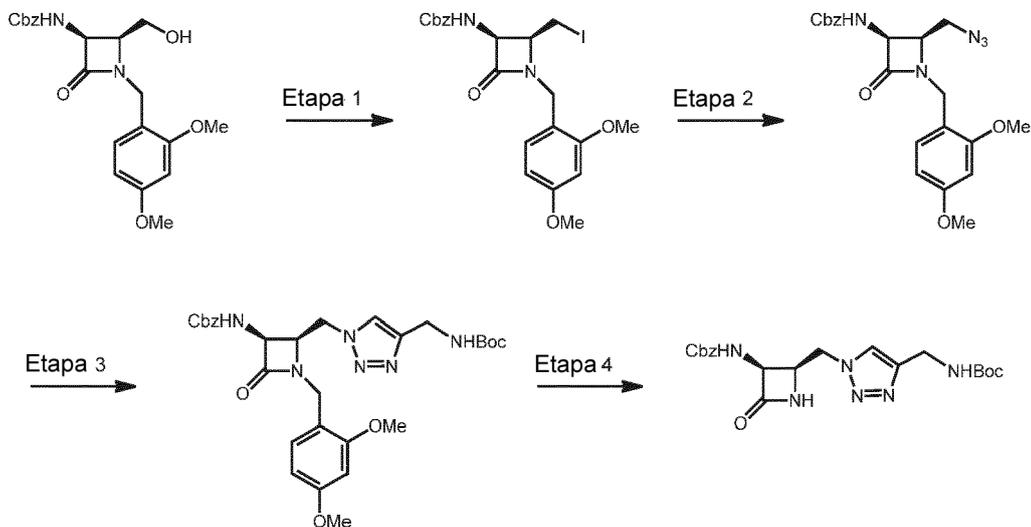
Etapa 3: trifluorometanosulfonato de 4-etnil-1,3-dimetilpiridin-1-io. Se preparó según Rubinsztajn *et al.* Tetrahedron Lett. 1992, 33, 14, 1821-1824. A una disolución de 4-etnil-3-metilpiridina (420 mg, 3,58 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadió triflato de metilo (450 ml, 3,94 mmol), gota a gota. Tras agitar durante 30 min a 0°C, se añadió éter y se recogió y se secó el precipitado, dando el compuesto del título (863 mg, 86%) como un sólido marrón claro.

Producto intermedio R: ((2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo



A una disolución de *N*-Boc-propargilamina (1,60 g, 10,3 mmol) en una mezcla de DMF:MeOH (4:1, 10 ml) se le añadió trimetilsililazida (2,0 ml, 15,2 mmol) y CuI (95 mg, 0,50 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 100°C durante 16 h, tras lo cual se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice, dando el compuesto del título (2,0 g, 99%) como un aceite amarillo claro; CL-EM: m/z = 196,9 (M-1).

Producto intermedio S:



Etapa 1: ((2*S*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(yodometil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de producto intermedio G (10 g, 25 mmol), trifenilfosfina (19,6 g, 75 mmol) e imidazol (5,1 g, 75 mmol) en DCM (150 ml) a 0°C se le añadió yodo (19 g, 75 mmol) en porciones a lo largo de 10 min. Tras agitar a ta durante 4 h, se lavó con

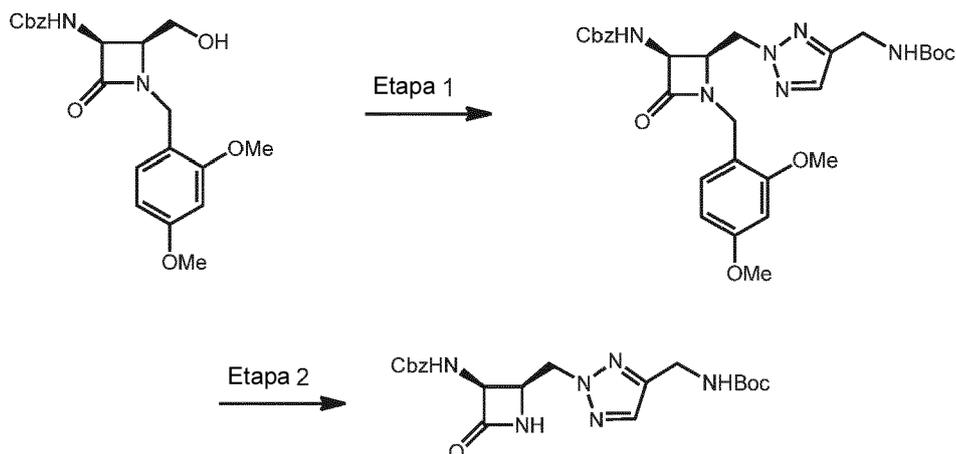
disolución de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturado (ac), agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se suspendió el residuo bruto en EtOAc (150 ml) y se agitó durante 16 h tras lo cual se filtró, después se lavó con acetona y MeOH, dando el compuesto del título (9,8 g, 77%) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 510,8$ (M+1).

5 Etapa 2: ((2*R*,3*S*)-2-(azidometil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*S*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(yodometil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (5,00 g, 9,80 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se le añadió TEA (2,73 g, 19,6 mmol) seguido por una disolución de azida de tetrabutilamonio (3,62 g, 12,7 mmol) en THF. Tras agitar a ta durante 16 h, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2%), dando el compuesto del título (3,4 g, 81%) como un sólido blanco.

10 Etapa 3: A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-(azidometil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (3,00 g, 7,06 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió DMSO: agua: *terc*-butanol (1:1:1,6 ml) *terc*-butilo but-3-in-1-ilcarbamato (2,19 g, 14,1 mmol), CuSO_4 (56 mg, 0,35 mmol) y l-ascorbato de sodio (2,01 mg, 10,6 mmol). Tras agitar a ta durante 3 h, se concentró la mezcla parcialmente y se añadió agua, tras lo cual se recogieron los sólidos mediante filtración. Se suspendió la torta de filtro en DCM, se filtró y se concentró el filtrado, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido amarillo claro.

15 Etapa 4: A una disolución del producto de la etapa 3 (7,06 mmol) en ACN (50 ml) se le añadió persulfato de potasio (3,82 g, 14,1 mmol) seguido por una disolución de fosfato de dipotasio (3,08 g, 17,7 mmol) en agua (25 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 4 h, después se enfrió hasta ta, se filtró y se concentró a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se extrajo el filtrado con EtOAc y se concentró a vacío. Se lavó el residuo bruto con hexanos y acetona, dando el compuesto del título (1,72 g, el 57% a lo largo de 2 etapas) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 431,1$ (M+1).

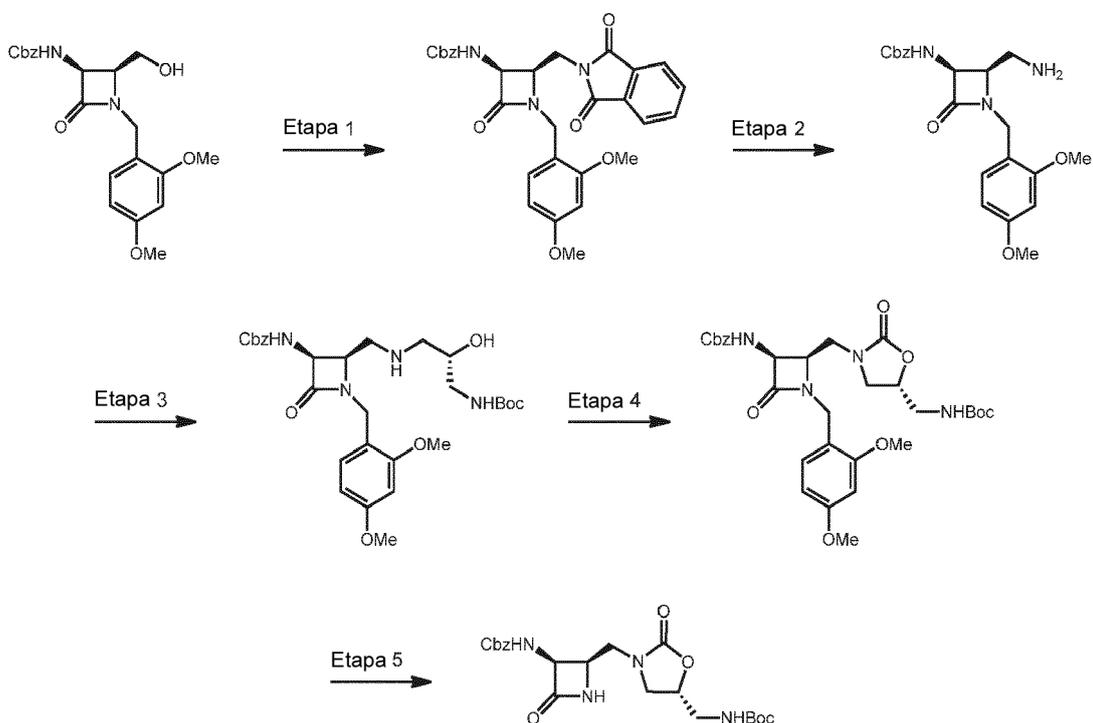
Producto intermedio T



25 Etapa 1: se siguió el procedimiento general para la reacción de Mitsunobu. A una disolución de producto intermedio G (5,00 g, 12,5 mmol), ((2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (2,97 mg, 15,0 mmol), trifenilfosfina (3,93 mg, 15,0 mmol) y DIAD (3,0 ml, 15 mmol) en THF (100 ml). Se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-5%), dando el compuesto del título (12,6 g, contaminado con óxido e trifenilfosfina) como una espuma blanca.

30 Etapa 2: A una disolución del producto de la etapa 1 (12,5 mmol) en ACN (150 ml) se le añadió una disolución de persulfato de potasio (6,76 g, 25,0 mmol) y fosfato de dipotasio (5,44 g, 31,2 mmol) en agua (75 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 4 h, después se enfrió hasta ta, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice, dando el compuesto del título (2,23 g, el 41% a lo largo de 2 etapas) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 428,9$ (M-1).

Producto intermedio U:



Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((1,3-dioxoisoindo)en-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se siguió el procedimiento general para la reacción de Mitsunobu usando el producto intermedio G (5,00 g, 12,5 mmol), ftalimida (1,83 g, 12,5 mmol), trifenilfosfina (3,93 g, 15,0 mmol), DIAD (3,03 g, 15,0 mmol) y THF (150 ml). Tras agitar durante 16 h, se filtró el precipitado formado, dando el compuesto del título (5,67 g, 85%) como un sólido blanco.

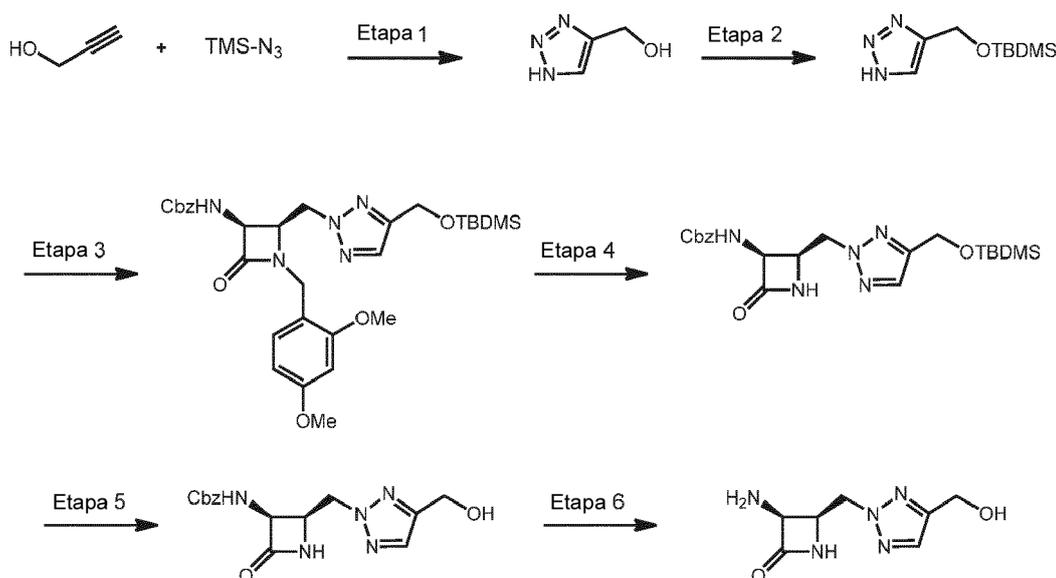
Etapa 2: ((2*R*,3*S*)-2-(aminometil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((1,3-dioxoisoindo)en-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (4,40 g, 8,31 mmol) en DCM:MeOH (5:1, 60 ml) se le añadió hidrazina hidratada (1,50 g, 25,0 mmol). Tras agitar durante 16 h se eliminó el precipitado por filtración y se concentró el filtrado, dando el compuesto del título (cuantitativo) como un sólido blanco.

Etapa 3: A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-(aminometil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (8,31 mmol) en DCM:MeOH (13:1, 43 ml) se le añadió (oxiran-2-ilmetil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo. Tras agitar durante 16 h se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-10%), dando el compuesto del título (2,2 g, 46%) como una espuma blanca.

Etapa 4: A una disolución del producto de la etapa 3 (2,20 g, 3,85 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C se le añadió CDI (1,12 g, 6,92 mmol). Tras agitar a 15°C durante 2 h se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 1-5%) para dar el compuesto del título (2,10 g, 91%) como una espuma blanca.

Etapa 5: A una disolución del producto de la etapa 4 (2,10 g, 3,51 mmol) en ACN (40 ml) se le añadió una disolución de persulfato de potasio (1,89 g, 7,02 mmol) y fosfato de dipotasio (1,52 g, 8,75 mmol) en agua (20 ml). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 4 h, después se enfrió hasta ta y se filtró. Se concentró el filtrado, se extrajo con EtOAc y se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-5%), dando el compuesto del título (660 mg, 42%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 449,09 (M+1).

Producto intermedio V:



5 Etapa 1: (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol. A una disolución de alcohol propargílico (11,2 g, 200 mmol) en DMF (160 ml) y MeOH (40 ml) se le añadió CuI (1,9 g, 10 mmol) y trimetilsililazida (34,6 g, 300 mmol). Tras calentar hasta 100°C durante 16 h, se enfrió la mezcla de reacción hasta ta y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). Se usó el compuesto bruto como tal en la siguiente etapa.

10 Etapa 2: 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol. A una disolución de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (30 g, 200 mmol) en DCM (160 ml) se le añadió imidazol (20,4 g, 300 mmol) seguido por TBDMS-Cl (33,3 g, 220 mmol) como un sólido en porciones. Tras agitar a ta durante 16 h, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el filtrado a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (500 ml) y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 5-30%) para dar el compuesto del título (30,2 g, 71%) como un sólido amarillo claro.

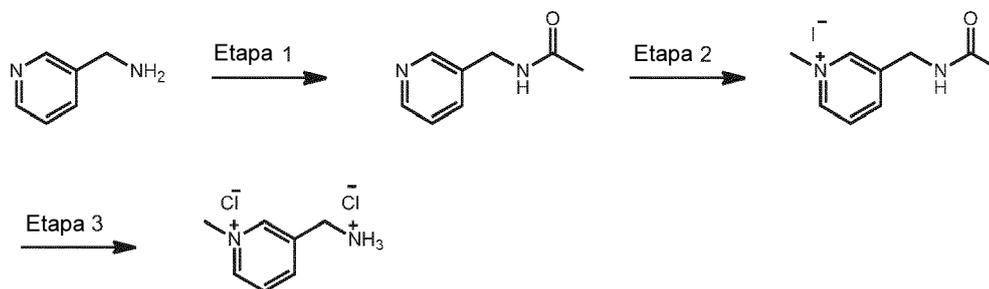
15 Etapa 3: ((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (0,94 g, 2,34 mmol), 4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol (0,5 g, 2,34 mmol), y PPh₃ (0,74 g, 2,81 mmol) en THF (20 ml) a 0°C se le añadió DIAD (0,57 g, 2,81 mmol) lentamente. Tras agitar a ta durante 16 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hexanos, 20-30%) para dar el compuesto del título (1,25 g, 89%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 594,3 (M-1).

20 Etapa 4: ((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (1,25 g, 2,1 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió K₂S₂O₈ (0,73 g, 2,7 mmol) seguido por una disolución de K₂HPO₄ (0,84 g, 4,8 mmol) en agua (10 ml). Tras agitar a 90°C durante 1 h, se añadió más K₂S₂O₈ (0,23 g, 0,84 mmol). Tras calentar a 90°C durante 2 h adicionales, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se extrajo el residuo con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 1-3%) para dar el compuesto del título (0,44 g, 47%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 446,2 (M+1).

30 Etapa 5: ((2R,3S)-2-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (10,8 g, 24,4 mmol) en THF (100 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 26,6 ml, 26,6 mmol) lentamente a lo largo de un periodo de 15 min. Tras agitar a ta durante 1,5 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 1-5%) para dar el compuesto del título (6,8 g, 85%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 330,0 (M+1).

40 Etapa 6: (3S,4R)-3-amino-4-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidín-2-ona. A una disolución de ((2R,3S)-2-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (1,54 g, 4,65 mmol) en EtOH (50 ml) y EtOH (25 ml) se le añadió Pd/C (10%, 0,51 g, 4,65 mmol). Tras agitar a ta durante 4h, se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de Celite, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). Se usó el bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,12 min, m/z = 198,0 (M+1) Método 2m_ácido.

Producto intermedio W: cloruro de 3-(amoniometil)-1-metilpiridin-1-io



Etapa 1: *N*-(piridin-3-ilmetil)acetamida

5 Se preparó según Plater *et al.* Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 1633. A una disolución de piridin-3-ilmetanamina (9,42 ml, 92 mmol) en agua (103 ml) a 10°C se le añadió anhídrido acético (10,47 ml, 111 mmol), se agitó a una velocidad en la que la temperatura interna no se elevó por encima de 25°C. Tras 18 h adicionales de agitación, se concentró la disolución a vacío, después se coevaporó con tolueno (3x) para dar el compuesto del título (14,22 g, cuantitativo) como un aceite transparente. CL-EM: $R_t = 0,12$ min, $m/z = 151,1$ (M+1) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H) 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H) 7,30-7,24- (m, 1 H) 6,59-6,49 (m, 1 H) 4,43 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H) 2,02 (s, 3H).

15 Etapa 2: yoduro de 3-(acetamidometil)-1-metilpiridin-1-io. A una disolución de *N*-(piridin-3-ilmetil)acetamida (13,89 g, 92 mmol) en DCM a 0°C se le añadió yoduro de metilo (8,10 ml, 129 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento tras 10 min y se agitó la disolución a ta durante 19 h, tras lo cual se concentró a vacío y se usó como producto bruto en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,18$ min, $m/z = 164,9$ (M+) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,91-8,87 (m, 2H) 8,58 (s a, 1H) 8,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H) 8,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H) 4,43 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H) 4,35 (s, 3H) 1,92 (s, 3H)

20 Etapa 3: cloruro de 3-(amoniometil)-1-metilpiridin-1-io. Se calentó una suspensión de yoduro de 3-(acetamidometil)-1-metilpiridin-1-io (26,9 g, 92 mmol) en HCl (6 N, 307 ml, 1,84 mol) hasta 100°C durante 3 h. Se concentró la disolución a presión reducida (temp. del baño 80°C). El aceite rojo resultante solidificó durante la noche y se trituró con MeOH y se filtró para dar el compuesto del título (8,76 g, 49%) como un sólido blanquecino. Se concentró el filtrado hasta un aceite rojo, que tras reposar durante 4 días, se recogió el sólido formado y se lavó con MeOH frío, dando una segunda cosecha (6,5 g, 36%). CL-EM: $R_t = 0,11$ min, $m/z = 123,0$ (M+) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9,18 (s, 1H) 9,03 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H) 8,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H) 8,45 (s a, 3H) 8,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H) 4,38 (s, 3H) 4,30 (s, 2H).

25 Los productos intermedios descritos anteriormente, y compuestos similares elaborados mediante los mismos métodos, pueden usarse para preparar compuestos de fórmula (I) mediante los esquemas de síntesis proporcionados en el presente documento. Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de compuestos seleccionados de fórmula (I) y proporcionan métodos que pueden adaptarse a la síntesis de otros compuestos de fórmula (I).

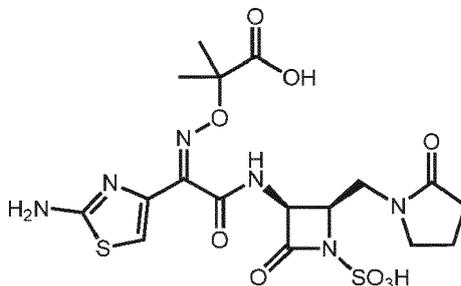
Ejemplo 1. Ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

30 Etapa 1: 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se calentó una disolución de producto intermedio I (100 mg, 0,190 mmol), metil-4-bromobutirato (25 ml, 0,194 mmol) y TEA (27 ml, 0,194 mmol) en DMF (1,3 ml) hasta 70°C durante 16 h con agitación, tras lo cual el calor se elevó entonces hasta 90°C. Tras 6 h de calentamiento adicional se diluyó con HCl (1 N) y EtOAc. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 50-100% entonces MeOH-EtOAc, 0-7%), dando el compuesto del título (21 mg, 18%) como una espuma. CL-EM: $R_t = 0,88$ min, $m/z = 595,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

40 Etapa 2: ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (43 mg, 0,072 mmol) en DMF (725 ml) con SO_3 -DMF (111 mg, 0,725 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 30 min entonces se diluyó con EtOAc y se vertió en disolución de LiCl (el 5% ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título bruto (55 mg) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,77$ min, $m/z = 675,3$ (M+1) Método 2m_ácido. Se usó en la etapa 3 sin purificación adicional.

Etapa 3: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-

il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico (55 mg, 0,072 mmol), DCM (720 μ l) y TFA (333 μ l, 4,32 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (6 mg, 16%) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,35 min, m/z = 519,0 (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,17 (s, 1H), 5,46 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71-4,64 (m, 1H), 3,92 (dd, J = 14,7, 8,7 Hz, 1H), 3,71-3,55 (m, 2H), 3,49 (dd, J = 14,7, 4,1 Hz, 1H), 2,42 (td, J = 8,0, 4,8 Hz, 2H), 2,08 (p, J = 7,6 Hz, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,54 (s, 3H).

Ejemplo 2: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

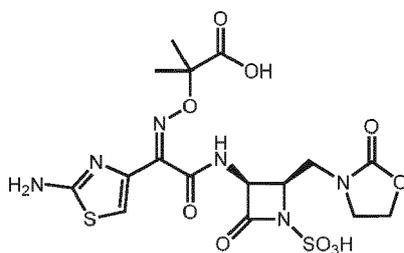
Etapa 1: 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se calentó una disolución de producto intermedio L (500 mg, 0,949 mmol) y (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (204 ml, 0,949 mmol) en ACN (3,2 ml) a 80°C en un microondas durante 30 min, después se mantuvo a ta durante 12 h. Se recalentó hasta 100°C durante 45 min en el microondas después se mantuvo a ta durante 12 h, tras lo cual se diluyó con EtOAc y se lavó con carbonato de sodio (2 M, ac), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, el 0-100% después MeOH-DCM, el 10%) para dar el compuesto del título (111 mg, 17%). CL-EM: R_t = 1,03 min, m/z = 685,4 (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,30 (s a, 1H) 5,57-5,50 (m, 1H) 4,09-4,01 (m, 1H) 3,77-3,61 (m, 3H) 3,09 (dd, J = 12,6, 3,7 Hz, 1H) 2,87-2,71 (m, 3H) 1,56 (s, 6H) 1,53 (s, 9H) 1,44 (s, 9H) 0,86 (s, 9H) 0,03 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó según Seki *et al.* Synlett 1995, 609-611. A una disolución de 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (111 mg, 0,162 mmol) en DMF:NMP (2,7:1, 1,62 ml) se le añadió hidrófluoruro de fluoruro de amonio (37,0 mg, 0,648 mmol). Tras agitar durante 65 h, se diluyó la disolución con agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para dar el compuesto del título bruto (92 mg, 99%). Se usó el material bruto directamente en la etapa 3. CL-EM: R_t = 0,76 min, m/z 571,3 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó según la solicitud internacional PCT 2011061760. Se trató una disolución de 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-hidroxi)etil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (92 mg, 0,161 mmol) en cloroformo (806 ml) con CDI (131 mg, 0,806 mmol). Tras agitar a ta durante 3h se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%), dando el compuesto del título (91 mg, 95%) como un aceite naranja. CL-EM: R_t = 0,86 min, m/z = 597,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico. Se trató una disolución de 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonyl)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (91 mg, 0,153 mmol) en DMF (volumen: 763 ml) con SO_3 -DMF (234 mg, 1,525 mmol). Tras agitar a ta durante 1 h se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (3 x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (100 mg, 97%) como un sólido naranja. CL-EM: R_t = 0,78 min, m/z = 677,3 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (100 mg, 0,148 mmol), DCM (1,5 ml) y TFA (569 μ l, 7,39 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (10 mg, 12%) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,32 min, m/z = 521,0 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 4,23-4,11 (m, 3H), 3,75-3,62 (m, 2H supuesto; oculto por el agua), 3,60-3,51 (m, 1H supuesto; oculto por el agua), 3,34 (dd, J = 14,6, 5,5 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

10 Ejemplo 3: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidid-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)amino)metil)-4-oxoazetidid-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se trató una disolución de producto intermedio L (650 mg, 1,234 mmol) y (9*H*-fluoren-9-il)metil(2-oxoetil)carbamato (365 mg, 1,234 mmol) en DCE (12,3 ml) con triacetoxiborohidruro de sodio (1,377 g, 6,17 mmol). Tras agitar a ta durante 18 h se extinguió con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%), dando el compuesto del título (435 mg, 45%) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 1,00 min, m/z = 792,3 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,11 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,89 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,32 (td, J = 7,4, 1,2 Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,76 (ddd, J = 8,8, 5,3, 3,7 Hz, 1H), 3,11-2,97 (m, 2H), 2,76 (dd, J = 12,5, 3,7 Hz, 1H), 2,63-2,52 (m, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 2: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-aminoetil)amino)metil)-4-oxoazetidid-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se trató una disolución de 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)etil)amino)metil)-4-oxoazetidid-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (435 mg, 0,549 mmol) en DMF (2,75 ml) con piperidina (1,1 ml, 11 mmol). Tras agitar a ta durante 1 h se diluyó con tolueno y se concentró (3x). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (238 mg, 64%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,68 min, m/z = 570,3 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,12 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,17 (dd, J = 8,3, 4,9 Hz, 1H), 3,76 (dt, J = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 2,81-2,51 (m, 6H), 1,44 (s, 9H), 1,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)azetidid-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((2-aminoetil)amino)metil)-4-oxoazetidid-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,151 mmol) en cloroformo (756 μ l) se le añadió CDI (98 mg, 0,604 mmol) seguido por TEA (105 ml, 0,756 mmol). Tras agitar a ta durante 1 h se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (73 mg, 81%) como un sólido blanco. Se usó como producto bruto en la etapa 4. CL-EM: R_t = 0,70 min, m/z = 596,2 (M+1) Método 2m_ácido.

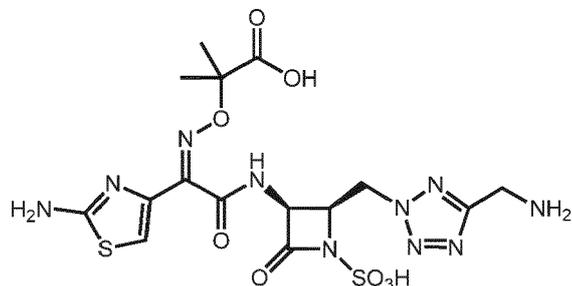
Etapa 4: ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico. Se trató una disolución de 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)azetidid-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (73 mg, 0,123 mmol) en DMF (613 ml) con SO₃-DMF (94 mg, 0,613 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera (3x), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (99 mg) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,74 min, m/z = 676,3 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidid-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 5: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico.

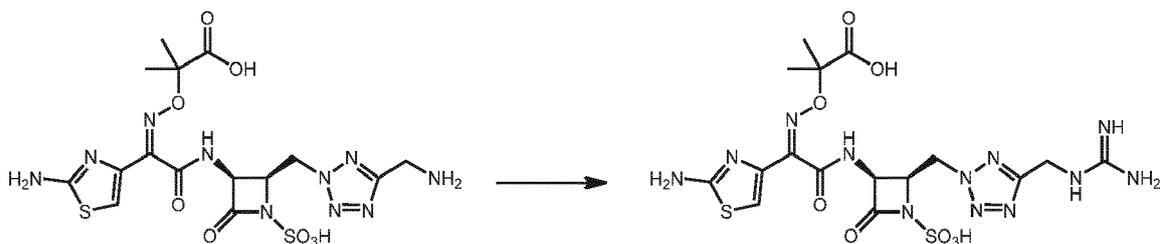
5 Se trató 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (200 mg, 0,282 mmol) en DMF (2 ml) con SO₃·DMF (432 mg, 2,82 mmol). La disolución morada se volvió verde inmediatamente. Después de 20 min de agitación, se añadió más SO₃·DMF (432 mg, 2,82 mmol). Tras 20 min adicionales, se añadió más SO₃·DMF (432 mg, 2,82 mmol). Tras 20 min se diluyó la disolución con EtOAc/salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (185 mg, 83%). CL-EM: R_t = 0,91 min, m/z = 789,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(aminometil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



15 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (185 mg, 0,234 mmol), DCM (2,34 ml) y TFA (1,08 ml, 14,06 mmol) durante 1,5 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (55,5 mg, 45%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,30 min, m/z = 533,0 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,55 (s a, 3H), 7,34 (s a, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 1H), 5,19-5,13 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,62-4,57 (m, 1H), 4,43-4,37 (m, 2H), 1,38 (s, 3H) 1,34 (s, 3H).

25 Ejemplo de referencia 5: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(guanidinometil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



30 A una disolución de ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(aminometil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (20 mg, 0,038 mmol) y clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (11,6 mg, 0,079 mmol) en DMF (376 μl) se le añadió DIPEA (26,2 μl, 0,150 mmol). Tras agitar a ta durante 12h se concentró la disolución a vacío. Se añadió tolueno y se volvió a concentrar (3x). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (11 mg, 45%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,31 min, m/z = 575,2 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49-7,04 (m, 5H), 6,74 (s a, 1H), 5,26 (s a, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,65 (s a, 2H), 4,59-4,52 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 6: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(aminometil)-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

40 Etapa 1: Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando el isómero de 1*H*-tetrazol apropiado obtenido en la etapa 1 en el ejemplo 4 (442 mg, 0,760 mmol), K₂S₂O₈ (288 mg, 1,064 mmol) y K₂HPO₄ (172 mg, 0,988 mmol) en ACN:agua (2:1, 12,6 ml) a 90°C durante 1,5 h. Se añadieron más K₂S₂O₈ (62 mg, 0,228 mmol) y K₂HPO₄ (42 mg, 0,198 mmol) y se calentó durante 3,5 h adicionales después se enfrió hasta ta, se diluyó con ACN y se concentró a

vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se diluyó la mezcla con agua/EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM, 50%), para dar el compuesto del título (179 mg, 54%). CL-EM: R_t = 0,72 min, m/z = 432,3 (M+1) Método 2m_ácido.

- 5 Etapa 2: ((1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3, usando el producto de la etapa 1 (179 mg, 0,415 mmol) y Pd sobre C (10%, 132 mg) en EtOAc:MeOH (10:1, 13,8 ml) durante 21 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,37 min, m/z = 298,3 (M+1) Método 2m_ácido.

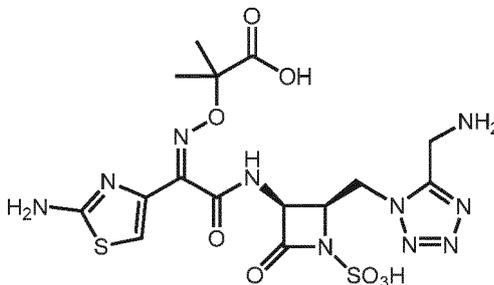
- 10 Etapa 3: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

- 15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (123 mg, 0,415 mmol) en DCM:DMF (4,3:1, 3,7 ml). Tras agitar a ta durante 1 h se sometió a un trabajo idéntico, después se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona- DCM), dando el compuesto del título (174 mg, 59%) como un sólido morado claro. CL-EM: R_t = 1,03 min, m/z = 709,2 (M+1) Método 2m_ácido.

- 20 Etapa 4: ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,141 mmol) y SO₃-DMF (216 mg, 1,41 mmol) en DMF (1,4 ml) durante 20 min a ta. Se sometió a trabajo idéntico para dar el compuesto del título (100 mg, 89%). CL-EM: R_t = 0,91 min, m/z = 789,1 (M+1) Método 2m_ácido.

- 25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 4 usando 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,141 mmol) y SO₃-DMF (216 mg, 1,41 mmol) en DMF (1,4 ml) durante 20 min a ta. Se sometió a trabajo idéntico para dar el compuesto del título (100 mg, 89%). CL-EM: R_t = 0,91 min, m/z = 789,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(aminometil)-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



- 30 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (100 mg, 0,126 mmol), DCM (1,26 ml) y TFA (584 μl, 7,58 mmol) durante 1,5 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (18,7 mg, 28%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,31 min, m/z = 533,2 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 4,79-4,61 (m, 2H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,47-4,35 (m, 2H), 1,36 (s a, 6H).

Ejemplo de referencia 7: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(aminometil)-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

- 40 Etapa 1, compuesto 1: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

Etapa 1, compuesto 2: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

- 45 Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 1 usando el producto intermedio A (1,0 g, 2,1 mmol), 5-metil-2*H*-tetrazol (527 mg, 6,27 mmol), K₂CO₃ (1,44 g, 10,5 mmol), NaI (470 mg, 3,13 mmol) en DMF (10 ml) a 70°C durante 4 h. No fue necesaria ninguna adición de reactivo adicional. Tras enfriar hasta ta se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en

gel de sílice (acetona-DCM), dando el compuesto del título 1 (680 mg, 70%) y el compuesto del título 2 (221 mg, 23%) como sólidos. 1-CL-EM: $R_t = 0,87$ min, $m/z = 467,2$ (M+1) Método 2m_ácido; 2-CL-EM: $R_t = 0,80$ min, $m/z = 467,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

5 Etapa 2: ((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (202 mg, 0,433 mmol), $K_2S_2O_8$ (164 mg, 0,606 mmol) y K_2HPO_4 (98 mg, 0,563 mmol) en ACN:agua (2:1, 7,4 ml) a 90°C durante 1,5 h. Se añadieron más $K_2S_2O_8$ (35 mg, 0,13 mmol) y K_2HPO_4 (20 mg, 0,11 mmol) y se calentó durante 30 min adicionales, después se enfrió a ta y luego se concentró a vacío. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo
10 bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%), para dar el compuesto del título (111 mg, 81%). CL-EM: $R_t = 0,58$ min, $m/z = 317,2$ (M+1) Método 2m_ácido; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,30 (m, 5H), 6,34 (s a, 1H), 6,01 (s a, 1H), 5,28-5,21 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 3H), 4,92 (dd, $J = 14,3, 3,9$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 14,2, 7,9$ Hz, 1H), 4,48-4,27 (m, 2H), 2,53 (s, 3H).

15 Etapa 3: (3*S*,4*R*)-3-amino-4-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)azetidín-2-ona. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (111 mg, 0,351 mmol) y Pd sobre C (10%, 50 mg) en EtOAc:MeOH (5:1, 7,0 ml) durante 3 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,14$ min, $m/z = 183,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

20 Etapa 4: 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (130 mg, 0,302 mmol), DIPEA (158 μ l, 0,906 mmol) y HATU (138 mg, 0,362 mmol) en DCM:DMF (2:1, 3,0 ml) a 0°C seguido por una disolución de (3*S*,4*R*)-3-amino-4-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)azetidín-2-ona (55 mg, 0,30 mmol) en DCM:DMF (2:1, 3,0 ml). Tras agitar a ta durante 1 h se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM), dando el
25 compuesto del título (179 mg, 99%) como un sólido. CL-EM: $R_t = 0,93$ min, $m/z = 594,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico.

30 Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 4 usando 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (179 mg, 0,302 mmol) y SO_3 :DMF (462 mg, 3,02 mmol) en DMF (3,0 ml) durante 1 h a ta. Se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: $R_t = 0,80$ min, $m/z = 674,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 6: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico. Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-metil-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (203 mg, 0,302 mmol), DCM (3,0 ml) y TFA (1,39 ml, 18,1 mmol) durante 2 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (37 mg, 24%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,35$ min, $m/z = 518,1$ (M+1) Método 2m_ácido; 1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,03 (s, 1H), 5,37 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 8: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

45 Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (221 mg, 0,474 mmol), $K_2S_2O_8$ (179 mg, 0,663 mmol) y K_2HPO_4 (107 mg, 0,616 mmol) en ACN:agua (2:1, 7,9 ml) a 90°C durante 1,5 h. Se añadieron más $K_2S_2O_8$ (38,4 mg, 0,142 mmol) y K_2HPO_4 (21,5 mg, 0,123 mmol) y se calentó durante 30 min adicionales, después se enfrió hasta ta y luego se concentró a vacío. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%), para dar el compuesto del título
50 (97 mg, 65%). CL-EM: $R_t = 1,00$ min, $m/z = 317,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

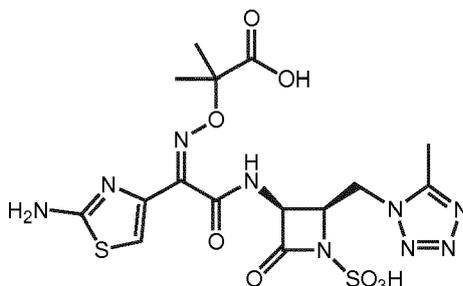
Etapa 2: (3*S*,4*R*)-3-amino-4-((5-metil)-1*H*-tetrazol-1-il)metil)azetidín-2-ona.

55 Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (97 mg, 0,31 mmol) y Pd sobre C (10%, 50 mg) en EtOH:MeOH (5:1, 3,0 ml) durante 3 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,11$ min, $m/z = 183,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: 2-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ácido (Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (130 mg, 0,302 mmol), DIPEA (158 μ l, 0,906 mmol) y HATU (115 mg, 0,302 mmol) en DCM:DMF (2:1, 3,0 ml) a 0°C seguido por una disolución de (3*S*,4*R*)-3-amino-4-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)azetidín-2-ona (55 mg, 0,30 mmol) en DCM:DMF (2:1, 3,0 ml). Tras agitar a ta durante 1 h se concentró a vacío, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y después salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM), dando el compuesto del título (133 mg, 74%) como un sólido. CL-EM: R_t = 0,92 min, m/z = 594,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido (2*R*,3*S*)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 4 usando 2-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (133 mg, 0,224 mmol) y SO₃-DMF (343 mg, 2,24 mmol) en DMF (2,24 ml) durante 1 h a ta. Se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: R_t = 0,85 min, m/z = 674,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-metil-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (151 mg, 0,224 mmol), DCM (2,24 ml) y TFA (1,04 ml, 13,45 mmol) durante 2 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (14,4 mg, 11%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,55 min, m/z = 518,1 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,04 (s, 1H), 5,37 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,76-4,54 (m, 2H supuesto; ocultado por el disolvente), 2,48 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 9: ácido 2-(((Z)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se cargó un vial de microondas de 20 ml con producto intermedio A (250 mg, .0522 mmol), 1,2,4-triazol (54 mg, 0,784 mmol), K₂CO₃ (215 mg, 1,56 mmol), NaI (94 mg, 0,63 mmol) y DMF (2 ml) entonces se calentó hasta 70°C con agitación. Tras 4 h, se añadieron más 1,2,4-triazol (54 mg, 0,784 mmol), K₂CO₃ (215 mg, 1,56 mmol) y NaI (94 mg, 0,63 mmol) y se continuó el calentamiento. Después de 7 h de calentamiento total se enfrió hasta ta, se diluyó con DCM/salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se añadió tolueno y se concentró a vacío (baño de 40°C). Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-heptano, 50%) para dar el compuesto del título (156 mg, 66%). CL-EM: R_t = 0,77 min, m/z = 452,3 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando ((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (101 mg, 0,224 mmol), K₂S₂O₈ (85 mg, 0,313 mmol) y K₂HPO₄ (50,7 mg, 0,291 mmol) en ACN:agua (2:1, 61,5 ml) mientras se calentaba durante 2 h a 90°C. Se añadieron más K₂S₂O₈ (18,1 mg, 0,067 mmol) y K₂HPO₄ (10,1 mg, 0,058 mmol) y se calentaron durante otra 1,5 h. Se añadieron más K₂S₂O₈ (18,1 mg, 0,067 mmol) y K₂HPO₄ (10,1 mg, 0,058 mmol) y se calentaron durante otra hora. Se diluyó con ACN y se concentró a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se diluyó la mezcla con agua/DCM, después se añadió EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 10%) para dar el compuesto del título (38 mg, 56%). CL-EM: R_t = 0,50 min, m/z = 302,2 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (500 MHz, ACN-*d*₃) δ 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,49-7,31 (m, 4H), 6,82-6,74 (m, 1H), 6,67 (s a, 1H), 5,18-5,01 (m, 3H), 4,49-4,42 (m, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,21 (q, J = 5,4 Hz, 1H).

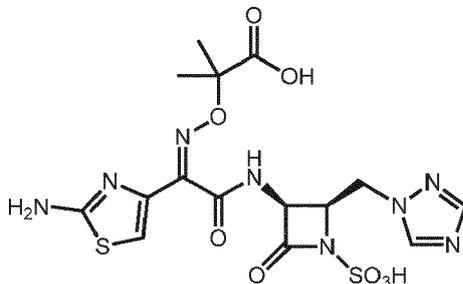
Etapa 3: (3*S*,4*R*)-4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidín-2-ona. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (38 mg, 0,126 mmol) en MeOH (5 ml) se le añadió Pd negro (6,7 mg, 0,063 mmol) seguido por ácido fórmico (339 μ l, 8,83 mmol). Tras 1 h de agitación, se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con MeOH, y se concentró el filtrado a vacío. Se liofilizó la disolución y se usó el material bruto directamente en la etapa posterior. CL-EM: $R_t = 0,14$ min, $m/z = 168,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una suspensión de ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (81 mg, 0,19 mmol) en DCM (800 μ l) a 0°C se le añadió DIPEA (88 μ l, 0,504 mmol) seguido por HATU (72 mg, 0,190 mmol). Se añadieron unas pocas gotas de DMF para homogeneizar la mezcla. A la disolución resultante se le añadió una disolución de (3*S*,4*R*)-4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidín-2-ona (21 mg, 0,126 mmol) en DCM (1 ml). Tras 1,5 h de agitación se diluyó con agua/DCM y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título (47 mg, 65%). CL-EM: $R_t = 0,88$ min, $m/z = 579,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico.

Se trató 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (44 mg, 0,076 mmol) en DMF (760 μ l) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (116 mg, 0,760 mmol). Tras 1 h de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc/salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,81$ min, $m/z = 659,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (50,1 mg, 0,076 mmol), DCM (760 μ l) y TFA (351 μ l, 4,56 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (14,8 mg, 34%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 503,1$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,39 (d, $J = 8,83$ Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,28 (dd, $J = 8,8, 5,4$ Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,32 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 10: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-(aminometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: se suspendieron metanosulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metilo (3,10 g, 6,48 mmol), ((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,926 g, 9,72 mmol), K_2CO_3 (1,35 g, 9,72 mmol) y NaI (1,165 g, 7,78 mmol) en DMF (20 ml) y se calentaron hasta 70°C con agitación. Después de 3 h, se añadieron más ((1*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (1,926 g, 9,72 mmol), K_2CO_3 (1,35 g, 9,72 mmol) y NaI (777 mg, 8,10 mmol) y se calentó 4 h adicionales, tras lo cual se diluyó con EtOAc/agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-heptano, 0-70%) para dar el isómero 3-sustituido (1,16 g, 31%) junto con el isómero 5-sustituido (375 mg, 10%). A-CL-EM: $R_t = 0,87$ min, $m/z = 581,2$ (M+1) Método 2m_ácido; B-CL-EM: $R_t = 0,94$ min, $m/z = 581,2$ (M+1) Método 2m_ácido; B- ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,86 (s, 1H), 7,44-7,31 (m, 4H), 7,29 (s, 3H), 6,90 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,49-6,37 (m, 2H), 5,25-5,04 (m, 3H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,43-4,22 (m, 3H), 4,13 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,90-3,71 (m, 7H), 1,36-1,51 (m, 9H).

Etapa 2: Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando el isómero 3-sustituido de la etapa 1 (1,16 g,

2,00 mmol), $K_2S_2O_8$ (756 mg, 2,80 mmol) y K_2HPO_4 (452 mg, 2,60 mmol) en ACN:agua (2:1, 33,3 ml) mientras se calentaba durante 1,5 h a 90°C. Se añadieron más $K_2S_2O_8$ (162 mg, 0,599 mmol) y K_2HPO_4 (90 mg, 0,52 mmol) y se calentó durante otras 3,5 h, tras lo cual se concentró a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se diluyó la mezcla con agua/EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (416 mg, 48%). CL-EM: $R_t = 0,71$ min, $m/z = 431,3$ (M+1) Método 2m_ácido; 1H RMN (500 MHz, ACN- d_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,49-7,25 (m, 5H), 6,82-6,60 (m, 2H), 5,81-5,62 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 3H), 4,48-4,07 (m, 6H), 1,46-1,33 (m, 9H).

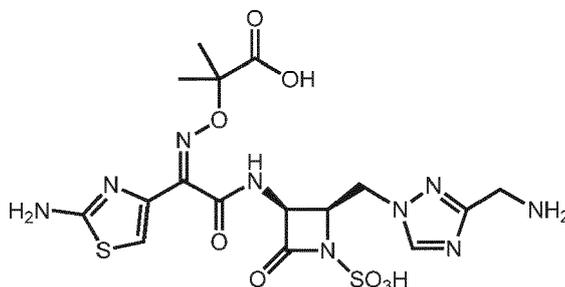
Etapa 3: ((1-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Se preparó según el procedimiento descrito en Malmström *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 5293. Se evacuó una disolución del producto de la etapa 2 (416 mg, 0,966 mmol) en EtOAc:MeOH (5:1, 32,2 ml) y se volvió a llenar con argón (2x) seguido por adición de Pd sobre C (10%, 103 mg). El sistema se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3x). Tras 21 h de agitación se añadió MeOH (282 μ l). Tras 4 h adicionales de agitación se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con MeOH, se concentró a vacío, se recogió en tolueno y se volvió a concentrar (3x). Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,33$ min, $m/z = 297,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo.

A una suspensión de ácido (Z)-2-(((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (47 mg, 0,109 mmol) en DCM:DMF (12:1, 6,5 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (505 μ l, 2,89 mmol) seguido por HATU (440 mg, 1,16 mmol). A la disolución resultante se le añadió una disolución de ((1-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (286 mg, 0,964 mmol) en DCM:DMF (14:1, 7,5 ml). Tras 1 h de agitación se diluyó con agua/EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM, 70%) para dar el compuesto del título (428 mg, 63%). CL-EM: $R_t = 0,99$ min, $m/z = 708,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

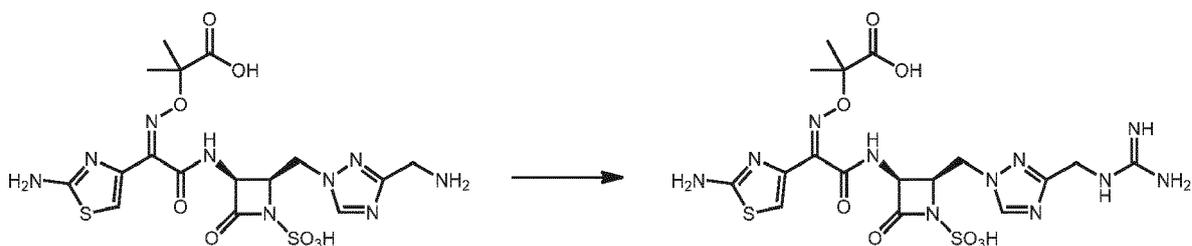
Etapa 5: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (200 mg, 0,283 mmol) en DMF (2,0 ml) con SO_3 -DMF (433 mg, 2,83 mmol). Después de 20 min de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc/salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,91$ min, $m/z = 788,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (223 mg, 0,283 mmol), DCM (2,89 ml) y TFA (1,31 ml, 16,98 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (99 mg, 65%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 532,2$ (M+1) Método 2m_ácido; 1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,39 (s a, 3H), 7,32 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,23 (dd, $J = 8,5, 5,7$ Hz, 1H), 4,76-4,65 (m, 1H), 4,62-4,55 (m, 1H), 4,32-4,27 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 2H), 1,36 (s, 3H) 1,43 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 11: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((3-(guanidinometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



A una disolución de ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,047 mmol) y clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (10,9 mg, 0,099 mmol) en DMF (470 ml) se le añadió DIPEA (33 μ l, 0,188 mmol). Tras agitar a ta durante 12h se concentró la disolución a vacío. Se añadió tolueno y se volvió a concentrar (3x). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (16 mg, 52%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,31 min, m/z = 574,3 (M+1) Método 2m_ácido; 1 H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,45 (s a, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,31 (s a, 3H), 6,74 (s a, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,22 (s a, 1H), 4,69-4,59 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,45-4,36 (m, 2H), 4,34-4,26 (m, 1H), 1,35 (s, 3H) 1,41 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 12: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando el isómero 5-sustituido de la etapa 1 en el ejemplo 10 (361 mg, 0,622 mmol), $K_2S_2O_8$ (235 mg, 0,870 mmol) y K_2HPO_4 (115 mg, 0,808 mmol) en ACN:agua (2:1, 10,4 ml) mientras se calentaba durante 1,5 h a 90°C. Se añadieron más $K_2S_2O_8$ (50 mg, 0,187 mmol) y K_2HPO_4 (23 mg, 0,162 mmol) y se calentaron durante otras 3,5 h, tras lo cual se concentró a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se diluyó la mezcla con agua/EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (5x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 . Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (155 mg, 58%). CL-EM: R_t = 0,71 min, m/z = 431,2 (M+1) Método 2m_ácido.

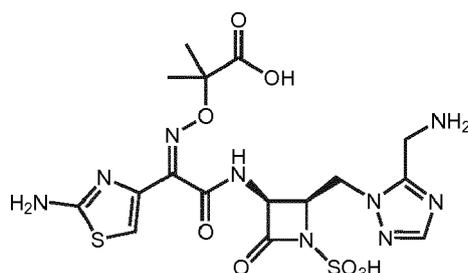
Etapa 2: ((1-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidino-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. Se preparó según el ejemplo 7, etapa 3. Se evacuó una disolución del producto de la etapa 1 (134 mg, 0,311 mmol) en EtOAc:Me-OH (5:1, 10,4 ml) y se volvió a llenar con argón (2x) seguido por adición de Pd sobre C (10%, 33 mg). El sistema se evacuó y se volvió a llenar con H_2 (3x). Tras 21 h de agitación se añadió MeOH (282 μ l). Tras 4 h adicionales de agitación se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con MeOH, se concentró a vacío, se recogió en tolueno y se volvió a concentrar (3x). Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,38 min, m/z = 297,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidino-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

A una suspensión de ácido (Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (160 mg, 0,373 mmol) en DCM:DMF (30:1, 3,1 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (163 μ l, 0,933 mmol) seguido por HATU (142 mg, 0,373 mmol). A la disolución resultante se le añadió una disolución de ((1-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidino-2-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (92 mg, 0,311 mmol) en DCM:DMF (30:1, 3,1 ml). Tras 1 h de agitación se concentró a vacío y se recogió en EtOAc/salmuera. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM, 70%) para dar el compuesto del título (128 mg, 58%). CL-EM: R_t = 0,97 min, m/z = 708,2 (M+1) Método 2m_ácido.

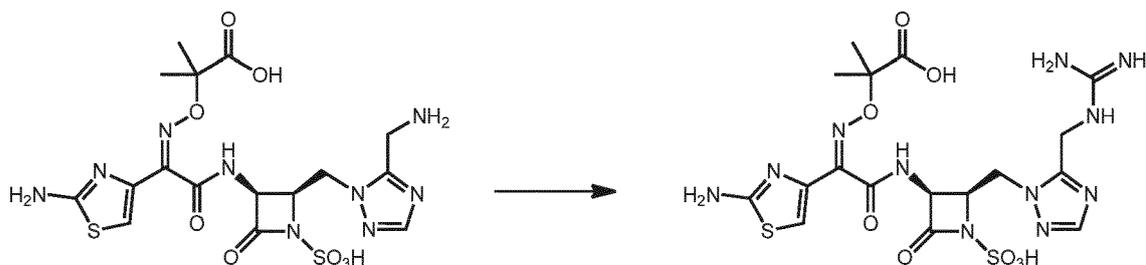
Etapa 4: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidino-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (128 mg, 0,181 mmol) en DMF (1,3 ml) con $SO_3 \cdot DMF$ (277 mg, 1,81 mmol). Después de 20 min de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc/salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,90 min, m/z = 788,3 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(aminometil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (143 mg, 0,181 mmol), DCM (1,81 ml) y TFA (837 μ l, 10,9 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (60 mg, 62%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,28 min, m/z = 532,2 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,23 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 8,40 (s a, 3H), 8,06 (s, 1H), 7,59-7,27 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 5,37 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,49-4,34 (m, 3H), 4,25 (dd, J = 15,3, 5,8 Hz, 1H), 1,37 (s, 6H).

10 Ejemplo de referencia 13: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(guanidinometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



15 A una disolución de ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5-(aminometil)-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,047 mmol) y clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (10,9 mg, 0,099 mmol) en DMF (470 μ l) se le añadió DIPEA (33 ml, 0,188 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h se concentró la disolución a vacío. Se añadió tolueno y se volvió a concentrar (3x). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (13 mg, 42%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,29 min, m/z = 574,2 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,96-7,78 (m, 1H), 7,41-6,96 (m, 5H), 6,80-6,71 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,42-5,32 (m, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,62-4,42 (m, 1H), 4,39-4,28 (m, 1H), 1,38 (s, 3H) 1,34 (s, 3H).

Ejemplo 14: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

25 Etapa 1: ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se suspendieron metanosulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metilo (860 mg, 1,80 mmol), piridin-2(1*H*)-ona (855 mg, 8,99 mmol), K_2CO_3 (1,74 g, 12,6 mmol) y NaI (746 mg, 4,49 mmol) en DMF (6,9 ml) y se calentaron hasta 80°C con agitación. Tras 4 h, se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título (304 mg, 35%). CL-EM: R_t = 0,79 min, m/z = 478,2 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,39-7,28 (m, 6H), 7,07 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,55 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,35 (dd, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,10-6,02 (m, 1H), 5,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,93 (s a, 1H), 4,63 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 4,27-4,10 (m, 1H), 3,97 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

35 Etapa 2: ((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo (361 mg, 0,622 mmol), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (225 mg, 0,833 mmol) y K_2HPO_4 (135 mg, 0,773 mmol) en ACN:agua (2:1, 9,9 ml) mientras se calentaba durante 1,5 h a 90°C. Se añadieron más $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (45 mg, 0,17 mmol) y K_2HPO_4 (26,9 mg, 0,155 mmol) y se calentaron durante otros 30 min, tras lo cual se concentró, se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%) para dar el compuesto del título (157 mg, 81%). CL-EM: R_t = 0,56 min, m/z = 328,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3, compuesto 1: 1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona.

5 Etapa 3, compuesto 2: 1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)piperidin-2-ona. Se preparó según el ejemplo 7, etapa 3. Se evacuó una disolución de ((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo (157 mg, 0,480 mmol) en EtOH:MeOH (5:1, 4,8 ml) y se volvió a llenar con argón (2x) seguido por adición de Pd sobre C (10%, 33 mg). El sistema se evacuó y se volvió a llenar con H₂ (3x). Después de 3 h de agitación, se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con MeOH y se concentró a vacío. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa.

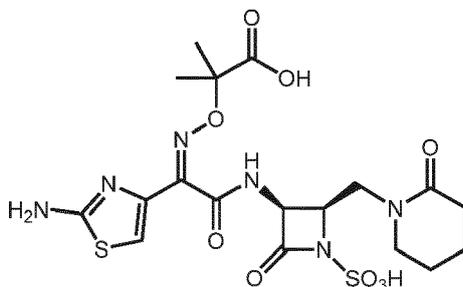
Etapa 4, compuesto 1: 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

10 Etapa 4, compuesto 2: 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazo)-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

15 A una suspensión de ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (60 mg, 0,14 mmol) en DCM:DMF (1:1, 1,4 ml) a 0°C se añadió DIPEA (73 µl, 0,42 mmol) seguido por HATU (63,7 mg, 0,168 mmol). A la disolución resultante, tras 20 min, se le añadió una mezcla disolución de 1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)piridin-2(1*H*)-ona y 1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)piperidin-2-ona (90 mg, ~0,46 mmol) en DCM (200 µl). Tras 1 h de agitación se concentró a vacío y se recogió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título 1 (54 mg) y compuesto del título 2 (30 mg). 1-CL-EM: R_t = 0,88 min, m/z = 605,2 (M+1) Método 2m_ácido; 2-CL-EM: R_t = 0,90 min, m/z = 609,2 (M+1) Método 2m_ácido.

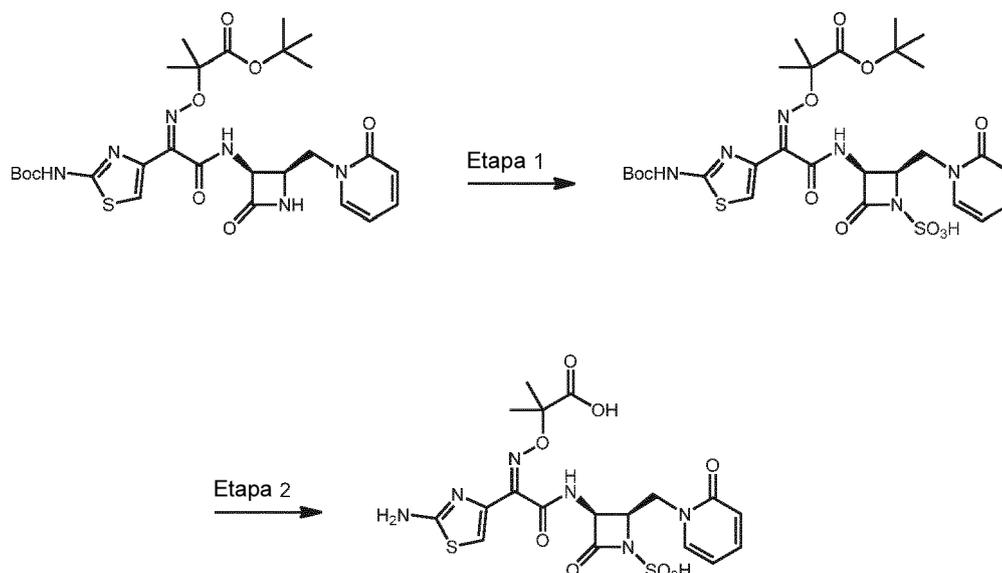
25 Etapa 5: ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico. 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (30 mg, 0,049 mmol) en DMF (493 µl) se trató con SO₃·DMF (151 mg, 0,986 mmol). Tras 1 h de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,78 min, m/z = 689,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol)-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



30 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxopiperidin-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico (34 mg, 0,049 mmol), DCM (494 µl) y TFA (228 ml, 2,96 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 µm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (5,2 mg, 17%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,63 min, m/z = 533,1 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,02 (s, 1H), 5,27 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 3,61 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,32 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,34-2,13 (m, 2H), 1,78-1,57 (m, 4H), 1,39 (s a, 6H).

40 Ejemplo de referencia 15: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol)-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Etapa 1: ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (54 mg, 0,089 mmol) en DMF (893 μ l) con SO₃•DMF (205 mg, 1,34 mmol). Tras 1 h de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,76 min, m/z = 685,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico. Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxopiridin-1(2*H*)-il)metil)azetidina-1-sulfónico (61 mg, 0,089 mmol), DCM (891 μ l) y TFA (412 μ l, 5,35 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (9,6 mg, 19%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,57 min, m/z = 529,1 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,59 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,39 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 5,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,47 (dd, *J* = 14,5, 2,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, *J* = 14,5, 8,6 Hz, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

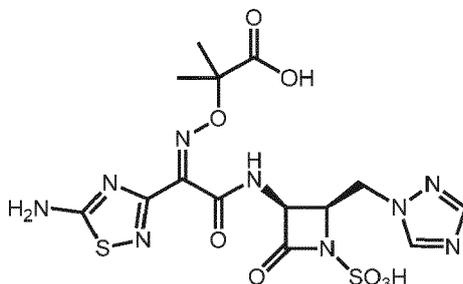
Ejemplo de referencia 16: ácido 2-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: (3*S*,4*R*)-4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidina-2-ona. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando ((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)carbamato de bencilo (250 mg, 0,830 mmol) y Pd sobre C (10%, 125 mg) en EtOH:MeOH (4:1, 8,3 ml) durante 3 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,13 min, m/z = 168,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: 2-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una suspensión de ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)acético (129 mg, 0,299 mmol) en DCM:DMF (1:1, 3 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (157 μ l, 0,897 mmol) seguido por HATU (136 mg, 0,359 mmol). A la disolución resultante, tras 20 min, se le añadió una disolución de (3*S*,4*R*)-4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidina-2-ona (50 mg, 0,299 mmol) en DCM. Tras 2 h de agitación se concentró a vacío y se recogió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título (100 mg, 58%). CL-EM: R_t = 0,82 min, m/z = 580,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,173 mmol) en DMF (1,7 ml) con SO₃•DMF (396 mg, 2,59 mmol). Tras 1 h de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,74 min, m/z = 660,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



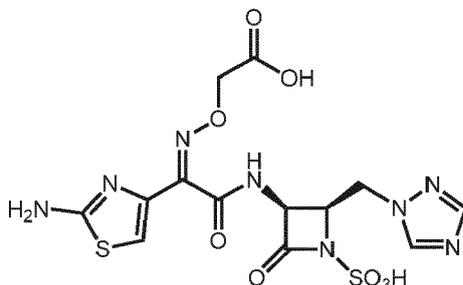
Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(5-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (114 mg, 0,173 mmol), DCM (1,7 ml) y TFA (800 μ l, 10,4 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (46 mg, 46%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,42 min, m/z = 504,0 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (s a, 2H), 8,10 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 1H), 4,28 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 17: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)acético.

Etapa 1: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)acetato de *tert*-butilo. A una disolución de ácido (Z)-2-((2-((*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (108 mg, 0,269 mmol) en DCM (2,7 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (141 μ l, 0,808 mmol) seguido por HATU (113 mg, 0,296 mmol). A la disolución resultante, tras 20 min, se le añadió una disolución de (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidín-2-ona (50 mg, 0,299 mmol) en DCM. Tras 1 h de agitación se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título (106 mg, 72%). CL-EM: R_t = 0,78 min, m/z = 551,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ácido (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-((2-((*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)acetato de *tert*-butilo (100 mg, 0,182 mmol) en DMF (1,8 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (278 mg, 1,82 mmol). Tras 1 h de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con agua helada, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,71 min, m/z = 631,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)acético.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-((2-((*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (97 mg, 0,154 mmol), DCM (1,54 ml) y TFA (711 μ l, 9,23 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (22,7 mg, 22%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,28 min, m/z = 475,0 (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,50 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 9,0, 5,9 Hz, 1H), 4,69-4,49 (m, 4H), 4,36 (dt, J = 7,4, 4,9 Hz, 1H).

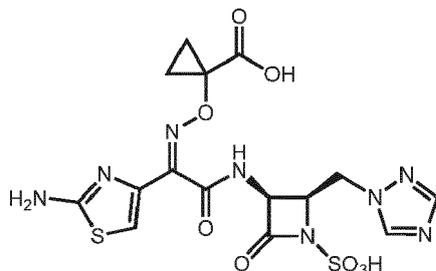
Ejemplo de referencia 18: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-

(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

5 Etapa 1: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (Z)-2-((1-((benzhidriilo)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (se preparó según Yamawaki *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732) (150 mg, 0,279 mmol) en DCM:DMF (1:1, 2,8 ml) a 0°C se añadió DIPEA (146 µl, 0,837 mmol) seguido por HATU (127 mg, 0,335 mmol). A la disolución resultante, tras 20 min, se añadió una disolución de (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidín-2-ona (51 mg, 0,31 mmol) en DCM. Tras 1 h de agitación se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título (147 mg, 77%). CL-EM: R_t = 0,98 min, m/z = 687,1 (M+1) Método 2m_ácido.

15 Etapa 2: ácido (2R,3S)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)metil-3-((Z)-2-((1-((benzhidriilo)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-1-sulfónico. Se trató 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (147 mg, 0,214 mmol) en DMF (2,14 ml) con SO₃·DMF (328 mg, 2,14 mmol). Tras 1 h de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con agua helada, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,89 min, m/z = 767,0 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



20 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriilo)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-1-sulfónico (164 mg, 0,214 mmol), DCM (2,14 ml) y TFA (989 µl, 12,8 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 µm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (50 mg, 41%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,29 min, m/z = 501,1 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,31 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,26 (dd, J = 9,0, 5,5 Hz, 1H), 4,67 (dd, J = 14,5, 4,3 Hz, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,33 (ddd, J = 7,4, 5,5, 4,3 Hz, 1H), 1,34-1,27 (m, 4H).

30 Ejemplo de referencia 19: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

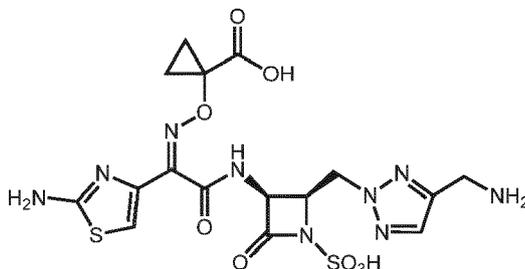
Etapa 1: ((2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando el producto intermedio T (1,20 g, 2,79 mmol) y Pd sobre C (10%, 830 mg) en EtOAc:MeOH (5:1, 24 ml) durante 19 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,41 min, m/z = 297,0 (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 2: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (Z)-2-((1-((benzhidriilo)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (se preparó según Yamawaki *et al.* Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 15, 6716-6732) (1,50 g, 2,79 mmol) en DCM (15 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (1,22 ml, 6,98 mmol) y HATU (1,11 g, 2,93 mmol). Tras calentar hasta ta, una disolución de ((2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (827 mg, 2,79 mmol) en DCM:DMF (1,7:1, 12,7 ml). Tras 1 h de agitación se diluyó con DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-90%), para dar el compuesto del título (1,92 g, 84%) como un aceite morado. CL-EM: R_t = 1,08 min, m/z = 816,5 (M+1) Método 2m_ácido.

45 Etapa 3: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriilo)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico. Se trató 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (1,92 g, 2,35 mmol) en DMF (20 ml) con SO₃·DMF (3,60 g, 23,5 mmol). Después de 30 min de agitación, se diluyó la

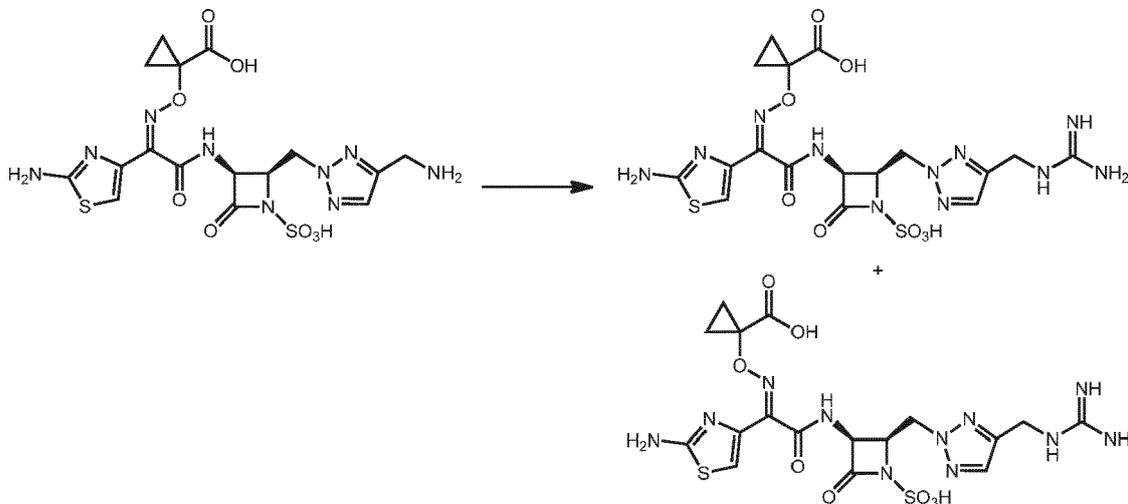
disolución con EtOAc/agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título (1,98 g, 94%) como una espuma morada. CL-EM: $R_t = 0,99$ min, $m/z = 896,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

- 5 Etapa 4: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.



- 10 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (1,98 g, 2,21 mmol), DCM (18,4 ml) y TFA (10,2 ml, 133 mmol). Se purificó la mitad del residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (300 mg, aproximadamente el 50%) como un polvo blanquecino. CL-EM: $R_t = 0,29$ min, $m/z = 530,1$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,69 (s, 1H), 7,04 (s a, 1H), 5,43 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,93-4,78 (m, 2H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 1,36-1,20 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 2H).

- 15 Ejemplo de referencia 20: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(guanidinometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.



- 20 A una disolución de ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico (582 mg, 1,10 mmol) en DMF (12 ml) a 0°C se le añadió clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (322 mg, 2,20 mmol) y DIPEA (1,54 ml, 8,80 mmol). Tras 16 h de agitación a *ta*, se diluyó la disolución con tolueno (60 ml), provocando que se separase un aceite denso. Se decantó la fase superior y se purificó el aceite restante mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (240 mg, 37%) como un polvo blanquecino. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 572,2$ (M+H) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,59 (s, 1H), 6,99 (s a, 1H), 5,43 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,91-4,75 (m, 2H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,70 (dd, $J = 8,2, 6,3$ Hz, 1H), 4,41-4,34 (m, 2H), 1,20 (s a, 2H), 1,05 (s a, 2H). También se obtuvo el isómero E. CL-EM: $R_t = 0,33$ min, $m/z = 572,2$ (M+H) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,58 (s, 1H), 7,46 (s a, 1H), 5,45 (s a, 1H), 4,84 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 1,33-1,08 (m, 4H).

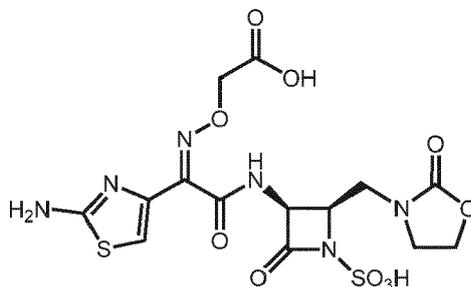
- 30 Ejemplo 21: 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)acético ácido.

Etapa 1: 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)acetato de *tert*-butilo. A una disolución de ácido (Z)-2-((2-((*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)imino)-2-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (100 mg, 0,249 mmol), producto intermedio D

(51 mg, 0,27 mmol) y HATU (123 mg, 0,324 mmol) en DMF (1,25 ml) se le añadió DIPEA (131 μ l, 0,747 mmol). Tras 4 h de agitación, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH-DCM) para dar el compuesto del título (118 mg, 83%). CL-EM: $R_t = 0,81$ min, $m/z = 569,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

- 5 Etapa 2: ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)acetato de *tert*-butilo (118 mg, 0,208 mmol) en DMF (2,14 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (159 mg, 1,04 mmol). Después de 30 min de agitación, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera helada, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,72$ min, $m/z = 649,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)acético.



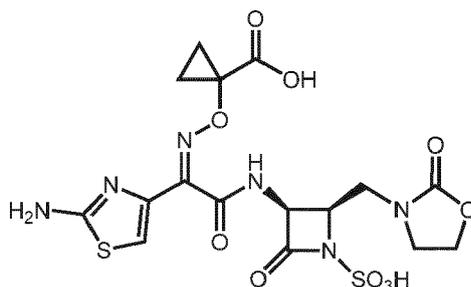
- 15 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((*tert*-butoxi)-2-oxoetoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (135 mg, 0,208 mmol), DCM (1,04 ml) y TFA (801 μ l, 10,4 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (25 mg, 23%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,25$ min, $m/z = 493,0$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H) 6,86 (s, 1H) 5,24 (dd, $J = 9,0, 5,8$ Hz, 1H) 4,62 (s, 2H) 4,20-4,11 (m, 3H) 3,72-3,63 (m, 2H) 3,40-3,31 (m, 2H supuesto; oculto por el agua).

Ejemplo 22: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

- 25 Etapa 1: 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (854 mg, 1,59 mmol), producto intermedio D (324 mg, 1,75 mmol) y HATU (785 mg, 2,07 mmol) en DMF (7,9 ml) se le añadió DIPEA (832 μ l, 4,77 mmol). Tras 1 h de agitación, se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Se añadió salmuera a la fase acuosa, y se extrajo adicionalmente con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH-DCM) para dar el compuesto del título (1,09 g, 97%) como una espuma beige. CL-EM: $R_t = 0,97$ min, $m/z = 705,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

- 35 Etapa 2: ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico. Se trató 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (1,00 g, 1,42 mmol) en DMF (7,0 ml) a 0°C con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (448 mg, 2,84 mmol). Tras 2 h de agitación a ta, se vertió la disolución en salmuera helada y se extrajo con EtOAc (3x). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,90$ min, $m/z = 785,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidroxiloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (1,10 g, 1,40 mmol), DCM (7,0 ml) y TFA (5,39 ml, 70,0 mmol). Se añadió TFA adicional (3,24 ml, 42,0 mmol) tras 1 h a ta y se diluyó la disolución con DCM y se concentró a vacío después de 30 min adicionales. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (178 mg, 23%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,30 min, m/z = 518,9 ($M+1$) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,27 (d, J = 9,0 Hz, 1H) 6,92 (s, 1H) 5,23 (dd, J = 9,1, 5,7 Hz, 1H) 4,12-4,23 (m, 3H) 3,72-3,62 (m, 2H supuesto; oculto por el agua) 3,61-3,52 (m, 1H supuesto; oculto por el agua) 3,26 (dd, J = 14,5, 5,9 Hz, 1H) 1,36 (s, 4H). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,23 (s, 1H), 5,48 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,44 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 3H), 3,54 (dd, J = 14,9, 4,9 Hz, 1H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H).

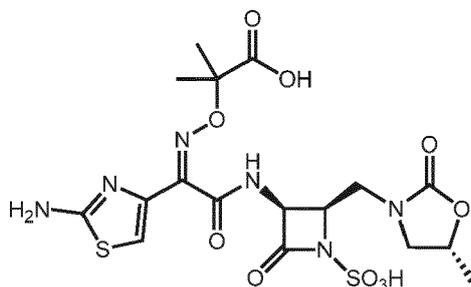
Ejemplo de referencia 23: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico

15 Etapa 1: 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-2-hidroxiopropil) amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se agitó una disolución de producto intermedio L (500 mg, 0,949 mmol) y (*R*)-óxido de propileno (996 μ l, 14,2 mmol) en DCM (1,9 ml) a ta durante 16 h tras lo cual se observó precipitación. Se añadió más (*R*)-óxido de propileno (332 μ l, 4,75 mmol). Después de 3 h adicionales, se añadió más (*R*)-óxido de propileno (500 μ l, 7,14 mmol). Después de otras 24 h de agitación se concentró a vacío y se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (185 mg, 33%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,82 min, m/z = 585,2 ($M+1$) Método 2m_ácido.

25 Etapa 2: 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-2-hidroxiopropil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (185 mg, 0,316 mmol) en cloroformo (3,16 ml) se le añadió CDI (257 mg, 1,58 mmol). Tras agitar a ta durante 20 min se diluyó la disolución con EtOAc/agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (81 mg, 42%). CL-EM: R_t = 0,92 min, m/z = 611,2 ($M+1$) Método 2m_ácido.

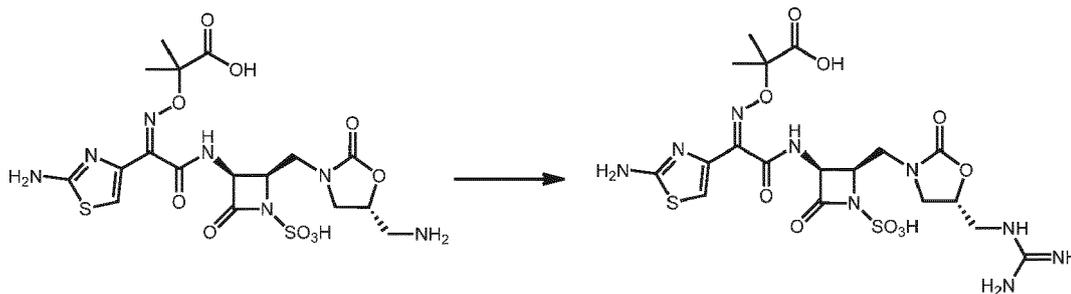
35 Etapa 3: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*R*)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (81 mg, 0,133 mmol) en DMF (1,33 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (203 mg, 1,33 mmol). Después de 20 min de agitación a ta, se diluyó la disolución con EtOAc/salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido. CL-EM: R_t = 0,84 min, m/z = 691,0 ($M+1$) Método 2m_ácido.

40 Etapa 4: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*R*)-5-metil-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (92 mg, 0,133 mmol), DCM (1,33 ml) y TFA (615 μ l, 7,98 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (18,6 mg, 23%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,39$ min, $m/z = 535,1$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,22 (dd, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 1H), 4,55 (dt, $J = 13,5, 6,5$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,34-3,27 (m, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 24: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(guanidinometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



A una disolución de ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (30,1 mg, 0,055 mmol) y clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (16,1 mg, 0,110 mmol) en DMF (548 μ l) se añadió DIPEA (38,3 μ l, 0,219 mmol). Tras 5 h de agitación a ta, se concentró la disolución a vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (17,5 mg, 49%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,30$ min, $m/z = 592,2$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 6,97 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,74 (dtd, $J = 9,3, 5,9, 3,2$ Hz, 1H), 4,55 (ddd, $J = 9,2, 5,9, 3,1$ Hz, 1H), 3,86 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 15,0, 9,5$ Hz, 1H), 3,53 (dd, $J = 15,5, 3,2$ Hz, 1H), 3,47-3,34 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

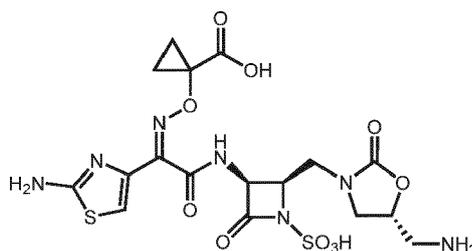
Ejemplo 25: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.

Etapa 1: (((*R*)-3-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 3 usando el producto intermedio U (1,16 g, 2,28 mmol) y Pd sobre C (10%, 246 mg) en EtOH:MeOH (5:1, 3 ml) durante 19 h. Se usó el residuo bruto tal cual en la siguiente etapa.

Etapa 2: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (1,29 g, 2,28 mmol) y HATU (909 mg, 2,39 mmol) en DMF:DCM (3:1, 9,0 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (1,0 ml, 5,72 mmol). Tras 15 min de agitación a 0°C, se añadió (((*R*)-3-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2-oxooxazolidin-5-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (715 mg, 2,28 mmol) como una disolución en DMF:DCM (1:1, 9 ml) seguido por un lavado de DMF (1,5 ml). Tras 1,2 h a ta se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl (el 5% ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), NaHCO_3 (ac satd), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 5-90%) para dar el compuesto del título (1,357 g, 72%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 1,04$ min, $m/z = 834,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

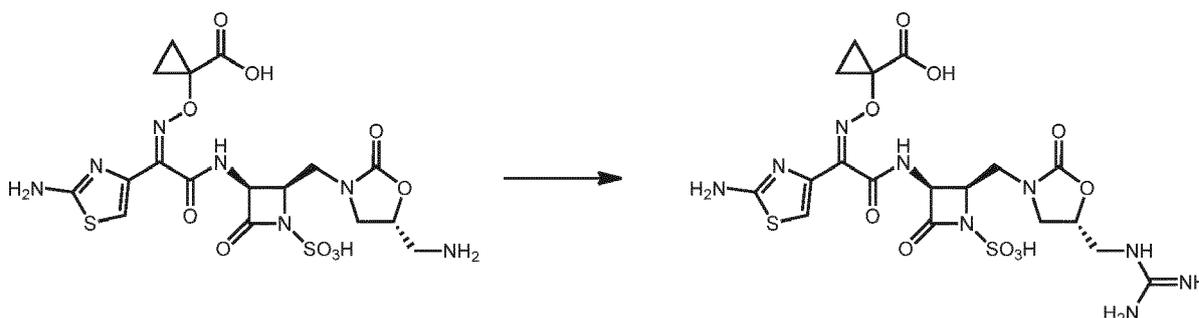
Etapa 3: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*R*)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (1,357 g, 1,627 mmol) en DMF (8,1 ml) a 0°C con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (748 mg, 4,88 mmol). Tras 2 h de agitación a ta, se diluyó la disolución con EtOAc/LiCl (el 5% ac) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido. CL-EM: $R_t = 0,96$ min, $m/z = 914,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*R*)-5-(((*tert*-butoxicarbonil) amino)-metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (725 mg, 0,794 mmol), DCM (8,0 ml) y TFA (3,7 ml, 48,0 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (231 mg, 52%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,41 min, m/z = 548,1 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,18 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 5,8 Hz, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,22 (dd, J = 8,8, 5,9 Hz, 1H), 4,68 (tdd, J = 9,0, 5,8, 3,4 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J = 9,3, 5,9, 3,6 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H supuesto; oculto por el agua), 3,61 (dd, J = 8,7, 5,8 Hz, 1H supuesto; oculto por el agua), 3,41 (dd, J = 14,7, 9,0 Hz, 1H), 3,30 (dd, J = 14,7, 3,7 Hz, 1H), 3,25-3,05 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 4H). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,70 (ddd, J = 9,2, 5,8, 3,7 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 15,0, 9,0 Hz, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,54 (dd, J = 11,3, 3,6 Hz, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 1,57-1,49 (m, 2H), 1,49-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 26: ácido 1-(((*Z*)-2-((2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(guanidinometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.



A una disolución de ácido 1-(((*Z*)-2-((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropano-carboxílico (0,795 mmol) y clorhidrato de pirazol-1-carboxamidina (234,8 mg, 1,602 mmol) en DMF (7,0 ml) se añadió DIPEA (1,20 ml, 8,06 mmol). Tras 19 h de agitación a ta, se concentró la disolución a vacío y se purificó mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (177 mg, 37%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,47 min, m/z = 590,1 (M+H) Método 2m_ácido_polar;; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,15 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,24 (s, 3H), 6,81 (s, 1H), 5,23 (dd, J = 8,9, 5,9 Hz, 1H), 4,60-4,51 (m, 1H), 4,23 (ddd, J = 9,0, 5,8, 3,7 Hz, 1H), 3,70 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 3,52 (dd, J = 8,8, 5,4 Hz, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 3H), 1,38-1,24 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 27: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

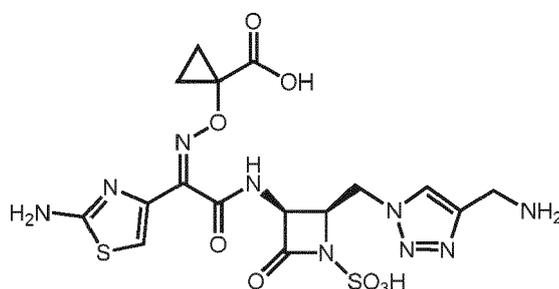
Etapa 1: ((1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. A una suspensión de paladio sobre carbono (823 mg, 0,774 mmol) en EtOAc/MeOH (5:1, 16,8 ml) se le añadió producto intermedio S (1,11 g, 2,58 mmol) en una porción. Se evacuó el sistema y se volvió a llenar con H_2 (3x). Tras agitar durante 19 h se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de Celite, lavando con MeOH-EtOAc (20%, 100 ml x 3) y se concentró a vacío, dando el compuesto del título bruto (730 mg) como un polvo blanquecino. CL-EM: R_t = 0,37 min, m/z = 297,0 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo. A una suspensión de ácido (*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (1,32 g, 2,46 mmol) en DCM (12 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (1,08 ml, 6,16 mmol) seguido por HATU (0,984 g, 2,59 mmol). Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió ((1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (0,73 g, 2,5 mmol) como una disolución en DCM:DMF(1,7:1, 9,6 ml). Tras agitar durante 1,3 h, se observó un cambio de

color de amarillo a morado oscuro, tras lo cual se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-90%), dando el compuesto del título (1,62 g, 81%) como una espuma morada. CL-EM: $R_t = 1,05$ min, $m/z = 816,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

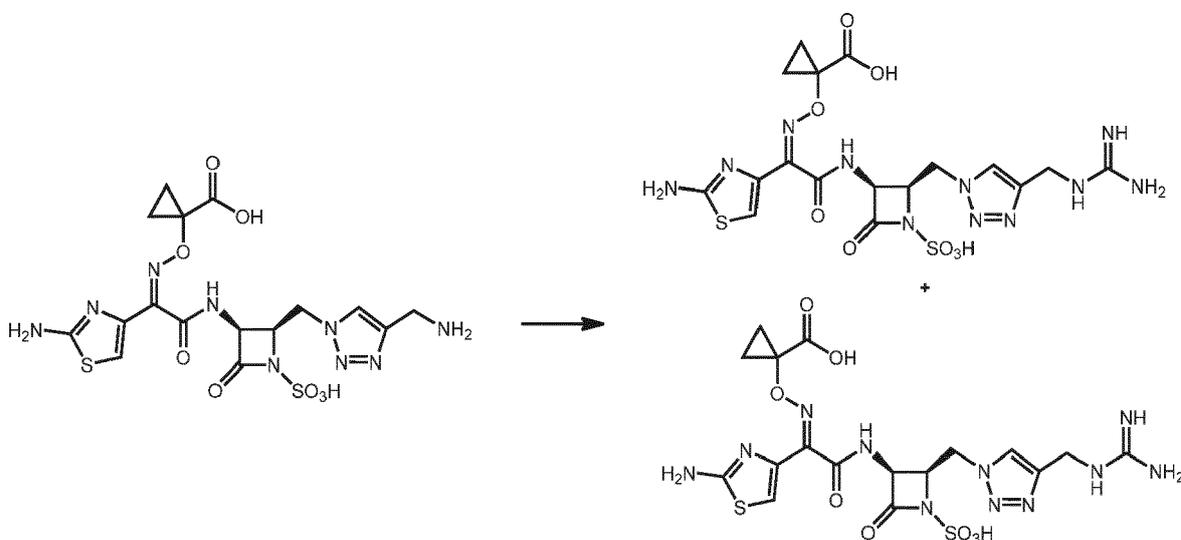
5 Etapa 3: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidriolo (1,58 g, 1,94 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió el complejo $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (2,97 g, 19,4 mmol). Tras 45 min de agitación se diluyó con EtOAc (120 ml), salmuera (80 ml), agua (40 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 20 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como una espuma morada. CL-EM: $R_t = 0,96$ min, $m/z = 896,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

15 Etapa 4: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.



20 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (1,74 g, 1,94 mmol), DCM (19,4 ml) y TFA (8,95 ml, 116 mmol). Después de 3 h a ta, se enfrió hasta 0°C y más TFA (200 ml, 2,6 mmol) se añadió tras lo cual se permitió que se calentara hasta ta. Tras otra 1 h a ta, se enfrió hasta 0°C y se añadió más TFA (200 μl , 2,6 mmol), de nuevo permitiendo que se calentara hasta ta. Tras 1 h adicional a ta se diluyó con DCM y se concentró a vacío. Se purificó la mitad del residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (140 mg, ca 23%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,27$ min, $m/z = 530,1$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,07 (s, 1H), 7,08-6,99 (m, 1H) 5,42-5,31 (m, 1H), 4,88-4,74 (m, 2H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,36-1,23 (m, 2H), 1,23-1,07 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 28: ácido 1-(((*Z*)-2-((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(guanidinometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropanocarboxílico.



30 A una disolución de ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-ciclopropano-carboxílico (559 mg, 1,06 mmol) y clorhidrato

de pirazol-1-carboxamida (310 mg, 2,12 mmol) en DMF (12 ml) se le añadió DIPEA (1,48 ml, 8,45 mmol). Tras 16 h de agitación a ta, se diluyó la disolución con tolueno (20 ml), provocando que se separase un aceite denso. Se decantó la fase superior y se purificó el aceite restante mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 µm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (240 mg, 39%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,28$ min, $m/z = 572,0$ (M+H) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 8,09 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,52 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 14,1, 5,5$ Hz, 1H), 4,91 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,55 (s, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 2H). También se obtuvo el isómero *E*. CL-EM: $R_t = 0,32$ min, $m/z = 572,0$ (M+H) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,37 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 5,18 (dd, $J = 9,6, 5,3$ Hz, 1H), 4,97 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,76-4,58 (m, 1H), 4,52 (dd, $J = 16,11, 7,70$ Hz, 1H), 4,26-4,05 (m, 2H), 1,86-2,08 (m, 1 H), 1,34-1,07 (m, 6 H).

Ejemplo de referencia 29: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)propanoico.

Etapa 1: 2-cloropropanoato de (R)-*terc*-butilo. Se preparó según Wright *et al.* Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345. Se cargó una bomba de vidrio de 500 ml con sulfato de magnesio (4,21 g, 35,0 mmol) y DCM (43,8 ml). A esta suspensión se le añadió ácido sulfúrico (486 µl, 8,75 mmol), gota a gota con agitación vigorosa. Tras 15 min de agitación, se añadió ácido (R)-2-cloropropanoico (950 mg, 8,75 mmol) seguido por *terc*-butanol (4,20 ml, 43,8 mmol). Se selló la bomba y se agitó a ta durante 19 h, tras lo cual se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (ac satd, 100 ml), en cuyo punto todos los sólidos se habían disueltos. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío (baño de 20°C, 50 mbar) para dar el compuesto del título (1,36 g, 94%) como un aceite rosa claro. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4,29 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H) 1,65 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H) 1,49 (s, 9H).

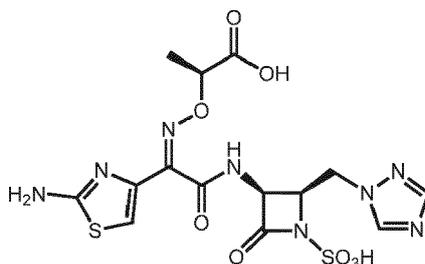
Etapa 2: 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)propanoato de (S)-*terc*-butilo. Se preparó según Yamawaki *et al.* Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6716. A una suspensión de *N*-hidroxifitalimida (517 mg, 3,17 mmol) y carbonato de potasio (657 mg, 4,76 mmol) en DMF (4,5 ml) se le añadió 2-cloropropanoato de (R)-*terc*-butilo (522 mg, 3,17 mmol). Se añadió DMF adicional (4,5 ml) después de que la suspensión se volviera viscosa. Tras agitar durante 5 d se diluyó con EtOAc y se vertió en disolución de LiCl (el 5% ac, 90 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-50%), dando el compuesto del título (348 mg, 38%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,89$ min, $m/z = 314,0$ (M+23) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, $J = 5,5, 3,1$ Hz, 2H), 4,79 (q, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,61 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(aminooxi)propanoato de (S)-*terc*-butilo. A una disolución de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)propanoato de (S)-*terc*-butilo (73,3 mg, 0,252 mmol) en DCM (volumen: 500 µl) a 0°C se le añadió metilhidrazina (13,5 µl, 0,252 mmol). Tras agitar durante 3 h a 0°C, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un aceite transparente.

Etapa 4: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-propanoato de (S)-*terc*-butilo. A una disolución de producto intermedio E (62,2 mg, 0,148 mmol) en MeOH (1 ml) a 0°C se le añadió una disolución de 2-(aminooxi)propanoato de (S)-*terc*-butilo (24 mg, 0,15 mmol) en DCM (300 µl). Tras agitar durante 6 d se añadió acético ácido (8,5 µl, 0,15 mmol). Tras 4 d, se añadió más acético ácido (8,5 µl, 0,15 mmol). Tras 24 h adicionales, se concentró parcialmente a vacío, después se diluyó con EtOAc/agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-10%), dando el compuesto del título (20,2 mg, 24%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,81$ min, $m/z = 565,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido (2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-((S)-1-(*terc*-butoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)propanoato de (S)-*terc*-butilo (20,2 mg, 0,036 mmol) en DMF (400 ml) se le añadió $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (54,8 mg, 0,358 mmol). Tras 2,5 h de agitación, se diluyó con EtOAc/LiCl (el 5% ac) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,74$ min, $m/z = 645,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)propanoico.



5 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((*S*)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (23 mg, 0,036 mmol), DCM (357 μ l) y TFA (165 μ l, 2,14 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (7,9 mg, 36%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,40 min, m/z = 489,0 ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,69 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,54 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,96-4,67 (m, 4H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 1,44 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

10 Ejemplo de referencia 30: ácido (*R*)-2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)propanoico.

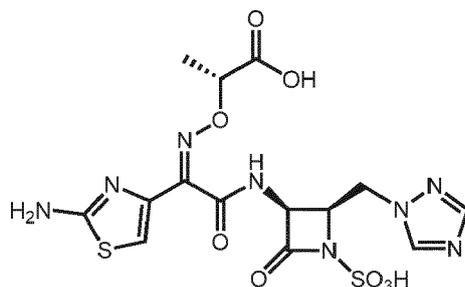
15 Etapa 1: 2-cloropropanoato de (*S*)-*tert*-butilo. Se preparó según Wright *et al.* Tetrahedron Lett. 1997, 38, 7345. Se cargó una bomba de vidrio de 500 ml con sulfato de magnesio (21,7 g, 181 mmol) y DCM (182 ml). A esta suspensión se le añadió ácido sulfúrico (2,5 ml, 45 mmol), gota a gota con agitación vigorosa. Tras 15 min de agitación, se añadió ácido (*S*)-2-cloropropanoico (5,0 g, 45 mmol) seguido por *tert*-butanol (21,6 ml, 226 mmol). Se selló la bomba y se agitó a ta durante 19 h, tras lo cual se enfrió hasta 0°C y se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (ac satd, 350 ml), en cuyo punto todos los sólidos se habían disuelto. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío (baño de 20°C, 50 mbar) para dar el compuesto del título (7,64 g, 96%) como un aceite amarillo claro (el 93% de pureza). Los datos de ^1H RMN fueron idénticos al enantiómero preparado previamente.

25 Etapa 2: 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo. A una suspensión de N-hidroxitálmida (3,71 g, 22,1 mmol) y carbonato de potasio (4,58 g, 33,1 mmol) en DMF (55 ml) se le añadió 2-cloropropanoato de (*S*)-*tert*-butilo (4,30 g, 24,3 mmol). Tras 72 h de agitación, se calentó la suspensión hasta 40°C durante 16 h adicionales, en cuyo punto se diluyó con EtOAc/LiCl (el 5% ac) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío, dando el compuesto del título (5,45 g, 85%) como un sólido blanquecino. CL-EM: R_t = 0,88 min, m/z = 313,9 ($M+23$) Método 2m_ácido.

30 Etapa 3: 2-(aminoxio)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo. A una disolución de 2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo (69,6 mg, 0,239 mmol) en DCM (478 μ l) a 0°C se le añadió metilhidrazina (12,8 μ l, 0,239 mmol). Tras agitar durante 3 h a 0°C, se eliminaron los sólidos por filtración y se concentró el filtrado a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un aceite transparente.

35 Etapa 4: ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((*R*)-1-(*tert*-butoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de producto intermedio F (110 mg, 0,219 mmol) en MeOH (2 ml) a 0°C se le añadió una disolución de 2-(aminoxio)propanoato de (*R*)-*tert*-butilo (38,5 mg, 0,239 mmol) en DCM:MeOH (2:1, 600 μ l) seguido por un lavado de DCM (400 μ l). Tras agitar durante 16 h se concentró parcialmente a vacío, después se diluyó con EtOAc/agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,74 min, m/z = 645,3 ($M+1$) Método 2m_ácido.

40 Etapa 5: ácido (*R*)-2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)propanoico.



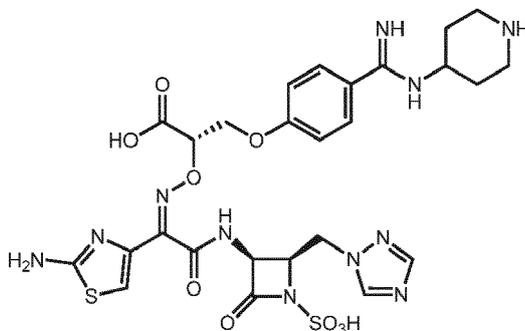
Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((*R*)-1-(terc-butoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (141 mg, 0,219 mmol), DCM (2,19 ml) y TFA (1,0 ml, 13 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (35,5 mg, 29%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,42$ min, $m/z = 489,0$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 8,58 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,81-4,52 (m, 4H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico de disolvente), 1,29 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H).

10 Ejemplo de referencia 31: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-(piperidin-4-il)carbamimidoil)-fenoxi)propanoico.

Etapa 1: 4-(4-((S)-2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(benzhidriloxi)-3-oxopropoxi)bencimidamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución de ácido (S,*Z*)-2-(((1-(benzhidriloxi)-3-(4-(N-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamimidoil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (preparado según el documento WO2013110643, 72 mg, 0,085 mmol), (3*S*,4*R*)-4-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidina-2-ona (15,7 mg, 0,094 mmol) y HATU (42,2 mg, 0,111 mmol) en DMF (854 μ l) se le añadió DIPEA (44,8 μ l, 0,256 mmol). Tras agitar a durante 3 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO_3 (ac satd), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (82 mg, 87%) como una película oliva. CL-EM: $R_t = 0,97$ min, $m/z = 992,5$ ($M+1$) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-(((S)-1-(benzhidriloxi)-3-(4-(N-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamimidoil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 4-(4-((S)-2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(benzhidriloxi)-3-oxopropoxi)bencimidamido)piperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (99 mg, 0,10 mmol) en DMF (500 μ l) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (45,9 mg, 0,299 mmol). Tras agitar durante 40 min, se añadió más $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (45,9 mg, 0,299 mmol). Tras 1,3 h, se añadió más $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (45,9 mg, 0,299 mmol). Tras agitar durante 30 min adicionales, se vertió la disolución en salmuera helada y se extrajo con EtOAc. Se separaron las fases y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido blanquecino. CL-EM: $R_t = 0,97$ min, $m/z = 1073,1$ ($M+1$) Método 2m_ácido.

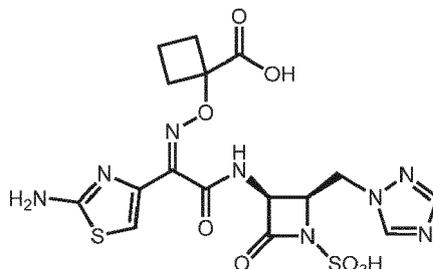
Etapa 3: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-(piperidin-4-il)carbamimidoil)-fenoxi)propanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-((S)-2-(((S)-1-(benzhidriloxi)-3-(4-(N-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamimidoil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (0,085 mmol), DCM (850 μ l) y TFA (327 μ l, 4,25 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min), dando el compuesto del título (12 mg, 17%) como un polvo blanco. CL-EM: $R_t = 0,41$ min, $m/z = 706,2$ ($M+1$) Método

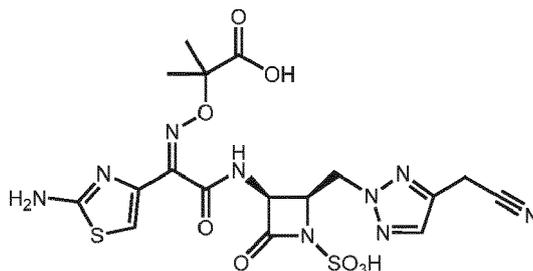
2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,55 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H) 9,40 (s a, 1H) 9,01 (s a, 1H) 8,53-8,71 (m, 1H) 8,41 (s, 1H) 7,92 (s, 1H) 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H) 7,21 (s a, 2H) 7,03 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H) 6,76 (s, 1H) 5,17-5,24 (m, 1H) 4,94 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H) 4,46-4,53 (m, 2H) 4,37-4,45 (m, 1H) 4,25-4,32 (m, 1H) 3,88 (s a, 1H) 3,39 (s a, 4H) 2,92 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H) 2,05-2,14 (m, 2H) 1,79 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H).

- 5 Ejemplo de referencia 32: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclobutanocarboxílico.



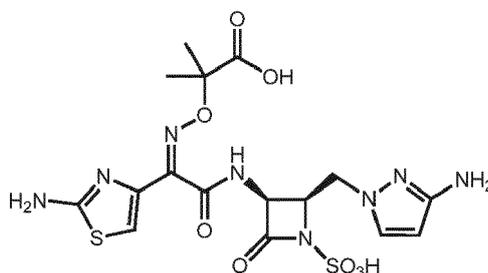
- 10 CL-EM: $R_t = 0,58$ min, $m/z = 515,0$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,56 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 4,86-4,82 (m, 1H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,78-4,70 (m, 1H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 2,61-2,46 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 33: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(cianometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



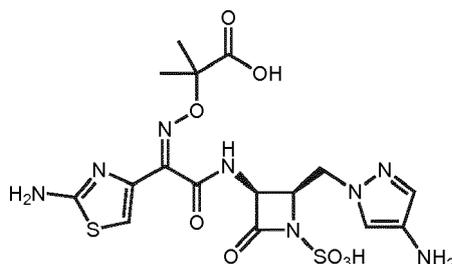
- 15 CL-EM: $R_t = 0,57$ min, $m/z = 542,1$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,19 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,43-5,23 (m, 1H), 4,93-4,84 (m, 1H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,47 (ddd, $J = 8,71, 5,4, 3,5$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 1,6$ Hz, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 34: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



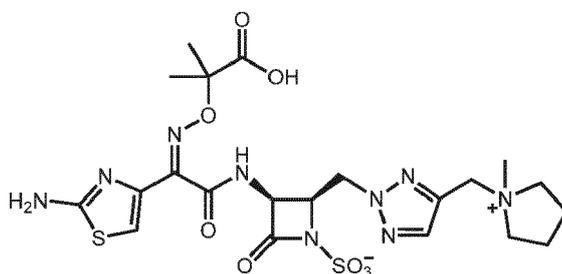
- 20 CL-EM: $R_t = 0,50$ min, $m/z = 517,3$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,54 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,40 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,69 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 6H).

- 25 Ejemplo de referencia 35: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-amino-1H-pirazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



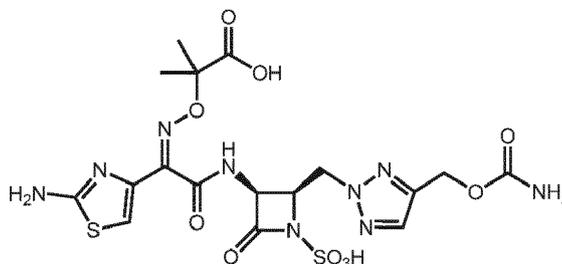
CL-EM: $R_t = 0,39$ min, $m/z = 517,1$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,86 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 4,72-4,67 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 2H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

5 Ejemplo de referencia 36: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-((4-((1-metilpirrolidin-1-ilo-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.



CL-EM: $R_t = 0,55$ min, $m/z = 600,3$ (M+) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,50 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,33 (dd, $J = 8,6, 5,6$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 15,1, 9,2$ Hz, 1H), 4,69-4,53 (m, 4H), 3,60-3,50 (m, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,14-2,00 (m, 4H), 1,35 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

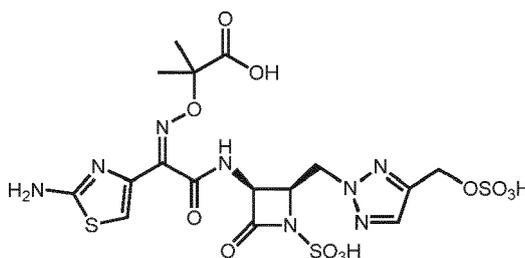
10 Ejemplo de referencia 37: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((carbamiloixi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



CL-EM: $R_t = 0,53$ min, $m/z = 576,0$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,23 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,31 (dd, $J = 9,2, 5,4$ Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,91 (dd, $J = 14,3, 3,2$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 14,2, 9,0$ Hz, 1H), 4,42 (ddd, $J = 8,8, 5,5, 3,1$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

15

Ejemplo de referencia 38: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-1-sulfo-4-((sulfooxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

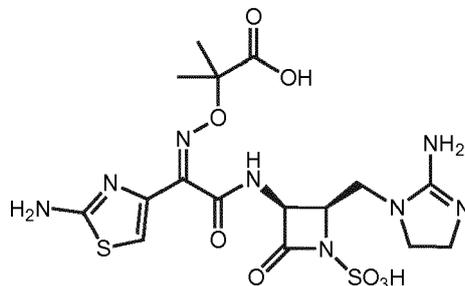


CL-EM: $R_t = 0,43$ min, $m/z = 612,9$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,71 (s, 1H), 6,96-7,11 (m, 1H), 5,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,93-4,65 (m 3H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 1,34 (s, 6H).

20

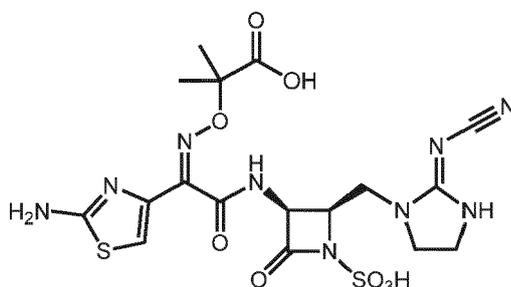
Ejemplo de referencia 39: ácido 2-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((2-amino-4,5-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)metil)-4-oxo-1-

sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



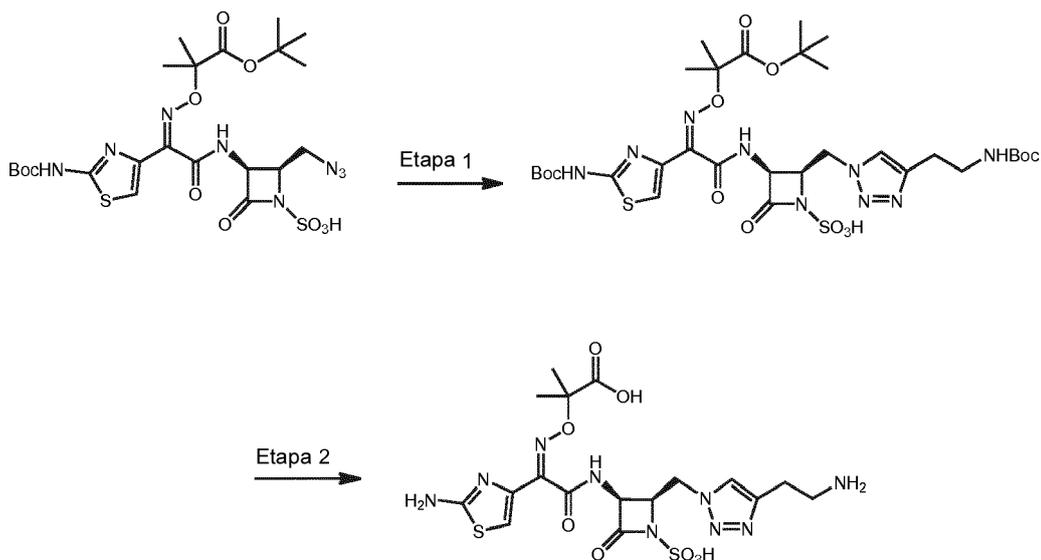
5 CL-EM: $R_t = 0,30$ min, $m/z = 520,1$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,63 (s a, 1H) 9,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H) 7,74 (d, $J = 15,3$ Hz, 3H) 7,31-7,49 (m, 2H) 6,77 (s, 1H) 5,22 (dd, $J = 8,5, 5,8$ Hz, 1H) 4,24 (dt, $J = 7,1, 5,3$ Hz, 1H) 3,76-3,85 (m, 1H) 3,59-3,73 (m, 2H) 3,43-3,55 (m, 3H) 1,43 (s, 3H) 1,41, (s, 3H).

Ejemplo de referencia 40: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((E)-2-(cianoimino)imidazolidín-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



10 CL-EM: $R_t = 0,33$ min, $m/z = 544,0$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,29 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H) 7,74 (s a, 1H) 6,85 (s, 1H) 5,20 (dd, $J = 8,8, 5,7$ Hz, 1H) 4,10-4,17 (m, 1H) 3,72-3,81 (m, 1H) 3,62 (dd, $J = 14,7, 6,8$ Hz, 1H) 3,48-3,56 (m, 1H) 3,31-3,42 (m, 3H) 1,43 (s, 3H) 1,41, (s, 3H).

Ejemplo de referencia 41: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico



15 Etapa 1: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una mezcla de producto intermedio K (100 mg, 0,158 mmol) y but-3-in-1-il-carbamato de *tert*-butilo (54 mg, 0,32 mmol) en DMSO: agua: *tert*-butanol (1: 1: 1, 3 ml) se le añadió CuSO_4 (13 mg, 0,079 mmol) y L-ascorbato de sodio (32 mg, 0,16 mmol). Después de agitar durante la noche se diluyó la mezcla con EtOAc y agua.

20 Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se lavó el residuo bruto con dietil

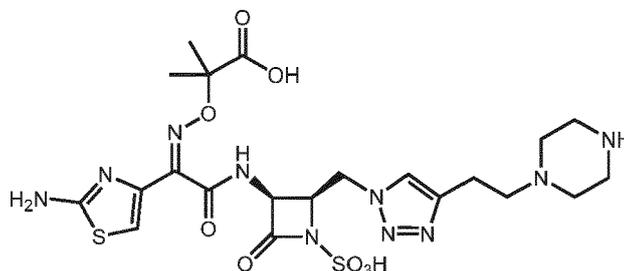
éter/pentano, dando el compuesto del título (80 mg, 63%) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 799,8$ (M-1).

5 Etapa 2: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(2-aminoetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico. A una disolución de ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (110 mg, 0,137 mmol) en DCM (1,4 ml) a 0°C se le añadió TFA: DCM (1:1, 4,2 ml) seguido por trietilsilano (65 μ l, 0,411 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 h a ta, se concentró a vacío y se trituró con MTBE:heptano (1:2) tras lo cual se observó un sólido. Se purificó el sólido bruto mediante HPLC de fase inversa (columna C18, sistema de disolvente acetonitrilo: agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (5 mg, 7%); CL-EM: $m/z = 543,9$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,06 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,44 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,95-4,83 (m, 2H supuesto; oculto por el agua), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,07 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 42: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((4-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico

15 Etapa 1: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de producto intermedio K (90 mg, 0,142 mmol) y 4-(but-3-in-1-il)piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (34 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de DMSO:agua:*tert*-butanol (1:1:1, 2,16 ml) se le añadió CuSO₄ (2,5 mg, 0,016 mmol) y L-ascorbato de sodio (5 mg, 0,15 mmol). Después de agitar durante la noche se diluyó la mezcla con EtOAc y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se lavó el residuo bruto con dietil éter/pentano, dando el compuesto del título (120 mg, bruto); CL-EM: $m/z = 871,4$ (M+1).

25 Etapa 2: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((4-(2-(piperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico

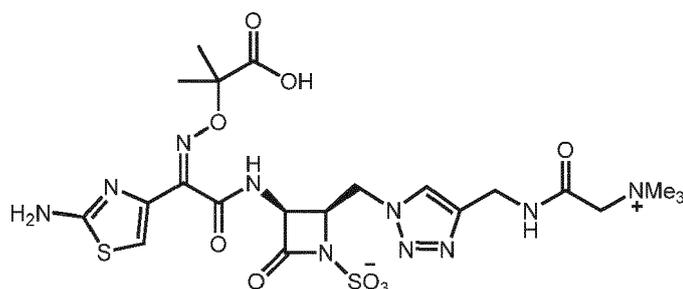


30 A una disolución de ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(2-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (120 mg, 0,138 mmol) en DCM (1,4 ml) a 0°C se le añadió TFA: DCM (1:1, 4,2 ml) seguido por trietilsilano (65 μ l, 0,411 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 h a ta, se concentró a vacío y se trituró con MTBE: heptano (1:2) tras lo cual se observó un sólido. Se purificó el sólido bruto mediante HPLC de fase inversa (columna C18, sistema de disolvente acetonitrilo: agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (9,3 mg, 11%); CL-EM: $m/z = 612,8$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 5,27 (dd, $J = 8,8, 5,5$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 14,7, 4,0$ Hz, 1H), 4,68 (dd, $J = 14,7, 6,6$ Hz, 1H), 4,24 (td, $J = 5,9, 4,2$ Hz, 1H), 3,10 (t, $J = 5,2$ Hz, 4H), 2,76 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,64-2,54 (m, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 43: (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-oxo-4-((4-(2-(trimetilamonio)acetamido)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)azetidina-1-sulfonato.

40 Etapa 1: bromuro de 2-(((1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxo-1-sulfoazetidín-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)-*N,N,N*-trimetil)-2-oxoetanamonio. A una disolución de producto intermedio K (100 mg, 0,158 mmol) y bromuro de *N,N,N*-trimetil-2-oxo-2-(prop-2-in-1-ilamino)etanamonio (50 mg, 0,212 mmol) en una mezcla de DMSO: agua: *tert*-butanol (1:1:1, 3 ml) se le añadió CuSO₄ (2,5 mg, 0,016 mmol) y L-ascorbato de sodio (5 mg, 0,15 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche y se extinguió con agua helada, tras lo cual los sólidos resultantes se filtraron y se secaron a vacío para dar el compuesto del título bruto (50 mg, 40%); CL-EM: $m/z = 784,85$ (M-1).

45 Etapa 2: (3S,4R)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-oxo-4-((4-(2-(trimetilamonio)acetamido)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)azetidina-1-sulfonato.

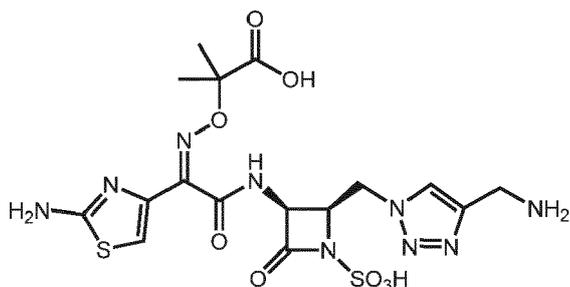


A una suspensión de bromuro de 2-(((1-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxo-1-sulfoazetidino-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)-N,N,N-trimetil-2-oxoetaniminio (50 mg, 0,0635 mmol) en DCM (640 μ l) a 0°C se le añadió TFA: DCM (1:1, 1,92 ml) seguido por trietilsilano (31 μ l, 0,19 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 h a ta, se concentró a vacío y se trituró con MTBE:heptano (1:2) tras lo cual se observó un sólido. Se purificó el sólido bruto mediante HPLC de fase inversa (columna C18, sistema de disolvente acetonitrilo: agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (11 mg, 27%). CL-EM: m/z = 630,9 (M- 1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 9,06 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,28 (dd, J = 8,6, 5,5 Hz, 1H), 4,89-4,64 (m, 2H), 4,38 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,22 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,22 (s, 9H), 1,33 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 44: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

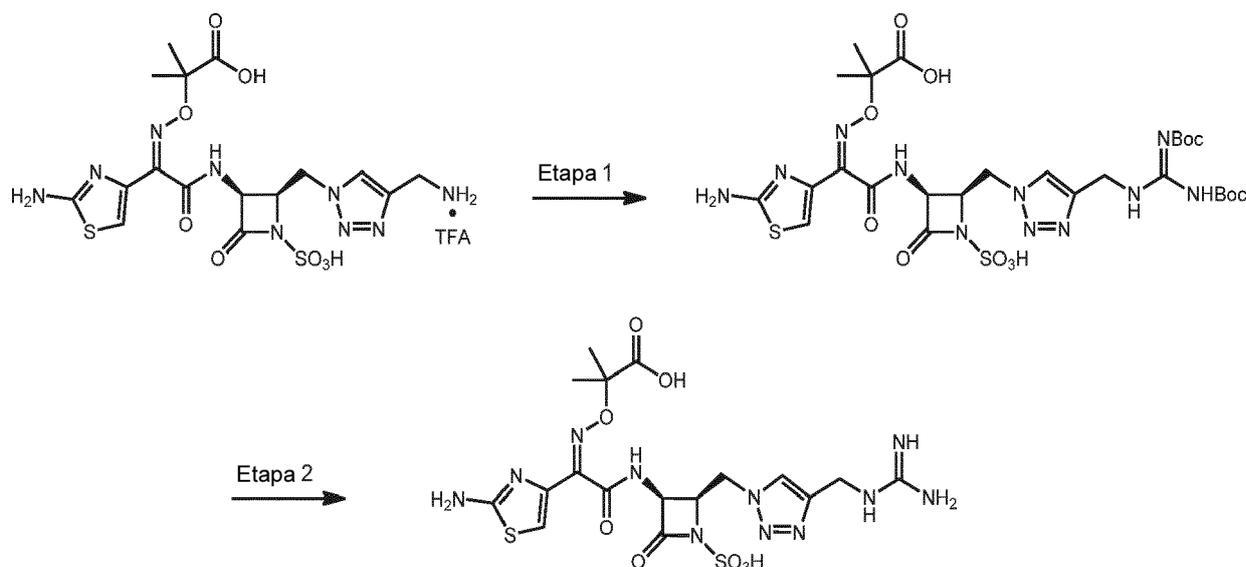
Etapa 1: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de producto intermedio K (100 mg, 0,158 mmol) en una mezcla de DMSO: agua: *tert*-butanol (1:1:1, 1,5 ml) a 0°C se le añadió *N*-Boc-propargilamina (50 mg, 0,321 mmol), CuSO₄ (13 mg, 0,079 mmol) y L-ascorbato de sodio (48 mg, 0,237 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta ta y se agitó durante 3 h. Entonces se diluyó con EtOAc y salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ entonces se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto (120 mg, 96%); CL-EM: m/z = 787,95 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



A una suspensión de ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (120 mg, 0,15 mmol) en DCM (1,5 ml) a 0°C se le añadió TFA: DCM (1:1, 4,5 ml) seguido por trietilsilano (72 μ l, 0,45 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 h a ta, se concentró a vacío y se trituró con MTBE: heptano (1:2) tras lo cual se observó un sólido. Se purificó el sólido bruto mediante HPLC de fase inversa (columna C18, sistema de disolvente acetonitrilo: agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (11,3 mg, 14%). CL-EM: m/z = 528,9 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,47 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,30 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,27 (dd, J = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 4,82 (qd, J = 14,9, 5,0 Hz, 2H), 4,23 (q, J = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 45: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(guanidinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Etapa 1: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico. A una disolución de ácido de 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(amoniometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico trifluoroacetato (150 mg, 0,122 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (100 μ l, 0,610 mmol) seguido de *N,N*-di-Boc-1H-pirazol-1-carboxamida (42 mg, 0,134 mmol). Se agitó la disolución a ta durante la noche tras lo cual se concentró a vacío, se añadió agua y se liofilizó durante 72 h para dar el compuesto del título bruto (210 mg, conversión supuestamente cuantitativa). CL-EM: m/z = 772,1 (M-1).

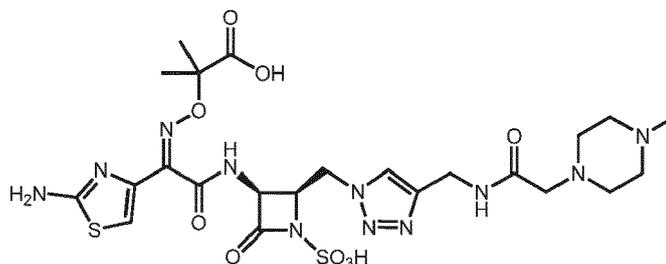
Etapa 2: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(guanidinometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Procedimiento general para desprotección mediada por ácido. A una disolución de ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (0,15 mmol, conversión supuestamente cuantitativa) en DCM (1,5 ml) a 0°C se le añadió TFA (689 μ l, 9 mmol). Se retiró el baño helado tras 10 min. Después de 4 h a ta, se diluyó con DCM (1,5 ml) y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (X-Bridge, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; acetonitrilo-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min) para dar el compuesto del título (2,7 mg, 3%). CL-EM: m/z = 572,0 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,91 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,31 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 46: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2- metilpropanoico.

Etapa 1: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de producto intermedio K (100 mg, 0,158 mmol) en una mezcla de DMSO: agua: *tert*-butanol (1:1:1, 1 ml) a 0°C se le añadió 2-(4-metilpiperazin-1-il)-*N*-(prop-2-in-1-il)acetamida (47 mg, 0,24 mmol), CuSO₄ (13 mg, 0,079 mmol) y L-ascorbato de sodio (48 mg, 0,237 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Entonces se diluyó con EtOAc y salmuera y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ luego se concentraron a vacío para dar el compuesto del título bruto (110 mg, 84%); CL-EM: m/z = 829,1 (M+1).

Etapa 2: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

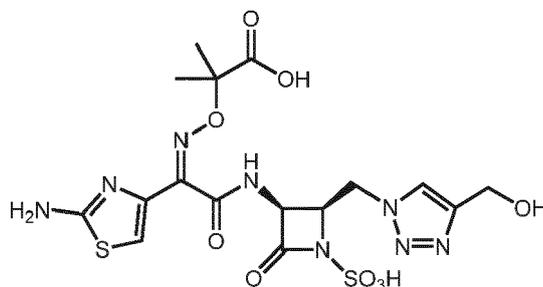


5 A una suspensión de ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamido)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (120 mg, 0,13 mmol) en DCM (1,3 ml) a 0°C se le añadió TFA: DCM (1:1, 3,9 ml) seguido por trietilsilano (62 µl, 0,39 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Tras 2 h a ta, se concentró a vacío y se trituró con MTBE: heptano (1:2) tras lo cual se observó un sólido. Se purificó el sólido bruto mediante HPLC de fase inversa (columna C18, sistema ACN-agua disolvente con modificador de ácido fórmico al 0,1%) para dar el compuesto del título (9 mg). CL-EM: *m/z* = 669,75 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 10 5,29 (dd, *J* = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 4,88-4,60 (m, 2H), 4,34 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,24 (q, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,20-2,87 (m, 8H), 2,77 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 47: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

15 Etapa 1: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de producto intermedio K (126 mg, 0,20 mmol) en una mezcla de DMSO: agua: *tert*-butanol (1:1:1, 1,5 ml) a 0°C se añadió alcohol propargílico (24 µl, 0,40 mmol), CuSO₄ (16 mg, 0,10 mmol) y L-ascorbato de sodio (59 mg, 0,30 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta ta y se agitó durante 3 h. Entonces se congeló y se liofilizó. Se purificó el residuo bruto con resina HP21 (ACN-agua, 10-100%) para dar el compuesto del título como un sólido marrón claro (100 mg, 73%); CL-EM: *m/z* = 687,1 (M-1).

20 Etapa 2: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



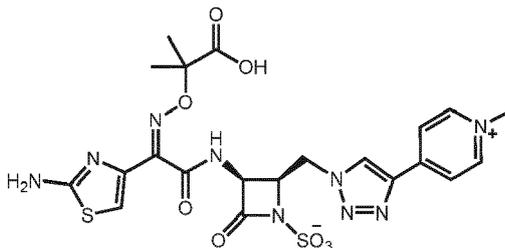
25 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(hidroximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (100 mg, 0,145 mmol), DCM (4 ml) y TFA (1 ml, 13 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (T3, 30 x 100 mm, 5 µm, columna C18; acetonitrilo:agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (22 mg, 29%) como un sólido blanco. CL-EM: *m/z* = 530,9 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,50 (s a, 1H), 9,36 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 30 7,50 (s a, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,28 (dd, *J* = 8,8, 5,2, Hz, 1H), 4,86 (dd, *J* = 14,4, 4,0 Hz, 1H), 4,69 (dd, *J* = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 48: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-((4-(1-metilpiridin-1-ilo-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

35 Etapa 1: trifluorometanosulfonato 4-(1-(((2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidino-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilpiridin-1-ilo. A una disolución de producto intermedio K (85 mg, 0,134 mmol) en una mezcla de DMSO: agua: *tert*-butanol (1:1:1, 1,0 ml) a 0°C se le añadió trifluorometanosulfonato de 4-etil-1-metilpiridin-1-ilo (72 µl, 0,27 mmol), CuSO₄ (11 mg, 0,067 mmol) y L-ascorbato de sodio (40 mg, 0,201 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta ta y se agitó durante 3 h tras lo cual se diluyó con agua (5 ml). Se lavó el precipitado resultante con agua (2 ml) y se secó por medio de una corriente de N₂, dando el compuesto del título (80 mg) como una mezcla con su análogo de azetidino *N*-sulfonato como un sólido marrón claro; CL-EM: *m/z* = 748,1 (M-1).

Etapa 2: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(1-metilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato. Se trató trifluorometanosulfonato de 4-(1-(((2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)-1-metilpiridin-1-io (70 mg, 0,10 mmol) en DMF (1 ml) con SO₃·DMF (80 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, entonces se concentró a vacío y se purificó mediante la resina HP21 (ACN-agua, 10-100%), dando el compuesto del título (24 mg, 31%) como un sólido beige. CL-EM: m/z = 748,1 (M-1).

Etapa 3: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-((4-(1-metilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

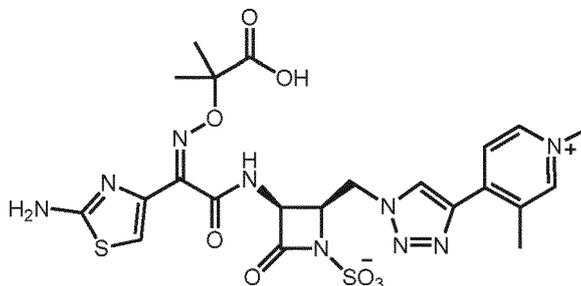


Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(1-metilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato (24 mg, 0,032 mmol), DCM (1,2 ml) y TFA (0,3 ml, 3,9 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XBridge, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (7,9 mg, 41%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 592,0 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H), 8,19 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,98-4,81 (m, 2H; parcialmente oscurecido por el pico de disolvente residual), 4,66-4,54 (m, 1H supuesto: oscurecido por el pico de disolvente residual), 4,22 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 49: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-((4-(1,3-dimetilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

Etapa 1: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil) amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(1,3-dimetilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato. A una disolución de producto intermedio K (120 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de DMSO: agua: *tert*-butanol (1:1:1, 1,5 ml) a 0°C se le añadió trifluorometanosulfonato de 4-etinil-1,3-dimetilpiridin-1-io (107 mg, 0,38 mmol), CuSO₄ (15 mg, 0,095 mmol) y L-ascorbato de sodio (56 mg, 0,285 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta ta y se agitó durante 3 h tras lo cual se diluyó con agua (10 ml). Se lavó el precipitado resultante con agua (5 ml) y se secó. Se purificó el residuo bruto con resina HP21 (ACN-agua, 10-100%), dando el compuesto del título (80 mg, 55%) como un sólido marrón claro; CL-EM: m/z = 762,2 (M-1).

Etapa 2: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-2-((4-(1,3-dimetilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(1,3-dimetilpiridin-1-io-4-il)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato (24 mg, 0,032 mmol), DCM (1,2 ml) y TFA (0,3 ml, 3,9 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (T3, 30 x 150 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (12 mg, 62%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 606,1 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s a, 1H), 5,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,97-4,88 (m, 3H), 4,21 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 50: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-

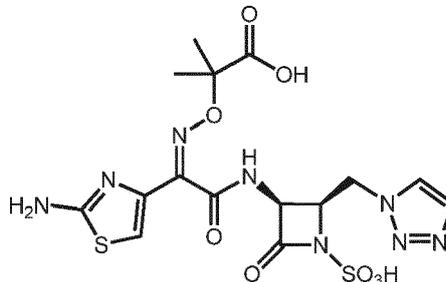
(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de producto intermedio J (120 mg, 0,19 mmol) en una mezcla de DMSO:agua: *tert*-butanol (1:1:1, 2,0 ml) a 0°C se le añadió trimetilsililacetileno (100 µl, 0,724 mmol), CuSO₄ (29 mg, 0,181 mmol) y L-ascorbato de sodio (108 mg, 0,543 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta ta y se agitó durante 4 h, tras lo cual se diluyó con salmuera (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 7%), dando el compuesto del título (170 mg, 72%) como un sólido marrón claro; CL-EM: m/z = 651,2 (M+1).

Etapa 2: 2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó según el método descrito en el documento WO2013/028590. A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((4-(trimetilsilil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (140 mg, 0,261 mmol) en THF (4 ml) se le añadió TBAF (1M en THF, 860 µl, 0,86 mmol). Tras agitar a ta durante 16 h, se añadió TBAF adicional (1M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol). Tras agitar durante otras 48 h, se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 7%) dando el compuesto del título (84 mg, 68%) como un sólido blanquecino. CL-EM: m/z = 579,2 (M+1).

Etapa 3: ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (84 mg, 0,145 mmol) en DMF (2 ml) con SO₃·DMF (222 mg, 1,45 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, entonces se diluyó con EtOAc (50 ml) y agua. Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío, dando el compuesto bruto del título como un sólido amarillo claro (84 mg, 88%). CL-EM: m/z = 657,1 (M-1).

Etapa 4: ácido 2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

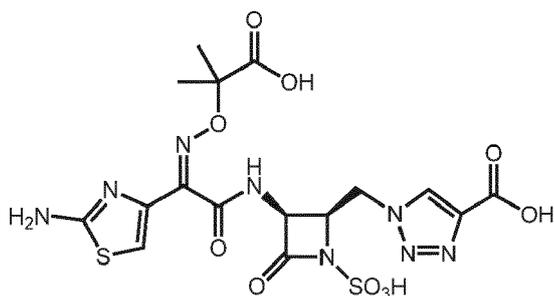


Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (80 mg, 0,121 mmol), DCM (4 ml) y TFA (1 ml, 13 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (T3, 30 x 150 mm, 5 µm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (12 mg, 20%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 500,9 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,38 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 2H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 51: ácido 1-(((2*R*,3*S*)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-4-oxo-1-sulfoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico.

Etapa 1: ácido (2*R*,3*S*)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de producto intermedio K (157 mg, 0,248 mmol) en una mezcla de DMSO:agua: *tert*-butanol (1:1:1, 2,0 ml) a 0°C se le añadió propiolato de *tert*-butilo (68 µl, 0,496 mmol), CuSO₄ (20 mg, 0,124 mmol) y L-ascorbato de sodio (198 mg, 0,372 mmol). Se llevó la mezcla resultante gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h, tras lo cual se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄, se concentraron a vacío, se disolvieron en agua y se liofilizaron, dando el compuesto del título (180 mg, 96%) como un sólido amarillo claro; CL-EM: m/z = 759,3 (M+1).

Etapa 2: ácido 1-(((2*R*,3*S*)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2-carboxipropan-2-il)oxi)imino)acetamido)-4-oxo-1-sulfoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carboxílico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (180 mg, 0,237 mmol), DCM (8 ml) y TFA (2 ml, 26 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (T3, 30 x 150 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (35 mg, 27%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 544,9 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 8,43 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,92-4,71 (m, 3H; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 1,33 (s, 6H).

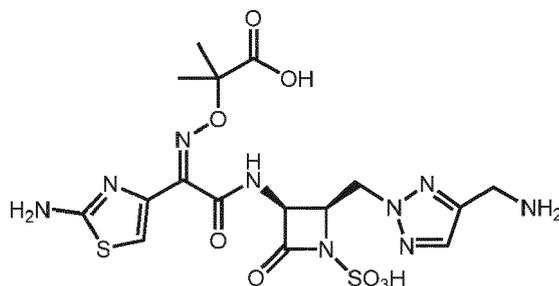
Ejemplo de referencia 52: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

Procedimiento general para la reacción de Mitsunobu. A una disolución de producto intermedio H (300 mg, 0,569 mmol), ((2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (135 mg, 0,682 mmol) y trifenilfosfina (178 mg, 0,682 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se le añadió DIAD (145 mg, 0,682 mmol), gota a gota. Tras agitar a ta durante 16 h, se concentró la disolución y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-5%), dando el compuesto del título (300 mg, 75%) como una espuma amarilla. CL-EM: m/z = 706,2 (M+1).

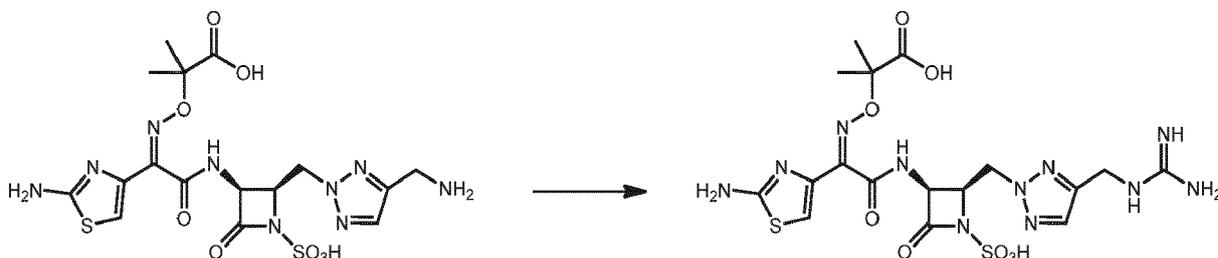
Etapa 2: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (220 mg, 0,311 mmol) en DMF (5 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (476 mg, 3,11 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 48 h, después se concentró a vacío y se purificó con resina HP21 (ACN-agua, 10-50%), dando el compuesto del título (82 mg, 33%). CL-EM: m/z = 786,2 (M-1).

Etapa 3: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se agitó ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (82 mg, 0,104 mmol) con ácido fórmico (2,0 ml) a ta durante 5 h, que eliminó ambos grupos Boc. Tras concentrar a vacío, se disolvió el material en DCM (1,5 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con TFA (0,5 ml, 6,5 mmol) durante 1 h, tras lo cual se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (T3, 30 x 150 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (17,2 mg, 31%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 529,9 (M-1); ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,67 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,86-4,74 (m, 3H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,16 (s, 2H), 1,25 (s, 3H), 1,23 (3H, s).

Ejemplo de referencia 53: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(guanidinometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



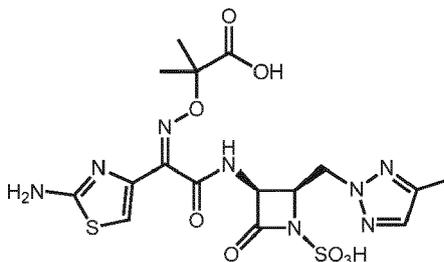
A una disolución de ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (60 mg, 0,089 mmol) y clorhidrato de pirazol-1-carboxamida (16 mg, 0,11 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió DIPEA (45 μ l, 0,27 mmol). Tras agitar durante 16 h, se concentró la disolución y se lavó con éter. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XBridge, 30 x 150 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (7,5 mg, 15%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 571,9 (M-1); 1 H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,55 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,82-4,76 (m, 1H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,76-4,72 (m, 2H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,32 (s, 2H), 1,15 (s, 3H), 1,14 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 54: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se siguió el procedimiento general para la reacción de Mitsunobu usando el producto intermedio H (300 mg, 0,569 mmol), 1,2,3-triazol (47 mg, 0,682 mmol), trifenilfosfina (178 mg, 0,682 mmol), DIAD (145 mg, 0,682 mmol) y THF (10 ml). Se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-5%), dando el compuesto del título (320 mg, 97%) como una espuma amarilla. CL-EM: m/z = 579,2 (M+1).

Etapa 2: ácido (2R,3S)-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-((Z)-2-(((1-((*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (320 mg, 0,553 mmol) en DMF (5 ml) con SO₃•DMF (846 mg, 5,53 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 24 h, después se concentró a vacío y se purificó con resina HP21 (ACN-agua, 10-50%), dando el compuesto del título (70 mg, 19%). CL-EM: m/z = 657,1 (M-1).

Etapa 3: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se agitó ácido (2R,3S)-2-((2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-((Z)-2-(((1-((*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (70 mg, 0,11 mmol) con ácido fórmico (2,0 ml) a ta durante 4 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XBridge, 30 x 100 mm, 5 mm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (8,1 mg, 15%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 500,9 (M-1); 1 H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,60 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 5,39 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,83-4,78 (m, 2H), 4,78-4,68 (m, 1H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

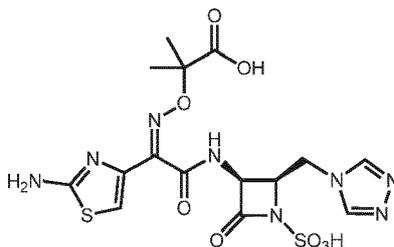
Ejemplo de referencia 55: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se siguió el procedimiento general para la reacción de Mitsunobu usando el producto intermedio H (300 mg, 0,569 mmol), 4-metil-1,2,3-triazol (83 mg, 0,683 mmol), trifenilfosfina (179 mg, 0,683 mmol), DIAD (138 mg, 0,648 mmol) y THF (8 ml). Se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-4%), dando el compuesto del título (160 mg, 47%) como

una espuma amarilla. CL-EM: $m/z = 591$ (M-1).

5 Etapa 2: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (160 mg, 0,270 mmol) en DMF (5 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (413 mg, 2,70 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 16 h, después se concentró a vacío y se purificó con resina HP21 (ACN-agua, 10-50%), dando el compuesto del título (77 mg, 43%). CL-EM: $m/z = 671,1$ (M-1).

Etapa 3: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



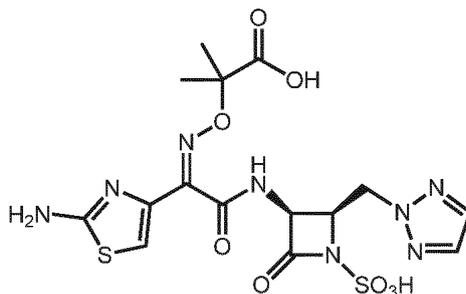
10 Se agitó ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (67 mg, 0,10 mmol) con ácido fórmico (1,5 ml) a ta durante 3,5 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XBridge, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (13,7 mg, 27%) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 514,9$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,39 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,80-4,60 (m, 3H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 2,10 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 56: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

20 Etapa 1: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se calentó una disolución de hidrazida de ácido fórmico (27,4 mg, 0,456 mmol) y ortoformiato de trietilo (67,6 mg, 0,456 mmol) en MeOH (5 ml) a reflujo durante 4 h. Tras enfriar hasta 40°C, se añadió el producto intermedio L (120 mg, 0,228 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 20 h adicionales. Tras enfriar hasta ta, se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (0-10% MeOH-EtOAc), dando el compuesto del título (95 mg, 72%) como una espuma. CL-EM: $m/z = 529,1$ (M+1).

30 Etapa 2: ácido (2*R*,3*S*)-2-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (95 mg, 0,16 mmol) en DMF (2 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (251 mg, 1,64 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 24 h tras lo cual se añadió más $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (502 mg, 3,28 mmol) y se agitó la disolución durante 72 h adicionales. Se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (2x), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (77 mg) como un sólido. CL-EM: $m/z = 657,1$ (M-1).

35 Etapa 3: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



40 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((4*H*-1,2,4-triazol-4-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-

4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (77 mg, 0,117 mmol), DCM (3 ml) y TFA (1 ml, 13,0 mmol) durante 2 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XBridge, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 1 ml/min), dando el compuesto del título (5,6 mg, 10%) como un polvo blanco. CL-EM: m/z = 500,8 (M- 1); 1 H RMN (400 MHz, D₂O): δ 8,52 (s, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 4,42 (q, 1H), 1,30 (s, 6H).

Ejemplo 57: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

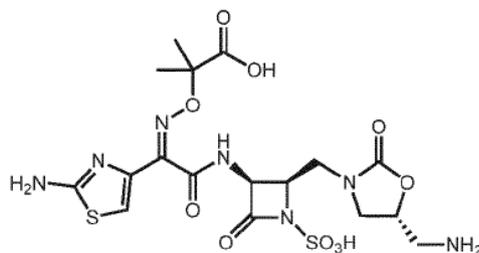
Etapa 1: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxiopropil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

10 Se agitó una disolución de producto intermedio L (250 mg, 0,475 mmol) y (oxiran-2-ilmetil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (410 mg, 2,38 mmol) en DCM (3 ml) a ta durante 16 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 4-10%), dando el compuesto del título (250 mg, 75%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 698,1 (M-1).

15 Etapa 2: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-2-hidroxiopropil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (250 mg, 0,357 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadió CDI (104 mg, 0,643 mmol). Tras agitar a 15°C durante 2 h, se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 3-5%) para dar el
20 compuesto del título (155 mg, 60%). CL-EM: m/z = 724,0 (M-1).

Etapa 3: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((R)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de
25 *tert*-butilo (155 mg, 0,213 mmol) en DMF (1 ml) con SO₃•DMF (130 mg, 0,854 mmol). Se agitó la disolución a ta durante 2 h, tras lo cual se concentró a vacío y se purificó con resina HP21 (ACN-agua, 10-50%), dando el compuesto del título (160 mg, 93%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 804,0 (M-1).

Etapa 4: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



30 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((R)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (160 mg, 0,199 mmol), DCM (1,5 ml) y TFA (500 μ l, 6,49 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x
35 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (85,8 mg, 78%) como un polvo blanco. CL-EM: m/z = 548,0 (M+1); 1 H RMN (400 MHz, D₂O) δ ppm 6,93 (s, 1H), 5,23 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,54-4,49 (m, 1H), 3,84 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 3,56 (dd, J=14,8, 9,6 Hz, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,21-3,11(m, 2H), 1,34(s, 3H), 1,32 (s, 3H).

40 Ejemplo 58: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-hidroxiopropil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se agitó una disolución de producto intermedio L (400 mg, 0,760 mmol) y (oxiran-2-ilmetil) carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (658 mg, 3,80 mmol) en DCM (4 ml) a ta durante 16 h, después se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 4-10%), dando el compuesto del título (390 mg, 73%) como
45 un sólido blanco. CL-EM: m/z = 700,1 (M+1).

Etapa 2: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-

Etapa 1, compuesto B: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

5 Se suspendieron metanosulfonato de ((2*S*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metilo (3,74 g, 8,0 mmol), 3-metil-1*H*-1,2,4-triazol (2,00 g, 24,0 mmol), K₂CO₃ (6,64 g, 48,0 mmol) y NaI (2,88 g, 17,2 mmol) en DMF (16 ml) y se calentaron hasta 70°C con agitación. Tras 24 h, se concentró la mezcla a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2%) para dar los compuestos del título (1,64 g, el 44% combinado) como un sólido blanquecino (mezcla inseparable). CL-EM: m/z = 466,2 (M+1).

Etapa 2, compuesto A: ((2*R*,3*S*)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

Etapa 2, compuesto B: ((2*R*,3*S*)-2-((5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo.

10 Se preparó según Mastalerz *et al.* J. Med. Chem. 1988, 31, 1190. A una disolución de compuestos A/B, etapa 1 (1,60 g, 3,44 mmol) en ACN:agua (2:1, 45 ml) se le añadió K₂S₂O₈ (1,86 g, 6,88 mmol) seguido por K₂HPO₄ (1,50 g, 8,60 mmol). Se calentó la mezcla resultante hasta 90°C durante 4 h, tras lo cual se enfrió hasta ta, después se diluyó con EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 10%), para dar los compuestos del título (mezcla, 670 mg, 62%) como un sólido blanco. Se purificó la mezcla adicionalmente por medio de HPLC quiral (Chiralcel-OJ, 2 x 25 cm, EtOH-hexanos, 18%), dando el compuesto A (250 mg) y el compuesto B (240 mg).

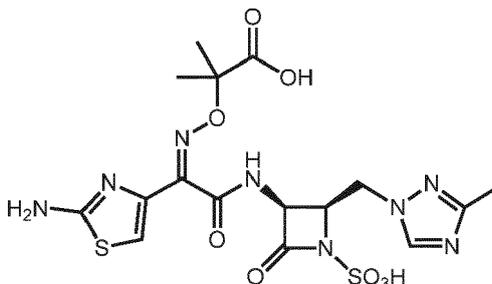
Etapa 3: (3*S*,4*R*)-3-amino-4-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidín-2-ona.

20 Se evacuó una suspensión de ((2*R*,3*S*)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (250 mg, 0,79 mmol) y Pd sobre C (10%, 100 mg) en MeOH (20 ml) y se volvió a llenar con H₂ (3x), llevando la presión final hasta 35 psi. Tras 2 h de agitación, se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con MeOH y se concentró el filtrado a vacío. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa.

25 Etapa 4: 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)triazol-4-il))-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)triazol-4-il)acético (310 mg, 0,72 mmol), (3*S*,4*R*)-3-amino-4-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidín-2-ona (130 mg, 0,72 mmol) y EDCI (150 mg, 0,79 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se le añadió piridina (64 µl, 0,79 mmol). Tras agitar a ta durante 24 h, se añadieron más ácido (*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)triazol-4-il)acético (310 mg, 0,72 mmol) y EDCI (150 mg, 0,79 mmol), junto con HOBt (110 mg, 0,79 mmol) y DIPEA (250 µl, 1,44 mmol). Tras 16 h adicionales de agitación, se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 5%), dando el compuesto del título (230 mg, 54%) como un sólido blanco. CL-EM: m/z = 593,0 (M+1).

35 Etapa 5: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)triazol-4-il)acetamido)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico. Se trató 2-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)triazol-4-il))-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (230 mg, 0,388 mmol) en DMF (4 ml) con SO₃•DMF (594 mg, 3,88 mmol). Tras 24 h de agitación se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo bruto con resina HP21 (ACN-agua, 5-50%), dando el compuesto del título (100 mg, 38%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: m/z = 673,1 (M+1).

40 Etapa 6: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotriazol-4-il))-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



45 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)triazol-4-il)acetamido)-2-((3-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico (100 mg, 0,149 mmol), DCM (4,0 ml) y TFA (1,0 ml, 13,0 mmol) durante 3 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 µm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (50 mg, 65%) como

un polvo blanco. CL-EM: $m/z = 514,7$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,72 (s a, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,25 (dd, $J = 8,8, 5,6$ Hz, 1H), 4,61 (dd, $J = 14,4, 5,2$ Hz, 1H), 4,47 (dd, $J = 14,4, 6,0$ Hz, 1H), 4,33 (dd, $J = 6,0, 5,2$ Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

5 Ejemplo de referencia 61: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

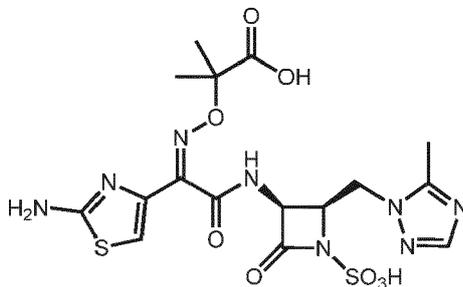
Etapa 1: (3S,4R)-3-amino-4-((5-metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metilazetidín-2-ona.

Se evacuó una suspensión de bencilo ((2R,3S)-2-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamató (240 mg, 0,76 mmol) y Pd sobre C (10%, 100 mg) en MeOH (20 ml) y se volvió a llenar con H_2 (3x), llevando la presión final hasta 35 psi. Tras 2 h de agitación se filtró la mezcla sobre Celite, lavando con MeOH y se concentró el filtrado a vacío. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa.

15 Etapa 2: 2-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de ácido (Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (310 mg, 0,72 mmol), (3S,4R)-3-amino-4-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)azetidín-2-ona (130 mg, 0,72 mmol) y EDCI (150 mg, 0,79 mmol) en DMF (5 ml) a 0°C se añadió piridina (64 μl , 0,79 mmol). Tras agitar a ta durante 24 h, se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 10%), dando el compuesto del título (190 mg, 45%) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 593,0$ (M+1).

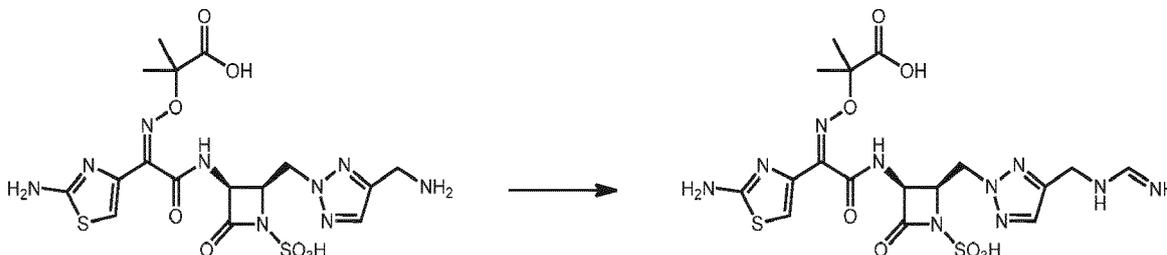
20 Etapa 3: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico. Se trató 2-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (180 mg, 0,304 mmol) en DMF (4 ml) con $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (466 mg, 3,04 mmol). Tras 24 h de agitación se concentró la disolución a vacío. Se purificó el residuo bruto con resina HP21 (ACN-agua, 0-50%), dando el compuesto del título (80 mg, 39%) como un sólido blanco. CL-EM: $m/z = 671,0$ (M+1).

25 Etapa 4: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((5-metil)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



30 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-metil-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico (80 mg, 0,119 mmol), DCM (4,0 ml) y TFA (1,0 ml, 13,0 mmol) durante 3 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (15 mg, 24%) como un polvo blanco. CL-EM: $m/z = 514,8$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,86 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,36-5,28 (m, 1H), 4,78-4,66 (m, 1H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,54-4,44 (m, 1H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,25 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 62: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(formimidamidometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



A una disolución de ácido 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-

il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico (100 mg, 0,159 mmol) y clorhidrato de etilformamidato (17,4 mg, 0,159 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió DIPEA (41 mg, 0,32 mmol). Tras 2 h de agitación, se añadió más clorhidrato de etilformamidato (9,0 mg, 0,082 mmol) y DIPEA (20 mg, 0,16 mmol). Tras 4 h adicionales se concentró la disolución y se lavó con éter. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (15,5 mg, 18%) como mezcla de tautómeros de amidina. CL-EM: m/z = 556,8 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,73 (s, 0,4H), 7,65 (s, 0,6H), 7,57 (m, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,80-4,61(m, 3H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente) 4,48 (s, 0,4H), 4,45 (s, 0,6H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

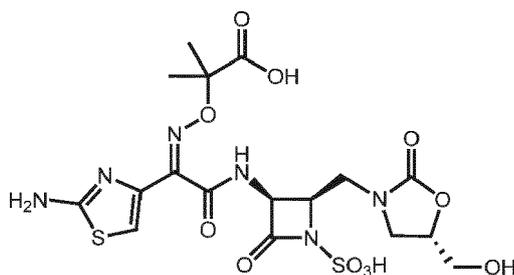
10 Ejemplo 63: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((S)-5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

15 Etapa 1: 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-((S)-9-hidroxi-2,2-dimetil-5,7-dioxa-11-aza-2-siladodecan-12-il)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((2R,3S)-2-(aminometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (500 mg, 0,95 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió (S)-trimetil(2-((oxiran-2-ilmetoxi)metoxi)etil)silano (485 mg, 2,38 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h, se añadieron otros 2,5 equiv de (S)-trimetil(2-((oxiran-2-ilmetoxi)metoxi)etil)silano. Tras agitar a ta durante 12 h adicionales, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-10%) para dar el compuesto del título (155 mg, 22%). CL-EM: m/z = 731,4 (M+1).

20 Etapa 2: 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-(((S)-2-oxo-5-(((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)oxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-((S)-9-hidroxi-2,2-dimetil-5,7-dioxa-11-aza-2-siladodecan-12-il)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (155 mg, 0,21 mmol) en DCM (10 ml) a 0°C se le añadió CDI (62 mg, 0,38 mmol). Tras agitar a <15°C durante 2 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 3-5%) para dar el compuesto del título (130 mg, 81%). CL-EM: m/z = 755,3 (M-1).

25 Etapa 3: ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-(((S)-2-oxo-5-(((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)oxazolidín-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico. A una disolución de 2-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-(((S)-2-oxo-5-(((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)oxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (130 mg, 0,17 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió SO₃•DMF (105 mg, 0,69 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó la mezcla bruta por medio de la resina HP21 (ACN-agua, 10-50%) para dar el compuesto del título (140 mg, 97%). CL-EM: m/z = 705,42 (M-SEM).

30 Etapa 4: ácido 2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-((2R,3S)-2-(((S)-5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



35 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-(((S)-2-oxo-5-(((2-trimetilsilil)etoxi)metoxi)metil)oxazolidín-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (140 mg, 0,17 mmol), DCM (2 ml) y TFA (1 ml) durante 3 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (28 mg, 30%) CL-EM: m/z = 549,0 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,00 (s, 1H), 5,23 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,10-3,95 (m, 2H), 3,77 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,39 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

40 Ejemplo 64: ácido (S)-2-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-(piperidín-4-il)carbamimidóil)fenoxi)propanoico.

45 Etapa 1: (4-(2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidín-3-il)metil)azetidín-3-il)amino)acetil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al producto intermedio E, usando el producto intermedio D (0,776 g, 4,19 mmol), ácido 2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacético (1,141 g, 4,19 mmol), HATU (3,071 g,

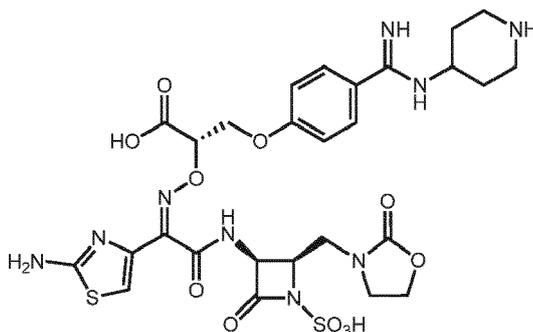
8,08 mmol) en DMF (20 ml) seguido por DIPEA (3,66 ml, 20,95 mmol). CL-EM: $R_t = 0,60$ min, $m/z = 440,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ácido (3*S*,4*R*)-3-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico.

- 5 Se preparó de manera análoga al producto intermedio F, usando 4-(2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-3-il)amino)acetil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,138 mmol), $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (523 mg, 3,41 mmol) en DMF (5,7 ml). CL/EM: $R_t = 0,54$ min; $m/z = 520,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

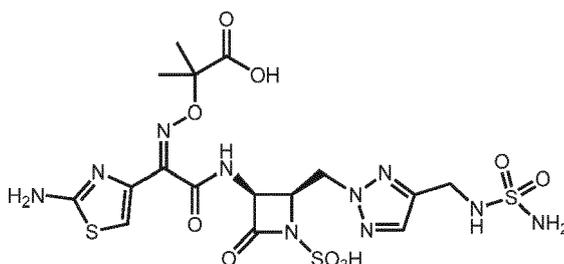
Etapa 3: ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((*S*)-1-(benzhidriloxi)-3-(4-(*N*-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamimidol)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico. A una disolución de ácido (3*S*,4*R*)-3-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (170 mg, 0,328 mmol) en CHCl_3 (2 ml, razón: 1) y EtOH (6 ml, razón: 3) se le añadió 4-(4-(2-(aminooxi)-3-(benzhidriloxi)-3-oxopropoxi)bencimidamido)piperidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado según el documento WO2013110643, 193 mg, 0,328 mmol). Tras agitar durante 2 h, se añadió AcOH (19 μl , 0,328 mmol). Tras 12 h, se añadió más disolución de ácido (3*S*,4*R*)-3-(2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoacetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (170 mg, 0,328 mmol) en CHCl_3 :EtOH 3:1. Tras agitar durante 45 h, se concentró a vacío, y se purificó el residuo bruto con resina HP21 (10-100% ACN-agua), dando el compuesto del título (117 mg, 33%) como un sólido blanquecino. CL-EM: $R_t = 0,96$ min, $m/z = 1091,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido (*S*)-2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il))-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-3-(4-(*N*-(piperidin-4-il)carbamimidol)fenoxi)propanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3*S*,4*R*)-3-((*Z*)-2-(((*S*)-1-(benzhidriloxi)-3-(4-(*N*-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamimidol)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxooxazolidin-3-il)metil)azetidina-1-sulfónico (117 mg, 0,107 mmol), DCM (5,3 ml) y TFA (0,413 ml, 5,37 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μM , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (23 mg, 28%) como un polvo blanco. CL/EM: $R_t = 0,42$ min, $m/z = 724,5$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (d, $J = 7,57$ Hz, 1 H), 9,43-9,36 (m, 2H), 9,01 (s, 1 H), 8,53-8,36 (m, 2H), 7,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,82 (s, 1H), 5,19 (dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 5,02 (t, $J = 3,8$ Hz, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,12-3,96 (m, 3H), 3,90-3,81 (m, 1H), 3,73 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,20-3,16 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 65: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il))-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((4-((sulfamoylamino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

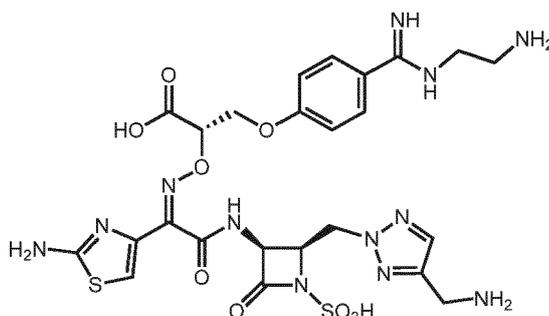


35 Se preparó de manera análoga al ejemplo 53, usando sal de TFA del ácido 2-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico, compuesto bruto (200 mg, 0,318 mmol), clorosulfonilcarbamato de *tert*-butilo (68 mg, 0,318 mmol), DIPEA (113 ml, 0,636 mmol) y DMF (1 ml). CL-EM: $m/z = 609,1$ (M-1). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,65 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,40 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,76-4,74 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Preparación de *terc*-butilo clorosulfonilcarbamato: A una disolución de *terc*-butanol (3,2 g, 36,9 mmol) en benceno (13 ml) se le añadió cloruro de sulfurisocianatidoilo (3,5 ml, 36,6 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se extinguió la mezcla de reacción con hexano. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo, dio como resultado una precipitación de sólidos blancos. Se filtró el sólido, se lavó con hexano, se secó y se usó en la etapa siguiente inmediatamente (3,2 g, 41%).

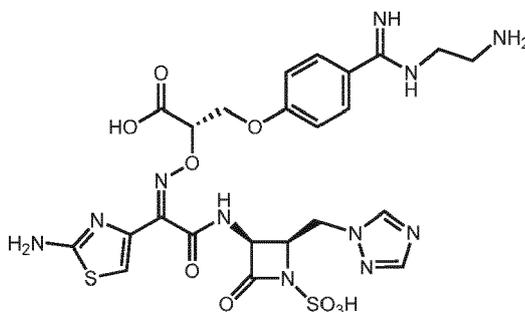
5

Ejemplo de referencia 66: ácido (S)-3-(4-(N-(2-aminoetil)carbamimidoil)fenoxi)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)propanoico.



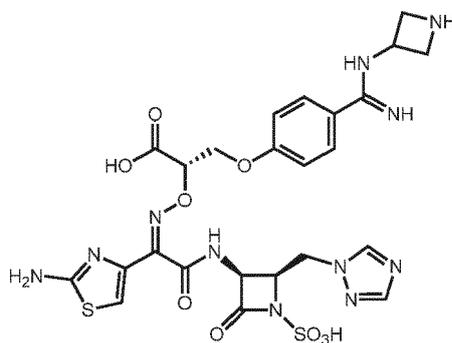
10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 31, usando ((2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo y ácido (S,Z)-2-(((1-(benzidriloxi)-3-(4-(N-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)carbamimidoil)fenoxi)-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (preparado según el documento WO2013110643). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μM, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%,
15 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,25 min, m/z = 695,2 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,48 (s, 3H), 8,99 (s, 1H), 8,21 (s, 4H), 7,89 (s, 4H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 10,5, 8,2 Hz, 4H), 6,72 (s, 1H), 5,33 (dd, J = 9,3, 5,5 Hz, 1H), 4,99 (dd, J = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 4,90 (ddd, J = 12,8, 8,0, 3,9 Hz, 1H), 4,78-4,68 (m, 2H), 4,51-4,36 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,13 (s, 2H).

20 Ejemplo de referencia 67: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-(2-aminoetil)carbamimidoil)fenoxi)propanoico.



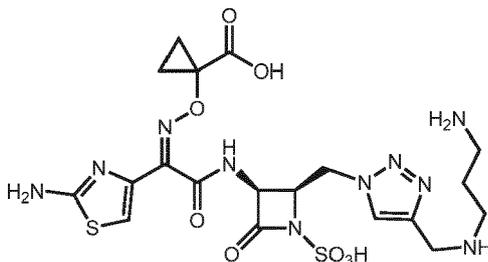
25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 66, usando (3S,4R)-4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-3-aminoazetidín-2-ona. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μM, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,25 min, m/z = 666,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Ejemplo de referencia 68: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-(azetidín-3-il)carbamimidoil)fenoxi)propanoico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 64, usando el producto intermedio F y 3-(4-(2-(aminooxi)-3-(benzimidiloxi)-3-oxopropoxi)bencimidamido)azetidina-1-carboxilato de (S)-*tert*-butilo (preparado según el documento WO2013110643). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ M, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,35 min, m/z = 678,2 (M+1) Método 2m_ácido_polar; 1 H RMN (500 MHz, DMSO- d_6): δ 13,68-13,03 (m, 1 H), 10,02 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 9,57-9,51 (m, 2 H), 9,05 (s a, 1 H), 8,91-8,76 (m, 2 H), 8,39 (s, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,30 (s a, 2 H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1H), 5,12-5,04 (m, 2H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,31-4,16 (m, 5 H).

- 10 Ejemplo de referencia 69: compuesto de ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-aminopropil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico con ácido fórmico (1:1).



Se preparó de manera análoga al ejemplo 28, usando ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico (20 mg, 0,038 mmol), (3 bromopropil)carbamato de *tert*-butilo (60 mg, 0,252 mmol), DIPEA (0,1 ml, 0,572 mmol), y DMF (0,5 ml). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ M, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min). CL-EM: R_t = 0,29 min, m/z = 587,1 (M+1) Método 2m_ácido. 1 H RMN (500 MHz, D_2O) δ 8,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,86-4,78 (m, 2H), 4,73-4,66 (m, 1H supuesto; oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,29 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H), 1,96 (p, J = 7,9 Hz, 2H), 1,22-1,11 (m, 2H), 1,10-0,96 (m, 2H).

Ejemplo 70: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-aminoetil)-2-oxoimidazolidín-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

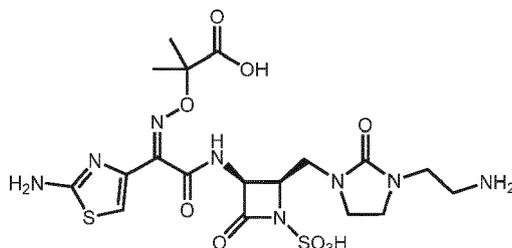
Etapa 1: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-oxoimidazolidín-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. A una disolución de 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((2-aminoetil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (100 mg, 0,176 mmol) en DCE (1,8 ml) se le añadió (2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (27,9 mg, 0,176 mmol). Tras agitar durante 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (112 mg, 0,527 mmol). Tras 12 h, se extinguió la mezcla de reacción con $NaHCO_3$ saturado (ac) y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se usó como producto bruto en la etapa 2.

Etapa 2: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((3-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-oxoimidazolidín-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 3 etapa 3, usando 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((11,11-dimetil-9-oxo-10-oxa-2,5,8-triazadodecíl)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (135 mg, 0,189 mmol), CDI (46,1 mg, 0,284 mmol), TEA (132 μ l, 0,947 mmol) y cloroformo (1,9 ml). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL/EM: R_t = 1,02 min, m/z = 739,4 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)

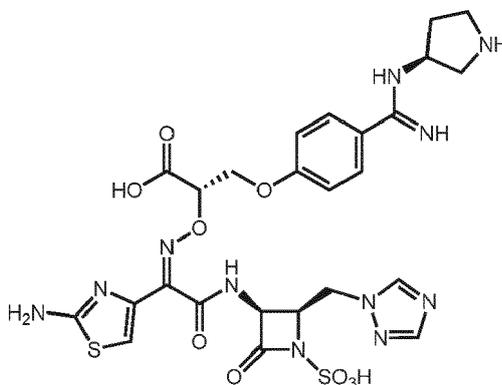
amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se preparó de manera análoga al ejemplo 3, etapa 4, usando 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (60 mg, 0,081 mmol), SO₃•DMF (124 mg, 0,812 mmol), DMF (812 µl). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL/EM: R_t = 0,94 min, m/z = 819,2 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-(2-aminoetil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-(((1-((*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((3-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)etil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (42 mg, 0,051 mmol), TFA (237 µl, 3,08 mmol) en DCM (500 µl). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 µM, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) para dar el compuesto del título (1,2 mg, 4%). CL/EM: R_t = 0,35 min, m/z = 563,2 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ ¹H RMN 6,99 (s, 1 H), 5,32 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 4,56-4,50 (m, 1 H), 3,70 (dd, J = 15,1, 9,6 Hz, 1 H), 3,59-3,49 (m, 1 H), 3,46 3,30 (m, 4 H), 3,29-3,20 (m, 2 H), 3,08-3,02 (m, 2 H), 1,40 (s, 3 H), 1,38 (s, 3 H).

Ejemplo de referencia 71: ácido (S)-2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-((S)-pirrolidina-3-il)carbamididoil)fenoxi) propanoico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 64, usando el producto intermedio F y 3-(4-((S)-2-(aminooxi)-3-(benzhidrioxi)-3-oxopropoxi)bencimidamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (preparado según el documento WO2013110643). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 µM, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,39 min, m/z = 692,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (d, J = 7,6 Hz, 3 H), 9,11 (s a, 1 H), 8,92-8,78 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,30 (s a, 2 H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 5,11-5,04 (m, 2 H), 4,58-4,51 (m, 1 H), 4,48-4,35 (m, 4 H), 4,25-4,20 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 2,35-2,25 (m, 1 H), 2,20-2,11 (m, 1 H).

Ejemplo 72: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

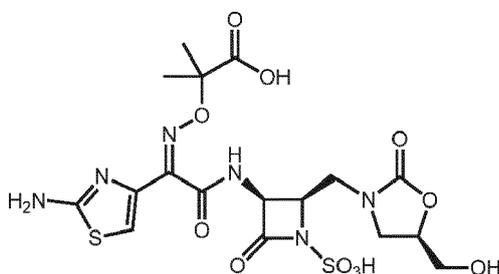
Etapa 1: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil)amino)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 63 etapa 1, usando 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(aminometil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (200 mg, 0,38 mmol), (*R*)-2-((benciloxi)metil)oxirano (623 mg, 3,8 mmol), DCM (2 ml). Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 4-10%) para dar el compuesto del título (126 mg, 48%). CL-EM: m/z = 691,3 (M+1).

Etapa 2: 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-

5 ((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 63 etapa 2, usando 2-(((*Z*)-(2-(((*2R,3S*)-2-(((*R*)-3-(benciloxi)-2-hidroxiopropil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (126 mg, 0,182 mmol), CDI (53 mg, 0,33 mmol), DCM (5 ml). Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 3-5%) para dar el compuesto del título (76 mg, 58%). CL-EM: m/z = 715,3 (M-1).

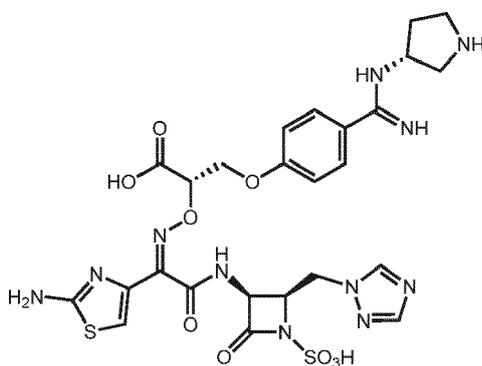
10 Etapa 3: 2-(((*Z*)-(2-(((*2R,3S*)-2-(((*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato-(*2R,3S*)-2-(((*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)4-oxoazetidín-1-sulfonato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 63 etapa 3, usando 2-(((*Z*)-(2-(((*2R,3S*)-2-(((*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (76 mg, 0,11 mmol), SO₃•DMF (65 mg, 0,42 mmol), DMF (1 ml). Se purificó el residuo bruto por medio de resina HP21 (CH₃CN-agua, 10-50%) para dar el compuesto del título (80 mg, 95%). CL-EM: m/z = 797,3 (M+1).

15 Etapa 4: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((*2R,3S*)-2-(((*R*)-5-(hidroximetil))-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



20 A una disolución de 2-(((*Z*)-(2-(((*2R,3S*)-2-(((*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato (*2R,3S*)-2-(((*R*)-5-((benciloxi)metil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-3-((*Z*)-2-(((1-*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)4-oxoazetidín-1-sulfonato de *tert*-butilo (80 mg, 0,1 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió BCl₃ (1 M en DCM, 0,6 ml). Tras agitar a ta durante 15 min, se extinguió la mezcla de reacción con EtOH y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (1,1 mg, 2%). CL-EM: m/z = 549,0 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 6,96 (s, 1H), 5,29 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,73-3,35 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

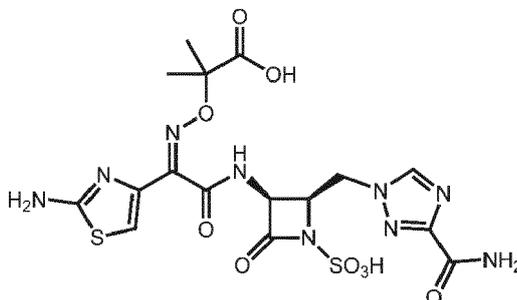
25 Ejemplo de referencia 73: ácido (*S*)-2-(((*Z*)-(2-(((*2R,3S*)-2-(((*1H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(*N*-(*R*)-pirrolidín-3-il)carbamimidóil)fenoxi) propanoico.



30 Se preparó de manera análoga al ejemplo 64, usando el producto intermedio F y 3-(4-(((*S*)-2-(aminooxi)-3-(benzhidriloxi)-3-oxopropoxi)bencilimidamido)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo (preparado según el documento WO2013110643). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,39 min, m/z = 692,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,52 (d, J = 7,6 Hz, 3 H), 9,11 (s a, 1 H), 8,92-8,78 (m, 2 H), 8,40 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H) 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,30 (s a, 2 H), 6,90 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 6,80 (s, 1 H), 5,11-5,04 (m, 2 H), 4,51-4,58 (m, 1 H), 4,48-4,35 (m, 4 H), 4,25-4,19 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,29-2,11 (m, 1 H).

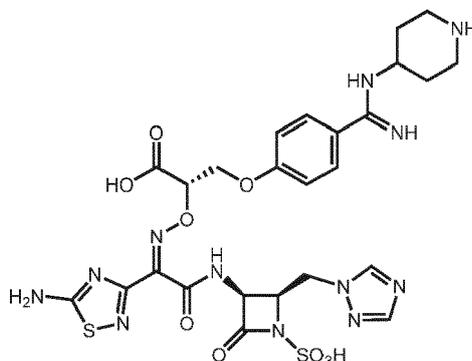
Ejemplo de referencia 74: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((*2R,3S*)-2-(((3-carbamóil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-

4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il(amino)-2-oxoetilideno(amino)oxi)-2-metilpropanoico.



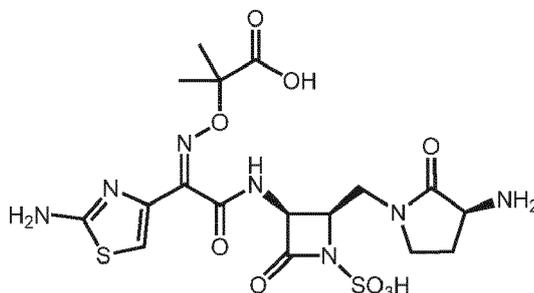
Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, usando (1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonil)carbamato de *terc*-butilo. CL-EM: $m/z = 544,0$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 8,41 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,75-4,50 (m, 3H, parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 1,23 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 75: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxoetilideno(amino)oxi)-3-(4-(*N*-(piperidín-4-il)carbamidóil)fenoxi)propanoico.



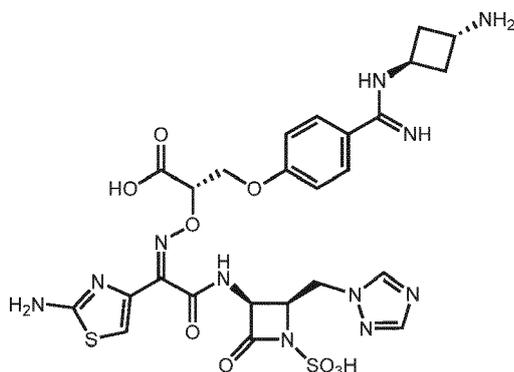
Se preparó de manera análoga al ejemplo 31, usando ácido 2-(5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-oxoacético. CL-EM: $R_t = 0,305$ min, $m/z = 707,4$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O): δ 8,02 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J = 9,1$ Hz, 2 H), 5,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,10-5,06 (m, 1 H), 4,44-4,29 (m, 4 H), 4,01-3,88 (m, 1 H), 3,49 (d, $J = 13,6$ Hz, 2 H), 3,21-2,99 (m, 2 H), 2,33-2,23 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 2H).

Ejemplo 76: ácido 2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((S)-3-amino-2-oxopirrolidín-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno(amino)oxi)-2-metilpropanoico.



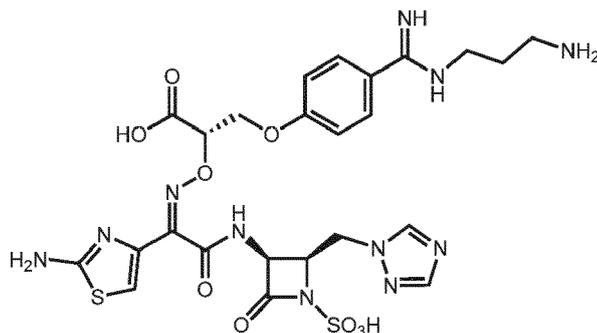
Se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 4-bromo-2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)butanoato de (S)-metilo. CL-EM: $m/z = 532,0$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 6,99 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,02 (t, $J = 9,6, 9,2$ Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 9,6, 9,2$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,34 (dd, $J = 14,8, 2,4$ Hz, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 77: ácido (S)-2-(((Z)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno(amino)oxi)-3-(4-(*N*-((1*r*,3*S*)-3-aminociclobutil)carbamidóil)fenoxi)propanoico.



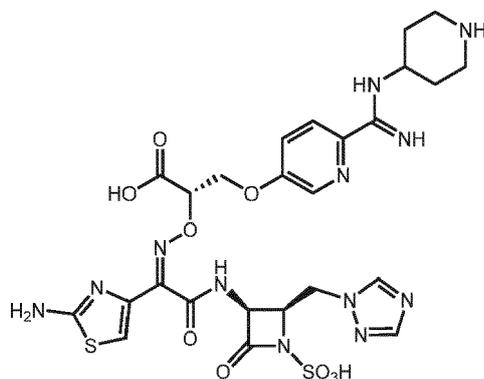
Se preparó de manera análoga al ejemplo 31, usando 2-(aminoxil)-3-(4-(*N*-((1*r*,3*S*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)ciclobutil)carbamidiloil)fenoxi)propanoato de (*S*)-benzidrido. CL-EM: $R_t = 0,39$ min, $m/z = 692,1$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,83-9,76 (m, 1H), 9,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 9,33 (s a, 1H), 8,71 (s a, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,05-7,97 (m, 3H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,30 (s a, 2H), 6,89 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,13-5,04 (m, 2H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 3H), 4,24-4,16 (m, 2H), 3,97-3,86 (m, 1H), 2,69-2,52 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 78: ácido (*S*)-2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)aminoxil)-3-(4-(*N*-(3-aminopropil)carbamidiloil)fenoxi)propanoico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 67, usando 2-(aminoxil)-3-(4-(*N*-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamidiloil)fenoxi)propanoato de (*S*)-benzidrido (preparado según el documento WO2013110643). CL-EM: $R_t = 0,38$ min, $m/z = 680,2$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,59-9,47 (m, 2H), 9,34 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,79-7,67 (m, 3H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 6,94-6,88 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,10 (dd, $J = 8,1, 5,5$ Hz, 1H), 5,06 (dd, $J = 5,0, 2,7$ Hz, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,48-4,35 (m, 3H), 4,26-4,19 (m, 1H), 2,90 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 3H), 1,96-1,83 (m, 2H).

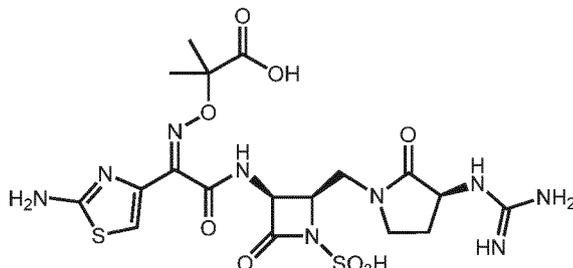
Ejemplo de referencia 79: ácido (*S*)-2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)aminoxil)-3-((6-(*N*-(piperidino-4-il)carbamidiloil)piridino-3-il)oxi)propanoico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 68, usando el producto intermedio F y 4-(5-(2-(aminoxil)-3-(benzidriloxi)-3-oxopropoxi)picolinimidamido)piperidino-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo (preparado según el documento WO2013110643). CL-EM: $R_t = 0,29$ min, $m/z = 707,0$ ($M+1$) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,71

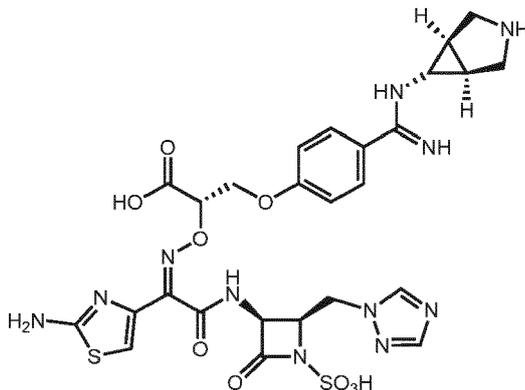
(d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 9,58 (s a, 1 H), 9,24 (s a, 1 H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27-8,21 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,24 (s a, 2 H), 6,77 (s, 1 H), 6,50 (s, 1 H), 5,18-5,11 (m, 1H), 5,09-5,03 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,23 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,96-3,85 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,94-2,83 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 2H).

- 5 Ejemplo 80: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-guanidino-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



- 10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 20 usando ácido 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((S)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico y HCl de 1H-pirazol-1-carboximidamida. CL-EM: $m/z = 576,2$ ($M+1$); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 6,95 (s, 1H), 5,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,72-4,57 (m, 1H), 4,27 (t, $J = 9,6$ y 9,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 9,6$ Hz, 1H), 3,59 (t, $J = 9,2$, 8,8 Hz, 1H), 3,49 (q, 1H), 3,34 (dd, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

- 15 Ejemplo de referencia 81: ácido (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(N-((1R,5S,6s)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)carbamidooil)fenoxi)propanoico.



- 20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 31, usando 6-(4-((R)-2-(aminooxi)-3-(benzhidrioloxi)-3-oxopropoxi)bencimidamido)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato hidratado de (1R,5S,6s)-*terc*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,42$ min, $m/z = 704,2$ ($M+1$) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,70 (s a, 1H), 9,56-9,45 (m, 2H), 9,14-8,96 (m, 2H), 8,54 (s a, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,28 (s a, 2H), 6,88 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 5,10-5,02 (m, 2H), 4,54-4,48 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 3H), 4,23-4,17 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 4H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,25 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 82: ácido 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(aminometil)isoxazol-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

- 25 Etapa 1: ((2R,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((E)-2-metoxivinil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (10,34 g, 30,2 mmol) en THF (100 ml) a -78°C se le añadió KHMDS (en tolueno) (66,3 ml, 33,1 mmol) lentamente. Tras agitar durante 30 min, se añadió la disolución de iluro preparada anteriormente a una disolución de ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-formil-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (3 g, 7,53 mmol) en THF (38 ml) a -78°C . Después de 3 h, se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO_3 saturado (ac, 60 ml), y se agitó durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-60%) para dar el compuesto del título (1,6 g, 49%) junto con el isómero trans (0,8 g, 25%). CL-EM: $R_t = 0,91$ min, $m/z = 427,0$ ($M+1$). Método 2m_ácido.

- 35 Etapa 2: ((3S,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-(2-oxoetil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2R,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((E)-2-metoxivinil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (1,58 g, 3,70 mmol) en

dioxano (37 ml) se le añadió HCl (7,4 ml, 7,4 mmol) y se calentó hasta 50°C durante 4 h. Tras enfriar hasta ta, se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado (ac) y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-80%) para dar el compuesto del título (0,89 g, 58%). CL-EM: R_t = 0,86 min, m/z = 413,0 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 3: ((2R,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((E)-2-(hidroxiimino)etil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (160 mg, 2,25 mmol) y bicarbonato de sodio (2,4 ml, 2,23 mmol) en agua (6 ml) se le añadió una disolución de ((3S,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-(2-oxoetil)azetidín-3-il)carbamato de bencilo (886 mg, 2,15 mmol) en EtOH (200 µl) seguido por un lavado de EtOH (200 µl). Tras agitar durante 20 h, se concentró la mezcla de reacción parcialmente a vacío y se repartió entre DCM y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,76 min, m/z = 428,1 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 4: A una disolución de ((2R,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((E)-2-(hidroxiimino)etil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (403 mg, 0,94 mmol) y N-Boc-propargilamina (156 mg, 0,97 mmol) en DCM (12 ml) a 0°C se le añadió hipoclorito de sodio (5%, 2,6 ml, 1,89 mmol) gota a gota. Tras agitar durante 18 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y agua. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-80%), dando el compuesto del título (127 mg, 23%). CL-EM: R_t = 0,96 min, m/z = 581,2 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 5: A una disolución de producto intermedio de la etapa 4 (279 mg, 0,48 mmol) en acetonitrilo (4,6 ml, razón: 2) y agua (2,3 ml, razón: 1) se le añadió peroxodisulfato de potasio (169 mg, 0,62 mmol), y fosfato de potasio, dibásico (192 mg, 1,1 mmol) y se calentó hasta 90°C. Después de 3 h, se añadió más peroxodisulfato de potasio (81 mg, 0,3 mmol) y se calentó hasta 90°C. Tras 2 h de calentamiento adicional, se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-80%), dando el compuesto del título (71 mg, 34%). CL-EM: R_t = 0,77 min, m/z = 431,0 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 6: ((Z)-4-amino-5-((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)-2-oxopent-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo. A una disolución de producto intermedio de la etapa 5 (84 mg, 0,20 mmol) en EtOH (1,9 ml, razón: 2) y MeOH (0,93 ml, razón: 1) se le añadió Pd-C (22 mg, 20 mmol) y se purgó con N₂. Se equipó el matraz con un balón de H₂, se evacuó y se volvió a llenar con H₂ (3x). Tras 1,5 h, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite con lavado de MeOH (3x). Se concentró el filtrado a vacío y se azeotropó con tolueno. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,39 min, m/z = 229,1 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 7: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((Z)-2-amino-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopent-2-en-1-il)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2- metilpropanoato de *terc*-butilo.

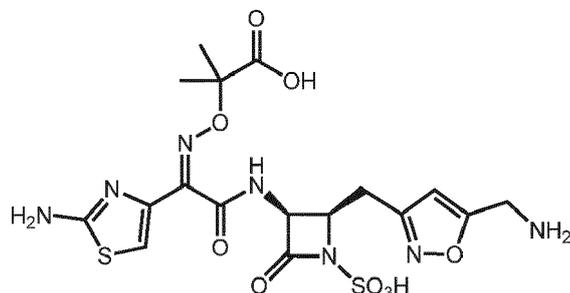
Se preparó de manera análoga al ejemplo 4 etapa 4, usando ácido (Z)-2-(((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (100 mg, 0,23 mmol), HATU (89 mg, 0,23 mmol), DIPEA (68 µl, 0,39 mmol), ((Z)-4-amino-5-((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)-2-oxopent-3-en-1-il)carbamato de *terc*-butilo (58 mg, 0,19 mmol) y DCM:DMF (3:1, 2 ml). 79 mg. CL-EM: R_t = 0,98 min, m/z = 710,4 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 8: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)isoxazol-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo. A una disolución de 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((Z)-2-amino-5-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-4-oxopent-2-en-1-il)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (77 mg, 0,108 mmol) en etanol (0,4 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (19 mg, 0,27 mmol) y carbonato de potasio (18 mg, 0,13 mmol) y se calentó hasta 60°C. Tras 6 h, se concentró la mezcla de reacción parcialmente a vacío y se repartió entre EtOAc y agua. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en columna (EtOAc-heptano, 5-90%) para dar el compuesto del título (13 mg, 17%). CL-EM: R_t = 1,04 min, m/z = 708,3 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 9: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*terc*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)isoxazol-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico.

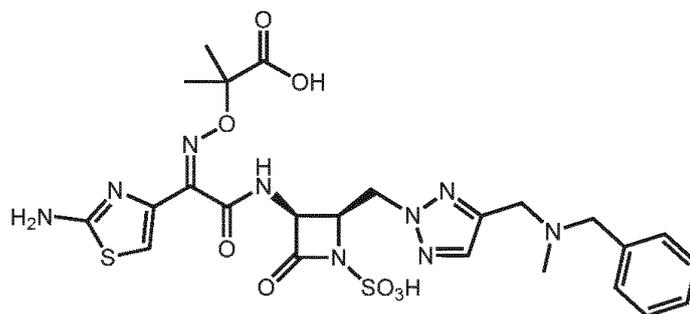
Se preparó de manera análoga al ejemplo 4 etapa 5, usando 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((5-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)isoxazol-3-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo (13 mg, 18 mmol), SO₃•DMF (16,8 mg, 0,11 mmol), DMF (200 µl). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,94 min, m/z = 788,4 (M+1). Método 2m_ácido.

Etapa 10: ácido 2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(aminometil)isoxazol-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



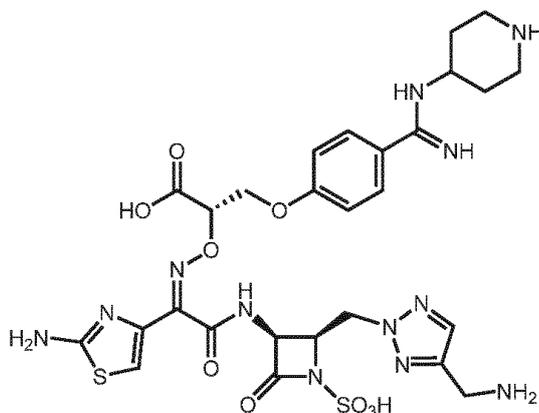
- 5 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)isoxazol-3-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (10,9 mg, 14 mmol), TFA (70 ml, 0,91 mmol), y DCM (0,2 ml). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 19 x 100 mm, 5 μ M, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min) para dar el compuesto del título (1,7 mg, 17%). CL-EM: $R_t = 0,48$ min, $m/z = 532,1$ (M+1). Método 2m_ácido_polar. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 6,85 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,22 (dd, $J = 16,2, 7,1$ Hz, 2H), 3,10 (dd, $J = 16,2, 6,0$ Hz, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 83: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(bencil(metil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



- 15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 52, usando *N*-((2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-*N*-metil-1-fenilmetanamina. CL-EM: $m/z = 634,1$ (M-1). ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,79 (s, 1H), 7,40-7,31 (m, 5H), 6,89 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,87-4,83 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 2H, parcialmente superpuesto con la señal de D_2O), 4,36 (s, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).

- 20 Ejemplo de referencia 84: ácido (S)-2-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-(*N*-(piperidin-4-il)carbamidóil)fenoxi)propanoico.



- 25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 31, usando ((2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,44$ min, $m/z = 735,3$ (M+1). Método 2m_ácido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,63-9,48 (m, 1H), 9,45-9,33 (m, 2H), 9,02 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,44 (s a, 1H), 8,22 (s, 3H), 7,74-

7,67 (m, 3H), 7,26 (s a, 2H), 7,19 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,49-4,35 (m, 3H), 4,08 (s a, 2H), 3,85 (s a, 2H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,13-2,03 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 2H).

5 Ejemplo de referencia 85: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((azetidín-3-ilmetil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

10 Etapa 1: 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo. A una disolución de ácido (Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (218 mg, 0,39 mmol) en DCM (5 ml) y DMF (1 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (0,11 ml, 0,61 mmol), HATU (170 mg, 0,446 mmol) y (3S,4R)-3-amino-4-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidín-2-ona (80 mg, 0,41 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%), dando el compuesto del título (250 mg, 86%). CL-EM: R_t = 0,98 min, m/z = 717,3 (M+1). Método 2m_ácido.

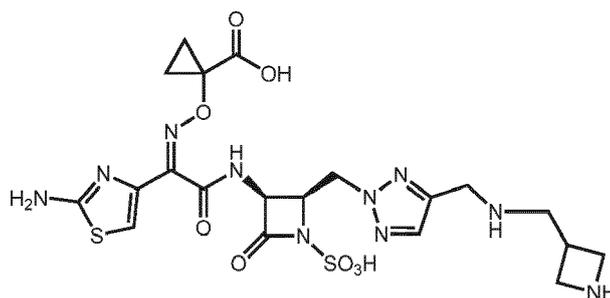
15 Etapa 2: 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo. A una disolución de 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (440 mg, 0,614 mmol) en THF (4 ml) se le añadió MnO₂ (1,2 g, 13,51 mmol). Tras agitar a ta durante 20 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite con lavado de THF (20 ml). Se concentró el filtrado, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%) para dar el compuesto del título (300 mg, 68%). CL-EM: R_t = 1,04 min, m/z = 715,3 (M+H). Método 2m_ácido.

25 Etapa 3: 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una disolución de 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (150 mg, 0,21 mmol) en DCE (4 ml) a 0°C se le añadió 3-(aminometil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (78 mg, 0,420 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (66,7 mg, 0,315 mmol) y DMF (0,4 ml). Tras agitar a ta durante 3 h, se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado (ac) y se diluyó con EtOH/DCM al 10% (40 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,55 min, m/z = 885,5 (M+1). Método 2m_ácido.

35 Etapa 4: 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una disolución de 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (186 mg, 0,21 mmol) y NaHCO₃ saturado (ac, 4 ml, 0,210 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió Boc₂O (137 mg, 0,630 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h, se separaron las fases de la mezcla de reacción. Se extrajo la fase acuosa con DCM, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc-Hept, 50-80%) para dar el compuesto del título (120 mg, 58%). CL-EM: R_t = 1,24 min, m/z = 985,7 (M+1). Método 2m_ácido.

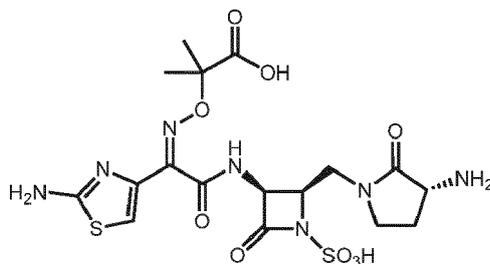
45 Etapa 5: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((*tert*-butoxicarbonil)((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se preparó de manera análoga al ejemplo 19 etapa 3, usando 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (120 mg, 0,122 mmol), SO₃•DMF (192 mg, 1,22 mmol) y DMF (1,2 ml). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 1,12 min, m/z = 1065,7 (M+1). Método 2m_ácido.

50 Etapa 6: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((azetidín-3-ilmetil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)((1-(*tert*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (130 mg, 0,122 mmol), TFA (0,56 ml, 7,32 mmol) y DCM (1,5 ml). 6,3 mg. CL-EM: $R_t = 0,47$ min, $m/z = 599,3$ (M+1). Método 2m_ácido_polar. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,82 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 5,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,01 (q, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,95-4,85 (m, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,26-4,15 (m, 2 H) 4,11-3,97 (m, 2 H), 3,46-3,30 (m, 3 H), 1,26 (s, 2 H), 1,20 - 1,05 (m, 2 H).

Ejemplo 86: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 76, usando 4-bromo-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoato de (*R*)-metilo. CL-EM: $m/z = 532,0$ (M-1); ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 6,96 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,96 (t, $J = 10,0$ y 9,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, $J = 10,4$ y 10,0 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,31 (dd, 1H), 2,47 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,34 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

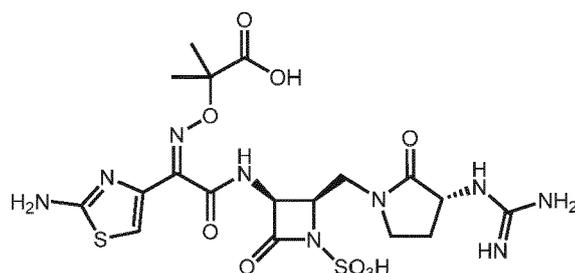
Ejemplo de referencia 87: ácido 2-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazol-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.

Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((2,5-dioxoimidazolidín-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se siguió el procedimiento general para la reacción de Mitsunobu usando el producto intermedio G (10,0 g, 25 mmol), imidazolidina-2,4-diona (2,5 g, 25 mmol), trifenilfosfina (7,9 g, 30 mmol), DIAD (6,1 g, 30 mmol) y THF (200 ml). El precipitado resultante (8,3 g, 69%) que estaba ligeramente contaminado con óxido de trifenilfosfina, se recogió mediante filtración. CL-EM: $m/z = 481,0$ (M-1).

Etapa 2: 3-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2,4-dioxoimidazolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((2,5-dioxoimidazolidín-1-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (4,60 g, 9,54 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,30 g, 10,5 mmol) en DCM (55 ml) se le añadió DMAP (0,150 g, 1,33 mmol). Después de 3 h a ta, se añadió agua, tras lo cual se separaron las fases. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice, dando el compuesto del título (4,20 g, 75%).

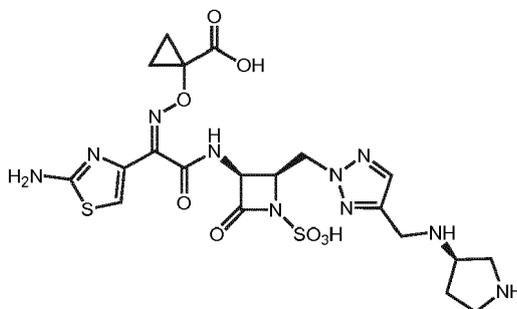
Etapa 3: 3-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2,4-dioxoimidazolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando 3-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2,4-dioxoimidazolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (900 mg, 1,70 mmol) $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (280 mg, 2,89 mmol) y K_2HPO_4 (680 mg, 2,91 mmol) en ACN:agua (2:1, 30 ml) mientras se calentaba a 90°C durante 4 h. Tras enfriar hasta ta, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado a vacío, eliminando la mayor parte del ACN. Se diluyó la mezcla con agua/EtOAc y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 2-6%) para dar el compuesto del título (170 mg, 23%). CL-EM: $m/z = 431,0$ (M-1).

Etapa 4: 3-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4-hidroxi-2-oxoimidazolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo. A una disolución de 3-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2,4-dioxoimidazolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (170 mg, 0,390 mmol) en EtOH (10 ml) a 0°C se le añadió borohidruro



5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 20, usando ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((R)-3-amino-2-oxopirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico y HCl de 1H-pirazol-1-carboximidamida. CL-EM: m/z = 574,1 (M-1); ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 6,93 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,24 (t, J = 9,6 y 9,2 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 9,2 y 9,2 Hz, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,40 (t, J = 9,2 y 8,8 Hz, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 2,43 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 89: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-(((R)-pirrolidin-3-ilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 85, usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-butilo. CL-EM: R_t = 0,46 min, m/z = 599,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,86 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,90 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 4,46 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 4,20-4,14 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 13,1, 8,0 Hz, 1H), 3,65-3,38 (m, 2H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 1H), 1,34 (t, J = 4,3 Hz, 3H), 1,25-1,19 (m, 2H).

15 Ejemplo de referencia 90: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((3-aminopropil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

20 Etapa 1: 1-(((Z)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (Z)-2-(((1-(((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (2,5 g, 4,43 mmol) en DCM (78 ml) y DMF (15 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (1,2 ml, 7,00 mmol), HATU (1,9 g, 5,13 mmol), y (3S,4R)-3-amino-4-(((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidín-2-ona (0,92 g, 4,67 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%), dando el compuesto del título (2,5 g, 75%). CL-EM: R_t = 0,98 min, m/z = 717,3 (M+1) Método 2m_ácido.

25 Etapa 2: 1-(((Z)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (1,8 g, 2,57 mmol) en THF (21 ml) se le añadió MnO₂ (4,9 g, 56,5 mmol). Tras agitar a ta durante 20 h, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite con lavado de THF (250 ml). Se concentró el filtrado, y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%) para dar el compuesto del título (1,4 g, 76%). CL-EM: R_t = 1,04 min, m/z = 715,3 (M+H). Método 2m_ácido.

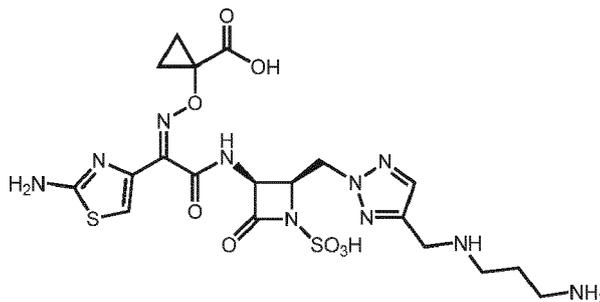
35 Etapa 3: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (370 mg, 0,52 mmol) en DCE (4 ml) a 0°C se le añadió (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (180 mg, 1,04 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (165 mg, 0,78 mmol) secuencialmente. Tras agitar a ta durante 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). Se usó el residuo bruto como tal en

la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,99$ min, $m/z = 873,2$ (M+1). Método 2m_ácido.

5 Etapa 4: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (0,45 g, 0,52 mmol) en DMF (6 ml) a 0°C se le añadió anhídrido de Boc (0,24 ml, 1,04 mmol). Tras agitar a ta durante 18 h, se añadió DIPEA (0,18 ml, 1,04 mmol). Tras agitar durante 36 h, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl al 5%, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-60%) para dar el compuesto del título (0,40 g, 80%). CL-EM: $R_t = 1,26$ min, $m/z = 973,3$ (M+H). Método 2m_ácido.

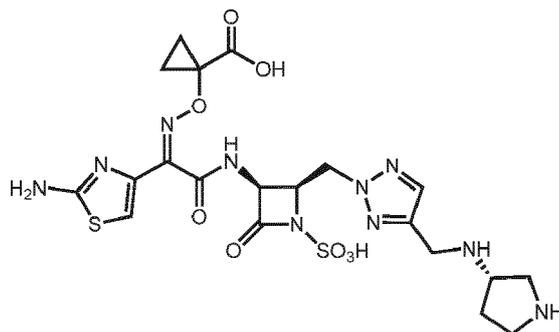
15 Etapa 5: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (0,40 g, 0,41 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (0,63 g, 4,12 mmol). Tras agitar a ta durante 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con LiCl al 5% (ac), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (0,42 g, 97%). CL-EM: $R_t = 1,10$ min, $m/z = 1053,6$ (M+H). Método 2m_ácido.

20 Etapa 6: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-aminopropil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



25 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico (0,5 g, 0,48 mmol), DCM (2,5 ml) y TFA (1 ml, 13 mmol) durante 1,5 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) dando el compuesto del título (123 mg, 42%). CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 587,2$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,39 (s a, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 5,33 (dd, $J = 9,0, 5,5$ Hz, 1 H), 4,84 (dd, $J = 14,3, 4,5$ Hz, 1 H), 4,73-4,61 (m, 1 H), 4,61-4,48 (m, 1 H), 4,27-4,14 (m, 2 H), 3,02-2,89 (m, 3 H), 2,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H), 1,85 (p, $J = 7,5$ Hz, 3H) 1,32-1,04 (m, 6 H); ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 5,12-5,04 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,30-3,22 (m, 2H), 3,16 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 2H), 1,26-1,08 (m, 2H).

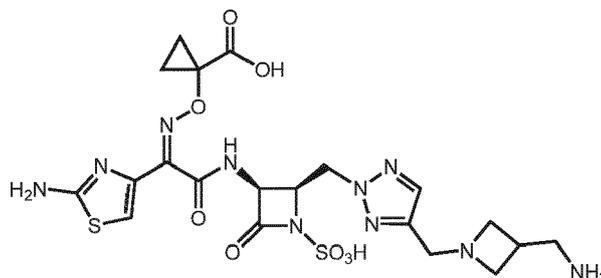
35 Ejemplo de referencia 91: ácido 1-(((Z)-2-((1-((2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((4-(((S)-pirrolidin-3-il)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo y 1-(((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((3-aminopropil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

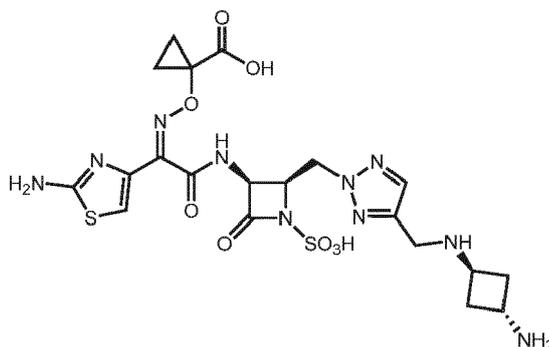
2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,3$ min, $m/z = 599,0$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,18 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 9,04-8,59 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,24 (s a, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 5,35 (dd, $J = 9,0, 5,5$ Hz, 1 H), 4,93-4,81 (m, 1 H), 4,68-4,60 (m, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,24 (s a, 2 H), 3,95-3,79 (m, 1 H), 2,27-2,11 (m, 1 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,38-1,06 (m, 4 H).

- 5 Ejemplo de referencia 92: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(aminometil)azetidín-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



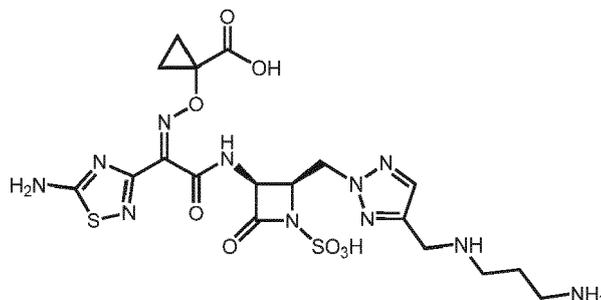
- 10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (azetidín-3-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((Z)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,46$ min, $m/z = 599,4$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,84 (s, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 5,56 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H) 5,00 (m, 1 H) 4,89 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 4,35 (m, 2 H) 4,23-4,03 (m, 2 H) 3,38 - 3,21 (m, 3 H) 1,31 (m, 2 H) 1,18 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 93: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((1*r*,3*R*)-3-aminociclobutil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



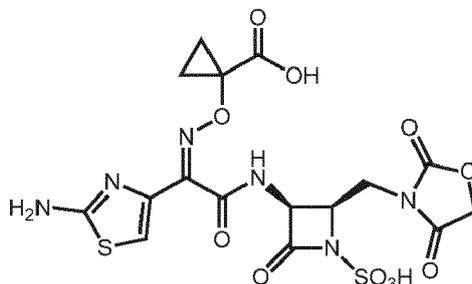
- 15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando ((1*r*,3*r*)-3-aminociclobutil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((Z)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,46$ min, $m/z = 599,3$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,82 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,58 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 5,04-4,84 (m, 3 H), 4,31 (s, 2 H), 4,14-4,00 (m, 2 H), 2,81-2,60 (m, 4 H) 1,26 (s, 2 H), 1,19-1,06 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 94: ácido (((Z)-1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-aminopropil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



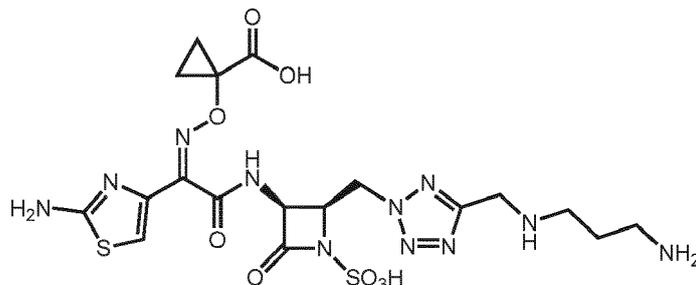
- 25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando ácido (Z)-2-(((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(5-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,2,4-tiadiazol-3-il)acético. CL-EM: $R_t = 0,29$ min, $m/z = 588,0$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,53-9,29 (m, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 7,75 (s, 1 H) 5,40-5,28 (m, 1 H), 4,82-4,69 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,21 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 3,00-2,91 (m, 2 H), 2,85 (s, 2 H), 1,91-1,74 (m, 2 H), 1,37-1,04 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 95: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((2,4-dioxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



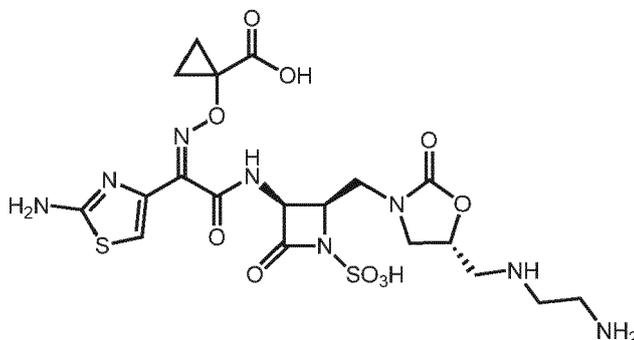
5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 54, usando 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido y oxazolidina-2,4-diona. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 533,0$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,23 (s, 1 H), 5,42 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,86-4,83 (m, 3 H), 4,07 (dd, $J = 14,5, 9,8$ Hz, 1 H), 3,72 (dd, $J = 14,5, 3,9$ Hz, 1 H), 1,58-1,52 (m, 2 H), 1,51-1,45 (m, 2 H).

10 Ejemplo de referencia 96: ácido 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((5-(((3-aminopropil)amino)metil)-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



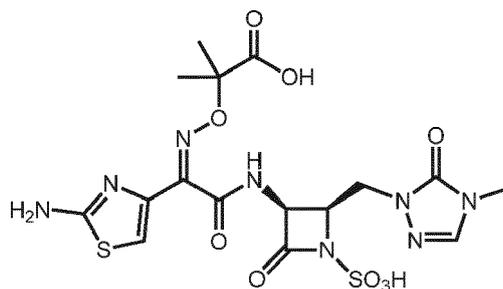
15 Se preparó de manera análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos 54 y 90, usando 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido y 5-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2H-tetrazol. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 588,4$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,41 (s a, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 5,38-5,32 (m, 1H), 4,86 (dd, $J = 14,3, 4,5$ Hz, 1 H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,61-4,55 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H), 2,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 1,92-1,82 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2 H), 1,18-1,08 (m, 1 H).

20 Ejemplo 97: ácido 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((R)-5-(((2-aminoetil)amino)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



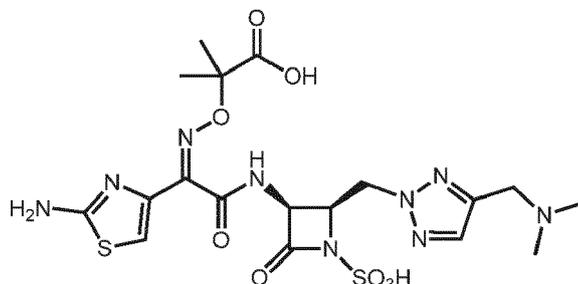
25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 26, usando (2-bromoetil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,380$ min, $m/z = 591,1$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 6,93 (s, 1H), 5,28 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,68 (dd, $J = 15,0, 8,1$ Hz, 1H), 3,46-3,36 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 5H), 2,60 (s, 1H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,18-1,09 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 98: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



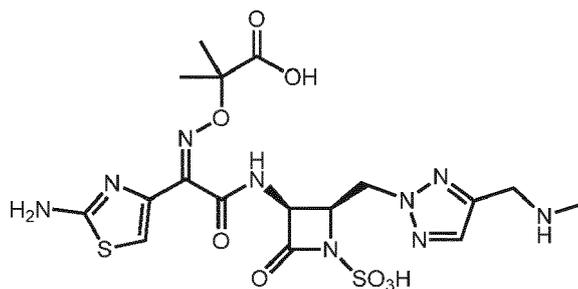
- 5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 31, usando 1-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidino-2-il)metil)-4-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5(4*H*)-ona y ácido (Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético. CL-EM: $m/z = 531,0$ (M-1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,67 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,70 - 4,60 (m, 1H, parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,14 (dd, $J = 15,2$ y 7,6 Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 15,2$ y 4,8 Hz, 1H), 3,14 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 99: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((dimetilamino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



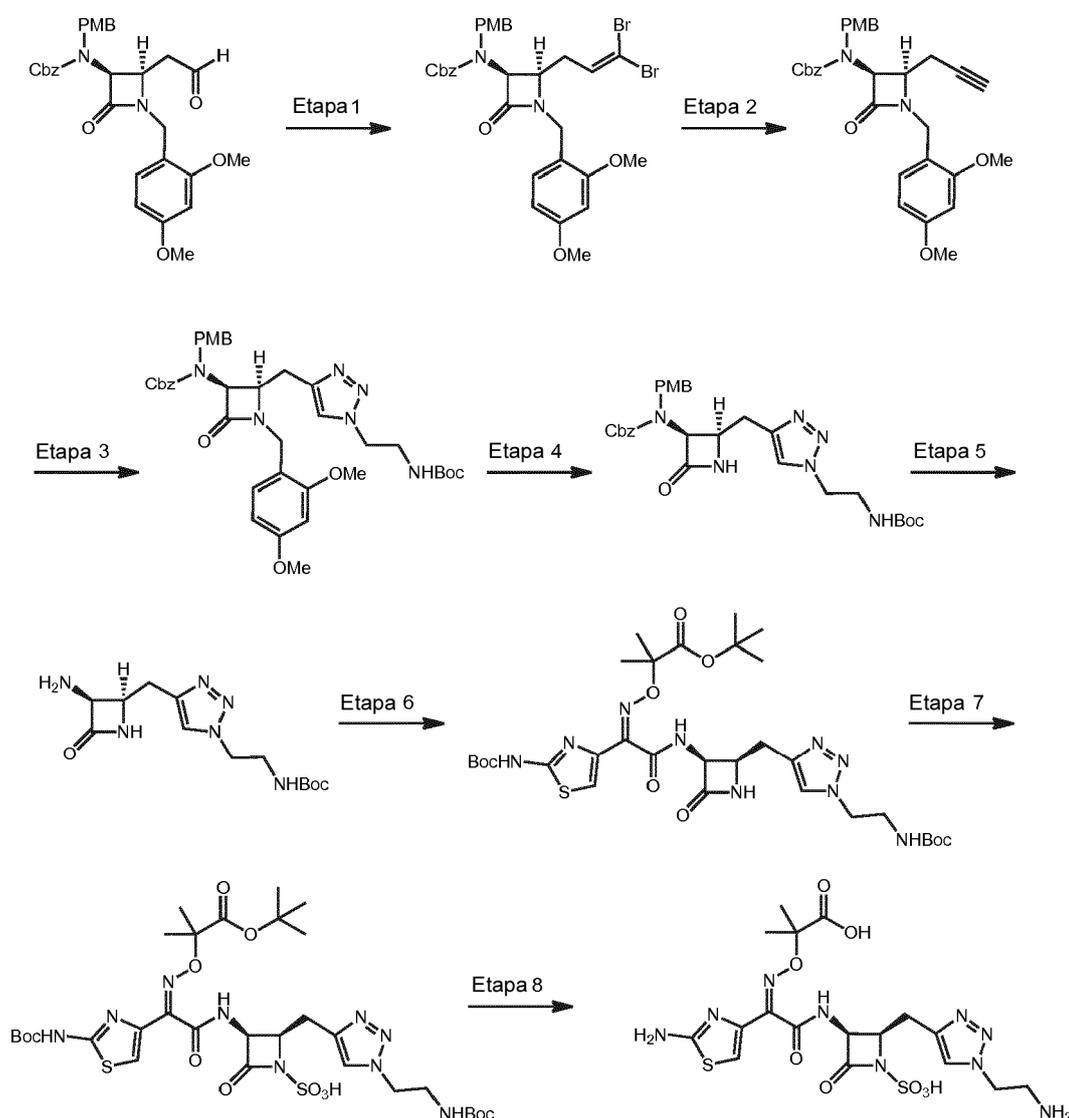
- 10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 54, usando *N,N*-dimetil-1-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metanamina. CL-EM: $m/z = 560,2$ (M+1); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,80 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,43 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 2,75 (s, 6H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo de referencia 100: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((metilamino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



- 15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 54, usando ((2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $m/z = 544,1$ [M-H]⁻; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,73 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,82-4,78 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,30 (s, 6H).

- 20 Ejemplo de referencia 101: ácido 2-(((Z)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-(((1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidino-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-2-(3,3-dibromoalil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo. A una disolución de PPh_3 (302,4 mg, 1,15 mmol) en DCM (1 ml) a 0°C se le añadió CBr_4 (192 mg, 0,58 mmol). Tras 10 min, se añadió una disolución de ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-(2-oxoetil)azetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo (152,7 mg, 0,29 mmol) en DCM (800 μl) gota a gota seguido por un lavado de DCM (800 μl). Tras 20 min, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y agua, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (el 0-40% de EtOAc-hept) para dar el compuesto del título (162 mg, 82%). CL-EM: $R_t = 1,2$ min, $m/z = 689,1$ ($M+1$) Método 2m_ácido.

Preparación de ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-(2-oxoetil)azetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo: A una disolución de ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((*E*)-2-metoxivinil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (ejemplo 82, etapa 1, 1,44 g, 3,38 mmol) en DMF (33,8 ml) a -10°C (baño de hielo y sal) se le añadió hidruro de sodio (60%, 162 mg, 4,05 mmol). Tras agitar durante 30 min, se añadió cloruro de *p*-metoxibencilo (506, μl , 3,71 mmol). Tras calentar hasta 0°C y agitar durante 30 min adicionales, se extinguió con NH_4Cl (ac, satd), después se diluyó con EtOAc y LiCl (el 5% ac). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se sometió el material bruto a las condiciones descritas en el ejemplo 82, etapa 2, después se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hept, 0-70%) para dar el compuesto del título (684 mg, 38%). CL-EM: $R_t = 0,97$ min, $m/z = 533,2$ ($M+1$) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ((3*S*,4*R*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-(prop-2-in-1-il)azetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo. Se añadió *tert*-butil-litio (0,291 ml, 0,494 mmol) a la disolución de ((2*R*,3*S*)-2-(3,3-dibromoalil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo (162 mg, 0,235 mmol) en THF (volumen: 3,4 ml) a -78°C. Tras 15 min, se extinguió la mezcla de reacción con NH_4Cl , y se diluyó con agua y EtOAc. Se separaron las fases, y

se extrajo la fase orgánica con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-hept, 0-40%) para dar el compuesto del título (98 mg, 79%). CL-EM: R_t = 1,08 min, m/z = 529,3 (M+1) Método 2m_ácido.

5 Etapa 3: ((2R,3S)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo. A una disolución de ((3S,4R)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-oxo-4-(prop-2-in-1-il)azetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo (95,6 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de DMSO (1,2 ml), *tert*-butanol (1,2 ml) y agua (1,2 ml), se le añadió sulfato de cobre (II) pentahidratado (4,5 mg, 0,018 mmol), L-ascorbato de sodio (35,8 mg, 0,18 mmol) y *N*-Boc-2-azidoetilamina (76 mg, 0,39 mmol). Tras agitar durante 12 h, se añadieron más sulfato de cobre (II) pentahidratado (10,6 mg, 0,23 equiv), L-ascorbato de sodio (37,4 mg, 1,04 equiv) y *N*-Boc-2-azidoetilamina (82,1 mg, 2,44 equiv). Tras agitar durante 4 días en total, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-Hep, 0-40%) para dar el compuesto del título (57,2 mg, 44%). CL-EM: R_t = 1,06 min, m/z = 715,5 (M+1) Método 2m_ácido.

20 Etapa 4: ((2R,3S)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo. Se preparó de manera análoga al ejemplo 82 etapa 5, usando ((2R,3S)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo (57,2 mg, 0,080 mmol), CH₃CN (762 µl), agua (381 ml), peroxodisulfato de potasio (31 mg, 0,12 mmol), y fosfato de potasio, dibásico (19 mg, 0,109 mmol). 20,2 mg. CL-EM: R_t = 0,89 min, m/z = 565,3 (M+1). Método 2m_ácido.

25 Etapa 5: (2-(4-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo. A una suspensión de ((2R,3S)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)(4-metoxibencil)carbamato de bencilo (20,2 mg, 0,036 mmol) en MeOH (0,68 ml) se le añadió Pd negro (19 mg, 0,018 mmol) y ácido fórmico (31 µl, 0,711 mmol). Tras agitar a ta durante 3 h, se añadió más Pd negro (9,7 mg). Tras agitar a ta durante 5,5 h adicionales, se filtró la mezcla de reacción a través de celulosa con eluyente de MeOH, y se concentró el filtrado a vacío. Se usó en la etapa 6 sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 0,396 min, m/z = 311,1 (M+1). Método 2m_ácido.

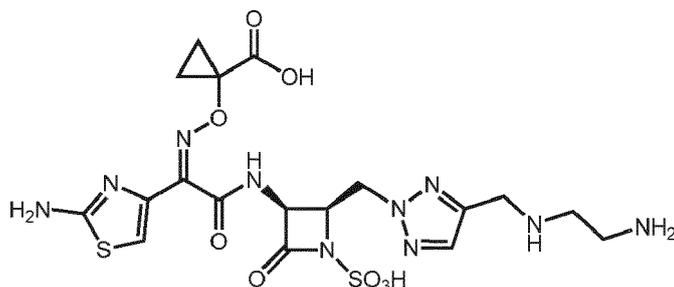
30 Etapa 6: 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo.

35 Se preparó de manera análoga al ejemplo 82 etapa 7, usando ácido (Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (18,55 mg, 0,043 mmol), HATU (17,7 mg, 0,047 mmol), DCM:DMF (1:3, 800 µl), DIPEA (18,86 µl, 0,108 mmol), (2-(4-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (11,17 mg, 0,036 mmol). 6,5 mg. CL-EM: R_t = 0,971 min, m/z = 722,4 (M+1). Método 2m_ácido. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 7,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,34 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 5,9 Hz, 3H), 4,19 (dt, *J* = 9,3, 4,5 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,54-3,45 (m, 3H), 3,13 (ddd, *J* = 15,0, 11,8, 6,0 Hz, 2H), 2,93 (dd, *J* = 15,2, 9,6 Hz, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,53 (d, *J* = 1,4 Hz, 14H), 1,49 (s, 7H), 1,46 (d, *J* = 1,7 Hz, 15H), 1,38 (s, 14H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

40 Etapa 7: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se preparó de manera similar al ejemplo 82, etapa 9, usando 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoato de *tert*-butilo (6,5 mg, 9,00 µmol), DMF (200 µl), SO₃·DMF (5,8 mg, 0,037 mmol). Se usó en la etapa 8 sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 0,911 min, m/z = 802,1 (M+1). Método 2m_ácido.

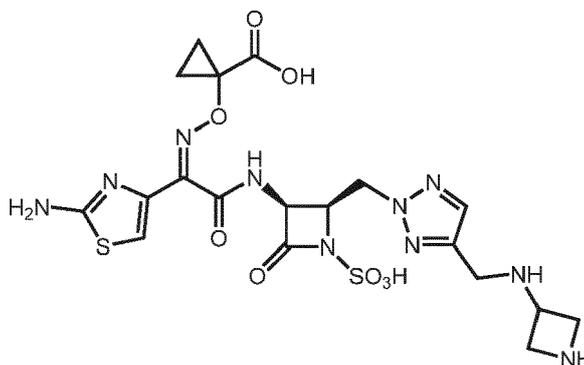
50 Etapa 8: ácido 2-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((1-(2-aminoetil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico. Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido, usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-(*tert*-butoxi)-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (7,22 mg, 9,00 µmol), DCM (200 µl) y TFA (50 µl, 649 µmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 µm, columna C18; AcN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min) dando el compuesto del título (1,2 mg, 24%). CL-EM: R_t = 0,487 min, m/z = 546,2 (M+1). Método 2m_ácido.

55 Ejemplo de referencia 102: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-aminoetil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



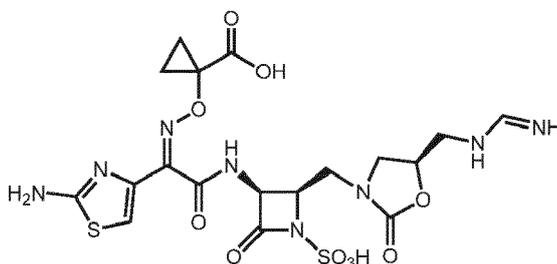
5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (2-aminoetil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 573,2$ ($M+1$) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,24 (d, $J = 9,0$ Hz, 1,0 H), 7,75 (s, 1 H), 7,22 (s, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,42-5,28 (m, 1 H), 4,86 (dd, $J = 14,3, 4,1$ Hz, 1 H), 4,72-4,59 (m, 1 H), 4,53 (ddd, $J = 7,4, 5,5, 4,3$ Hz, 1 H), 4,24-4,09 (m, 2 H), 3,10-2,97 (m, 5 H), 1,34-1,19 (m, 3 H), 1,19-1,06 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 103: ácido 1-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((azetidín-3-ilamino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



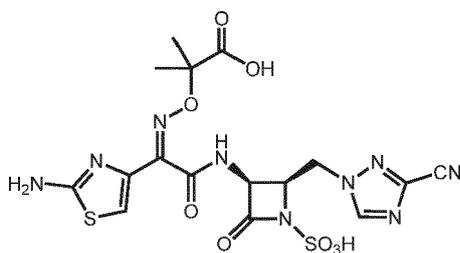
10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando 3-aminoazetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 585,2$ ($M+1$) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O) δ 7,84 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,04-4,87 (m, 3H), 4,52-4,36 (m, 5H), 4,35 (s, 1H), 1,35-1,29 (m, 2H), 1,24-1,14 (m, 2H).

15 Ejemplo 104: ácido 1-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-(formimidamidometil)-2-oxooxazolidín-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



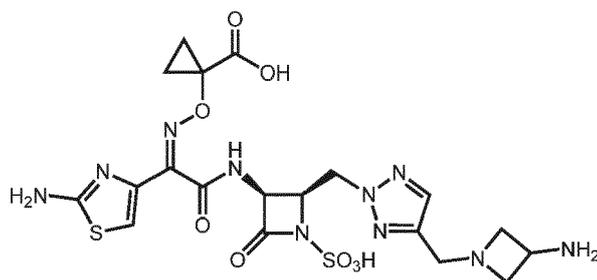
20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 26, usando formamidato de etilo-HCl. CL-EM: $R_t = 0,29$ min, $m/z = 575,0$ ($M+1$) Método 2m_ácido.

Ejemplo de referencia 105: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((3-ciano-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



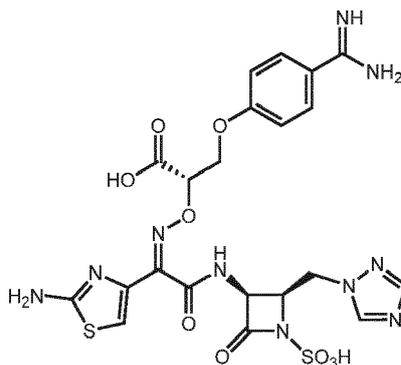
Se preparó de manera análoga al ejemplo 54, usando 1*H*-1,2,4-triazol-3-carbonitrilo. CL-EM: $m/z = 526,0$ [MH]; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 8,57 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,34 (s a, 1H), 5,20-4,77 (m, 3H), 1,31 (s, 6H).

5 Ejemplo de referencia 106: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((3-aminoazetidín-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3, excepto porque hubo trabajo adicional en la etapa de sulfonilación. Se trató el producto de sulfonilación bruto con piridina en MeOH a 40°C durante 1 h para eliminar el producto de sobresulfonilación en acetidina. CL-EM: $R_t = 0,30$ min, $m/z = 585,2$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 7,76 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 5,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,97-4,89 (m, 1 H), 4,89-4,77 (m, 2 H), 4,56-4,48 (m, 3 H), 4,46-4,35 (m, 3 H), 1,29-1,18 (m, 2 H), 1,15-1,08 (m, 2 H).

15 Ejemplo de referencia 107: ácido (*S*)-2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((1*H*-1,2,4-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-carbamimidoilfenoxi)propanoico.



20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 68, usando 2-(aminooxi)-3-(4-(*N*-*tert*-butoxicarbonil)carbamimidoil)fenoxi)propanoato de (*R*)-benzhidrido (preparado según el documento WO2013110643). CL-EM: $R_t = 0,30$ min, $m/z = 623,4$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,14 (s, 2 H), 8,68 (s a, 2 H), 8,37 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2 H), 7,28 (s a, 2 H), 6,95 (s a, 1H), 6,79 (s, 1 H), 6,55 (s a, 1 H), 5,19-5,11 (m, 1H), 5,07-4,98 (m, 1H), 4,54-4,39 (m, 3H), 4,28-4,22 (m, 1H).

Ejemplo 108: ácido 1-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidín-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

25 Etapa 1: 1-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*S*,3*S*)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (*Z*)-2-(((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (6,66 g, 12,38 mmol) a 0°C en DCM (61,9 ml, razón: 1) y DMF (61,9 ml, razón: 1) se le añadieron DIPEA (6,49 ml, 37,2 mmol) y HATU (5,65 g, 14,86 mmol). Tras 20 min, se añadió (3*S*,4*S*)-3-amino-4-(hidroximetil)azetidín-2-ona (1,44 g, 12,38 mmol). Tras agitar durante 2 h a ta, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se diluyó con EtOAc. Se lavó la fase

orgánica con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (acetona-DCM) para dar el compuesto del título (4,4 g, 56%). CL-EM: R_t = 0,97 min, m/z = 636,1 (M+1), Método 2m_ácido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 11,80 (s a, 1H), 9,08 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,48-7,32 (m, 5 H), 7,32-7,15 (m, 6 H), 6,84 (s, 1 H), 5,20 (ddd, J = 9,2, 5,1, 0,9 Hz, 1 H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1 H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,62-3,48 (m, 1 H), 3,47-3,33 (m, 1 H), 1,56-1,33 (m, 13 H).

Etapa 2: 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-((metilsulfonyl)oxi)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (1 g, 1,57 mmol) a 0°C en THF (15,7 ml) se le añadió TEA (0,66 ml, 4,7 mmol) y MsCl (25 µl, 0,32 mmol). Tras 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: R_t = 0,99 min, m/z = 714,1 (M+1), Método 2m_ácido.

Etapa 3: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(azidometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-((metilsulfonyl)oxi)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (1,3 g, 1,82 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaI (0,82 g, 5,5 mmol) y azida de sodio (0,83 g, 12,8 mmol). Tras agitar a 60°C durante 6 h, se extinguió la mezcla de reacción con agua helada y se extrajo con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (689 mg, 57%). CL-EM: R_t = 1,02 min, m/z = 661,1 (M+1), Método 2m_ácido.

Etapa 4: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(aminometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(azidometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (689 mg, 1,04 mmol) en THF (10 ml) y MeOH (1,3 ml) se añadió Ph₃P (301 mg, 1,15 mmol). Tras 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (369 mg, 56%). CL-EM: R_t = 0,88 min, m/z = 635,1 (M+1), Método 2m_ácido.

Etapa 5: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-(((9H-fluoren-9-il))metoxi)carbonil)amino)etil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(aminometil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (199 mg, 0,29 mmol) en DCE (2,9 ml) se le añadió (2-oxoetil)carbamatato de (9H-fluoren-9-il)metilo (84 mg, 0,30 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (181 mg, 0,86 mmol). Tras 12 h, se extinguió la mezcla de reacción con NaHCO₃ saturado (ac), se diluyó con EtOAc, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (150 mg, 58%). CL-EM: R_t = 1,10 min, m/z = 900,0 (M+1), Método 2m_ácido. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): 9,16 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,35 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 7,4 Hz, 2 H), 7,45-7,18 (m, 16 H), 6,83 (s, 1H), 5,24-5,17 (m, 1H), 4,28 (d, J = 6,7 Hz, 2 H), 4,19 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 3,79-3,67 (m, 1 H), 3,03-2,95 (m, 2H), 2,73-2,63 (m, 1H), 1,54-1,37 (m, 13H).

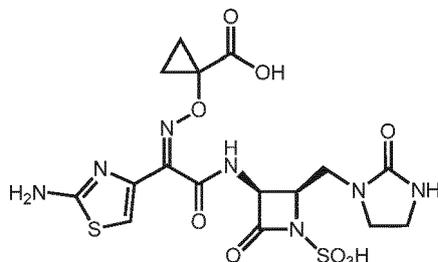
Etapa 6: 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-aminoetil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-(((9H-fluoren-9-il))metoxi)carbonil)amino)etil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (150 mg, 0,167 mmol) en DCM (1,7 ml) se le añadió piperidina (16,50 µl, 0,167 mmol). Tras 2 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se liofilizó en mezcla de CH₃CN/agua para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: R_t = 0,93 min, m/z = 678,5 (M+1), Método 2m_ácido.

Etapa 7: 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidín-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-(((2-aminoetil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (90 mg, 0,133 mmol) en cloroformo (2,7 ml) se le añadió CDI (43,1 mg, 0,266 mmol) y TEA (111 µl, 0,797 mmol). Tras 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (46 mg, 49%). CL-EM: R_t = 0,95 min, m/z = 704,0 (M+1), Método 2m_ácido.

Etapa 8: ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidín-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico, ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((3-oxo-1,2,4-triazinan-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidín-1-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (90 mg, 0,133 mmol) en cloroformo (2,7 ml) se le añadió CDI (43,1 mg, 0,266 mmol) y TEA (111 µl, 0,797 mmol). Tras 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-100%) para dar el compuesto del título (46 mg, 49%). CL-EM: R_t = 0,95 min, m/z = 704,0 (M+1), Método 2m_ácido.

il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (46 mg, 65 mmol) en DMF (654 μ l) se le añadió $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (100 mg, 0,654 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (50 mg, 98%). CL-EM: $R_t = 0,84$ min, $m/z = 784,0$ (M+1), Método 2m_ácido. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa.

- 5 Etapa 9: ácido 1-(((Z)-((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-1-sulfoazetidina-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



- 10 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((2-oxoimidazolidin-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico, ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((3-oxo-1,2,4-triazinan-1-il)metil)azetidina-1-sulfónico (48 mg, 61 μ mol), DCM (0,61 ml), y TFA (0,28 ml, 3,7 mmol) durante 4 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; AcN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) dando el compuesto del título (3,6 mg, 10%). CL-EM: $R_t = 0,45$ min, $m/z = 518,1$ (M+1), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O): δ 7,01 (s, 1 H), 5,32 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,53-4,39 (m, 1 H), 3,61 (dd, $J = 14,8, 6,9$ Hz, 1 H), 3,56- 3,41 (m, 2 H), 3,35-3,21 (m, 3 H), 1,46-1,19 (m, 4 H).
- 15

Ejemplo de referencia 109: ácido 1-(((Z)-((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4,5-bis(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

- 20 Etapa 1: A una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilimino (1,02 g, 4,60 mmol) en DMF (14 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (0,19 g, 4,83 mmol). Se retiró el baño frío, y se añadió más DMF (20 ml). Tras agitar durante 15 min, se añadió rápidamente 1,4-diclorobut-2-ino (0,91 ml, 9,20 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h, se vertió la mezcla de reacción en una disolución fría de LiCl (el 5% ac.). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x), y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac.), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-10%) para dar el compuesto del título (467 mg, 33%). CL-EM: $R_t = 1,07$ min, $m/z = 326,0$ (M+Na), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,13 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H) 4,40 (t, $J = 1,9$ Hz, 2 H), 1,57-1,51 (m, 18H).
- 25

- 30 Etapa 2: Se preparó según el procedimiento descrito en Sharpless, K. B. Synthesis. 2005, 9, 1514. A una disolución de producto intermedio de la etapa 1 (466 mg, 1,53 mmol) en 1,4-dioxano (5,8 ml) y agua (1,9 ml) se le añadió azida de sodio (401 mg, 6,17 mmol) seguido por cloruro de amonio (167,8 mg, 3,14 mmol). Tras calentar hasta 75°C durante 11 h, se vertió la mezcla de reacción en embudo separador, y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-Hep, 0-40%) para dar el compuesto del título (224 mg, 41%). CL-EM: $R_t = 0,90$ min, $m/z = 354,1$ (M+1), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4,87 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 1,50 (s, 18H).

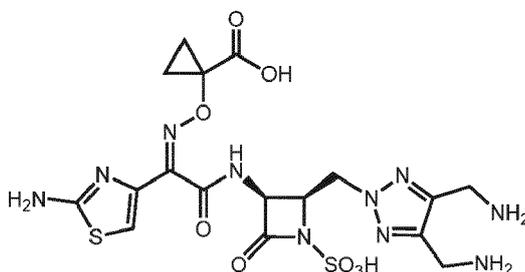
- 35 Etapa 3: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(azidometil)-5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo. A una suspensión de 1-(((Z)-((1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2S,3S)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (202 mg, 0,32 mmol), producto intermedio de la etapa 2 (136 mg, 0,38 mmol) y trifenilfosfina (100 mg, 0,38 mmol) en THF (4 ml) a 0°C se le añadió DIAD (0,079 ml, 0,38 mmol) gota a gota. Tras agitar a ta durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-Hep, 0-70%) para dar el compuesto del título. CL-EM: $R_t = 1,27$ min, $m/z = 971,5$ (M+1), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,38 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 5H), 7,32 - 7,20 (m, 7H), 6,84 (s, 1H), 5,41 (dd, $J = 9,0, 5,2$ Hz, 1H), 4,78 (d, $J = 1,5$ Hz, 2H), 4,51 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 4,48 - 4,42 (m, 2H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 1,42 (d, $J = 39,1$ Hz, 31H).
- 40
- 45

- 50 Etapa 4: ácido (2R,3S)-2-((4-(azidometil)-5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(azidometil)-5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (103 mg, 0,11 mol) en DMF (530 μ l) a 0°C se le

añadió $\text{SO}_3\cdot\text{DMF}$ (33,5 mg, 0,21 mmol). Tras agitar a ta durante 3 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con LiCl (el 5% ac.), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: $R_t = 1,16$ min, $m/z = 1051,6$ (M+1), Método 2m_ácido. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa.

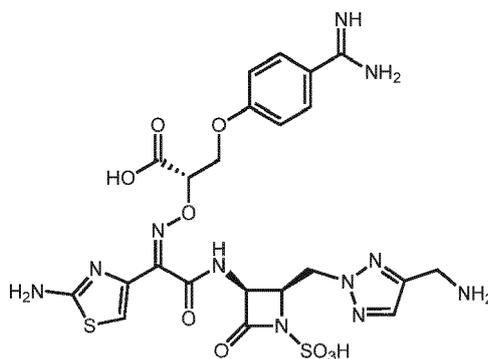
- 5 Etapa 5: ácido (2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de ácido (2*R*,3*S*)-2-((4-(azidometil)-5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (111 mg, 0,11 mmol) en EtOAc (1,1 ml) y EtOH (0,22 ml) bajo N_2 se le
10 añadió Pd-C (22 mg, 0,021 mmol). Se evacuó el sistema y se volvió a llenar con H_2 (3x). Tras agitar a ta durante 4 h, se filtró la mezcla de reacción a través de Celite con EtOAc y lavado de EtOH. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 1,06$ min, $m/z = 1025,7$ (M+1), Método 2m_ácido.

- 15 Etapa 6: ácido 1-(((*Z*)-2-((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4,5-bis(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



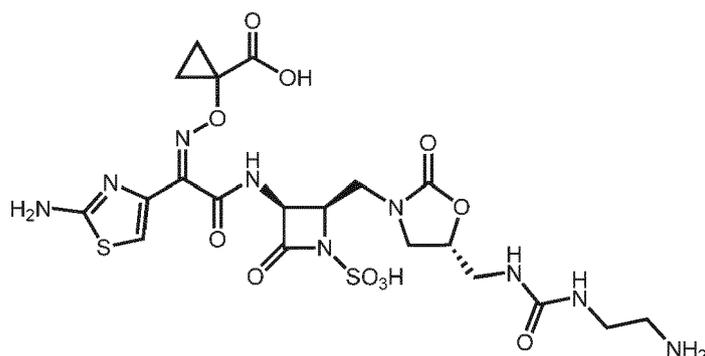
- 20 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-5-((bis(*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (109 mg, 0,11 μmol), DCM (1,1 ml), y TFA (0,49 ml, 6,36 mmol) durante 2 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) dando el compuesto del título (12 mg, 19%). CL-EM: $R_t = 0,46$ min, $m/z = 559,2$ (M+1), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,16 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,07-4,88 (m, 3H), 4,34 (s, 4H), 1,39-1,13 (m, 4H).

- 25 Ejemplo de referencia 110: ácido 2-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-3-(4-carbamimidolifenoxi)propanoico.



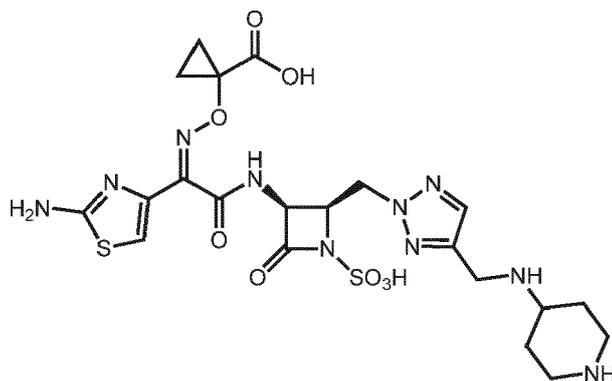
- 30 Se preparó de manera análoga al ejemplo 107, usando ((2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidina-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,29$ min, $m/z = 652,1$ (M+1), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,53 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 5,35-5,28 (m, 1 H), 4,97-4,91 (m, 1 H), 4,77-4,70 (m, 1 H), 4,61-4,55 (m, 2 H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,00 (s, 2H).

Ejemplo 111: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((*R*)-5-((3-(2-aminoetil)ureido)metil)-2-oxooxazolidin-3-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



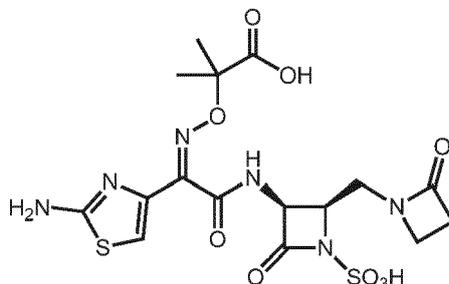
5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 26, usando (2-(1H-imidazol-1-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 634,3$ (M+1), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO-d_6): δ 9,18 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 7,68 (s a, 2 H), 7,28 (s a, 2 H), 6,82 (s, 1H), 6,41 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 6,31-6,20 (m, 1H), 5,23 (dd, $J = 8,9, 5,83$ Hz, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,24-4,12(m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 1,38-1,27 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 112: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((4-((piperidin-4-ilamino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



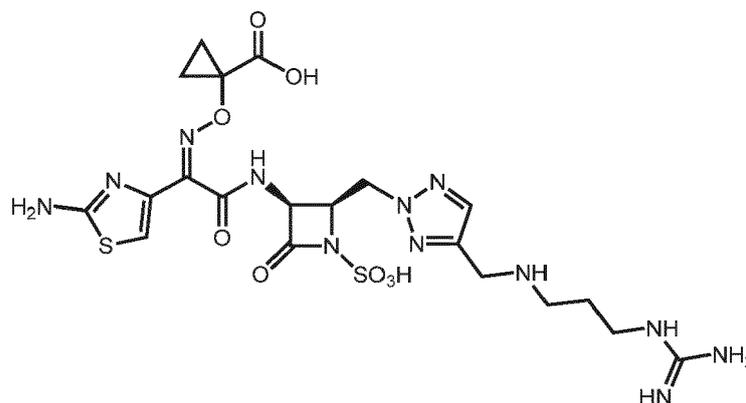
10 Se preparó de manera análoga a 90, usando 4-aminopiperidina-1-carboxilato de *tert*-butilo y 1-(((Z)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 613,5$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,73 (s, 1 H), 7,00 (s, 1 H), 5,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,90 (q, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 4,85-4,74 (m, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,53-3,37 (m, 2 H), 3,09-2,88 (m, 2 H), 2,29 (t, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 1,87-1,66 (m, 2 H), 1,25-1,12 (m, 2 H), 1,11-0,95 (m, 2 H).

15 Ejemplo 113: ácido 2-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((2-oxoazetidín-1-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



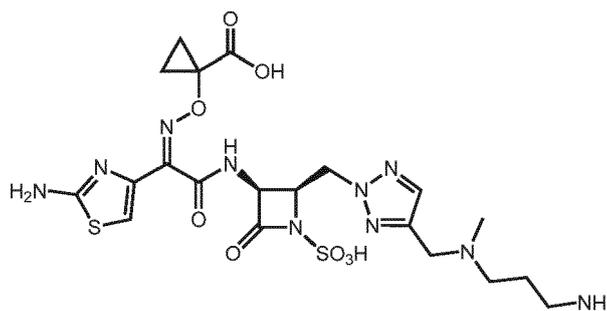
20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando ácido 3-bromopropanoico. CL-EM: $m/z = 503,0$ [M-H]; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 6,95 (s, 1H), 5,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,76 (t, $J = 3,6$ Hz, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,35 (s, 3H).

Ejemplo de referencia 114: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((3-guanidinopropil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



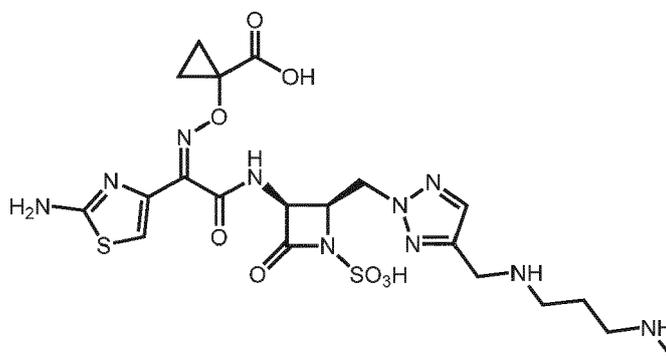
5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando guanidina de N-(3-aminopropil)-N'-*tert*-butoxicarbonilo y 1-(((*Z*)-(1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,55$ min, $m/z = 629,4$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,80 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,68-5,57 (m, 1 H), 5,05-4,90 (m, 2 H), 4,84-4,79 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,29-3,21 (m, 2 H), 3,19-3,08 (m, 2 H), 2,02-1,91 (m, 2 H), 1,29-0,94 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 115: ácido 1-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-(((3-aminopropil)(metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



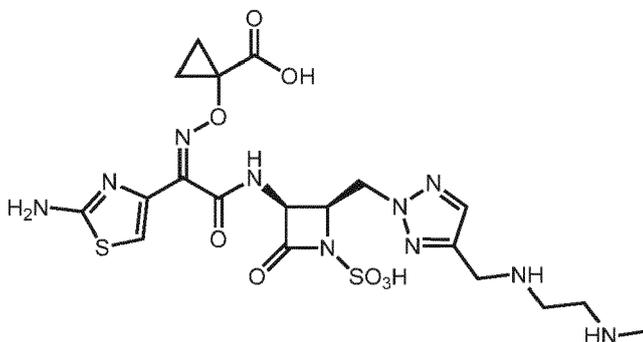
10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (3-(metilamino)propil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((*Z*)-(1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,53$ min, $m/z = 601,4$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,91 (s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,55 (d, 1 H, $J = 6,1$ Hz), 5,06-4,88 (m, 3 H), 4,49 (s, 2 H), 3,26-3,15 (m, 2H), 3,06 (t, 2 H, $J = 7,5$ Hz), 2,89 (s, 3 H), 2,20-2,07 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 116: ácido 1-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((3-(metilamino)propil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



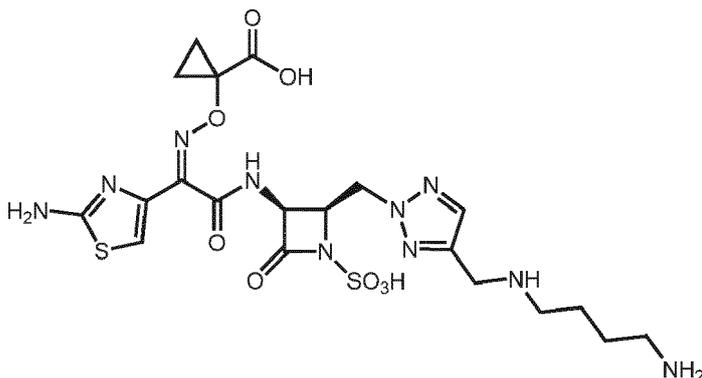
20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (3-aminopropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((*Z*)-(1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,48$ min, $m/z = 601,4$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,82 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,66-5,53 (m, 1 H), 5,03-4,87 (m, 3 H), 4,37 (s, 2 H), 3,21-3,05 (m, 4 H), 2,68 (s, 3H), 2,17-2,02 (m, 2 H), 1,30-1,04 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 117: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-(metilamino)etil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



5 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (2-aminoetil)(metil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((Z)-(1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,44$ min, $m/z = 587,2$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,82 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,02-4,82 (m, 3 H), 4,42 (s, 2 H), 3,55-3,40 (m, 4H), 2,75 (s, 3 H), 1,30-1,04 (m, 4 H).

10 Ejemplo de referencia 118: ácido 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(((4-aminobutil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (4-aminobutil)carbamato de *tert*-butilo y 1-(((Z)-(1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-formil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido en la etapa 3. CL-EM: $R_t = 0,32$ min, $m/z = 601,3$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,71 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 5,48 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,95-4,69 (m, 3 H), 4,24 (s, 2 H), 3,00 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,87 (t, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,77-1,51 (m, 4 H), 1,23-1,12 (m, 2 H), 1,12-0,90 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 119: ácido 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(3-aminopropil)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

20 Etapa 1: (3-(3-benzotioureido)propil)carbamato de *tert*-butilo. Se preparó según el procedimiento descrito por Jubian *et al.* Angew.Chem, 1995, 107, 1343 y Rasmussen *et al.* Synthesis, 1988, 456. A una disolución de isotiocianato de benzoílo (0,93 g, 5,70 mmol) en acetona (10 ml) se le añadió (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (0,95 g, 5,45 mmol). Tras calentar a 60°C durante 2,5 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-40%), dando el compuesto del título (0,83 g, 43%). CL-EM: $R_t = 0,93$ min, $m/z = 338,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

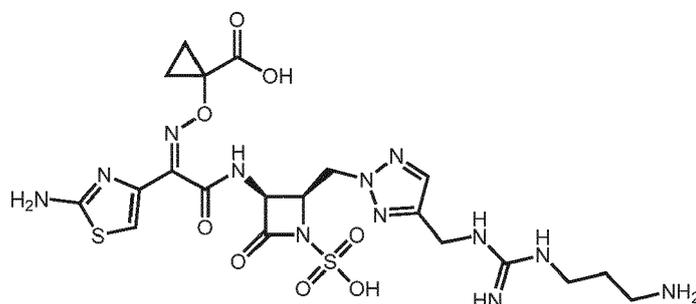
25 Etapa 2: (3-tioureidopropil)carbamato de *tert*-butilo. A una disolución de (3-(3-benzotioureido)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,83 g, 2,45 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,96 ml, 2,45 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se azeotropó con tolueno. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 9% con 1% NH₄OH), dando el compuesto del título (0,83 g, 43%). CL-EM: $R_t = 0,47$ min, $m/z = 234,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

30 Etapa 3: (3-((imino(metil)ti)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. A una disolución de (3-tioureidopropil)carbamato de *tert*-butilo (0,29 g, 1,28 mmol) en MeOH (8 ml) se le añadió yodometano (80 μl , 1,29 mmol). Tras agitar a ta durante 18 h, se añadió bicarbonato sobre soporte de polímero (0,5 g, 3,5 mmol NaCO₃/g de resina) a la mezcla de reacción. Tras 30 min, se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado a

vacío para dar el producto deseado junto con el producto *N*-metilado, (3-(3-metilthioureido)propil)carbamato de *tert*-butilo (0,28 g, 87%, razón 2:1). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,44$ min y 0,49 min, $m/z = 248,1$ ($M+1$) Método 2m_ácido.

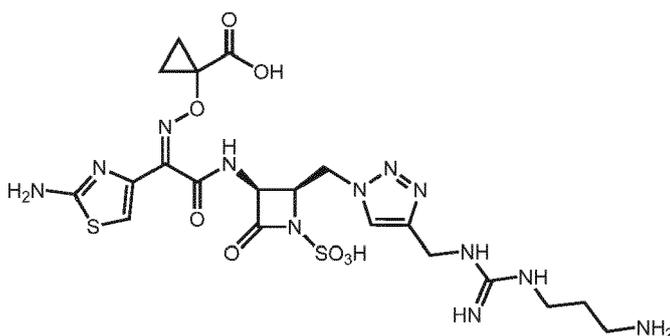
5 Etapa 4: ácido 1-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(3-imino-11,11-dimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico. A una disolución de (3-((imino(metilthio)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo (32,1 mg, 87 μ mol) en dioxano (1 ml, razón: 2) a la que se le añadió trietilamina (30 μ l, 0,22 mmol), ácido 1-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico (ejemplo 19, 23 mg, 43 μ mol), y DMF (0,5 ml, razón: 1). Tras calentar hasta 60°C durante 17 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y agua. Se separó la fase acuosa, se concentró a vacío, se azeotropó con tolueno y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: $R_t = 0,51$ min, $m/z = 729,6$ ($M+1$), Método 2m_ácido.

Etapa 5: ácido 1-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(3-(3-aminopropil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



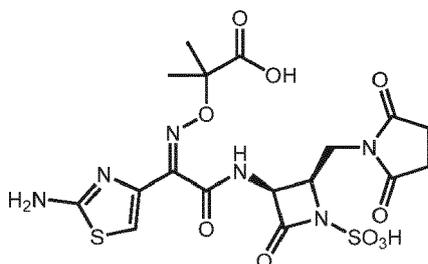
15 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido 1-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(3-imino-11,11-dimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico (37 mg, 15 μ mol), DCM (0,8 ml), y TFA (0,2 ml, 2,60 mmol) durante 1,5 h. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 200 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min) dando el compuesto del título (5,2 mg, 20%). CL-EM: $R_t = 0,39$ min, $m/z = 629,2$ ($M+1$), Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,77 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,63 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,98-4,89 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,01 (p, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,39-1,29 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 2H).

25 Ejemplo de referencia 120: ácido 1-(((*Z*)-(2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(3-(3-aminopropil)guanidino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



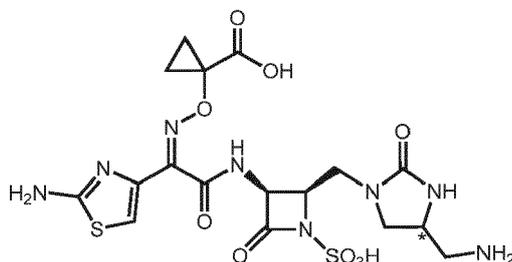
30 Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando (3-((imino(metilthio)metil)amino)propil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,30$ min, $m/z = 629,1$ ($M+1$) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, D_2O) δ 7,97 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,42 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 4,87-4,78 (m, 1 H), 4,45 (s, 1 H), 3,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 1 H), 2,98-2,93 (m, 1 H), 2,64 (s, 1 H), 1,87 (dt, $J = 14,9, 7,18$ Hz, 3 H), 1,33-1,25 (m, 3 H), 1,21-1,10 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 121: ácido 2-(((*Z*)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)-2-metilpropanoico.



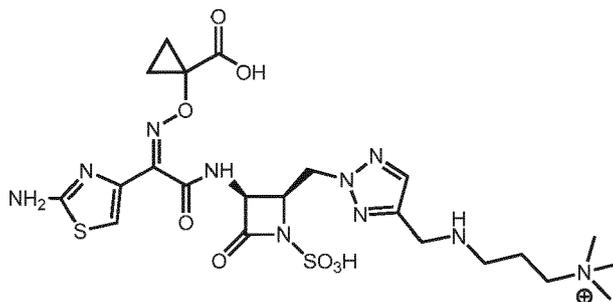
Se preparó de manera análoga al ejemplo 54, usando pirrolidina-2,5-diona. CL-EM: $R_t = 0,55$ min, $m/z = 533,3$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6 : D_2O (1:1)): δ 6,94 (s, 1 H), 5,18 (d, $J = 5,9$ Hz, 1 H), 4,53-4,43 (m, 1 H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1 H) 2,53 (s, 4 H), 1,40 (s, 3 H) 1,37 (s, 3 H).

- 5 Ejemplo 122: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-aminometil)-2-oxoimidazolidin-1-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



- Se preparó de manera análoga al ejemplo 108, usando 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((S)-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. Diastereómero A: 3,1 mg. CL-EM: $R_t = 0,65$ min, $m/z = 547,1$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,12 (s, 1H), 5,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,60-4,56 (m, 1H), 3,84 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 3H), 1,46 (s a, 3H), 1,36 (s a, 3H). Diastereómero B: 2,9 mg. CL-EM: $R_t = 0,65$ min, $m/z = 547,1$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,12 (s, 1H), 5,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,61-4,54 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 3H), 1,47 (s a, 3H), 1,37 (s a, 3H).

Ejemplo de referencia 123: 3-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)imino)acetamido)-4-oxo-1-sulfoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)-*N,N,N*-trimetilpropan-1-aminio.



- Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando 2,2,2-trifluoroacetato de *N1,N1,N1*-trimetilpropano-1,3-diaminio. CL-EM: $R_t = 0,51$ min, $m/z = 629,5$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O): δ 7,81 (s, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 5,70-5,63 (m, 1 H), 5,03-4,93 (m, 3 H), 4,83-4,82 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,44-3,37 (m, 2 H), 3,22-3,16 (m, 2 H), 3,07 (s, 9 H), 2,26-2,17 (m, 2 H), 1,29-1,10 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 124: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((4-aminobutanamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

- Etapa 1: 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((metilsulfonyl)oxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(hidroximetil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (178 mg, 0,25 mmol) y DIPEA (65 μl , 0,37 mmol) en DCM (2,5 ml) a 0°C se le añadió MsCl (25 μl , 0,32 mmol). Tras 1 h a 0°C , se diluyó la mezcla de reacción con DCM (10 ml), se lavó con HCl 0,2 N y NaHCO_3 saturado (ac). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se concentró a vacío para dar el compuesto del título (190 mg, 96%). Se usó el residuo

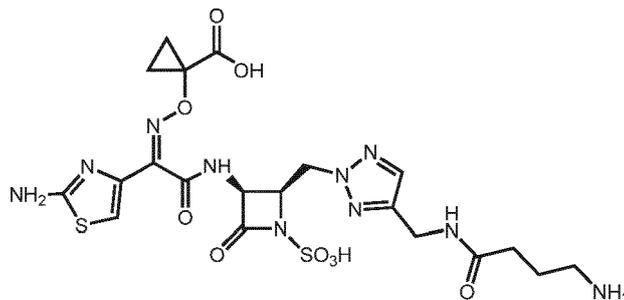
bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 1,05$ min, $m/z = 795,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

5 Etapa 2: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de NH_4OH ac. (2 ml, 28-30% en peso) en EtOH (2 ml, razón:1) y THF (2 ml, razón:1) se le añadió una disolución de 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (190 mg, 0,24 mmol) en THF (1 ml) a -5°C gota a gota. Tras agitar a -5°C durante 1 h y ta durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción con 40 ml de DCM y se lavó con 10 ml de ac. NaHCO_3 saturado (ac), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 5-10%) para dar el compuesto del título (120 mg, 49%). CL-EM: $R_t = 0,87$ min, $m/z = 716,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

15 Etapa 3: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido 4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanoico (30,7 mg, 0,15 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se le añadió DIPEA (35 μl , 0,20 mmol) y HATU (65 mg, 0,17 mmol). Tras 10 min, se añadió 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (90 mg, 0,10 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se diluyó la mezcla de reacción con DCM (40 ml), se lavó con Na_2CO_3 ac. 2 M (20 ml), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 5-10%) para dar el compuesto del título (42 mg, 46%). CL-EM: $R_t = 1,07$ min, $m/z = 901,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

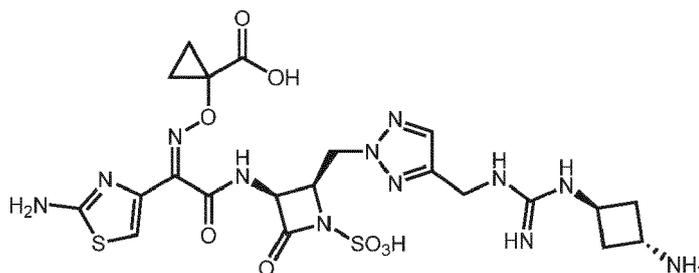
25 Etapa 4: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (42 mg, 47 μmol) en DMF (0,47 ml) se le añadió $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (74 mg, 0,47 mmol). Tras agitar a ta durante 5 h, se añadieron otros 10 eq de $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ y se agitó a ta durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (60 ml) y salmuera (40 ml), y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (40 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (45,3 mg, 99%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,96$ min, $m/z = 981,6$ (M+1) Método 2m_ácido.

30 Etapa 5: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-(aminobutanamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



35 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)butanamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (47 mg, 48 μmol), DCM (0,5 ml), y TFA (0,2 ml, 2,87 mmol) durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío, y se repartió el residuo entre DCM y agua helada. Se purificó la fase acuosa mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm , columna C18; AcN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) dando el compuesto del título CL-EM: $R_t = 0,53$ min, $m/z = 615,3$ (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O): δ 7,63 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,58-5,49 (m, 1 H), 4,96-4,83 (m, 3 H), 4,41 (s a, 2 H), 3,06-2,90 (m, 2 H), 2,44-2,28 (m, 2 H), 1,98-1,83 (m, 2 H), 1,38-1,04 (m, 4 H).

45 Ejemplo de referencia 125: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((3-((1*r*,3*R*)-3-aminociclobutil)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando ((1*r*,3*r*)-3-((imino(metil)tiol)metil)amino)ciclobutil)carbamato de *terc*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,33$ min, $m/z = 641,0$ (M+1) Método 2m_ácido; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,72 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 5,58 (d, $J = 5,5$ Hz, 1 H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,89-4,85 (m, 2H), 4,53 (s, 2 H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,19-1,12 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 126: ácido 1-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(azetidín-3-il)metil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

Etapa 1: 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

Preparación de 2,2,2-trifluoroacetato de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de NH-Boc [((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo] (368 mg, 0,86 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió TFA (1,05 ml, 13,68 mmol). Tras agitar a ta durante 1 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar el compuesto del título como sal de TFA (supuestamente cuantitativo). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,43$ min, $m/z = 331,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

Preparación de 3-((*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboximidamido)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución de *Bis*-Boc-pirazolcarboxamidina (2,49 g, 8,01 mmol), *N*-Boc-3-hidroxi metilazetidina (1,50 g, 8,01 mmol) y trifenilfosfina (2,10 g, 8,01 mmol) en THF (80 ml) a 0°C se le añadió DIAD (1,62 g, 8,01 mmol) gota a gota. Tras agitar a ta durante 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío, y se disolvió el residuo en el 10% de EtOAc/heptano para triturar óxido de trifenilfosfina. Se concentró el filtrado a vacío y se sometió a cromatografía por medio de cromatografía en gel de sílice en columna (EtOAc-heptano, 0-35%) para dar el compuesto del título (1,6 g, 41%). CL-EM: $R_t = 1,12$ min, $m/z = 480,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

Preparación de 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución de 2,2,2-trifluoroacetato de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (340 mg, 0,77 mmol) en dioxano (6 ml) se le añadió DIPEA (0,147 ml, 0,842 mmol) y una disolución de 3-((*N,N'*-bis(*terc*-butoxicarbonil)-1*H*-pirazol-1-carboximidamido)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (367 mg, 0,765 mmol) en dioxano (1 ml). Tras calentar hasta 60°C durante 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-95%) para dar el compuesto del título (390 mg, 69%). CL-EM: $R_t = 0,94$ min, $m/z = 742,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

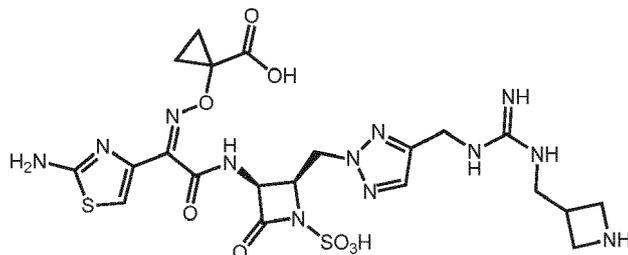
Etapa 2: 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución de 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 0,526 mmol) en EtOH (10 ml) y MeOH (10,00 ml) se le añadió Pd/C (5%, 112 mg, 53 μmol) y balón de hidrógeno tras la evacuación y se volvió a llenar con H_2 . Tras 1 h, se filtró la mezcla de reacción sobre una capa de Celite, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (302 mg, 95%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,74$ min, $m/z = 608,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. A una disolución de 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (309 mg, 0,51 mmol) y ácido (*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (273 mg, 0,51 mmol) en DMF (6 ml, razón: 1) y DCM (6 ml, razón: 1) se le añadió HATU (232 mg, 0,61 mmol) seguido por DIPEA (0,22 ml, 1,27 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h, se añadió EtOAc a la mezcla de reacción y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-95%) para dar el compuesto del título (330 mg, 58%). CL-EM: $R_t = 1,15$ min, $m/z = 1127,8$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-

4-il)acetamido)-2-((4-((2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 3-((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*terc*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (330 mg, 0,29 mmol) en DMF (2 ml) a 0°C se le añadió una disolución de SO₃•DMF (359 mg, 2,34 mmol) en DMF (1 ml). Tras agitar a ta durante 5 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (300 mg, 85%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 1,25 min, m/z = 1208,7 (M+1) Método 2m_ácido.

10 Etapa 5: ácido 1-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(azetidín-3-il)metil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



15 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((2,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)-3-((1-(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il)metil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (300 mg, 0,248 mmol), DCM (3 ml) y TFA (1,90 ml, 24,85 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 19 x 100 mm, 5 µm, columna C18; AcN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 24 ml/min) dando el compuesto del título (19 mg, 12%). CL-EM: R_t = 0,32 min, m/z = 641,3 (M+1), Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,26 (s a, 1 H), 8,79 (s a, 3 H), 7,78-7,54 (m, 3H), 7,14 (s, 2 H), 6,84 (s, 1 H), 5,06 (s a, 1 H), 4,88 (dd, J = 14,1, 3,94 Hz, 1 H), 4,70-4,59 (m, 1H), 4,54-4,46 (m, 1H), 4,35 (d, J = 3,8 Hz, 2 H), 4,00-3,89 (m, 2H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,08-2,94 (m, 1H), 1,30-1,09 (m, 4H).

20 Ejemplo de referencia 127: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(aminometil)azetidina-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

25 Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (1,8 g, 4,04 mmol) en MeOH (60 ml) se le añadió resina DOWEX-50W-X4 100-200 lavada previamente con MeOH (3,60 g, 4,04 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: R_t = 0,52 min, m/z = 332,1 (M+1) Método 2m_ácido.

30 Etapa 2: ((2-(((2*R*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(((*terc*-butoxicarbonil)imino)(1*H*-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (1,33 g, 4,01 mmol) y bis-Boc-pirazolcarboximidina (1,37 g, 4,42 mmol) en THF (50 ml) se le añadió trifetilfosfina (1,16 g, 4,42 mmol) seguido por DIAD (0,89 g, 4,42 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-90%) para dar el compuesto del título (1,73 g, 69%). CL-EM: R_t = 0,99 min, m/z = 624,4 (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 3: A una disolución de ((2-(((2*R*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(((*terc*-butoxicarbonil)imino)(1*H*-pirazol-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (320 mg, 0,51 mmol) en CH₃CN (2 ml) se le añadió Boc-aminometilazetidina (105 mg, 0,56 mmol). Tras calentar hasta 70°C durante 1 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío para dar el compuesto del título. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,91 min, m/z = 742,5 (M+1) Método 2m_ácido.

40 Etapa 4: ((2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)((3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidín-1-il)((*terc*-butoxicarbonil)imino)metil)carbamato de *terc*-butilo. A una disolución de compuesto de la etapa 3 (570 mg, 0,77 mmol) en EtOH (10 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (5%, 16,35 mg, 77 mmol) y balón de hidrógeno tras la evacuación y se volvió a llenar con H₂. Tras 4 h, se filtró la mezcla de reacción sobre una capa de Celite, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (302 mg, 95%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,68 min, m/z = 608,4 (M+1) Método 2m_ácido.

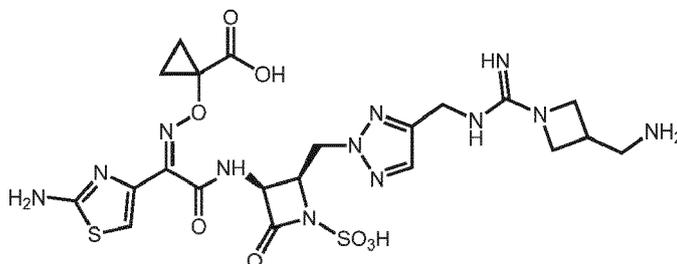
45 Etapa 5: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((*N,N*-bis(*terc*-butoxicarbonil))-3-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. Se preparó de manera análoga al ejemplo 126

50

etapa 3, usando ((2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)((3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidín-1-il)((*tert*-butoxicarbonil)imino)metil)carbamato de *tert*-butilo (460 mg, 0,76 mmol), ácido (*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético) (407 mg, 0,76 mmol), DMF (8 ml), DCM (8 ml), HATU (345 mg, 0,91 mmol) y DIPEA (0,33 μ l, 1,89 mmol).
 5 Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-100%) para dar el compuesto del título (0,65 g, 76%). CL-EM: $R_t = 1,15$ min, $m/z = 1127,9$ (M+1) Método 2m_ácido.

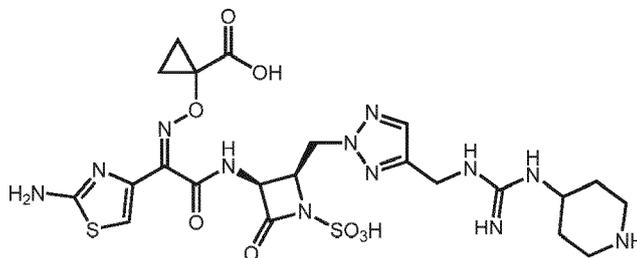
Etapa 6: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonil))-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidín-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonil))-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidín-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (650 mg, 0,58 mmol) en DMF (3 ml) a 0°C se le añadió una disolución de SO₃·DMF (883 mg, 5,77 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C. Tras agitar a ta durante 12 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 1,18$ min, $m/z = 1208,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 7: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((3-(Aminometil)azetidín-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



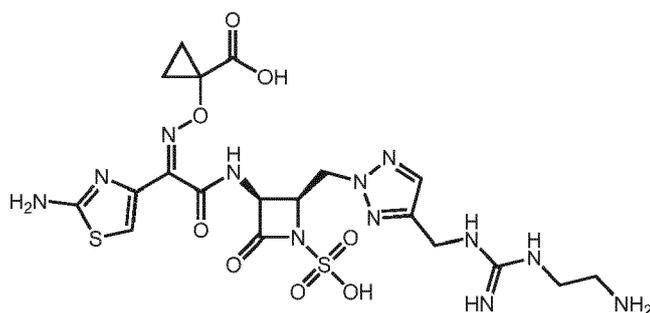
Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*N,N*-bis(*tert*-butoxicarbonil))-3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidín-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfónico (690 mg, 0,57 mmol), DCM (3 ml) y TFA (2,1 ml, 27,4 mmol). Se purificó el residuo bruto por medio de HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) dando el compuesto del título (98 mg, 27%). CL-EM: $R_t = 0,32$ min, $m/z = 641,3$ (M+1), Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,73 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72-7,54 (m, 3H), 7,18 (s, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,25 (dd, $J = 8,9, 5,5$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J = 14,2, 4,3$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 14,2, 7,7$ Hz, 1H), 4,53 (ddd, $J = 7,6, 5,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,46-4,31 (m, 2H), 4,15 (td, $J = 8,7, 5,0$ Hz, 2H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H supuesto; parcialmente oscurecido por agua), 2,91 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,26-1,11 (m, 2H), 1,08-0,95 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 128: ácido 1-(((*Z*)-2-((1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((4-(((3-(piperidín-4-il)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando 4-((imino(metil)amino)piperidín-1-carboxilato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,32$ min, $m/z = 655,1$ (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,73 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 5,59 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 5,01-4,94 (m, 1 H), 4,90-4,84 (m, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,80-3,71 (m, 1 H), 3,48 (d, $J = 13,4$ Hz, 2 H), 3,10 (t, $J = 12,5$ Hz, 2 H), 2,21 (d, $J = 12,9$ Hz, 2 H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,38-1,31 (m, 2 H), 1,24-1,16 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 129: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((3-(2-aminoetil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando (2-((imino(metil)metil)amino)etil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 615,4$ (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 7,63 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 5,49 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,88 (q, $J = 5,6$ Hz, 1 H), 4,77 (d, $J = 5,6$ Hz, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 3,48 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 3,14 (t, $J = 5,9$ Hz, 2 H), 1,28-1,15 (m, 2 H), 1,12-1,00 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 130: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((1-(3-aminopropil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

Etapa 1: ((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*tert*-butilidimetilsilil)oxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (500 mg, 1,12 mmol) en MeOH (15 ml) se le añadió resina DOWEX-50W-X4 100-200 (1 g, 1,12 mmol). Tras agitar a ta durante 3 h, se filtró la mezcla de reacción, y se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo). CL-EM: $R_t = 0,51$ min, $m/z = 332,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (385 mg, 1,16 mmol) en THF (10 ml) se le añadió dióxido de manganeso (2,0 g, 23 mmol). Tras agitar a ta durante 12 h, se añadió otro 1 g de MnO_2 y se agitó durante otra 1 h. Se filtró la mezcla de reacción sobre Celite con lavado de MeOH. Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (340 mg, 89%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,61$ min, $m/z = 330,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (340 mg, 1,03 mmol) y Boc-1,3-diaminopropano (360 mg, 2,07 mmol) en DCE (16 ml) y THF (6 ml) a 0°C se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (328 mg, 1,55 mmol). Tras agitar a ta durante 18 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío, se volvió a disolver en DCM, se lavó con bicarbonato de sodio al 5%, salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (470 mg, 93%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,64$ min, $m/z = 488,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: A una disolución de DIPEA (0,17 ml, 0,96 mmol) y el producto de la etapa 3 (470 mg, 0,96 mmol) en dioxano (15 ml) se le añadió bis-Boc-pirazolcarboxamida (359 mg, 1,16 mmol). Tras calentar hasta 60°C durante 3 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 20-100%) para dar el compuesto del título (130 mg, 18%). CL-EM: $R_t = 0,93$ min, $m/z = 730,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

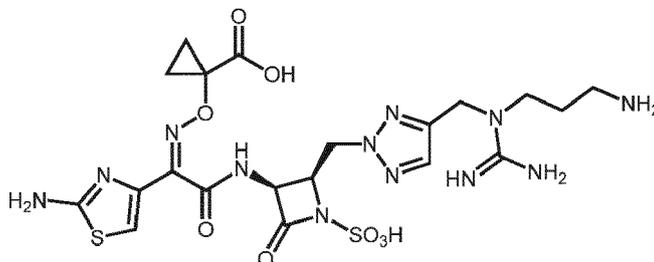
Etapa 5: Se preparó de manera análoga al ejemplo 126 etapa 2, usando el producto de la etapa 4 (130 mg, 0,178 mmol), EtOH (5 ml) y metanol (3 ml), Pd/C (5%, 37,9 mg, 18 mmol). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa (100 mg, 94%). CL-EM: $R_t = 0,70$ min, $m/z = 596,0$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. Se preparó de manera análoga al ejemplo 126 etapa 3, usando el producto de la etapa 5 (100 mg, 0,168 mmol), 3-(((3-((2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-1,2-bis(*tert*-butoxicarbonil)guanidino)metil)azetidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (309 mg, 0,51 mmol) y ácido (*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (90 mg, 0,17 mmol), DMF (3 ml), DCM (2 ml), HATU (83 mg, 0,22 mmol) y DIPEA (73 μl , 0,42 mmol). Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 15-90%) para dar el compuesto del título (110 mg, 59%) junto con el producto bis-Boc. CL-EM: $R_t = 1,13$ min, $m/z = 1115,7$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 7: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. Se preparó de manera análoga al ejemplo 126 etapa 4, usando 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1-(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (110 mg, 99 μmol),

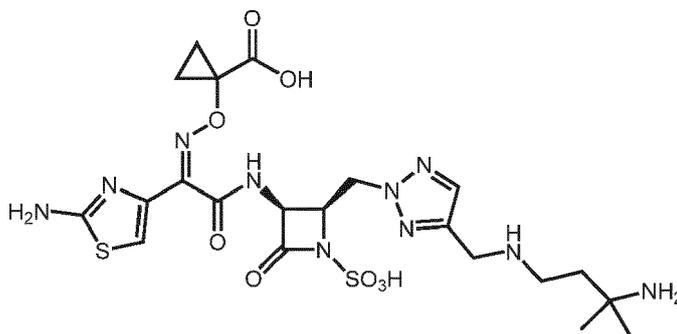
DMF (2 ml), una disolución de SO₃•DMF (121 mg, 0,79 mmol) en DMF (1 ml) seguido por otros 140 mg de SO₃•DMF. Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa (supuestamente cuantitativo). CL-EM: R_t = 1,15 min, m/z = 1195,9 (M+1) Método 2m_ácido.

5 Etapa 8: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((1-(3-amino)propil)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



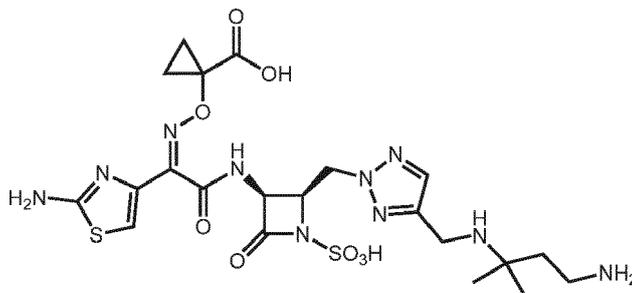
10 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-(((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((4-((2,3-bis(*tert*-butoxicarbonil)-1-(3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (118 mg, 99 μmol), DCM (2 ml) y TFA (2,0 ml, 26 mmol). Se purificó el residuo bruto por medio de HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min) dando el compuesto del título (5,1 mg, 8%). CL-EM: R_t = 0,28 min, m/z = 629,4 (M+1). Método 2m_ácido.

Ejemplo de referencia 131: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((3-amino-3-metilbutil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (4-amino-2-metilbutan-2-il)carbamato de *tert*-butilo. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,33 min, m/z = 615,3 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,76 (s, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 5,52 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,97-4,90 (m, 1 H), 4,88-4,74 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 3,18-3,08 (m, 2 H), 2,04-1,94 (m, 2 H), 1,29 (s, 6 H), 1,23-1,18 (m, 2 H), 1,14-0,99 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 132: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((4-amino-2-metilbutan-2-il)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 90, usando (3-amino-3-metilbutil)carbamato de *tert*-butilo (la protección de Boc no fue necesaria debido a amina impedida). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,49 min, m/z = 615,3 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 7,86 (s, 1 H), 7,16 (s, 1 H), 5,62 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,07-4,91 (m, 2 H), 4,88-4,79 (m, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 3,23-3,13 (m, 2 H), 2,22-2,12 (m, 2 H),

1,49 (s, 6 H), 1,39-1,11 (m, 4H).

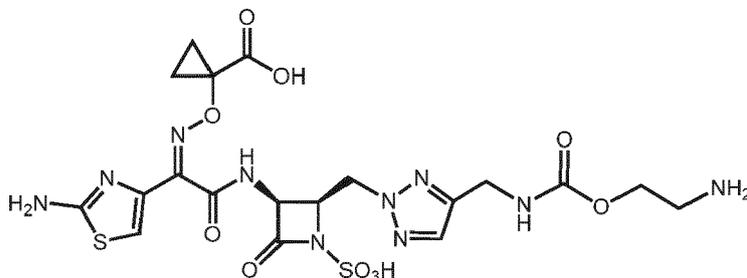
Ejemplo de referencia 133: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-aminoetoxi)carbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

5 Etapa 1: 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etil-1*H*-imidazol-1-carboxilato. A una disolución de CDI (218 mg, 1,30 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió una disolución de (2-hidroxi)etil)carbamato de *tert*-butilo (0,22 ml, 1,37 mmol) en DCM (1 ml). Tras agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se usó directamente en DCM para la siguiente etapa.

10 Etapa 2: 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(10,10-dimetil-3,8-dioxo-4,9-dioxa-2,7-diazaundecil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (90 mg, 0,13 mmol) en DCM (2 ml) a 0°C se le añadió una disolución de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etilo (0,59 ml, 0,19 mmol) en DCM (0,6 ml). Tras agitar a ta durante 12 h, se añadieron otros 3 equiv de 1*H*-imidazol-1-carboxilato de 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)etilo (1,18 ml, 0,38 mmol). Tras agitar a ta durante 60 h adicionales, se repartió la mezcla de reacción entre DCM (40 ml) y agua (20 ml). Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%) para dar el compuesto del título (64 mg, 56%). CL-EM: R_t = 1,09 min, m/z = 903,5 (M+1) Método 2m_ácido.

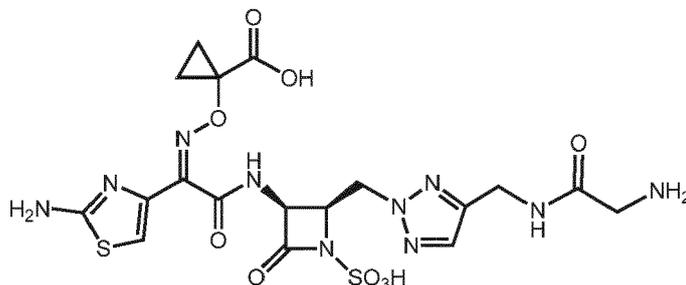
20 Etapa 3: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidri)loxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(10,10-dimetil-3,8-dioxo-4,9-dioxa-2,7-diazaundecil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-(10,10-dimetil-3,8-dioxo-4,9-dioxa-2,7-diazaundecil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (108 mg, 0,120 mmol) en DMF (1,2 ml) se le añadió SO₃•DMF (189 mg, 1,20 mmol). Tras agitar a ta durante 5 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (60 ml) y salmuera (20 ml). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (68 mg, 58%). Se usó el residuo bruto como tal en la siguiente etapa. CL-EM: R_t = 0,96 min, m/z = 983,6 (M+1) Método 2m_ácido.

25 Etapa 4: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((2-aminoetoxi)carbonil)amino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



30 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidri)loxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(10,10-dimetil-3,8-dioxo-4,9-dioxa-2,7-diazaundecil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (68 mg, 69 μmol), DCM (0,7 ml) y TFA (0,32 ml, 4,15 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (19 mg, 44%). CL-EM: R_t = 0,54 min, m/z = 617,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,67 (s, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 5,60-5,52 (m, 1 H), 5,01-4,84 (m, 3 H), 4,43-4,37 (s, 2 H), 4,35-4,27 (m, 2 H), 3,33-3,25 (m, 2 H), 1,36-1,13 (m, 4 H).

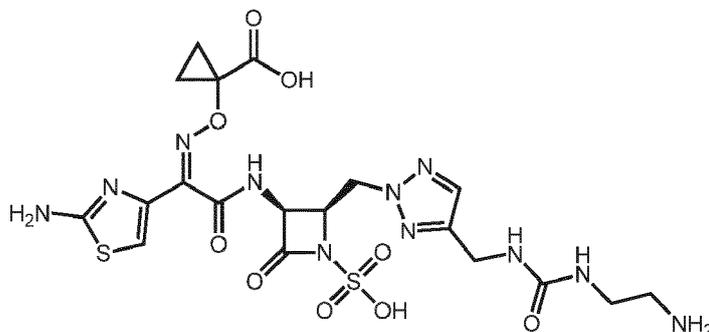
Ejemplo de referencia 134: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((2-aminoacetamido)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



40

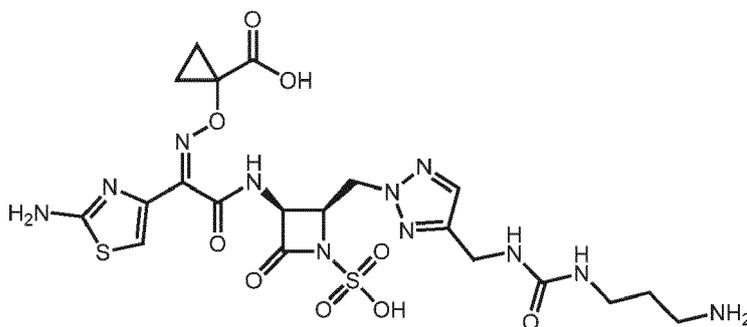
Se preparó de manera análoga al ejemplo 124, usando ácido 2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)acético. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSelect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,48 min, m/z = 587,2 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,68 (s, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 5,57-5,53 (m, 1 H), 4,96 (m, 3 H), 4,51 (s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 1,35 (m, 4 H).

Ejemplo de referencia 135: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(2-aminoetil)ureido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 133, usando (2-(1*H*-imidazol-1-carboxamido)etil)carbamato de *tert*-butilo (sin base adicional) en la etapa 2. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,51 min, m/z = 616,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,62 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 4,97-4,86 (m, 3H), 4,34(s, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,12-3,03 (m, 2H), 1,36-1,10 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 136: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(3-aminopropil)ureido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Se preparó de manera análoga al ejemplo 133, (3-(1*H*-imidazol-1-carboxamido)propil)carbamato de *tert*-butilo (sin base adicional) en la etapa 2. Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). CL-EM: R_t = 0,52 min, m/z = 630,4 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,60 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,57-5,48 (m, 1 H), 4,97-4,86 (m, 3H), 4,32 (s, 2H), 3,18(m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,79 (m, 2 H), 1,33 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 137: (2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)imino)acetamido)-2-(((1-metilpiridin-1-ilo-3-il)metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

Etapa 1: cloruro de 3-(((2-(((2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)metil)-1-metilpiridin-1-ilo.

A una suspensión de 3-(amoniometil)-1-metilpiridin-1-ilo (147 mg, 0,755 mmol) en THF:EtOH (1:1, 1,26 ml) se le añadió trietilamina (175 μ l, 1,26 mmol) seguido por una disolución de 1-(((*Z*)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((metilsulfonyl)oxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropano-carboxilato de benzhidrido (200 mg, 0,252 mmol) en THF (500 μ l), gota a gota. Tras agitar a ta durante 20 h, se concentró la mezcla a vacío, luego volvió a disolverse en DMSO y se purificó mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (50 mg, 23%) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,85 min, m/z = 821,3 (M+) Método 2m_ácido.

Etapa 2: cloruro de 3-(((2-(((2*R*,3*S*)-3-(((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-

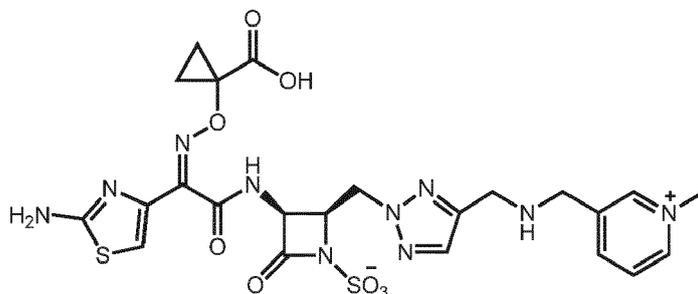
butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(*tert*-butoxicarbonil)amin-metilpiridín-1-*io*.

Se preparó de manera análoga al ejemplo 85, etapa 4 usando cloruro de 3-(((2-(((2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)amino)metil)-1-metilpiridín-1-*io* (50 mg, 0,058 mmol), anhídrido de Boc (0,027 ml, 0,115 mmol), NaHCO₃ (satd ac, 1,22 ml) y DCM (1,15 ml). CL-EM: R_t = 0,99 min, m/z = 921,3 (M⁺) Método 2m_ácido.

Etapa 3: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)((1-metilpiridín-1-*io*-3-il)metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfonato.

Se preparó de manera análoga al ejemplo 19, etapa 3 usando cloruro de 3-(((2-(((2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(*tert*-butoxicarbonil)-amino)metil)-1-metilpiridín-1-*io* (49 mg, 0,051 mmol), SO₃•DMF (78 mg, 0,51 mmol) y DMF (1 ml). CL-EM: R_t = 0,99 min, m/z = 1002 (M⁺) Método 2m_ácido.

Etapa 4: (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)-imino)acetamido)-2-((4-(((1-metilpiridín-1-*io*-3-il)metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfonato.



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)((1-metilpiridín-1-*io*-3-il)metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-1-sulfonato (53 mg, 0,053 mmol), TFA (81 µl, 1,1 mmol) y DCM (72 ml). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 µm, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (13 mg, 35%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,30 min, m/z = 635,3 (M+1) Método 2m_ácido; ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 9,00 (s, 1H), 8,78-8,67 (m, 2H), 7,97 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,75 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 14,4, 3,7 Hz, 1H), 5,06-4,99 (m, 1H), 4,70-4,46 (m, 4H), 4,38 (s, 3H), 3,77-3,62 (m, 1H), 1,35-1,26 (m, 1H), 1,20-1,10(m, 2H), 0,93-0,82 (m, 1H).

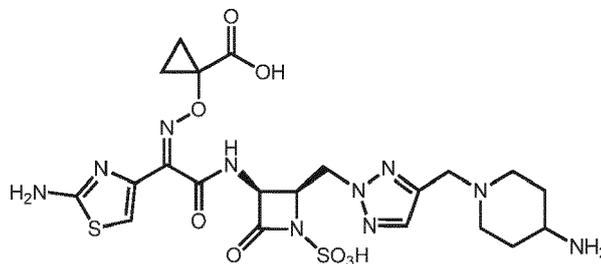
Ejemplo de referencia 138: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((4-aminopiperidín-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

Etapa 1: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidín-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidriilo.

Se agitaron 1-(((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((1-metilpiridín-1-*io*-3-il)metil)amino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidriilo (64 mg, 0,081 mmol) y yoduro de sodio (18,1 mg, 0,121 mmol) en DMF (700 ml) durante 14 h, tras lo cual se añadieron carbonato de cesio (33,4 mg, 0,103 mmol) y piperidín-4-ilcarbamato de *tert*-butilo (17,7 mg, 0,089 mmol). Después de 3 h de agitación adicional se diluyó la mezcla con EtOAc y disolución de LiCl (el 5% ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (1-8% MeOH-DCM), dando el compuesto del título (52,6 mg, 73%) como un sólido blanquecino. CL-EM: R_t = 0,98 min, m/z = 899,7 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((4-((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidín-1-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidriilo (53 mg, 59 µmol) en DMF (293 µl) a 0°C se le añadió SO₃•DMF (24,3 mg, 0,159 mmol). Tras agitar durante 2 h a ta, se añadió más SO₃•DMF (24,3 mg, 81 mmol). Tras agitación adicional durante 16 h, se concentró la disolución a vacío. El material bruto se usó directamente en la etapa 3. CL-EM: R_t = 0,97 min, m/z = 979,9 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-(((4-((4-aminopiperidin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



5 Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)piperidin-1-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (58 mg, 59 μ mol), DCM (590 μ l), anisol (13 μ l, 0,12 mmol) y TFA (273 μ l, 3,54 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (2,7 mg, 7,3%) como un polvo blanquecino. CL-EM: R_t = 0,50 min, m/z = 613,4 (M+1) Método 2m_ácido_polar; 1 H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,93 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,07-5,00 (m, 1H), 4,99-4,96 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,28-3,08 (m, 2H), 2,33 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,38-1,11 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 139: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)imino)acetamido)-2-(((6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io-6-il)tio)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

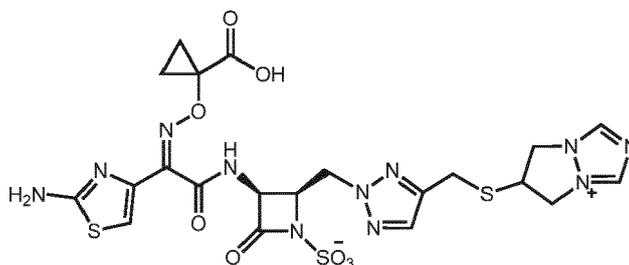
15 Etapa 1: cloruro de 6-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io.

20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 138, etapa 1 usando 1-(((Z)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-(((6-(((6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io-6-il)tio)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (54 mg, 0,068 mmol), yoduro de sodio (17,2 mg, 0,115 mmol), carbonato de cesio (24,5 mg, 0,075 mmol), cloruro de 6-mercapto-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io (13,4 mg, 0,075 mmol) y DMF (600 μ l). Se concentró la suspensión a vacío, y se purificó el residuo bruto por medio de HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (19,7 mg, 34%) como sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,91 min, m/z = 840,4 (M+) Método 2m_ácido.

Etapa 2: (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io-6-il)tio)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

30 Se preparó de manera análoga al ejemplo 138, etapa 2 usando cloruro de 6-(((2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)tio)-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io (21 mg, 0,025 mmol), DMF (250 μ l), SO₃•DMF (18,9 mg, 0,123 mmol), luego SO₃•DMF adicional (22,3 mg, 0,146 mmol). El material bruto se usó directamente en la etapa 3. CL-EM: R_t = 0,92 min, m/z = 921,7 (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 3: (2R,3S)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)imino)-acetamido)-2-(((6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io-6-il)tio)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato.

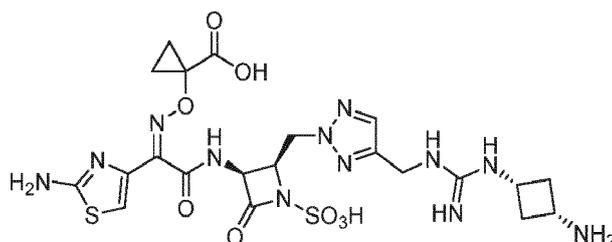


40 Se preparó de manera análoga al ejemplo 138, etapa 3 usando (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,2-a][1,2,4]triazol-4-io-6-il)tio)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfonato (23 mg, 0,025 mmol), anisol (5,5 ml, 0,050 mmol), TFA (116 ml, 1,50 mmol) y DCM (300 ml). Se purificó el residuo bruto

mediante HPLC de fase inversa (Xselect CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (1,5 mg, 8%). CL-EM: R_t = 0,60 min, m/z = 654,4 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ 9,02 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,65 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,12-4,97 (m, 3H), 4,94-4,89 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 4H), 4,09 (s, 2H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 2H).

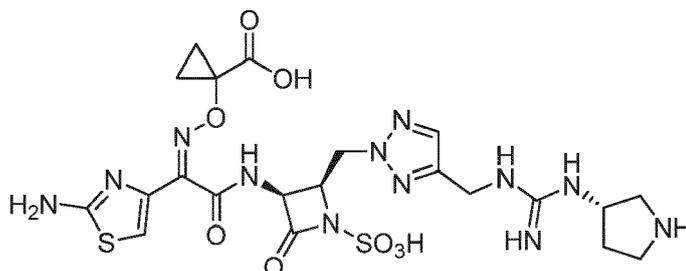
5

Ejemplo de referencia 140: ácido 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-((3-((1s,3S)-3-aminociclobutil)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



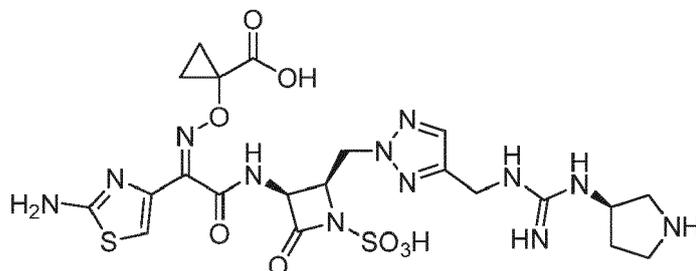
10 Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando ((1S,3S)-3-((imino(metil)metil)amino)ciclobutil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: R_t = 0,49 min, m/z = 641,2 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm 7,61 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 5,47 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 4,91-4,84 (m, 1H) 4,79-4,76 (m, 3H) 4,41 (s, 3H) 3,78 (t, J = 7,6 Hz, 1H) 3,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H) 2,84-2,67 (m, 1H) 2,12 (d, J = 9,7 Hz, 1H) 1,23-1,19 (m, 2H) 1,05 (d, J = 4,5 Hz, 2H).

15 Ejemplo de referencia 141: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((4-((3-((S)-pirrolidin-3-il)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando 3-((imino(metil)metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (*S*)-*tert*-butilo. CL-EM: R_t = 0,49 min, m/z = 640,8 (M+1) Método 2m_ácido; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm 7,62 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 5,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 4,83 - 4,91 (m, 1H) 4,80-4,75 (m, 2H) 4,44 (s, 2H) 4,30 (t, J = 4,0 Hz, 1H) 3,60-3,18 (m, 5H) 2,38-2,24 (m, 1H) 2,04 (dq, J = 12,5, 6,5 Hz, 1H) 1,24-1,12 (m, 2H) 1,04 (s a, 2H).

Ejemplo de referencia 142: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3S,4R)-2-oxo-4-((4-((3-((R)-pirrolidin-3-il)guanidino)metil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-sulfoazetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando 3-((imino(metil)metil)amino)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*tert*-butilo. CL-EM: R_t = 0,29 min, m/z = 641,1 (M+1) Método 2m; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D_2O) δ ppm 7,62 (s, 1H) 7,01 (s, 1H) 5,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 4,87 (q, J = 5,7 Hz, 1H) 4,80-4,75 (m, 2H) 4,44 (s, 2H) 4,31 (t, J = 4,0 Hz, 1H) 3,61-3,20 (m, 4H) 2,41-2,21 (m, 1H) 2,08-2,00 (m, 1H) 1,18 (m, 2H) 1,14 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 143: ácido 1-(((Z)-(2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

30 Etapa 1: 4-(azidometil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol. A una disolución de 1-bromo-2-butino (640 μ l, 7,31 mmol) en 1,4-dioxano/agua (3:1, 36 ml) se le añadió azida de sodio (1,901 g, 29,2 mmol) seguido por cloruro de amonio (782 mg,

14,6 mmol). Se calentó la suspensión hasta 75°C durante 8 h. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío para dar un material bruto (833 mg, 78%) que se usó directamente en la etapa 2. CL-EM: R_t = 0,35 min, m/z = 138,9 (M+1) Método 2m_ácido.

5 Etapa 2: ((5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Una suspensión de 4-(azidometil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol (803 mg, 5,81 mmol), anhídrido de Boc (1,36 ml, 5,88 mmol) y Pd-C (157 mg, 0,148 mmol) en EtOH (39 ml) se evacuó y se recargó con H₂ (3x). Se agitó la mezcla de reacción bajo H₂ durante 1 h 45 min. Se filtró la suspensión negra resultante a través de Celite y se eluyó con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-60%) para dar el compuesto del título (878 mg, 71%). CL-EM: R_t = 0,82 min, m/z = 213,0 (M+1) Método 2m_ácido.

15 Etapa 3: A una disolución de ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (331 mg, 0,826 mmol), ((5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (235,3 mg, 1,109 mmol) y trifenilfosfina (265,6 mg, 1,013 mmol) en THF (8,3 ml) a 0°C se le añadió DIAD (0,210 ml, 1,016 mmol), gota a gota. Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró la mezcla de reacción sobre gel de sílice. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-60%) dio el compuesto deseado (360 mg, 73%). CL-EM: R_t = 0,99 min, m/z = 595,3 (M+1) Método 2m_ácido.

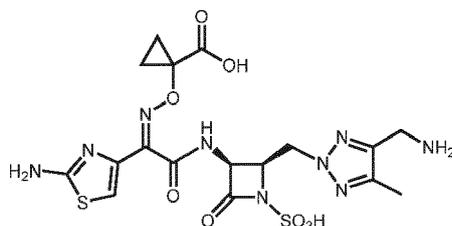
20 Etapa 4: se calentó una suspensión del producto de la etapa anterior (etapa 4) (396,8 mg, 0,667 mmol), K₂S₂O₈ (243 mg, 0,870 mmol) y K₂HPO₄ (268,1 mg, 1,539 mmol) en ACN/agua (2:1, 9,4 ml) hasta 90°C durante 2 h. Se añadió K₂S₂O₈ adicional (55,6 mg, 0,200 mmol) y se continuó calentando durante 2 h adicionales. Se concentró la mezcla de reacción parcialmente a vacío, después se extinguió con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-90%), después HPLC (OBD C18, 5 μ, 30x100 mm, el 30-70% de ACN/H₂O con tampón TFA al 0,1% durante 18 min, 60 ml/min), dio el compuesto deseado (157 mg, 53%) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,80 min, m/z = 445,2 (M+1) Método 2m_ácido.

25 Etapa 5: ((2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. A un matraz purgado con N₂ que contiene el producto de la etapa anterior (93,2 mg, 0,210 mmol) y Pd-C (18 mg) se le añadió etanol (1,6 ml) seguido por metanol (0,4 ml). Se evacuó la suspensión y se volvió a llenar con H₂ (3x). Se agitó la mezcla de reacción bajo H₂ durante 2 h. Se filtró la suspensión negra resultante a través de Celite, eluyendo con metanol. Se concentró el filtrado a vacío y se usó el residuo bruto como tal en la etapa 6. CL-EM: R_t = 0,46 min, m/z = 311,1 (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 6: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (120 mg, 0,213 mmol), ((2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (65,2 mg, 0,210 mmol) y HATU (86 mg, 0,22 mmol) en DMF (2,1 ml) a 0°C, se le añadió DIPEA (0,073 ml, 0,420 mmol). Tras agitar durante 16 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc y se lavó con disolución de LiCl (el 5% ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de LiCl (el 5% ac), NaHCO₃ saturado (ac), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-90%) dio el compuesto del título (144 mg, 82%). CL-EM: R_t = 1,12 min, m/z = 830,5 (M+1) Método 2m_ácido.

45 Etapa 7: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (140 mg, 0,170 mmol) en DMF (848 μl) a 0°C se le añadió SO₃•DMF (54,4 mg, 0,355 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2,5 h, tras lo cual se añadió SO₃•DMF adicional (27,4 mg, 0,170 mmol). Tras 22 h adicionales, se diluyó la disolución con EtOAc y se vertió en la disolución fría de LiCl (5%, ac). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar 163,1 mg de el material bruto que se usó en la etapa 8 sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 1,01 min, m/z = 910,5 (M+1) Método 2m_ácido.

50 Etapa 8: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(aminometil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



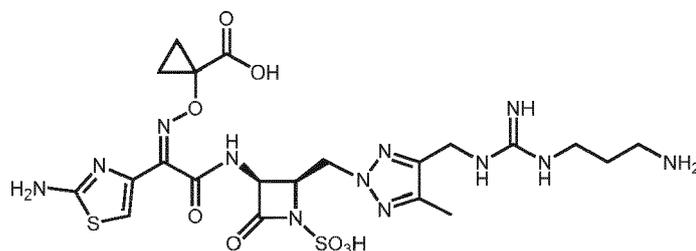
Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (155 mg, 0,170 mmol), DCM (1,70 ml), anisol (37 μ l, 0,34 mmol) y TFA (0,787 ml, 10,2 mmol). Se purificó el material bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa (XSELECT C18, 5 μ , 30x100 mm, ACN- H₂O con tampón de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (55 mg, 57%) como un sólido blanquecino. CL-EM: R_t = 0,49 min, m/z = 544,1 (M+1) Método 2m_ácido_polar. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,04 (s, 1H), 5,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,91-4,84 (m, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 1H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,13 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,32-1,18 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 144: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(3-aminopropil)guanidino)metil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

Etapa 1: (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)(((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1*H*-pirazol-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. A una disolución helada de (((*tert*-butoxicarbonil)amino)(1*H*-pirazol-1-il)metileno)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,611 mmol), (3-hidroxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (282 mg, 1,611 mmol) y trifenilfosfina (634 mg, 2,417 mmol) disuelta en THF (16 ml) se le añadió DIAD (470 μ l, 2,417 mmol) y se agitó durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (600 mg, 80%). CL-EM: R_t = 1,02 min, m/z = 468,4 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((Z)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-11,11-dimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico. A una disolución de ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((aminometil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico (33,9 mg, 0,062 mmol) y (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)(((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1*H*-pirazol-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (54,2 mg, 0,116 mmol) en DMF (624 μ l) a 0°C se le añadió DIPEA (32,7 μ l, 0,187 mmol). Tras agitar a ta durante 16 h, se concentró la disolución a vacío y se usó como tal sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 0,75 min, m/z = 943,7 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((3-(3-aminopropil)guanidino)metil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((Z)-4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-11,11-dimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-5-metil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico (58,5 mg, 0,062 mmol), DCM (621 μ l), anisol (20,4 μ l, 0,186 mmol) y TFA (427 μ l, 4,55 mmol). Se diluyó la mezcla de reacción con agua helada (1 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase orgánica con agua (1 ml) y se lavaron las fases acuosas combinadas con DCM (1 ml) y luego se purificaron mediante HPLC preparativa de fase inversa (XSELECT C18, 5 μ , 30x100 mm, el 1-20% de ACN/H₂O con tampón ácido fórmico al 0,1% durante 18 min, 60 ml/min), dando el compuesto del título (19 mg, 44%) como un sólido blanquecino. CL-EM: R_t = 0,54 min, m/z = 643,2 (M+1) Método 2m_ácido_polar. ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,11 (s, 1H), 5,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,91-4,74 (m, 2H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 4,50 (s a, 2H), 3,36 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,01 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,35-1,25 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 145: ácido 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-(1-(3-(3-aminopropil)guanidino)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

Etapa 1: 1-(2H-1,2,3-triazol-4-il)etanol. A una disolución de but-3-in-2-ol (3,63 g, 50,2 mmol) en DMF (40 ml) y MeOH (10 ml) se le añadió azidotrimetilsilano (10,22 ml, 75 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100°C durante 16 h. Se enfrió la reacción y se filtró a través de una capa de Celite. Se concentró el filtrado hasta ~25 ml y se usó directamente en la siguiente etapa. CL-EM: $R_t = 0,16$ min, $m/z = 113,8$ (M+1) Método 2m_ácido_polar.

Etapa 2: 4-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol. A una disolución de 1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)etanol (50,2 mmol) y imidazol (5,13 mg, 75 mmol) en DCM (50 ml) 0°C se le añadió TBDPSCI (14,6 ml, 55,2 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla a través de una capa de Celite y luego se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró. La purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 5-25%) dio el compuesto del título (8,16 g, 46%) como un aceite amarillo. CL-EM: $R_t = 1,09$ min, $m/z = 352,1$ (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,71 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H) 7,64-7,54 (m, 3 H) 7,49-7,28 (m, 6H) 5,14 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H) 1,46 (dd, $J = 6,3, 3,0$ Hz, 3H) 1,08 (s, 9H).

Etapa 3: ((2R,3S)-2-((4-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de 4-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-1H-1,2,3-triazol (2,42 g, 6,88 mmol), ((2S,3S)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (2,76 g, 6,88 mmol), y PPh_3 (2,17 mg, 8,26 mmol) en THF (35 ml) a 0°C se le añadió DIAD (1,60 ml, 8,26 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h, después se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 30-60%) dio el compuesto del título (4,32 g, 85%) como un sólido. CL-EM: $R_t = 1,12$ min, $m/z = 734$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: ((2R,3S)-2-((4-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2R,3S)-2-((4-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (2,50 g, 3,41 mmol) en ACN/agua (2:1, 45 ml) a temperatura ambiente se le añadió $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (1,57 mg, 5,79 mmol) y K_2HPO_4 (949 mg, 5,45 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C bajo nitrógeno con agitación durante 6 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar ACN. A la suspensión resultante se le añadió EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x). Se combinaron las porciones orgánicas, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 30-60%) dio el compuesto del título (1,35 g, 68%). CL-EM: $R_t = 1,18$ min, $m/z = 584,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: ((2R,3S)-2-((4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se agitó una mezcla de ((2R,3S)-2-((4-(1-((*tert*-butildifenilsilil)oxi)etil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato (1,35 g, 2,31 mmol) y TBAF (1 M en THF, 4,63 ml, 4,63 mmol) en THF (23 ml) a temperatura ambiente 3 h. Se eliminó el disolvente y se purificó el residuo por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (450 mg, 56%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: $R_t = 0,53$ min, $m/z = 346,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 6: (1-(2-(((2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)etil)((Z)-((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. A una disolución de ((2R,3S)-2-((4-(1-hidroxietil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (460 mg, 1,33 mmol), (((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de (*E*)-*tert*-butilo (455 mg, 1,465 mmol), y trifetilfosfina (419 mg, 1,60 mmol) en THF (7 ml) a 0°C se le añadió DIAD (0,311 ml, 1,598 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche y se concentró hasta sequedad. La purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 30-60%) dio el compuesto del título (190 mg, 22%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: $R_t = 0,99$ min, $m/z = 638,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 7: se agitó una mezcla de (1-(2-(((2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2H-1,2,3-triazol-4-il)etil)((Z)-((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1H-pirazol-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (190 mg, 0,298 mmol) y (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (57,1 mg, 0,328 mmol) en ACN (1490 μl) a temperatura ambiente durante 16 h. Entonces se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-Heptano, 50-80%), dando el compuesto deseado (100 mg, 45%). CL-EM: $R_t = 0,91$ min, $m/z = 744,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

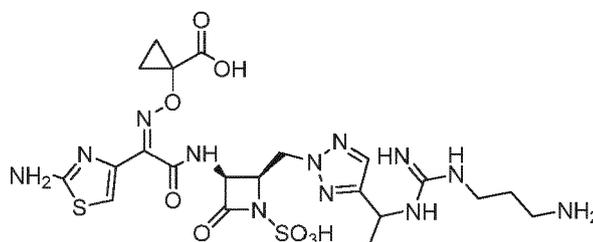
Etapa 8: se agitó una mezcla del producto obtenido de la etapa 7 (100 mg, 0,134 mmol) y 10% Pd-C (30 mg, 0,134 mmol) en EtOH (2 ml) y MeOH (1 ml) bajo hidrógeno durante 4 h. Se eliminó paladio por filtración a través de una capa de Celite y se eliminó el disolvente para dar el material bruto que se usó en la etapa 9 sin purificación adicional. CL-EM: $R_t = 0,68$ min, $m/z = 610,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 9: 1-(((Z)-2-(((2R,3S)-2-((4-((*E*)-3-((*tert*-butoxicarbonil)))-4-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-12,12-dimetil-10-oxo-11-oxa-3,5,9-triazatridecan-2-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido. A una disolución de ácido (Z)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (76 mg,

0,13 mmol) y DIPEA (35,1 μ l, 0,201 mmol) en DCM/DMF (2:1, 1,34 ml) a 0°C se le añadió HATU (61,1 mg, 0,161 mmol). Se agitó esta mezcla a 0°C durante 30 min. A esto se le añadió el producto obtenido de la etapa 8 (82 mg, 0,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30 min, luego se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con Na₂CO₃ acuoso saturado, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 40-60%) dio el compuesto del título (150 mg, 99%) como un sólido amarillo claro. CL-EM: R_t = 1,12 min, m/z = 1129,8 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 10: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-12,12-dimetil-10-oxo-11-oxa-3,5,9-triazatridecan-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 1-((*Z*)-2-((2*R*,3*S*)-2-((4-((*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-12,12-dimetil-10-oxo-11-oxa-3,5,9-triazatridecan-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (150 mg, 0,133 mmol) en DMF (1 ml) a 0°C se le añadió el complejo SO₃•DMF (203 mg, 1,33 mmol). Tras agitar a ta durante 2,5 h, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con salmuera fría, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se usó el residuo bruto como tal en la etapa 11. CL-EM: R_t = 1,15 min, m/z = 1210,5 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 11: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-1-(3-(3-aminopropil)guanidino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi) carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((*E*)-3-(*tert*-butoxicarbonil)-4-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-12,12-dimetil-10-oxo-11-oxa-3,5,9-triazatridecan-2-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (0,133 mmol), TFA (410 μ l, 5,32 mmol) anisol (29 μ l, 0,27 mmol) y DCM (1,33 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se diluyó con DCM y agua helada, tras lo cual se separaron las fases. Se purificó la fase acuosa mediante HPLC preparativa de fase inversa (XSELECT, C18 5 μ m 30x100mm; ACN-agua con ácido fórmico al 0,1%), dando el compuesto del título (34 mg, 39%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,52 min, m/z = 643,2 (M+1) Método 2m_ácido_polar. ¹H RMN (400 MHz, D₂O, notificado como una mezcla 1:1 de diastereómeros) δ 7,79 (s, 1H) 7,77 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,05-4,73 (m, 8H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 3,39-3,32 (m, 4H), 3,13-3,05 (m, 4H), 2,00 (p, *J* = 7,0 Hz, 4H), 1,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 3H), 1,63 (d, *J* = 3,7 Hz, 3H), 1,37-1,28 (m, 4H), 1,21-1,12 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 146: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((*S*)-1-((3-aminopropil)amino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

Etapa 1: metanosulfonato de (*R*)-but-3-in-2-ilo. A una disolución de *R*-(+)-3-butin-2-ol (1000 mg, 14,27 mmol) y DIPEA (3,72 ml, 21,4 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (1,44 ml, 18,6 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h, luego se diluyó con DCM, se lavó con HCl (0,2 N, ac) seguido por NaHCO₃ saturado (ac). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título (2,093 g, 99%) como un aceite naranja claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,28 (m, *J* = 6,7, 2,1 Hz, 1H) 3,12 (s, 3H) 2,71 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H) 1,66 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Etapa 2: (3-(but-3-in-2-ilamino)propil)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo. Se añadió una disolución de metanosulfonato de (*R*)-but-3-in-2-ilo (2189 mg, 14,77 mmol) en ACN (10 ml) gota a gota a una suspensión de (3-aminopropil)carbamato de *tert*-butilo (2831 mg, 16,25 mmol) y carbonato de potasio (2446 mg, 17,72 mmol) en ACN (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 24 h, tras lo cual se filtró la suspensión y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-8%) para dar el compuesto del título (570 mg, 17%) como un aceite naranja claro. CL-EM: R_t = 0,43 min, m/z = 227,0 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 3: (but-3-in-2-il-3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo. Se agitó una mezcla de (3-(but-3-in-2-ilamino)propil)carbamato de (*S*)-*tert*-butilo (570 mg, 2,52 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,10 g, 5,04 mmol) y NaHCO₃ saturado (ac, 17 ml) en DCM (16,8 ml) a ta durante 16 h, tras lo cual se separaron las dos fases y se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (MeOH-DCM, 0-5%) dio el compuesto del título (710 mg, 86%) como un aceite viscoso. CL-EM: R_t = 0,99 min, m/z = 327,1 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 4: (1-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil)(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo. Se calentó una mezcla de but-3-in-2-il(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (710 mg, 2,18 mmol), azidotrimetilsilano (452 μ l, 3,26 mmol) y yoduro de cobre (I) (21 mg, 0,11 mmol) en DMF/MeOH (1:1, 3,4 ml) hasta 100°C durante 8 h. Tras enfriar, se filtró la mezcla a través de una capa de Celite, y se concentró el filtrado a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 30-80%) para dar el compuesto del título (636 mg, 79%) como un aceite. CL-EM: $R_t = 0,78$ min, $m/z = 370,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 5: A una disolución de (1-(1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil)(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (636 mg, 1,72 mmol), ((2*S*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (689 mg, 1,72 mmol) y trifenilfosfina (542 mg, 2,07 mmol) en THF (8,6 ml) a 0°C se le añadió DIAD (402 μ l, 2,07 mmol), gota a gota. Tras agitar a ta durante 5h se concentró la mezcla a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 30-60%) dio el compuesto deseado (970 mg, 75%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 1,08$ min, $m/z = 752,1$ (M+1) Método 2m_ácido.

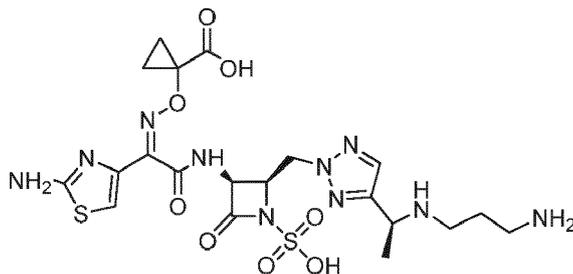
Etapa 6: se calentó una mezcla del producto obtenido etapa 5 (970 mg, 1,29 mmol), $K_2S_2O_8$ (611 mg, 2,19 mmol) y K_2HPO_4 (360 mg, 2,06 mmol) en ACN/agua (2:1, 15 ml) hasta 90°C bajo nitrógeno con durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar ACN. Se repartió la mezcla entre EtOAc/agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc y se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 50-100%) dio el compuesto deseado (443 mg, 57%). CL-EM: $R_t = 0,95$ min, $m/z = 602,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 7: ((*S*)-1-(2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil)(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo. Se agitó una mezcla del producto obtenido de la etapa 6 (443 mg, 0,736 mmol) y Pd/C al 10% (100 mg) en EtOH/MeOH (2:1, 15 ml) bajo hidrógeno durante 4 h, tras lo cual se filtró la mezcla sobre Celite y se eliminó el disolvente a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) que se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM: $R_t = 0,68$ min, $m/z = 468,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 8: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo. A una mezcla de ácido (*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (416 mg, 0,736 mmol), ((*S*)-1-(2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil)(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)carbamato de *terc*-butilo (0,736 mmol) y DIPEA (193 μ l, 1,10 mmol) en DCM/DMF (5:1, 7,3 ml) a 0°C se le añadió HATU (308 mg, 0,810 mmol). Tras agitar a 0°C durante 1 h, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 50-90%) dio el compuesto deseado (700 mg, 96%) como un sólido rojo. CL-EM: $R_t = 1,17$ min, $m/z = 987,7$ (M+1) Método 2m_ácido. El análisis de SFC quiral (SFC-X5, $CO_2/EtOH=90/10$, SFC=5ml/min, AD column, $R_t = 12,28$ min) confirmó que era un diastereómero individual.

Etapa 9: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((*S*)-1-((*terc*-butoxicarbonil)(3-((*terc*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (700 mg, 0,709 mmol) en DMF (3,5 ml) a 0°C se le añadió $SO_3 \cdot DMF$ (760 mg, 4,96 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se añadieron 3 equiv adicionales de $SO_3 \cdot DMF$ y se agitó durante otras 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con LiCl (5%, ac, 2x), salmuera, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) que se usó como tal sin purificación adicional. CL-EM: $R_t = 1,07$ min, $m/z = 1067,6$ (M+1) Método 2m_ácido.

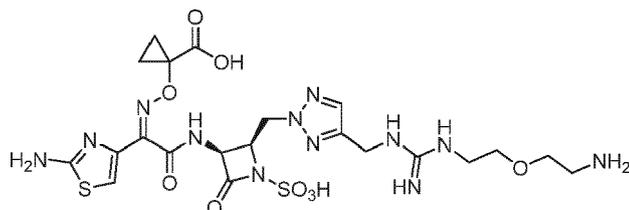
Etapa 10: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((*S*)-1-((3-aminopropil)amino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-((*S*)-1-((*terc*-

butoxicarbonil)(3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)amino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (0,709 mmol), anisol (153 mg, 1,42 mmol), TFA (273 μ l, 35,5 mmol) y DCM (7,1 ml). Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C y se diluyó con DCM y agua helada. Tras agitación vigorosa se separaron las dos fases y se purificó la fase acuosa mediante HPLC preparativa de fase inversa (XSELECT, C18, 5 μ m 30x100mm ACN-agua con ácido fórmico 0,1), dando el compuesto del título (110 mg, 25%) como un sólido blanco. CL-EM: R_t = 0,50 min, m/z = 601,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (400 MHz, D₂O) δ 7,87 (s, 1H) 7,04 (s, 1H) 5,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 5,04-4,97 (m, 1 H) 4,89 (d, J = 5,4 Hz, 2H) 4,69-4,62 (m, 1H) 3,13-3,00 (m, 4H) 2,04 (t, J = 4,0 Hz, 2H) 1,68 (d, J = 6,9 Hz, 3H) 1,23 (t, J = 3,9 Hz, 2H) 1,11-1,02 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 147: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((3-(2-(2-aminoetoxi)etil)guanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



Se preparó de manera análoga al ejemplo 119, usando (2-(2-((imino(metil)amino)etoxi)etil)carbamato de *tert*-butilo. CL-EM: R_t = 0,31 min, m/z = 659,0 (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (500 MHz, D₂O) δ ppm 7,61 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,47 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,87 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 4,81-4,70 (m, 2H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,42 (s, 2H), 3,66-3,54 (m, 4H), 3,32 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,13-3,06 (m, 2H), 1,28-0,93 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 148: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((3-(3-aminopropil)-1-metilguanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

Etapa 1: (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)(((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1*H*-pirazol-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo. A una disolución helada de (((*tert*-butoxicarbonil)amino)(1*H*-pirazol-1-il)metileno)carbamato de *tert*-butilo (500 mg, 1,61 mmol), (3-hidroxi)propil)carbamato de *tert*-butilo (282 mg, 1,611 mmol) y trifenilfosfina (634 mg, 2,42 mmol) en THF (16 ml) se le añadió DIAD (470 μ l, 2,42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h, tras lo cual se eliminaron los volátiles a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-100%) dio el compuesto del título (600 mg, 80%). CL-EM: R_t = 1,02 min, m/z = 468,4 (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: ((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. Se agitó una mezcla de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (360 mg, 1,09 mmol) y MnO₂ (2,36 g, 27,2 mmol) en THF (11 ml) a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró. El material resultante (340 mg, 95%) se usó como tal en la etapa 3.

Etapa 3: ((2*R*,3*S*)-2-((4-((metilamino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-formil-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (340 mg, 1,03 mmol) en DCE (10 ml) se le añadió MeNH₂ (1032 μ l, 2,065 mmol). Tras agitar durante 1 h a ta, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (438 mg, 2,07 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche, tras lo cual se extinguió con NaHCO₃ saturado (ac) a 0°C y se extrajo con EtOAc (2x). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El material bruto resultante (supuestamente cuantitativo) se usó como tal en la etapa 4.

Etapa 4: se calentó una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-((metilamino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (93 mg, 0,27 mmol), (3-((*tert*-butoxicarbonil)amino)propil)(((*tert*-butoxicarbonil)imino)(1*H*-pirazol-1-il)metil)carbamato de *tert*-butilo (152 mg, 0,324 mmol), DIPEA (94 μ l, 0,540 mmol) en ACN (1800 μ l) hasta 90°C durante la noche. Todos los volátiles se eliminaron a vacío y la purificación del residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) dio el producto deseado. CL-EM: R_t = 0,94 min, m/z = 744,6 (M+1) Método 2m_ácido.

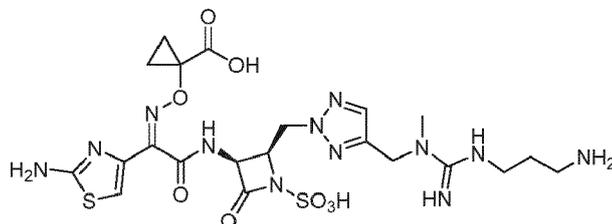
Etapa 5: se agitó una mezcla del producto de la etapa 4 (46 mg, 0,062 mmol) y Pd sobre C (10% en peso, 23 mg) en EtOH/MeOH (4:1, 620 μ l) bajo hidrógeno durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una capa de Celite y se concentró y el material resultante (supuestamente cuantitativo) se usó como tal sin purificación adicional.

Etapa 6: 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(4-((*tert*-butoxicarbonil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-2,11,11-trimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecilo)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidriolo. Se agitó una disolución de ácido (*Z*)-2-(((1-((benzhidrioloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (30,9 mg, 0,057 mmol),

DIPEA (30,1 μ l, 0,172 mmol) y HATU (26,2 mg, 0,069 mmol) en DCM/DMF (1:1, 574 μ l) durante 20 min, tras lo cual se añadió el producto de la etapa 5 (35 mg, 0,057 mmol). Se agitó la mezcla resultante durante 2 h adicionales, en cuyo punto se eliminaron los volátiles a vacío y se diluyó el material con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) dio el compuesto del título. CL-EM: $R_t = 1,11$ min, $m/z = 1029,9$ (M+1) Método 2m_ácido.

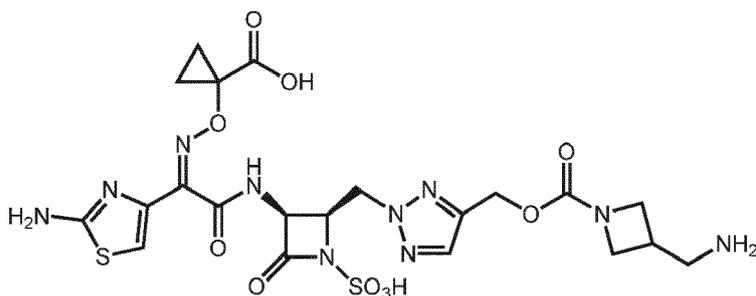
Etapa 7: ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-2,11,11-trimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución helada de 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-2,11,11-trimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-3-il)amino)-1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrido (32 mg, 0,028 mmol) en DMF (283 μ l) se le añadió $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ (43,4 mg, 0,283 mmol). Tras agitar durante 2 h, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Este residuo bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 8: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(3-aminopropil)-1-metilguanidino)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico



Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2*R*,3*S*)-3-((*Z*)-2-((1-((benzhidrioxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)-3-((*tert*-butoxicarbonil)imino)-2,11,11-trimetil-9-oxo-10-oxa-2,4,8-triazadodecil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (27 mg, 0,022 mmol), TFA (103 μ l, 1,34 mmol) y DCM (223 μ l). Se purificó el material bruto mediante HPLC preparativa de fase inversa (XSELECT C18, 5 μ , 30x100 mm, ACN/ H_2O con tampón ácido fórmico al 0,1%), dando el compuesto del título (1,1 mg, 7%) como un sólido blanco. CL-EM: $R_t = 0,32$ min, $m/z = 643,3$ (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ ppm 7,65 (s, 1H) 7,00 (s, 1H) 5,48 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H) 4,89-4,83 (m, 1H) 4,60-4,45 (m, 2H) 3,25 (td, $J = 6,9, 3,6$ Hz, 2H) 2,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H) 2,91 (s, 3H) 1,98-1,74 (m, 2H) 1,23-1,10 (m, 2H) 1,05-1,00 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 149: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-((3-(3-aminometil)azetidina-1-carbonil)oxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



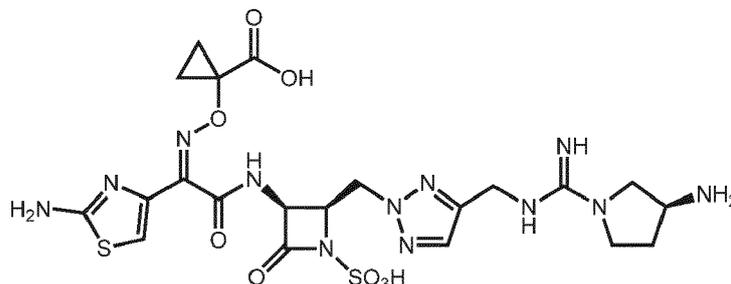
Se preparó de manera análoga al ejemplo 126 usando 3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de (2-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidina-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilo en la etapa 2. CL-EM: $R_t = 0,52$ min, $m/z = 643,2$ (M+1) Método 2m_ácido_polar. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 7,83 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,61 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,25-5,16 (m, 2H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,93-4,86 (m, 1H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 4,22 (t, $J = 8,6$ Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,32 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,07-2,95 (m, 1H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,34-1,19 (m, 2H).

Preparación de (2-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidina-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilo 3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato. Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapa 2 usando 3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato de (2-(((2*R*,3*S*)-3-((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidina-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metilo (410 mg, 0,591 mmol), $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (272 mg, 1,01 mmol) y K_2HPO_4 (165 mg, 0,946 mmol) en ACN:agua (2:1, 7,2 ml) mientras se calentaba durante 5 h a 90°C. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 30-90%), dando el

compuesto del título (80 mg, 25%) como un sólido. CL-EM: $R_t = 0,78$ min, $m/z = 544,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

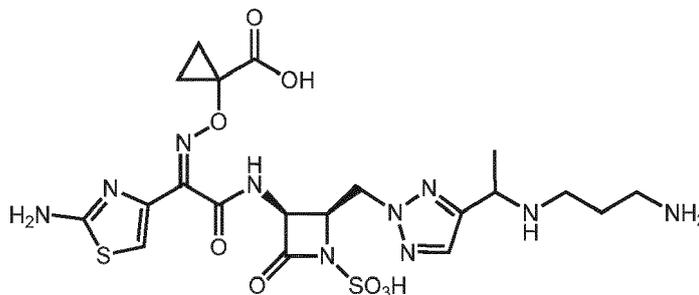
Preparación de 3-(((*tert*-butoxicarbonil)amino)metil)azetidina-1-carboxilato (2-(((2*R*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil). Se cargó un vial de centelleo de 20 ml con ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (660 mg, 1,37 mmol, obtenido como subproducto durante la preparación del producto intermedio V), CDI (252 mg, 1,51 mmol) y DCM (11,4 ml). Tras agitar durante 2 h, se añadió (azetidín-3-ilmetil)carbamato de *tert*-butilo (383 mg, 2,06 mmol) y se agitó durante 16 h adicionales. Se concentró la mezcla a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 40-90%), dando el compuesto del título (410 mg, 43%) como un sólido. $R_t = 0,94$ min, $m/z = 694,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

- 10 Ejemplo de referencia 150: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*S*)-3-aminopirrolidina-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



- 15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 127 usando pirrolidín-3-ilcarbamato de (*S*)-*tert*-butilo en la etapa 3. $R_t = 0,25$ min, $m/z = 641,4$ (M+1) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55-10,15 (m, 1H), 8,06-7,78 (m, 1H), 7,66 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,59 (s a, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,74 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 5,23 (ddd, $J = 14,6, 8,8, 5,5$ Hz, 1H), 4,90 (dt, $J = 13,8, 3,7$ Hz, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,59-4,35 (m, 3H), 3,90 (s a, 1H), 3,70-3,38 (m, 3H supuesto; se superpone con el pico de agua), 2,30-2,15 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,30-1,13 (m, 2H), 1,13-0,98 (m, 2H).

- 20 Ejemplo de referencia 151: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(1-((3-aminopropil)amino)etil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



- 25 Se preparó de manera análoga al ejemplo 146 usando 3-bromobut-1-ino en la etapa 2. CL-EM: $R_t = 0,50$ min, $m/z = 601,2$ (M+1) Método 2m_ácido_polar. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, D $_2$ O, notificado como una mezcla de diastereómeros 1,3:1) δ 7,94 (s, 0,75H), 7,90 (s, 1H), 5,69 (d, $J = 5,6$ Hz, 0,75H), 5,64 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,08 (q, $J = 5,5$ Hz, 1,8H), 4,97 (q, $J = 9,3, 7,7$ Hz, 3,9H), 4,76-4,68 (m, 1,7H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente), 3,24-3,02 (m, 7,5H), 2,21-2,02 (m, 3,8H), 1,76 (d, $J = 7,0$ Hz, 2,35H), 1,73 (d, $J = 6,9$ Hz, 3,1H), 1,41-1,21 (m, 4,9H), 1,20-1,08 (m, 2,5H).

Ejemplo de referencia 152: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((2-aminoetil)sulfonyl)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

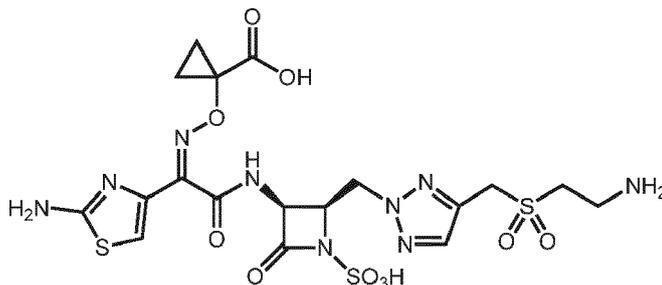
- 30 Etapa 1: metanosulfonato de (2-(((2*R*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil). A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(hidroximetil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (100 mg, 0,302 mmol, obtenido durante la preparación del producto intermedio V) en DCM (3,0 ml) a 0°C se le añadió TEA (84 μ l, 0,60 mmol) seguido por cloruro de metanosulfonyl (28,2 μ l, 0,362 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se diluyó la disolución con DCM, se lavó con NaHCO $_3$ saturado (ac), salmuera, se secó sobre Na $_2$ SO $_4$ y se concentró a vacío. Se usó el residuo bruto sin purificación adicional. CL-EM: $R_t = 0,66$ min, $m/z = 410,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

Etapa 2: Se preparó de manera análoga al ejemplo 138, etapa 1 usando el producto de la etapa 1 (525 mg, 1,28 mmol), (2-mercaptoetil)carbamato de *tert*-butilo (273 mg, 1,53 mmol), yoduro de sodio (192 mg, 1,28 mmol) y

carbonato de cesio (836 mg, 2,56 mmol) en DMF (12,8 ml). Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc- Heptano) para dar el producto (190 mg, 30%). CL-EM: $R_t = 0,80$ min, $m/z = 491,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

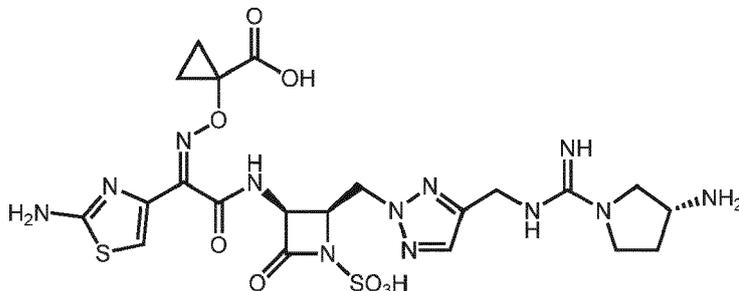
5 Etapa 3: A una disolución del producto (190 mg, 0,387 mmol) de la etapa 2 en DCM (3,9 ml) a 0°C se le añadió *m*-CPBA (147 mg, 0,852 mmol). Tras agitar durante 1 h, se repartió entre agua/DCM. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano), dando el producto (148 mg, 73%). CL-EM: $R_t = 0,72$ min, $m/z = 523,2$ (M+1) Método 2m_ácido.

10 Etapa 4: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((2-aminoetil)sulfonyl)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



15 Se preparó de manera análoga al ejemplo 4, etapas 3-6. CL-EM: $R_t = 0,31$ min, $m/z = 622,1$ (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 7,90 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,59 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 5,03 (q, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,78 (s, 2H supuesto; ocultado por el pico residual de disolvente), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,54-3,50 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 3,2$ Hz, 2H).

Ejemplo de referencia 153: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*R*)-3-aminopirrolidina-1-carboximidamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



20 Se preparó de manera análoga al ejemplo 127 usando pirrolidín-3-ilcarbamato de (*R*)-*tert*-butilo en la etapa 3. $R_t = 0,30$ min, $m/z = 641,4$ (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,51-9,87 (m, 1H), 8,07-7,75 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (s a, 2H), 7,20 (s, 2H), 6,73 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,22 (ddd, $J = 15,1, 8,8, 5,4$ Hz, 1H), 4,94-4,85 (m, 1H), 4,70-4,59 (m, 1H), 4,59-4,36 (m, 3H), 3,97-3,83 (m, 1H), 3,70-3,38 (m, 3H supuesto; se superpone con el pico de agua), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 2H), 1,13-1,01 (m, 2H).

25 Ejemplo de referencia 154: ácido 1-(((*Z*)-2-(((2*R*,3*S*)-2-((5,6-dihidropirrol[3,4-*d*][1,2,3]triazol-2(4*H*)-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.

30 Etapa 1: ((4-clorobut-2-in-1-il)oxi)difenilsilano de *tert*-butilo. A una disolución de imidazol (691 mg, 10,2 mmol) y *tert*-butilclorodifenilsilano (2,65 ml, 10,1 mmol) en DCM (15,3 ml) a 0°C se le añadió 4-clorobut-2-in-1-ol (824 μl , 9,18 mmol). Tras 2 h de agitación a ta, se diluyó con DCM/agua y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. El residuo bruto disuelto en dioxano y reconcentrado (2x) se usó entonces directamente sin purificación adicional.

35 Etapa 2: 5-(azidometil)-4-(((*tert*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol. A una disolución de ((4-clorobut-2-in-1-il)oxi)difenilsilano de *tert*-butilo (3,15 g, 9,18 mmol) en dioxano/agua (46 ml, 3:1) se le añadió cloruro de amonio (982 mg, 18,4 mmol) seguido por azida de sodio (2,39 g, 36,8 mmol). Se calentó la disolución bifásica hasta 75°C durante 33 h, tras lo cual se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-35%) para dar el compuesto del título

(1,692 g, 47%) como un sólido blanco. $R_t = 1,11$ min, $m/z = 393,2$ (M+1) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 11,54 (s, 1H), 7,71-7,63 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 6H), 4,87 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,07 (s, 9H).

5 Etapa 3: ((4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. Se cargó un matraz con 5-(azidometil)-4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol (1,044 g, 2,420 mmol), anhídrido de Boc (581 mg, 2,66 mmol) y Pd-C (5%, 200 mg). Tras purgar el sistema con N_2 , se añadió EtOH (24,2 ml). Entonces se evacuó la mezcla y se recargó con H_2 (3x). Tras agitar vigorosamente durante 17 h, se purgó el sistema con N_2 y se filtró la suspensión sobre Celite y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-50%) para dar el compuesto del título (777 mg, 69%) como un sólido blanco. $R_t = 1,12$ min, $m/z = 467,1$ (M+1) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,71-7,64 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 6H), 4,87 (s, 2H), 4,40 (s a, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,08 (s, 9H).

10 Etapa 4: A una disolución de ((2*S*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (674 mg, 1,68 mmol), ((4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-5-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (777 mg, 1,67 mmol) y trifenilfosfina (525 mg, 2,00 mmol) en THF (16,7 ml) a 0°C se le añadió DIAD (414 μl , 1,10 mmol), gota a gota. Tras agitar a ta durante 11 h, se concentró la mezcla sobre gel de sílice y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-50%) para dar el producto (1,196 g, 85%) como un sólido blanco. $R_t = 1,31$ min, $m/z = 849,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

20 Etapa 5: ((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución del producto de la etapa 4 (265 mg, 0,312 mmol) en DCM (3,1 ml) a 0°C se le añadió TFA (721 μl , 9,36 mmol). Tras agitar a 0°C durante 3 h, se diluyó con DCE y se concentró a vacío. Se volvió a disolver el residuo en DCM y se lavó con NaHCO_3 saturado (ac). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se usó el residuo bruto como tal sin purificación adicional. $R_t = 1,03$ min, $m/z = 749,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

25 Etapa 6: ((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(aminometil)-5-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (234 mg, 0,312 mmol) en DCM (3,1 ml) a 0°C se le añadió cloruro de 2-nitrobenzeno-1-sulfonilo (77,2 mg, 0,338 mmol) seguido por TEA (87 μl , 0,62 mmol). Tras 2,2 h de agitación a ta, se diluyó con DCM y se lavó con KHSO_4 (2%, ac). Se extrajo la fase acuosa con DCM (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-60%), dando el compuesto del título (252 mg, 87%) como un sólido blanquecino. $R_t = 1,24$ min, $m/z = 934,4$ (M+1) Método 2m_ácido.

30 Etapa 7: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((4-(hidroximetil)-5-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-2-((4-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-5-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (252 mg, 0,270 mmol) en THF (2,8 ml) a 0°C se le añadió TBAF (1,0 M en THF, 270 μl , 0,270 mmol). Tras agitar durante 2,6 h, se diluyó la disolución con EtOAc y se concentró parcialmente a vacío. Se añadió EtOAc adicional junto con KHSO_4 (2%, ac) y agua. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-100%), dando el compuesto del título (165 mg, 88%) como un sólido blanco. $R_t = 0,83$ min, $m/z = 696,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 8: ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-((2-nitrofenil)sulfonil)-5,6-dihidropirrol[3,4-d][1,2,3]triazol-2(4*H*)-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de Bencilo. A una disolución de ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((4-(hidroximetil)-5-((2-nitrofenilsulfonamido)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (165 mg, 0,237 mmol), y trifenilfosfina (91,6 mg, 0,349 mmol) en THF (11,9 ml) a 0°C se le añadió DIAD (72 μl , 0,35 mmol), gota a gota. Después de 3 h, se añadió más trifenilfosfina (46,4 mg, 0,177 mmol), tras lo cual se enfrió hasta 0°C seguido por adición de DIAD (37 μl , 0,18 mmol). Tras agitar a ta durante 2,5 h, se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-100%) para dar el compuesto del título (318 mg), que estaba contaminado con óxido de trifenilfosfina. $R_t = 0,93$ min, $m/z = 678,3$ (M+1) Método 2m_ácido.

50 Etapa 9: 2-(((2*R*,3*S*)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirrol[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo. A una suspensión de ((2*R*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-((5-((2-nitrofenil)sulfonil)-5,6-dihidropirrol[3,4-d][1,2,3]triazol-2(4*H*)-il)metil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (241 mg, ~50% en peso, ~0,178 mmol) y carbonato de potasio (77,4 mg, 0,560 mmol) en DMF (3,0 ml) se le añadió tiofenol (23,8 μl , 0,231 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se añadió anhídrido de Boc (78 mg, 0,36 mmol). Tras 2 h adicionales, se diluyó la suspensión con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado (ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se combinó el residuo bruto con los residuos de 2 transformaciones similares (escalas de 15 mg y 20 mg) y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-100%) para dar el compuesto del título (85,5 mg, 81% combinado). $R_t = 0,96$ min, $m/z = 593,2$

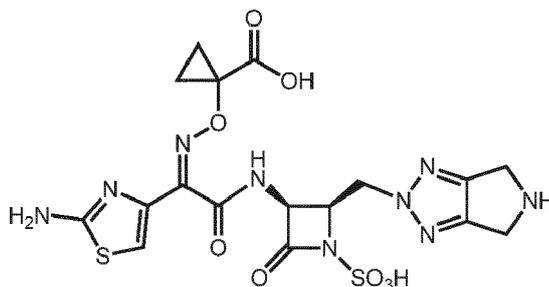
(M+1) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,40-7,27 (m, 5H), 6,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,00 (dd, $J = 9,6, 5,1$ Hz, 1H), 4,65 (dd, $J = 14,0, 7,1$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J = 4,1, 6,2$ Hz, 1H), 4,38-4,24 (m, 5H), 4,12 (q, $J = 6,2$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

5 Etapa 10: 2-(((2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. Se suspendieron 2-(((2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-1-(2,4-dimetoxibencil)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (85,5 mg, 0,144 mmol), peroxidisulfato de potasio (51,8 mg, 0,186 mmol) y fosfato de potasio, dibásico (57 mg, 0,33 mmol) en ACN/agua (2 ml, 2:1) durante 5 min, después se calentó hasta 90°C durante 1,5 h. Se añadió más peroxidisulfato de potasio (13,9 mg, 0,050 mmol) y se calentó durante una hora adicional. Se añadió más peroxidisulfato de potasio (12,1 mg, 0,043 mmol) y se calentó una hora adicional, tras lo cual se concentró la suspensión parcialmente a vacío, luego se repartió entre NaHCO₃ saturado (ac) y EtOAc. Después de repartir las fases, se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano, 0-100%) para dar el producto contaminado (33 mg), que se volvió a purificar mediante HPLC de fase inversa (XSELECT CSH, C18, 5 μ , 30x100 mm, ACN/H₂O con tampón de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min). El compuesto del título (12,1 mg, 19%) se obtuvo como un sólido blanco. $R_t = 0,78$ min, $m/z = 433,2$ (M+1) Método 2m_ácido. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,40 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,42-7,26 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 5,04-4,99 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 4,40 (d, $J = 4,7$ Hz, 4H), 4,22 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

20 Etapa 11: 2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. Se suspendió 2-(((2R,3S)-3-(((benciloxi)carbonil)amino)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (11,8 mg, 0,027 mmol) y Pd-C (5%, 2,3 mg) en MeOH/EtOH (740 μ l, 1,7:1) bajo N₂, tras lo cual se evacuó el sistema y se volvió a llenar con H₂ (3x). Tras agitación vigorosa durante 1,7 h, se purgó el sistema con N₂ y se filtraron los sólidos a través de un filtro de jeringa de 0,45 μ . Se concentró el filtrado a vacío y se usó como tal sin purificación adicional.

30 Etapa 12: 2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo. A una suspensión enfriada (0°C) de ácido (Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (15,3 mg, 0,028 mmol), 2-(((2R,3S)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (8,3 mg, 0,027 mmol) y HATU (11,4 mg, 0,029 mmol) en DMF (500 μ l) se le añadió DIPEA (9,5 μ l, 0,054 mmol). Tras agitar a ta durante 16 h, se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl (5%, ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (18,1 mg, 81%) como un sólido blanco. $R_t = 1,08$ min, $m/z = 828,5$ (M+1) Método 2m_ácido.

45 Etapa 13: ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-((*terc*-butoxicarbonil)-5,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-2(4H)-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico. A una disolución de 2-(((2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-4-oxoazetidín-2-il)metil)-4,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-5(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (18,1 mg, 0,022 mmol) en DMF (300 μ l) a 0°C se le añadió SO₃•DMF (12,3 mg, 0,078 mmol). Tras agitar a ta durante 2 h, se enfrió la disolución hasta 0°C y se añadió más SO₃•DMF (22,2 mg, 0,141 mmol). Tras 4 h adicionales a ta, se diluyó con EtOAc y se lavó con LiCl (el 5% ac). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2x) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a vacío. Se usó como tal (supuestamente cuantitativo) sin purificación adicional. $R_t = 0,96$ min, $m/z = 908,4$ (M+1) Método 2m_ácido.



50 Etapa 14: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((5,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-2(4H)-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico. Se siguió el procedimiento general para la desprotección mediada por ácido usando ácido (2R,3S)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-((5-((*terc*-butoxicarbonil)-5,6-dihidropirroló[3,4-d][1,2,3]triazol-2(4H)-il)metil)-4-oxoazetidina-1-sulfónico (20 mg, 0,022 mmol), anisol (5 μ l,

0,046 mmol), DCM (300 μ l) y TFA (51 μ l, 0,66 mmol). Se purificó el residuo bruto mediante HPLC de fase inversa (XSELECT CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto del título (7,3 mg, 60%) como un polvo blanco. CL-EM: R_t = 0,37 min, m/z = 542,1 (M+1) Método 2m_ácido_polar; ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 7,18 (s, 1H), 5,51 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 5,01-4,92 (m, 2H), 4,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,61-4,35 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 155: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((S)-1,3-diaminopropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

Ejemplo de referencia 156: ácido 1-(((Z)-(1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((R)-1,3-diaminopropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico

10 Etapa 1: (1-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4-oxobutan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo. A una disolución de (1-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4-hidroxibutan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (preparado según el procedimiento descrito en el documento WO2013124826 A1 usando ácido l-aspártico) (15,0 g, 33,8 mmol) y DIPEA (29,5 ml, 169 mmol) en DCM (50 ml) a 0°C se le añadió una suspensión de DMSO (7,20 ml, 101 mmol) y complejo de trióxido de azufre - piridina (16,14 g, 101 mmol) en DCM (50 ml). Tras agitar a ta durante 1,5 h, se diluyó la mezcla con NaHCO_3 saturado (ac) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las porciones orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (16,9 g, supuestamente cuantitativo) como un aceite marrón claro. Se usó como tal sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 1,20 min, m/z = 442,2 (M+1) Método 2m_ácido.

20 Etapa 2: (4-(benzy)amino)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)butano-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo. A (1-((terc-butildifenilsilil)oxi)-4-oxobutan-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (14,93 g, 33,8 mmol) en DCE (100 ml) a 0°C se le añadió bencilamina (3,69 ml, 33,8 mmol) y triacetoxihidrobórato de sodio (8,60 g, 40,6 mmol) secuencialmente. Tras agitar a ta durante 18 h, se extinguió mediante adición de NaHCO_3 saturado (ac, 300 mL) y se agitó durante 30 min adicionales. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (8 g, 44%). CL-EM: R_t = 1,08 min, m/z = 533,2 (M+1) Método 2m_ácido.

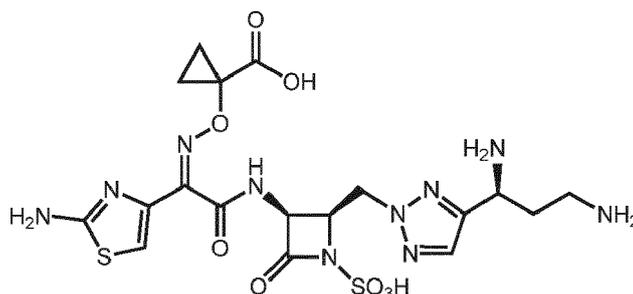
30 Etapa 3: (4-amino-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)butano-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo. A (4-(bencilamino)-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)butano-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (8,0 g, 15,0 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió formiato de amonio (9,47 g, 150 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1,054 g, 1,502 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 1,5 h después se enfrió hasta ta y se filtró a través de Celite, eluyendo con MeOH/EtOAc (1:2, ~800 ml). Se concentró el filtrado a vacío para dar el compuesto del título (7 g) de un residuo marrón claro que se usó como tal sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 0,95 min, m/z = 443,2 (M+1) Método 2m_ácido.

35 Etapa 4: (4-((terc-butildifenilsilil)oxi)butano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo. A (4-amino-1-((terc-butildifenilsilil)oxi)butano-2-il)carbamato de (S)-terc-butilo (6,65 g, 15,02 mmol) en DCM (75 ml) se le añadió NaHCO_3 saturado (ac, 50 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (5,24 g, 24,03 mmol), secuencialmente. Tras agitar durante 16 h, se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (6,25 g, 77%). CL-EM: R_t = 1,31 min, m/z = 543,2 (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,70-7,58 (m, 4H) 7,49-7,34 (m, 6H) 5,29-5,12 (m, 1H) 4,83-4,56 (m, 1H) 3,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H) 3,63-3,51 (m, 1H) 3,48-3,27 (m, 1H) 3,04-2,73 (m, 1H) 1,58 (d, J = 4,9 Hz, 2H) 1,44 (s, 9H) 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H).

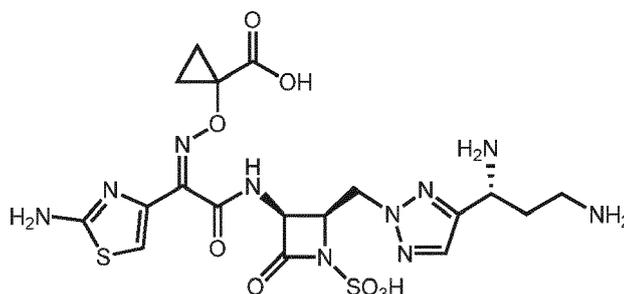
45 Etapa 5: (4-hidroxibutano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo. A una disolución de (4-((terc-butildifenilsilil)oxi)butano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo (6,25g, 11,51 mmol) en MeOH (100 ml) se le añadió hidróxido de sodio (1,38 g, 34,5 mmol) en agua (20,0 ml). Se calentó la mezcla hasta 70°C durante 18 h, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró parcialmente a vacío. Entonces se añadió DCM y se enfrió la mezcla hasta 0°C, tras lo cual se añadió ácido acético (2,31 ml, 40,3 mmol). Entonces se separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO_3 saturado (ac) y salmuera. Se extrajeron las porciones acuosas combinadas con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (1,67 g, 48%). CL-EM: R_t = 0,67 min, m/z = 305,1 (M+1) Método 2m_ácido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,06 (s a, 1H) 4,83 (s a, 1H) 3,82-3,64 (m, 2H) 3,61 (dd, J = 10,3, 4,9 Hz, 1H) 3,43-3,25 (m, 1H) 3,11-2,93 (m, 1H) 2,18 (s a, 1H) 1,79-1,65 (m, 1H) 1,64-1,58 (m, 1H) 1,51-1,36 (m, 18H).

55 Etapa 6: (4-oxobutano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo. A una disolución de (4-oxobutano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-terc-butilo (1,67g, 5,49 mmol) y DIPEA (3,83 ml, 21,95 mmol) en DCM (20 ml) a 0°C se le añadió una suspensión de DMSO (1,061 ml, 13,72 mmol) y complejo de trióxido de azufre - piridina (2,183 g, 13,72 mmol) en DCM (20 ml). Tras agitar a ta durante 30 min, se diluyó la mezcla con NaHCO_3 saturado (ac) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (1,47 g, 89%). CL-EM: R_t = 0,70 min, m/z = 325,0 (M+Na) Método 2m_ácido.

- 5 Etapa 7: pent-4-ino-1,3-diildicarbamato de (S)-di-*terc*-butilo. A una disolución de (4-oxobutano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-*terc*-butilo (1,47g, 4,86 mmol) en MeOH (30 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,680 g, 12,15 mmol) y (1-diazo-2-oxopropil)fosfonato de dimetilo (1,40 ml, 7,29 mmol), secuencialmente. Tras agitar durante 15 h, se diluyó la mezcla con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (0,943 g, 65%). CL-EM: R_t = 0,81 min, m/z = 321,1 (M+Na) Método 2m_ácido.
- 10 Etapa 8: (1-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-*terc*-butilo. A una disolución de pent-4-ino-1,3-diildicarbamato de (S)-di-*terc*-butilo en DMF/MeOH (3,7 ml, 1,2:1) se le añadió azidotrimetilsilano (330 µl, 2,38 mmol) y yoduro de cobre (15 mg, 0,079 mmol). Se calentó la mezcla a 100°C durante 16 h, se enfrió hasta ta, después se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc -heptano) para dar el compuesto del título. CL-EM: R_t = 0,68 min, m/z = 342,1 (M+1) Método 2m_ácido.
- 15 Etapa 9: A una disolución de (1-(2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de (S)-di-*terc*-butilo (852 mg, 2,50 mmol), ((2*S*,3*S*)-1-(2,4-dimetoxibencil)-2-(hidroximetil)-4-oxoazetidín-3-il)carbamato de bencilo (1,05 g, 2,62 mmol) y PPh₃ (785 mg, 2,99 mmol) en THF (13 ml) a 0°C se le añadió DIAD (0,582 ml, 2,99 mmol), gota a gota. Tras agitar a ta durante 7 h, se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc -heptano) para dar el producto (1,24 g, 68%). CL-EM: R_t = 1,01 min, m/z = 724,5 (M+1) Método 2m_ácido.
- 20 Etapa 10: Al producto de la etapa 9 (1,240 g, 1,713 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se le añadió K₂S₂O₈ (621 mg, 2,227 mmol) y una disolución de K₂HPO₄ (477 mg, 2,74 mmol) en agua (10 ml), secuencialmente. Tras calentar a 90°C con agitación vigorosa durante 1 h, se añadió K₂S₂O₈ adicional (185 mg, 0,685 mmol) junto con K₃PO₄ (363 mg, 1,71 mmol). Se calentó la mezcla hasta 90°C durante 5 h, después se enfrió hasta ta y se diluyó con EtOAc (120 ml). Se separaron las fases y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el producto (590 mg, 60%). CL-EM: R_t = 0,85 min, m/z = 574,2 (M+1) Método 2m_ácido.
- 25 Etapa 11: ((*S*)-1-(2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo. Se suspendió el producto de etapa 10 (590 mg, 1,03 mmol) y Pd-C (10% 200 mg) en EtOH/MeOH (21 ml, 2:1), tras lo cual el sistema se evacuó y se recargó con H₂ (3x). Tras 4 h de agitación vigorosa, se filtró la mezcla a través de Celite, lavando con EtOH/DCM. Se concentró el filtrado a vacío, dando el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un sólido amarillo claro que se usó como tal sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 0,61 min, m/z = 440,2 (M+1) Método 2m_ácido.
- 30 Etapa 12: 1-(((*Z*)-1-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((4-((*S*)-2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo. Se agitó una mezcla de ácido (*Z*)-2-(((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acético (582 mg, 1,028 mmol), DIPEA (0,269 ml, 1,543 mmol) y HATU (430 mg, 1,131 mmol) en DCM/DMF (12 ml, 5:1) a 0°C durante 30 min. A esta mezcla se le añadió ((*S*)-1-(2-(((2*R*,3*S*)-3-amino-4-oxoazetidín-2-il)metil)-2*H*-1,2,3-triazol-4-il)propano-1,3-diil)dicarbamato de di-*terc*-butilo (1,03 mmol). Tras agitar durante 30 min adicionales a 0°C, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío. Se purificó el material bruto por medio de cromatografía en gel de sílice (EtOAc-heptano) para dar el compuesto del título (760 mg, 77%). CL-EM: R_t = 1,12 min, m/z = 959,6 (M+1) Método 2m_ácido.
- 35 Etapa 13: ácido (3*S*,4*R*)-3-(((*Z*)-2-(((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((4-((*S*)-2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidina-1-sulfónico. A 1-(((*Z*)-1-(2-(((*terc*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)-2-oxo-2-(((3*S*,4*R*)-2-oxo-4-((4-((*S*)-2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidín-3-il)amino)etilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxilato de benzhidrilo (760 mg, 0,792 mmol) en DMF (4 ml) a 0°C se le añadió SO₃•DMF (850 mg, 5,55 mmol). Tras agitar durante 2 h a ta, se diluyó la disolución con EtOAc, se lavó con LiCl (el 5% ac), salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (supuestamente cuantitativo) como un aceite naranja que se usó directamente sin purificación adicional. CL-EM: R_t = 1,01 min, m/z = 1039,6 (M+1) Método 2m_ácido.
- 40 Etapa 14, compuesto 1: ácido 1-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((*S*)-1,3-diaminopropil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.
- 45 Etapa 14, compuesto 1: ácido 1-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((*S*)-1,3-diaminopropil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.
- 50 Etapa 14, compuesto 1: ácido 1-(((*Z*)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2*R*,3*S*)-2-(((4-((*S*)-1,3-diaminopropil)-2*H*-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidín-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



Etapa 14, compuesto 2: ácido 1-(((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((2R,3S)-2-((4-((R)-1,3-diaminopropil)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-oxo-1-sulfoazetidina-3-il)amino)-2-oxoetilideno)amino)oxi)ciclopropanocarboxílico.



- 5 A ácido (3S,4R)-3-((Z)-2-((1-((benzhidriloxi)carbonil)ciclopropoxi)imino)-2-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)tiazol-4-il)acetamido)-2-oxo-4-((4-((S)-2,2,12,12-tetrametil-4,10-dioxo-3,11-dioxa-5,9-diazatridecan-6-il)-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)azetidina-1-sulfónico (5,55 mmol) en ácido fórmico (4 ml) a 0°C se le añadió anisol (173 μ l, 1,58 mmol). Se calentó la disolución a 40°C durante 2 h, tras lo cual se enfrió hasta ta y se concentró a vacío. Al residuo resultante se le añadió DCM (15 ml), después agua helada (12 ml) y esto se agitó vigorosamente durante 1 h. Se separaron las
- 10 fases y se purificó directamente la fase acuosa mediante HPLC de fase inversa (XSELECT CSH, 30 x 100 mm, 5 μ m, columna C18; ACN-agua con modificador de ácido fórmico al 0,1%, 60 ml/min), dando el compuesto 1 (170 mg, 37%) y el compuesto 2 (21 mg, 5%) como sólidos blancos. Se cree que el compuesto 2 surge de la ligera epimerización del estereocentro durante la etapa 7. 1-CL-EM: R_t = 0,31 min, m/z = 573,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm 7,86 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 5,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H) 5,03-4,82 (m, 4H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente) 3,12-2,85 (m, 2H) 2,54-2,34 (m, 2H) 1,28-1,08 (m, 4H). 2-CL-EM: R_t = 0,30 min, m/z = 573,3 (M+1) Método 2m_ácido_polar. ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ ppm 7,86 (s, 1H) 7,07 (s, 1H) 5,58 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 5,07-4,85 (m, 4H supuesto; parcialmente oscurecido por el pico residual de disolvente) 3,12-2,84 (m, 2H) 2,53-2,34 (m, 2H) 1,30-1,03 (m, 4H).
- 15

Exámenes y cultivos bacterianos

- 20 Se cultivaron aislados bacterianos a partir de reservas congeladas a -70°C mediante dos pases consecutivos durante la noche a 35°C en aire ambiental sobre agar sangre al 5% (Remel, Lenexa, Kans.). El control de calidad y *P. aeruginosa* ATCC 27853) es de la Colección americana de cultivo tipo (ATCC; Rockville, Md.) y PAO1 se recibió del Dr. K. Poole.

- 25 Construcción de cepas isogénicas de *Escherichia coli*, cepas NB27273-CDY0026 (original), NB27273-CDY0033 (KPC2) y NB27273-CDY0030 (SHV12)

- La cepa NB27273 (BW25113 *pspB*::Km^r) se obtuvo de la colección de inserción de transposones Keio. La cepa tiene el gen *pspB* sustituido por un marcador de resistencia a kanamicina (BW25113 *pspB*::Km^r). Esta cepa se curó del transposón en *pspB* por medio FLP recombinasa usando metodología publicada. La cepa resultante, BW25113 *pspB*, se usó como huésped para vectores de múltiples copias que expresan β -lactamasas clave. Los plásmidos de
- 30 múltiples copias que dirigen la expresión constitutiva de β -lactamasas se establecieron tal como sigue: los genes sintéticos con codones optimizados que codifican para *E. coli* KPC2 y SHV12 β -lactamasas fueron elaborados por DNA2.0 (Palo Alto, CA). Cada uno de estos fragmentos sintéticos se diseñaron para contener sitios de restricción NotI y NcoI en sus extremos terminales, permitiendo ligación en un derivado pET28a(+) digerido con NotI/NcoI para la expresión de proteínas. Los insertos en estos vectores sirvieron como ADN de molde para amplificación por PCR
- 35 del gen que codifica para KPC2 y SHV12, usando los pares de cebador E225 (tcgcCTCGAGgcgactgctgacgaatttg) (SEQ ID NO: 1) y E202 (aatcGAATTCtactgaccattaacgccaagc) (SEQ ID NO: 2) y E227 (tcgcCTCGAGgcgagcccgaaccgctgga) (SEQ ID NO: 3) y E204 (aatcGAATTCtaacgctgccagtgtcaatc) (SEQ ID NO: 4), respectivamente. Las secuencias de nucleótidos con codones optimizados y la información de reconocimiento de cebadores relevante se muestra a continuación:

SHV12

ATGGGGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCCGCGAG
CCCCGAACCGCTGGAGCAGATCAAGCAGTCTGAGAGCCAGCTGAGCGGCCGTGTGGGTATGATCGAGA
TGGATCTGGCTTCCGGCCGTACGCTGACGGCATGGCGTGCCGACGAACGTTTCCCGATGATGTCCGACC
TTTAAAGTTGTTCTGTGTGGTGC GGCTTGGCACGTGTAGACGCGGGTGACGAACA ACTGGAGCGCAA
GATCCATTACCGCCAACAGGACTTGGTTCGACTACAGCCCGGTTAGCGAAAAGCACCTGGCGGATGGCA
TGACCGTGGGTGAATTGTGCGCCGCTGCGATTACCATGAGCGACAATAGCGCGGCTAATCTGCTGTTG
GCGACCGTTGGTGGCCAGCGGGCTTGACCGCATTTCTGCGTCAAATCGGCGATAATGTTACGCGTCT
GGATCGCTGGGAAACGGAGCTGAACGAGGCACTGCCGGGTGATGCCCGTGATACCACGACTCCTGCTA
GCATGGCAGCGACCCTGCGTAAACTGCTGACCAGCCAGCGTCTGAGCGCACGTAGCCAACGCCAGCTG
CTGCAATGGATGGTGGATGACCGCGTGGCGGGTCCGCTGATCCGCTCCGTCTGCCAGCAGGCTGGTT
CATTGCGGACAAA ACTGGTGCCTCTAAGCGTGGTGC GCGTGGTATCGTCGCGCTGCTGGGTCCGAACA
ACAAAGCCGAACGTATTGTGGTTATCTATCTGCGCGACACCCCGCAAGCATGGCCGAGCGCAACCAG
CAAATTGCGGGCATTGGTGC GGC ACTGATTGAGCACTGGCAGCGTTAACGCCGGCG (SEQ ID NO:5)

E227 TCGCCTCGAGGCGAGCCGCAACCGCTGGA (SEQ ID NO: 6)

E204 AATCGAATTCTTAACGCTGCCAGTGCTCAATC (SEQ ID NO: 7)

5 REV. COMP. E204 GATTGAGCACTGGCAGCGTTAAGAATTCGATT (SEQ ID NO: 8)

KPC2

ATGGGGCCATCATCATCATCACAGCAGCGGCCCTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCCGCGACTGCGCTGA
CGAATTTGGTGGCCGAGCCGTTTCGCGAAATTGGAGCAAGATTTTGGTGGTTCGATCGGTGTCTACGCGAT
GGACACCGGTAGCGGTGCCACCGTGAGCTACCGTGCCGAAGAGCGTTTTTCCGCTGTGTAGCTCTTTCAAG
GGTTTTCTGGCCGAGCCGTGCTGGCACGCAGCCAACAGCAAGCGGGCCTGCTGGACACCCCGATCCGTT
ACGGCAAAAATGCGCTGGTTCCGTGGAGCCCGATTAGCGAAAAGTACCTGACCACCGCATGACGGTGGC
GGAGTTGAGCGCTGCGGCGGTT CAGTATTCGATAACGCTGCGGCAAATCTGCTGCTGAAAGAACTGGGC
GGTCCAGCGGGTCTGACGGCTTTCATGCGTTCATTTGGCGACACCACCTTTCGCTTGGACCGCTGGGAGC
TGGAGCTGAACAGCGGATTCGGGGCAGGCACGTGATACGAGCAGCCCGCGTGCAGTGACCGAGAGCCT
GCAGAAGCTGACCC TGGCAGCGCACTGGCCGCACCGCAGCGCCAACAGTTCGTCGATTGGCTGAAGGGT
AACACCACCGGTAACCATCGTATTCGCGCAGCGGTCCCGCTGATTGGGCAGTTGGTGACAAGACTGGTA
CGTGCGGCGTTTATGGTACGGCGAATGACTACGCGGTTGTTTGGCCTACGGGTCGTGCGCCGATCGTCTCT
GGCGGTGTATACCCGTGCTCCGAACAAAGACGATAAACACTCCGAAGCGGTCATCGCCGAGCAGCGCGT
CTGGCCCTGGAAGGCTTGGGCGTTAATGGTCAGTAACGCCGGCG (SEQ ID NO:9)

E225 TCGCCTCGAGGCGACTGCGCTGACGAATTTGG (SEQ ID NO: 10)

E202 AATCGAATTCTTACTGACCATTAACGCCCAAGC (SEQ ID NO: 11)

10 REV. COMP. E202 GCTTGGGCGTTAATGGTCAGTAAGAATTCGATT (SEQ ID NO: 12)

SUBRAYADO = ADN QUE CODIFICA PARA BL

15 Los productos de PCR se digirieron entonces con XhoI y EcoRI y se ligaron en el plásmido digerido de manera similar pAH63-pstS(BlaP). El plásmido pAH63-pstS(BlaP) es un derivado del plásmido pAH63 (J Bacteriol:183(21): 6384-6393) elaborado al clonar el promotor TEM- 1 (*bla*) y péptido de señal que codifica para una región del plásmido pBAD (J Bacteriol. Julio de 1995 177(14):4121-30) en el plásmido pAH63. Este fragmento se amplificó por

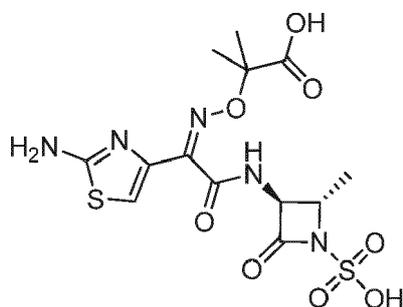
5 PCR a partir de pBAD usando el par de cebadores E192 (ttcaCTGCAGtgaacgttgccaagcaacggC) (SEQ ID NO: 13) y E194 (TCGAggatcctcgagagcaaaaacaggaaggcaaaatgccg) (SEQ ID NO: 14), digerido con PstI y BamHI e insertado en el plásmido digerido de manera similar pAH63. Por tanto, la expresión de β -lactamasas a partir de constructos basados en pAH63-pstS(BlaP) es constitutiva y la secuencia de señal se proporciona para dirigir estas proteínas al periplasma. Sin embargo, se usan vectores basados en el plásmido pAH63 para la inserción en el genoma en una única copia para proporcionar mayores niveles de expresión para permitir una detección más sensible de la susceptibilidad de los compuestos a las β -lactamasas, los insertos de expresión contenidos en estos vectores se movieron al vector de copias múltiples replicativo pBAD-Kan (J Bacteriol. Julio de 1995 177(14):4121-30). Para lograr esto, los insertos que abarcan los genes de β -lactamasa, con el promotor TEM y secuencias de señal asociados, se amplificaron por PCR a partir de sus vectores correspondientes usando el cebador E269 (ccgTCTAGAcggatggccttttgcggttc) (SEQ ID NO: 15) y E202 (aatcGAATTCtactgaccattaacgccaagc) (SEQ ID NO: 16) para el constructo KPC2 y E204 (aatcGAATTCtaacgctgccagtgctcaatc) (SEQ ID NO: 17) para el constructo SHV12. Estos fragmentos se digirieron entonces con XbaI y EcoRI, y cada uno se insertó en pBAD18-kan que se había digerido con las mismas enzimas para generar un par de vectores de múltiples copias que expresan KPC2 y SHV12 respectivamente. Estos vectores se transformaron en BW25113 *pspB* para generar cepas NB27273-CDY0033 (que expresan KPC2) y NB27273- CDY0030 (que expresan SHV12). El vector pBAD18-kan también contiene la región de promotor TEM y secuencia de señal, (pero carece de genes de β -lactamasa intactos) y se transformó en BW25113 *pspB* usando protocolos convencionales para generar la cepa de control NB27273-CDY0026. La expresión de las β -lactamasas se confirmó verificando la susceptibilidad disminuida a los antibióticos de prueba de ejemplo que son sustratos conocidos de KPC2 o SHV12.

Pruebas de susceptibilidad

Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) mediante el método de microdilución del caldo según las directrices del Clinical and Laboratories Institute (CLSI). En resumen, se suspendieron cultivos bacterianos nuevos durante la noche en solución salina estéril, y se ajustaron a un patrón de turbidez de McFarland 0,5. Entonces se diluyeron suspensiones bacterianas en caldo Mueller-Hinton con cationes ajustados (MHB II; BBL) para proporcionar un inóculo final de aproximadamente 5×10^5 unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. Se preparó una placa maestra de antibióticos a una concentración equivalente a cien veces la concentración final deseada más alta en dimetilsulfóxido al 100% (DMSO). Entonces se diluyó la placa de antibióticos maestra mediante dilución en serie de dos veces con una pipeta de múltiples canales. Las series de dilución resultantes de los compuestos se diluyeron 1:10 con agua estéril conduciendo a una concentración final de DMSO del 10%. Se transfirió un volumen de 10 μ l de las series de dilución del fármaco a placas de ensayo de 96 pocillos. Se inocularon las placas de ensayo con 90 μ l de suspensiones bacterianas y se incubaron a 35-37°C durante 20 h. Las placas de ensayo se leyeron usando un lector de placas de microtitulación (Molecular Devices) a 600 nm así como mediante observación visual con un espejo de lectura. La concentración más baja del compuesto que evitó crecimiento visible se registró como la CIM. El rendimiento del ensayo se monitorizó sometiendo a prueba aztreonam frente a cepas de control de calidad de laboratorio según directrices del CLSI.

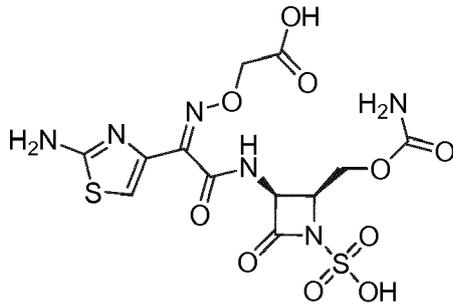
Compuestos de referencia: para comparación, se usan los siguientes compuestos de monobactam conocidos en el presente documento:

Compuesto de referencia 1: Aztreonam

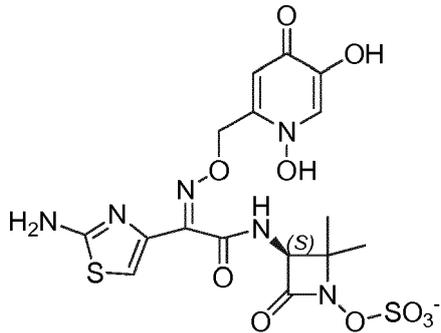


40

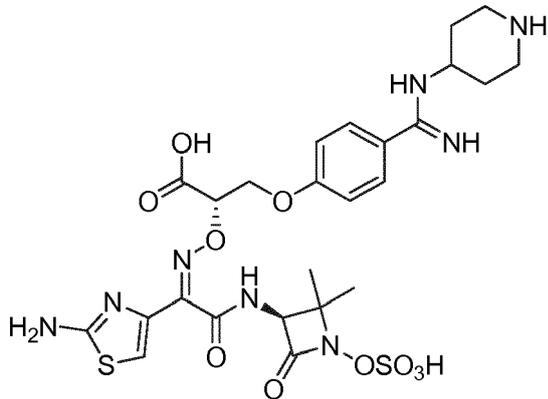
Compuesto de referencia 2: Carumonam



Compuesto de referencia 3: BAL30072



Compuesto de referencia 4: Aicuris, documento WO2013110643



5

Tabla A: Concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) frente a cepas isogénicas de *E. coli*, que portan diversos determinantes de resistencia.

Número de ejemplo	Cepa 1 CIM (µg/ml)	Cepa 2 CIM (µg/ml)	Cepa 3 CIM (µg/ml)
Compuesto de referencia 1	0,125	>32	>32
Compuesto de referencia 2	0,125	1	>32
Compuesto de referencia 3	0,25	0,5	>32
Compuesto de referencia 4	≤0,06	0,25	32
Ejemplo 1	1	2	2
Ejemplo de referencia 31	0,125	0,25	0,5
Ejemplo 22	≤0,06	0,125	0,5
Ejemplo de referencia 4	0,5	8	2
Ejemplo de referencia 28	≤0,06	≤0,06	0,5

Cepa 1: *E. coli* NB27273-CDY0026 (original)

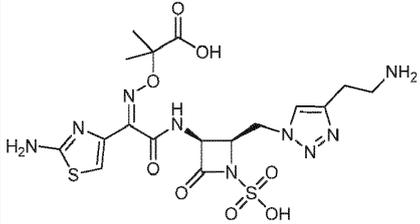
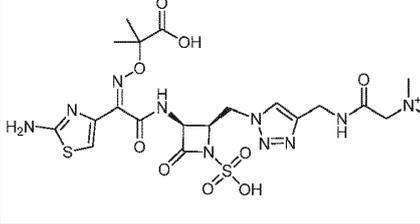
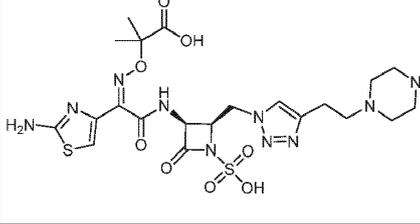
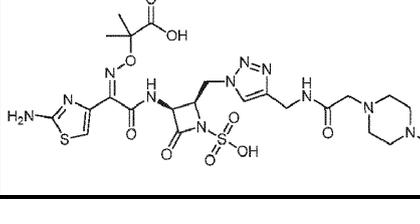
10 Cepa 2: *E. coli* NB27273-CDY0033 (KPC2)

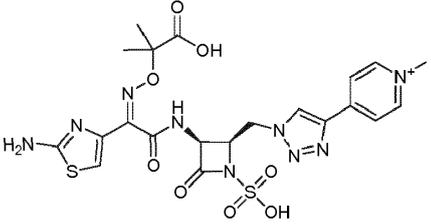
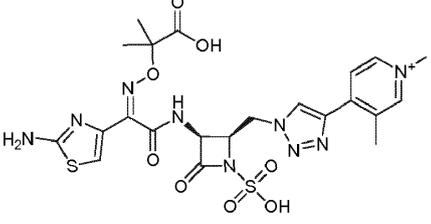
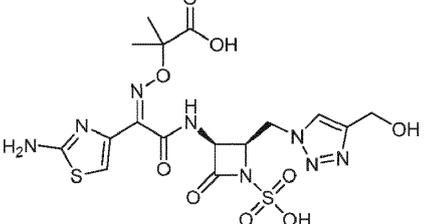
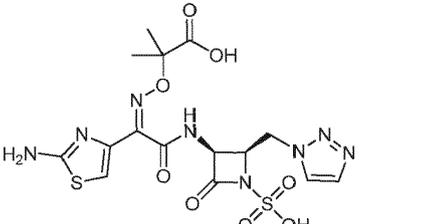
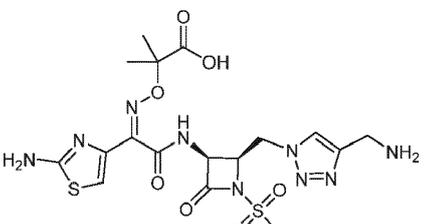
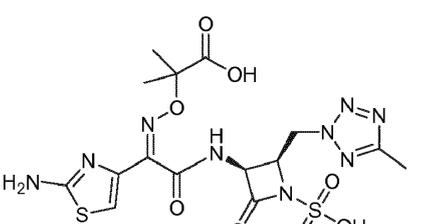
Cepa 3: *E. coli* NB27273-CDY0030 (SHV12)

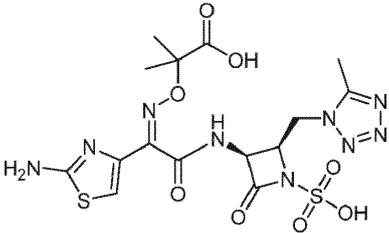
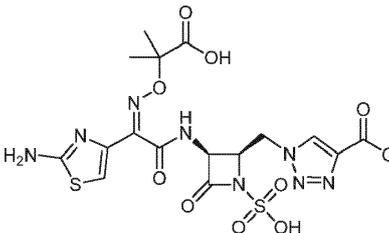
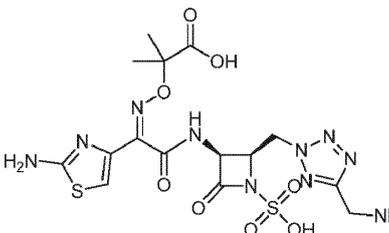
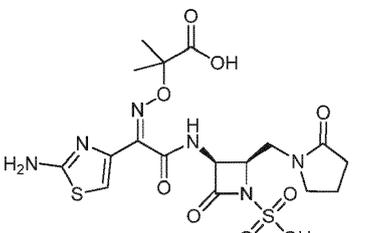
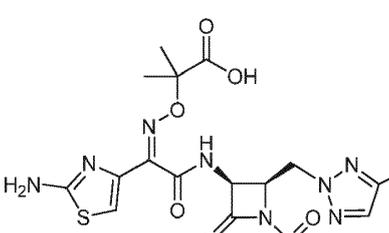
Los datos en la tabla A muestran que los compuestos de la invención tiene una buena potencia antibacteriana contra *E. coli*, incluyendo cepas que muestran una fuerte resistencia a varios antibióticos conocidos de monobactam y sulfactam.

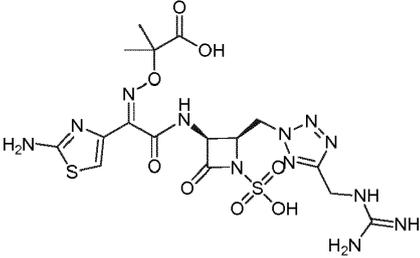
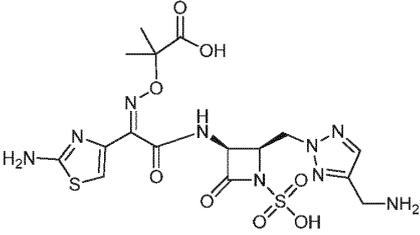
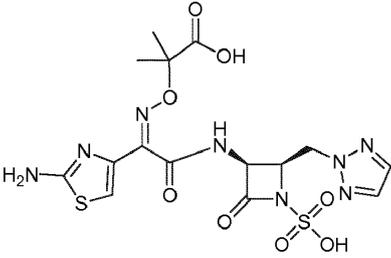
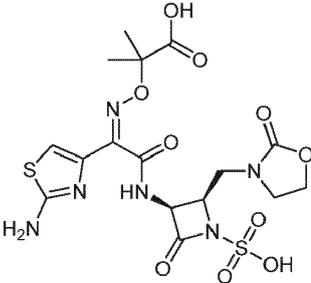
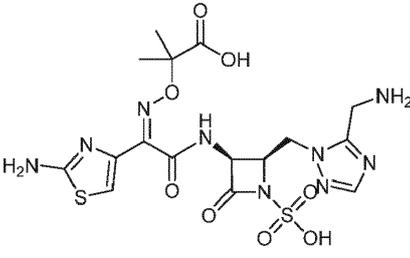
- 5 Se proporcionan los datos de actividad para compuestos seleccionados de la invención en la siguiente tabla. Se sometieron a prueba los compuestos en la cepa de *E. coli* 25922 y una *E. coli* que contenía KPC-2 (una carbapenemasa conocida de *Klebsiella pneumoniae*), para determinar las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), en mg/l. Obsérvese que los compuestos identificados como sales de formiato se sometieron a liofilización durante el aislamiento, que en algunos casos eliminó algo de ácido fórmico, por lo que el contenido en formiato de esas sales puede ser menor que el estequiométrico.
- 10

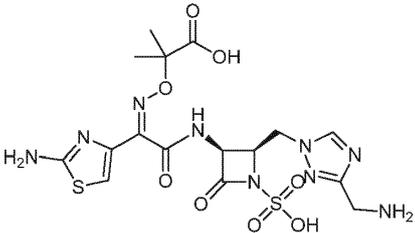
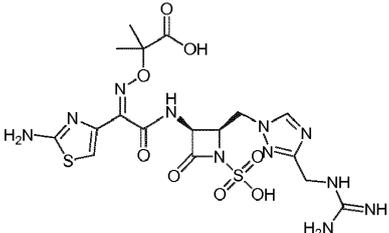
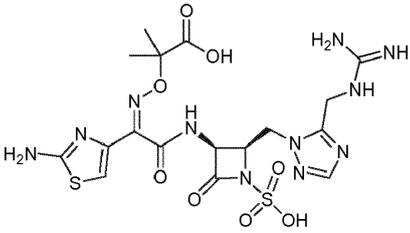
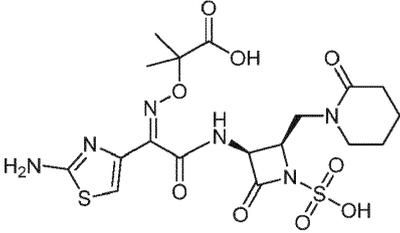
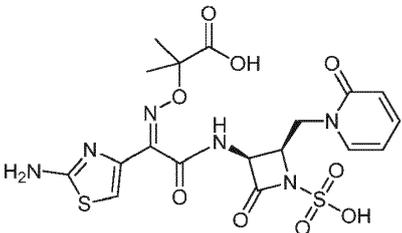
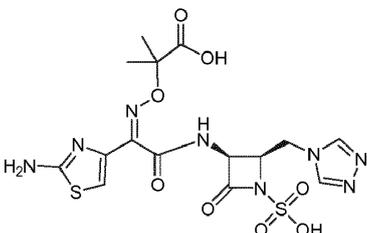
Tabla B. Actividad de compuestos en los ejemplos.

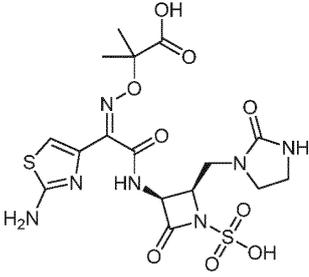
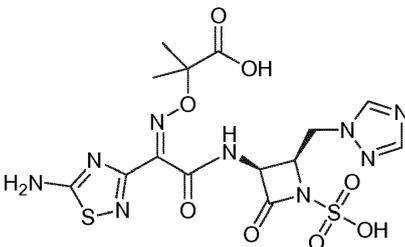
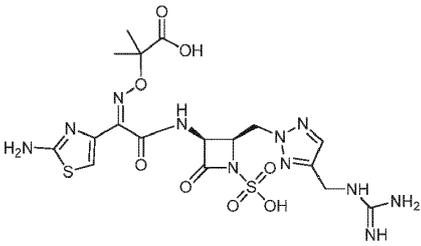
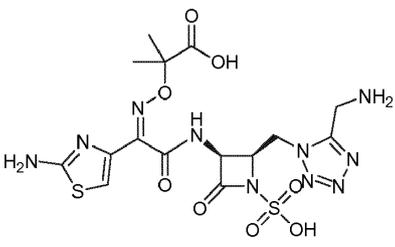
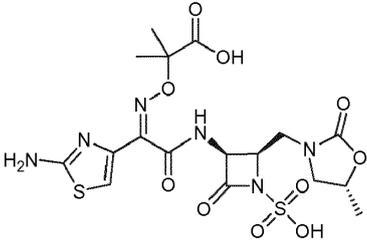
N.º de ejemplo/n.º de ejemplo de ref.		sal	Ec 25922	Ec KPC2 Iso
41		ninguna	1	2
43		ninguna	2	2
42		ninguna	1,4	2
46		ninguna		

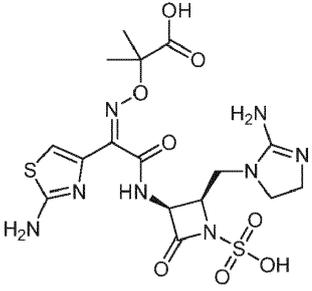
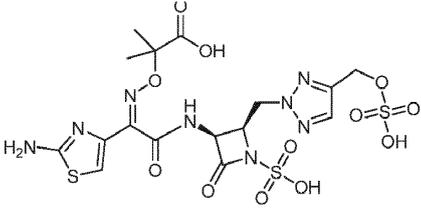
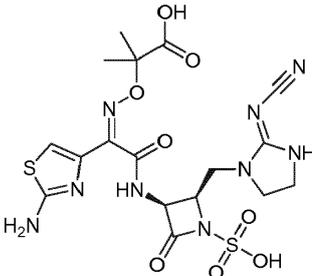
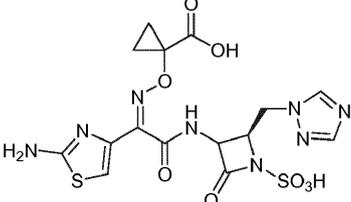
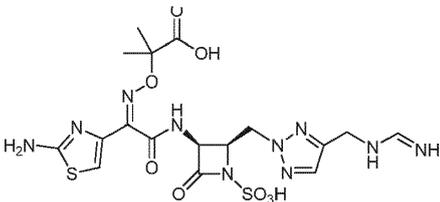
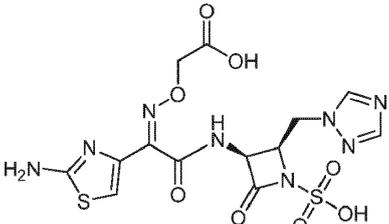
48		ninguna		
49		ninguna	2	16
47		ninguna	2	5
50		ninguna	2	2,8
44		ninguna	0,67	1,5
7		formiato	4	8

8		formiato	2	2
51		ninguna	>64	16
4		formiato	1	8
1		ninguna	16	2
55		ninguna	16	4

5		formiato	1	4
52		formiato	0,5	1
54		formiato	2	1
2		ninguna	1	0,5
12		formiato	4	4

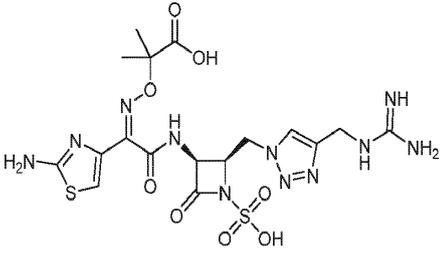
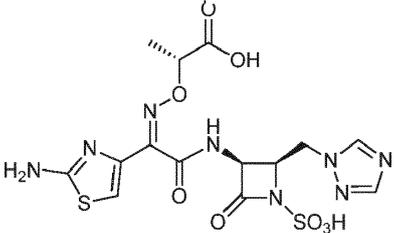
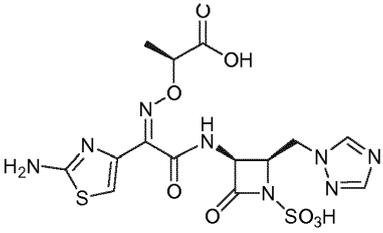
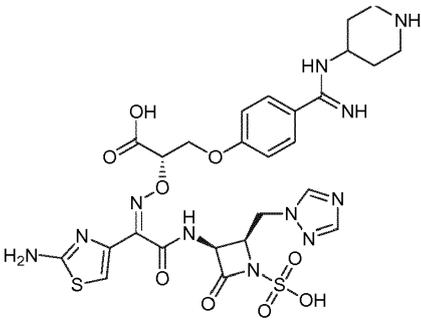
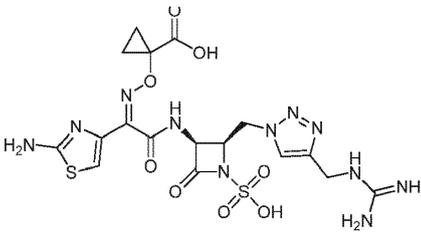
10		formiato	4	11
11		formiato	4	4
13		formiato	16	32
14		formiato	16	8
15		formiato	16	8
56		formiato	4	16

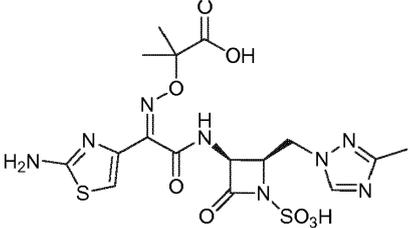
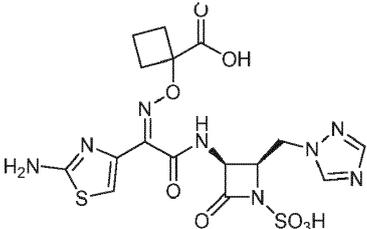
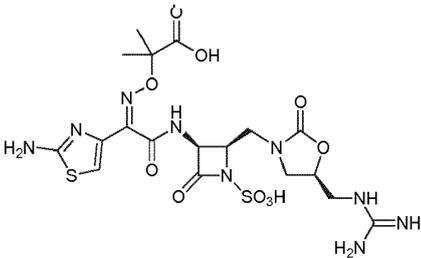
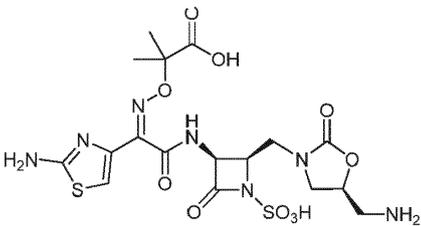
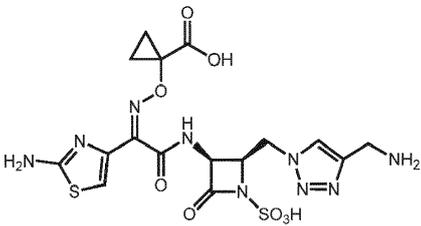
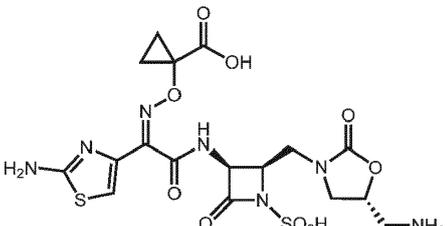
3		ninguna	2	1
16		formiato	4	2
53		formiato	1	1
6		formiato	4	1
23		formiato	2	1

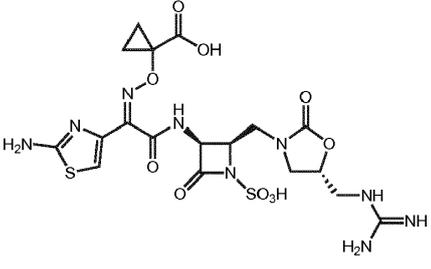
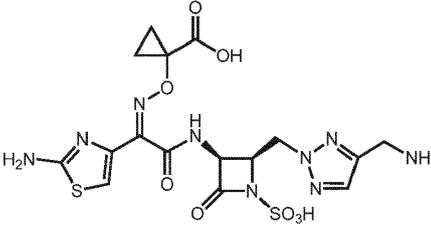
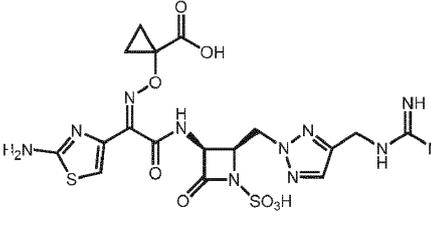
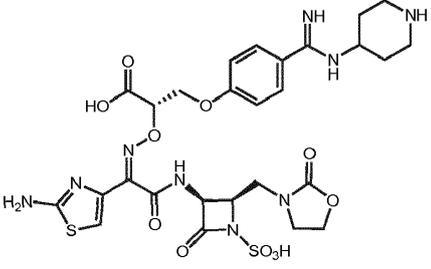
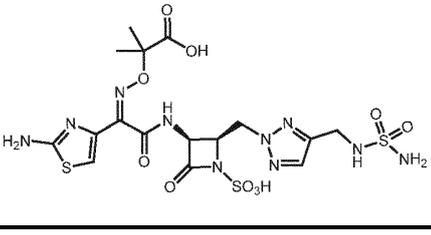
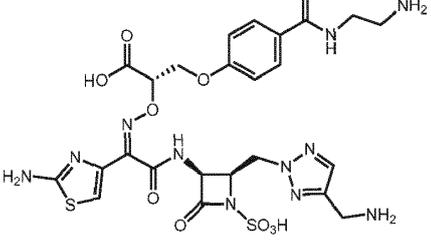
39		ninguna	64	>64
38		formiato	8	4
40		ninguna	2	2
18		formiato	0,5	0,25
62		formiato	0,5	2
17		formiato	0,5	0,25

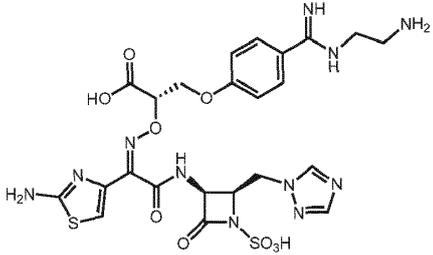
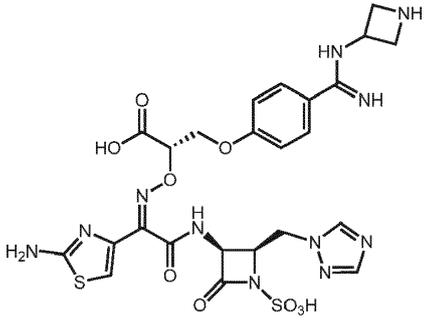
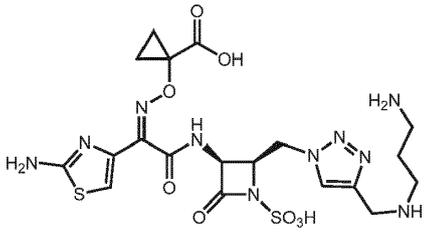
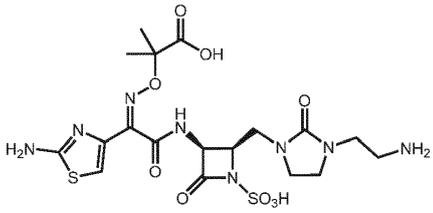
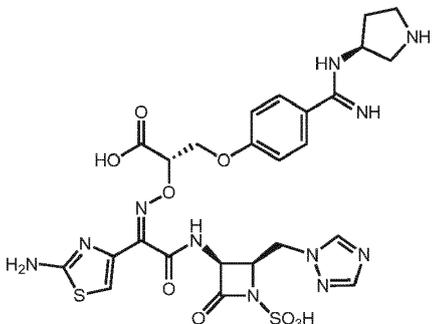
9		formiato	1	1
57		formiato	0,5	1
21		ninguna	0,25	0,5
22		ninguna	0,25	0,125
37		formiato	2	2
36		formiato	2	1

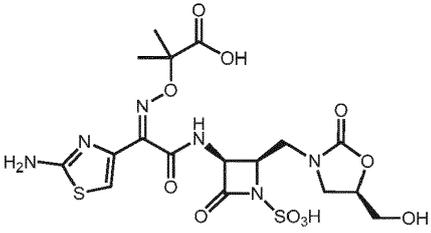
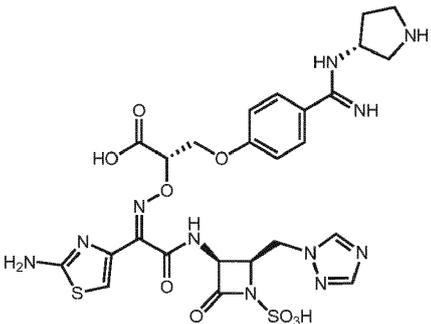
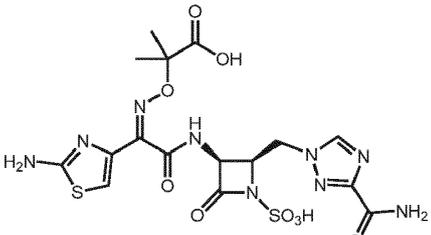
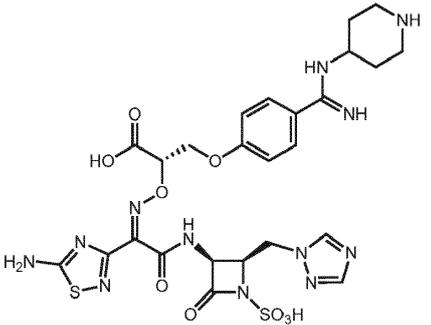
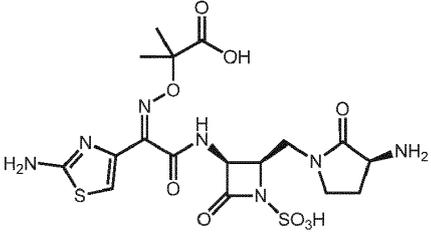
35		formiato	2	1
24		formiato	0,25	1
63		ninguna	32	32
61		ninguna	8	2
34		formiato	>64	>64
33		formiato	2	2

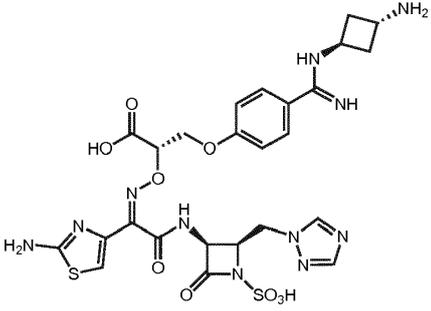
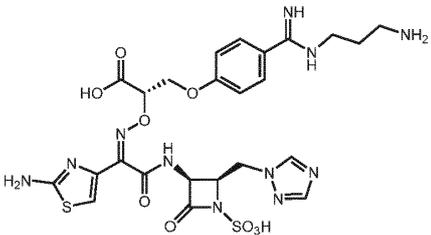
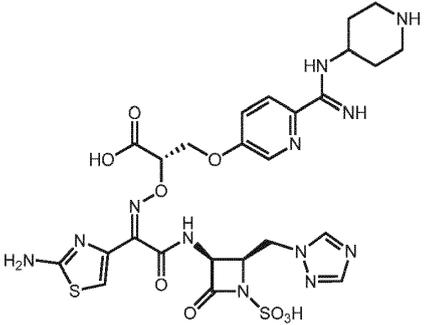
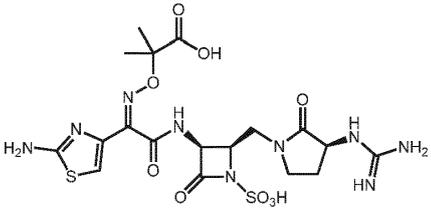
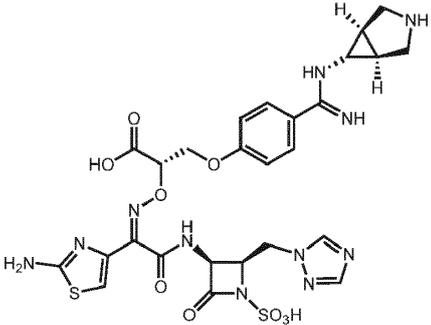
45		formiato	0,5	0,5
30		ninguna	1	1
29		ninguna	0,25	1
31		formiato	0,25	0,25
28		formiato	0,25	0,125

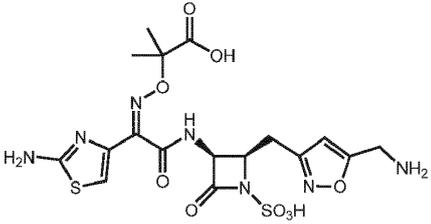
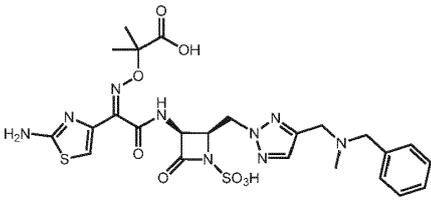
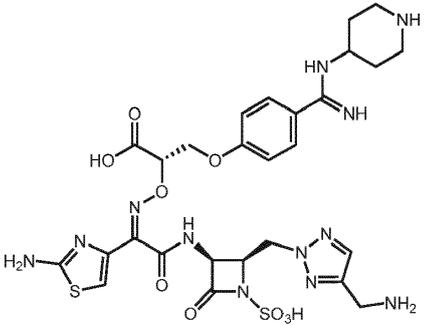
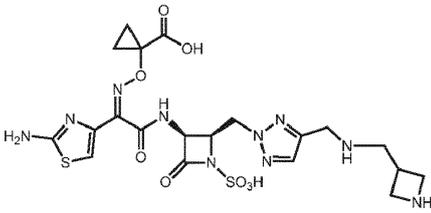
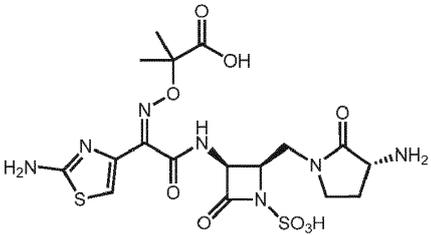
60		ninguna	8	8
32		ninguna	2	1
59		ninguna	16	16
58		ninguna	2	1
27		Ninguna	≤ 0,06	0,125
25		ninguna	0,125	≤ 0,06

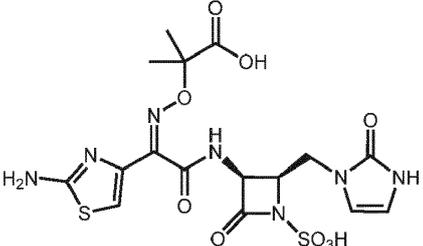
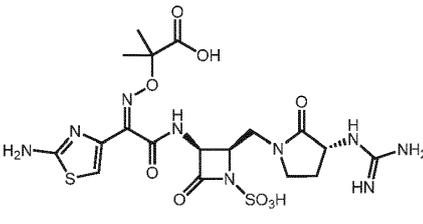
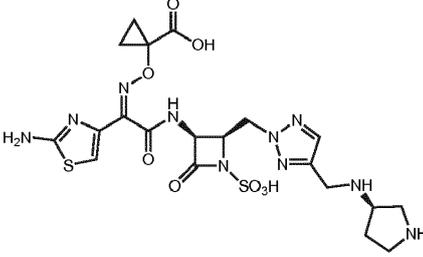
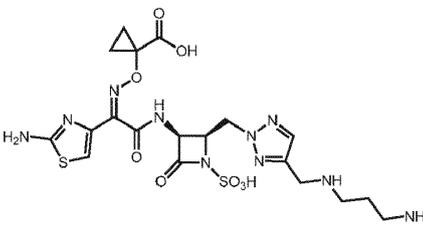
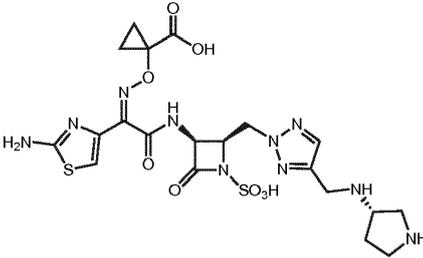
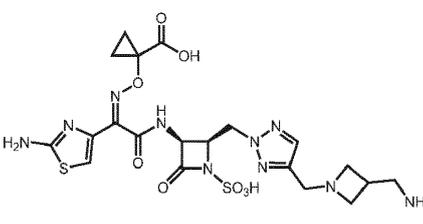
26		Ninguna	0,125	\leq 0,06
19		Ninguna	0,25	0,25
20		Ninguna	\leq 0,06	0,125
64		ninguna	0,5	0,25
65		ninguna	64	64
66		ninguna	1	2

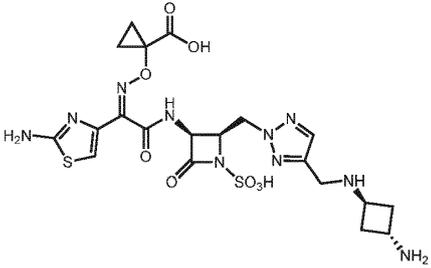
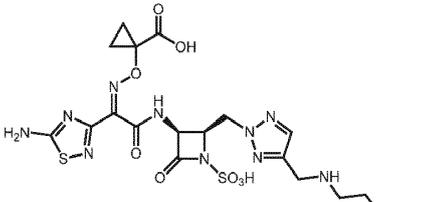
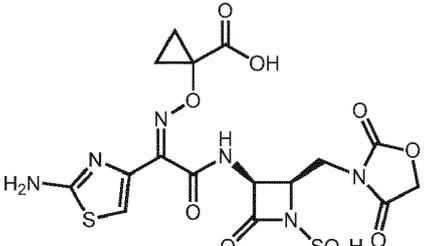
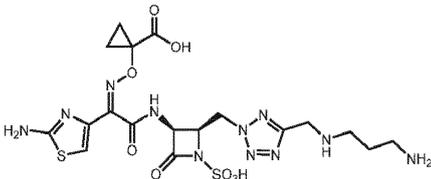
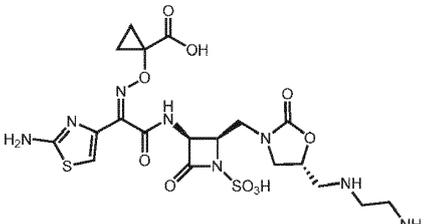
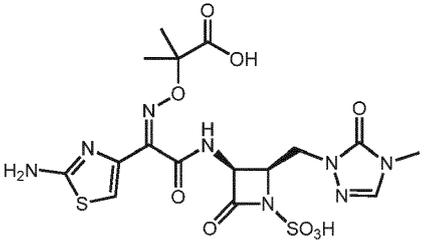
67		ninguna	0,25	0,125
68		ninguna	0,25	0,25
69		formiato	0,25	0,125
70		formiato	8	8
71		ninguna	0,25	0,25

72		ninguna	4	4
73		ninguna	0,25	0,25
74		ninguna	8	32
75		formiato	0,5	0,5
76		ninguna	1	0,5

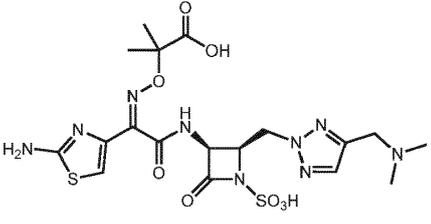
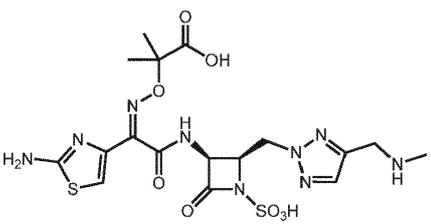
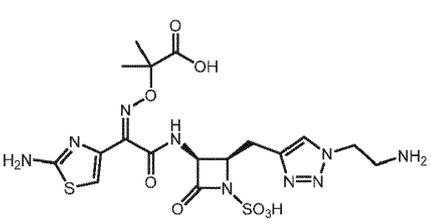
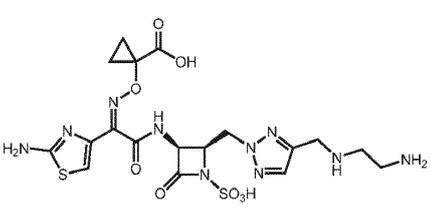
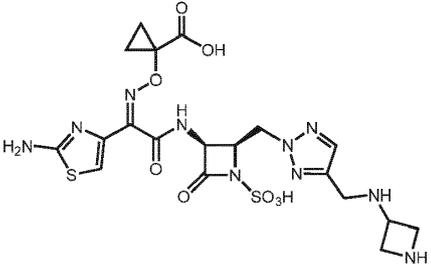
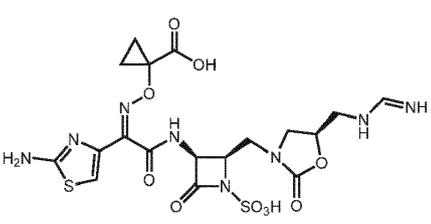
77		ninguna	0,25	0,125
78		ninguna	≤ 0,06	0,125
79		formiato	0,25	0,25
80		ninguna	4	4
81		ninguna	0,125	0,125

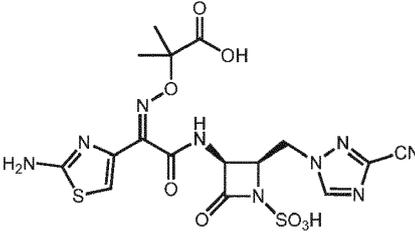
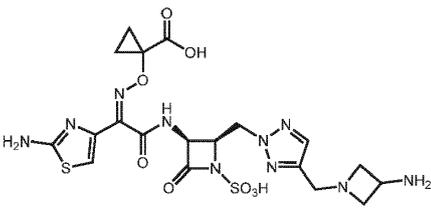
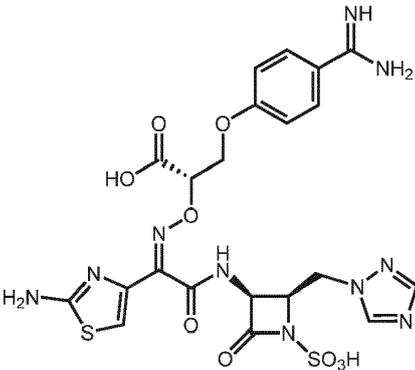
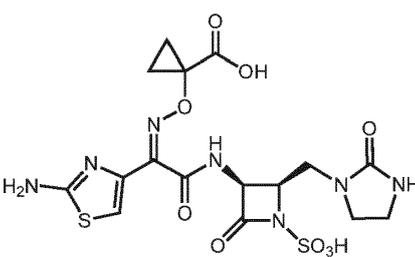
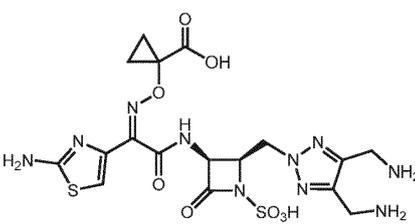
82		ninguna	0,5	0,5
83		ninguna	32	32
84		ninguna	0,5	0,5
85		ninguna	0,5	0,5
86		ninguna	1	1

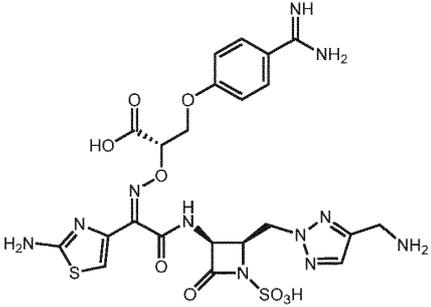
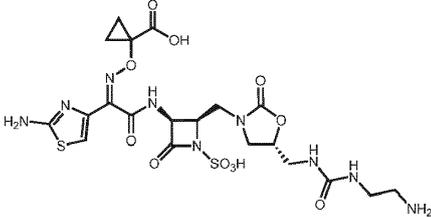
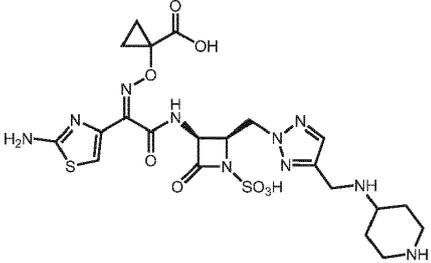
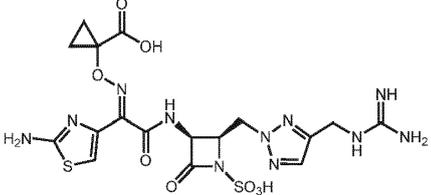
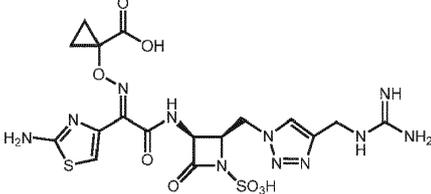
87		ninguna	1	0,5
88		ninguna	2	4
89		ninguna	0,5	1
90		ninguna	0,25	0,25
91		ninguna	0,125	0,25
92		ninguna	0,25	0,5

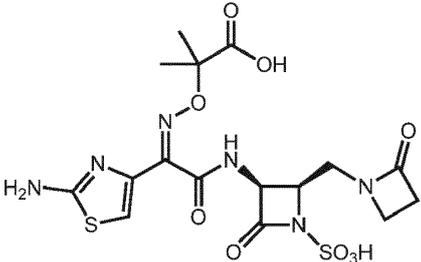
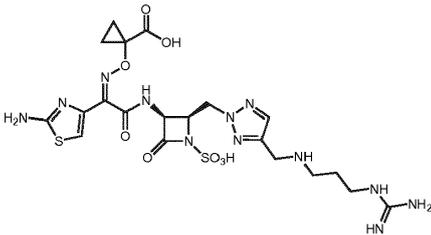
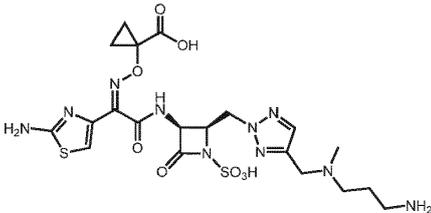
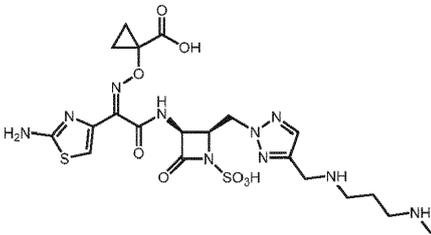
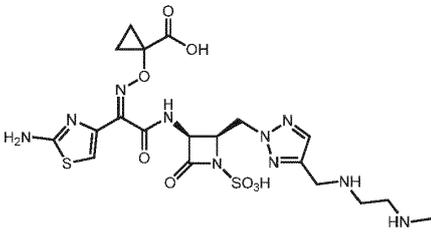
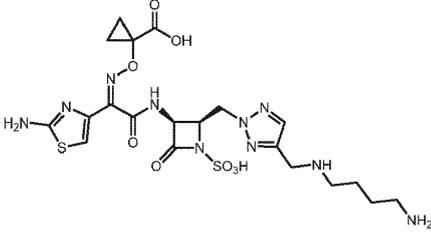
93		ninguna	0,25	0,5
94		ninguna	0,5	1
95		ninguna	0,25	0,125
96		formiato	0,25	1
97		ninguna	0,125	0,125
98		ninguna	2	0,5

ES 2 719 136 T3

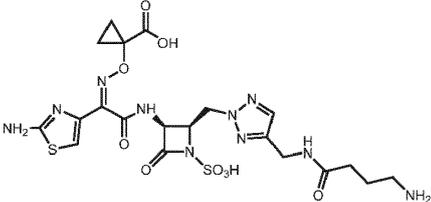
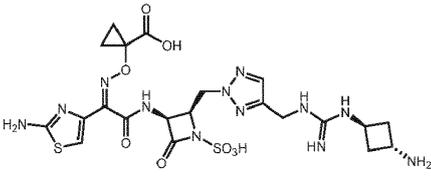
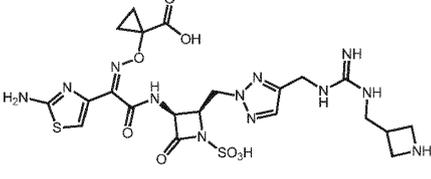
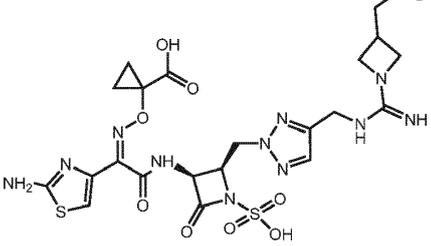
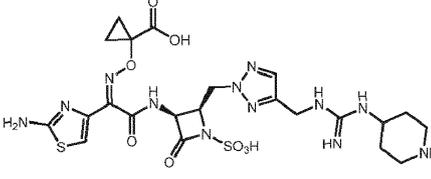
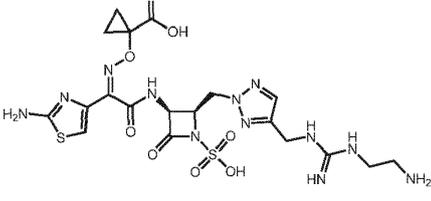
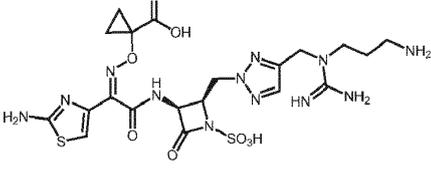
99		ninguna	2	4
100		ninguna	1	4
101		ninguna	1	1
102		ninguna	0,25	0,25
103		ninguna	0,25	
104		ninguna	>64	>64

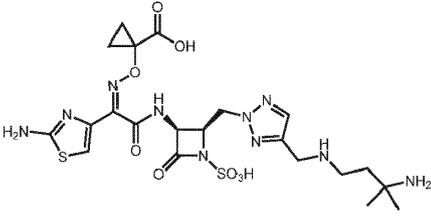
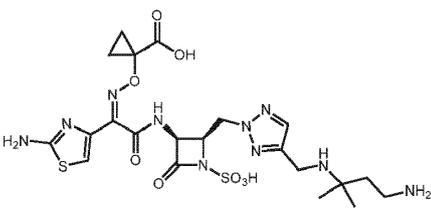
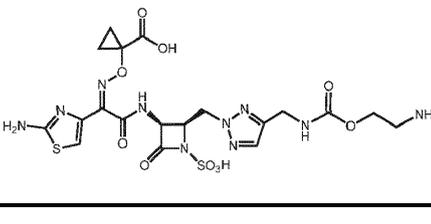
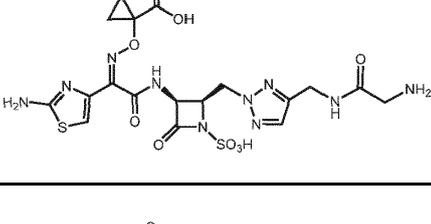
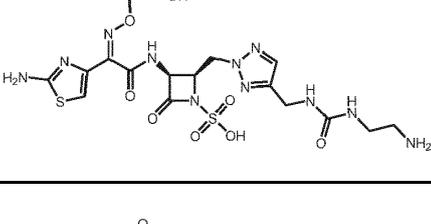
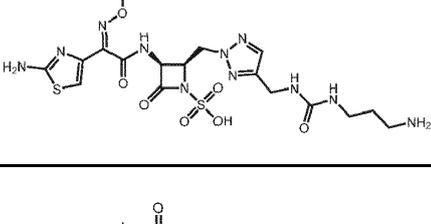
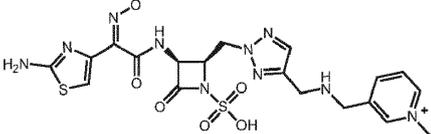
105		ninguna	16	32
106		ninguna	≤ 0,06	≤ 0,06
107		formiato	0,25	0,25
108		formiato	0,125	≤ 0,06
109		ninguna	0,125	0,25

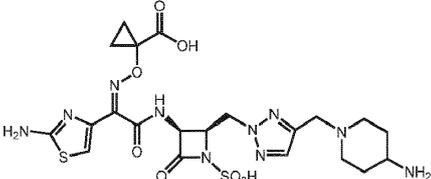
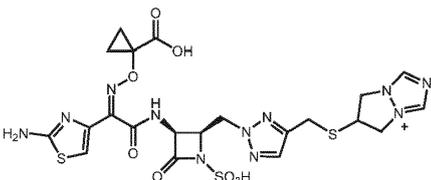
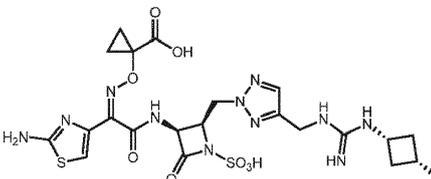
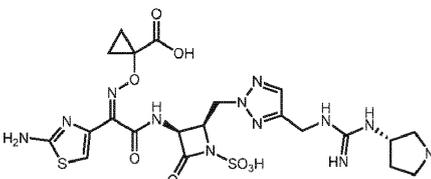
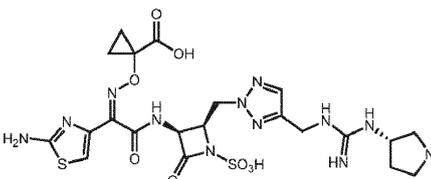
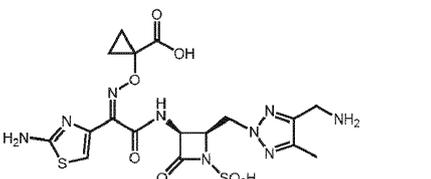
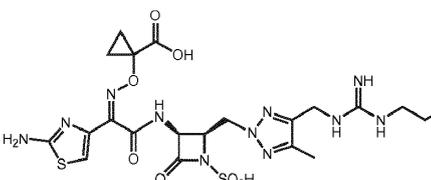
110		ninguna	8	8
111		formiato	≤ 0,06	≤ 0,06
112		formiato	0,5	0,5
20		ninguna	2	4
28		ninguna	4	8

113		ninguna	4	4
114		ninguna	0,25	≤ 0,06
115		ninguna	0,125	0,25
116		ninguna	0,25	0,125
117		ninguna	0,5	1
118		ninguna	0,5	0,25

119		ninguna	0,25	0,25
120		ninguna	0,25	0,5
121		ninguna	0,25	0,25
122		formiato	0,125	0,125
122		formiato	≤ 0,06	≤ 0,06
123		ninguna	1	0,5

124		ninguna	1	1
125		ninguna	0,25	0,5
126		ninguna	0,5	0,5
127		ninguna	0,25	0,25
128		Ninguna	0,5	1
129		Ninguna	0,5	1
130		ninguna	1	2

131		ninguna	1	2
132		ninguna	1	1
133		ninguna	1	0,5
134		ninguna	0,5	0,25
135		ninguna	0,5	0,5
136		ninguna	0,5	0,5
137		ninguna	1	0,5

138		ninguna	0,5	1
139		ninguna	1	4
140		ninguna	0,25	0,25
141		ninguna	0,5	0,5
142		ninguna	0,5	0,25
143		ninguna	0,5	0,25
144		ninguna	1	1

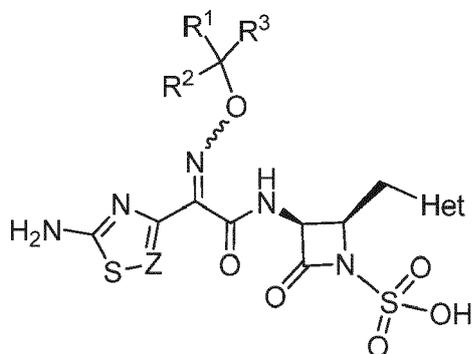
145		ninguna	0,5	0,5
146		ninguna	0,5	0,5
147		ninguna	0,5	0,5
148		ninguna	1	1
149		ninguna	0,5	0,5
150		ninguna	1	0,5
151		ninguna	0,5	0,5

152		ninguna	0,5	0,5
153		ninguna	1	0,5
154		ninguna	0,25	0,25
155		ninguna	0,25	0,25
156		ninguna	0,25	0,25

Mediante los mismos métodos descritos en el presente documento, pueden prepararse fácilmente compuestos adicionales a partir de materiales de partida conocidos con el uso de experiencia habitual.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



(I)

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que:

Z es CR⁴ o N;

R¹ es H o alquilo C₁-C₄;

R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, y -COOH

10 o R¹ y R² se toman junto con el carbono al que se unen formando un anillo seleccionado de un anillo cicloalquilo C₃-C₆ y un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene hasta dos heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo;

R³ se selecciona de H, -COOH, y -L¹-W-(CH₂)₀₋₂-X-R⁵;

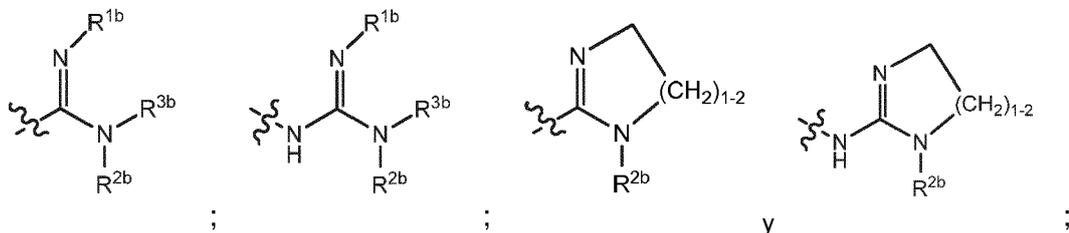
R⁴ es H o halo;

cada L¹ es independientemente un alquileo C₁₋₄ de cadena lineal o ramificada;

15 W es un enlace, O, NH o S;

X es fenilo, o un anillo heteroarilo de 5-6 miembros que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de N, O y S como miembros de anillo; en donde el fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros se sustituyen opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₄, hidroxilo, -CN, F, alcoxilo C₁₋₄, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₄) y -N(alquilo C₁₋₄)₂;

20 R⁵ se selecciona de



25 en donde R^{1b}, R^{2b}, y R^{3b} son independientemente hidrógeno, hidroxilo, CN, (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, O o S como miembro de anillo, en donde cada (C₁-C₄)alquilo, (C₁-C₄)alcoxilo, (C₃-C₆)cicloalquilo, o heterociclilo de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contiene N, O o S como miembro de anillo puede sustituirse con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de Y,

y en donde R^{2b} y R^{3b} junto con el átomo de nitrógeno al que se unen pueden formar opcionalmente un heterociclilo de 5 a 7 miembros que incluye 0 ó 1 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, dicho heterociclilo sustituido opcionalmente por Y;

30 Y se selecciona de F, CN, -NH₂, Q, -L²-C(O)NR¹⁰-L²-Q, -L²-NR¹⁰-C(O)-L²-Q, -L²-OR¹⁰, -L²-N(R¹⁰)₂, -L²-

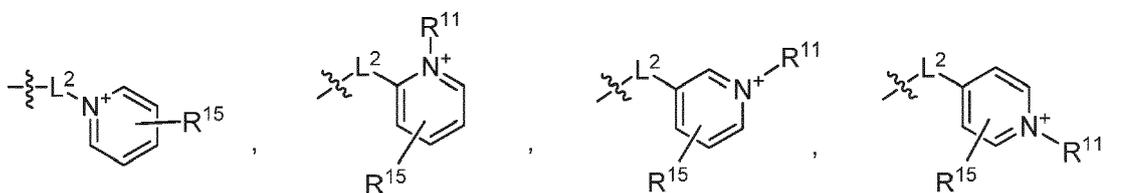
$N^+(R^{11})_3$, $-L^2-NR^{10}-C(O)R^{10}$, $-L^2-NR^{10}-L^2-N(R^{10})_2$, $-L^2-O-C(O)OR^{10}$, $-L^2-O-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(O)-OR^{11}$, $-L^2-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-CON(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-N(R^{10})_2$, $-L^2-NR^{10}-C(=NR^{10})-R^{10}$, $-L^2-C(O)N(R^{10})_2$, $-L^2-O-SO_3R^{10}$;

5 L^2 es independientemente en cada aparición un enlace o un alquileo C_{1-4} de cadena lineal o ramificada, sustituido opcionalmente con NH_2 , OH o F ;

Het es un anillo heterocíclico saturado de 4-6 miembros, en donde el anillo heterocíclico contiene 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N , O y S como miembros de anillo y se sustituye con oxo y se sustituye además opcionalmente con Y ;

10 R^{10} y R^{12} son independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de OH , NH_2 o Q ;

Q se selecciona de $-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-N^+(R^{14})_3$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-CR^{13}(=NR^{13})$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-NR^{13}-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=NR^{13})-L^2-Cy$, $-L^2-Cy-L^2-R^{13}$, $-L^2-Cy-L^2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-SO_2-N(R^{13})_2$, $-L^2-NR^{13}-SO_2-R^{13}$, $-L^2-NR^{13}-L^2-Ar$, $-L^2-S-L^2-Cy$, $-L^2-NR^{13}-C(=O)-O-R^{13}$,



15 cada Cy es independientemente un cicloalquilo de 3-6 miembros o heterociclilo de 3-6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de N , O y S como miembro de anillo y condensado opcionalmente con un anillo heteroarilo o arilo de 5-6 miembros, en donde cada Cy se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

20 Ar es fenilo, sustituido opcionalmente con uno o dos grupos seleccionados de halo, haloalquilo C_{1-3} , R^{14} , hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

R^{11} es independientemente en cada aparición alquilo C_{1-4} ;

y dos R^{10} , dos R^{11} , o dos R^{12} en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo u oxo;

25 R^{13} es independientemente en cada aparición H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OR^{14}$, $-NHR^{14}$, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

R^{14} es independientemente en cada aparición alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxilo C_{1-4} , $-NH_2$, $-NH$ (alquilo C_{1-4}) o $-N$ (alquilo C_{1-4})₂;

30 en donde dos R^{13} o dos R^{14} en el mismo N pueden ciclarse formando un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , hidroxilo, amino u oxo;

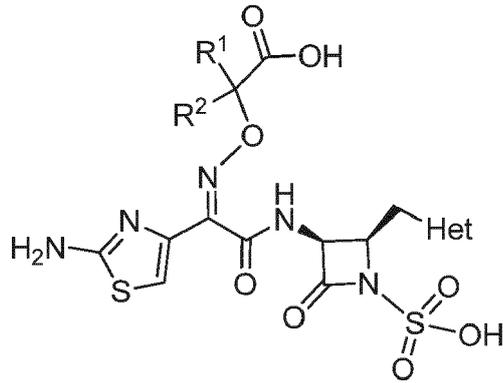
R^{15} es H , halo, alquilo C_{1-4} , CN , o $-O$ (alquilo C_{1-4}).

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 y R^2 junto con el carbono al que se unen ambos forman un anillo ciclopropano y R^3 es $-COOH$.

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Z es CH .

35 4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Het se selecciona de pirrolidin-2-ona, oxazolidin-2-ona, e imidazolidin-2-ona, y se sustituye opcionalmente con Y .

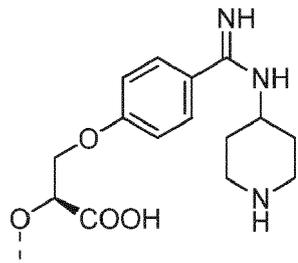
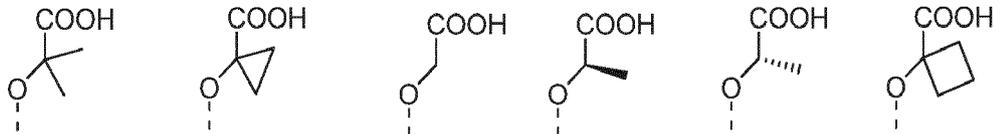
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene la estructura de fórmula (II):



(II),

o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

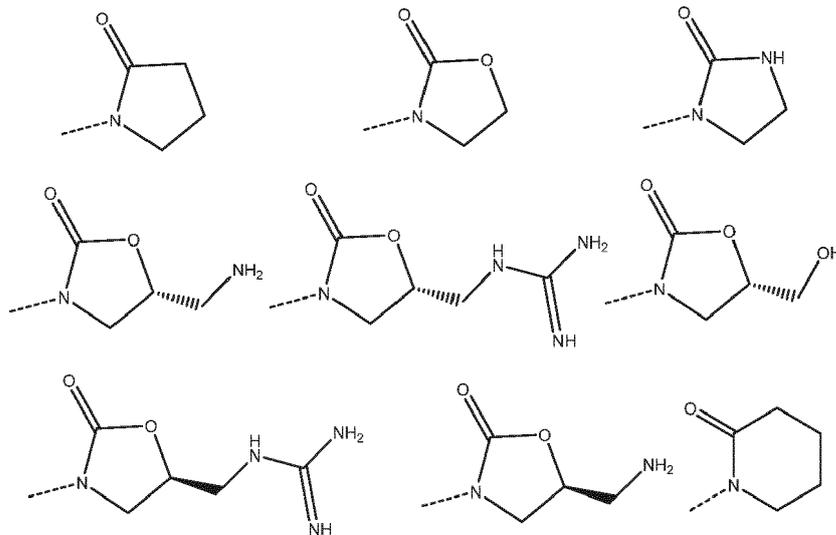
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que $---O-CR^1R^2R^3$ se selecciona de



5

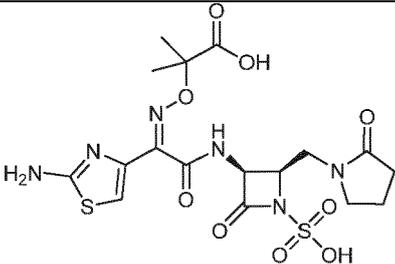
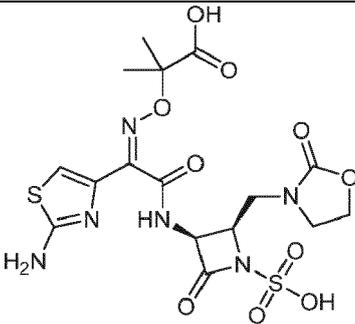
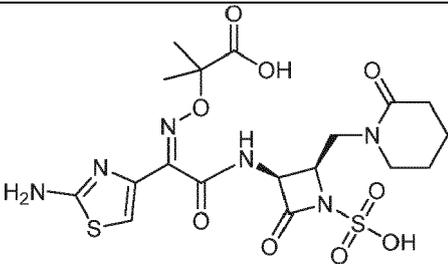
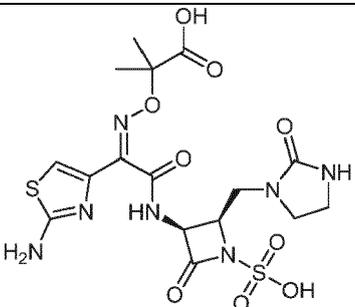
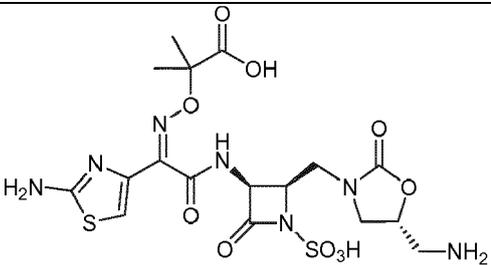
y

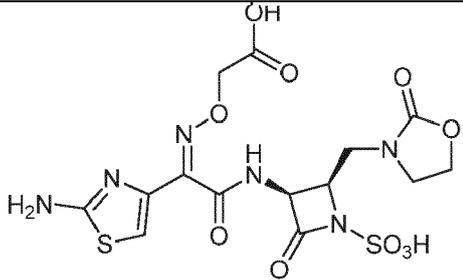
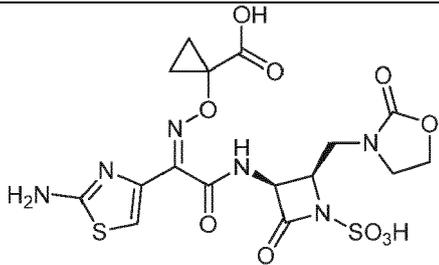
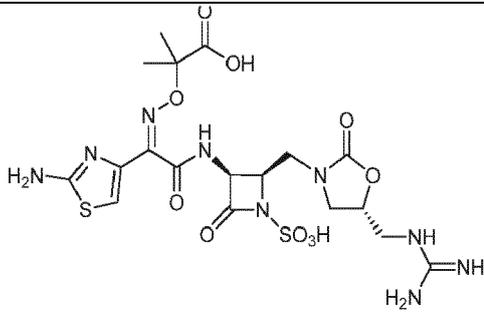
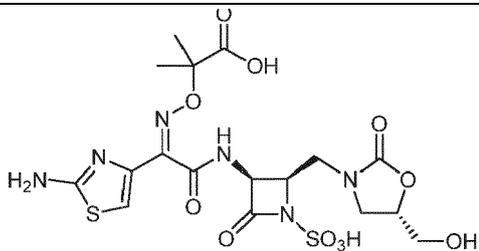
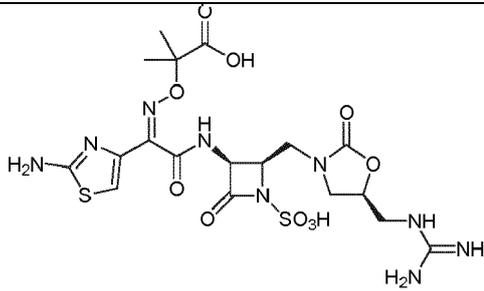
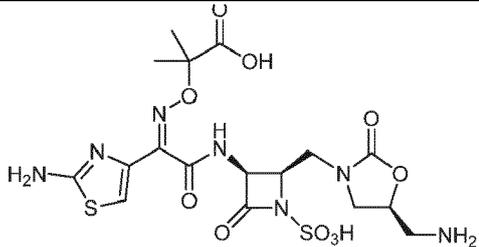
7. Compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 6, en el que Het se selecciona de

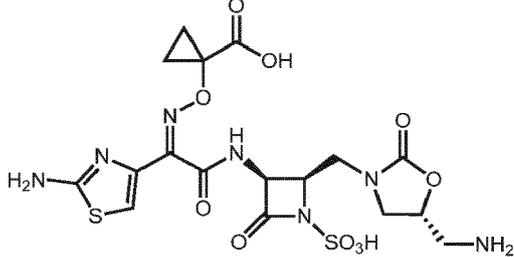
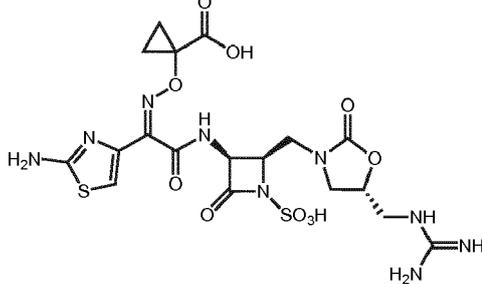
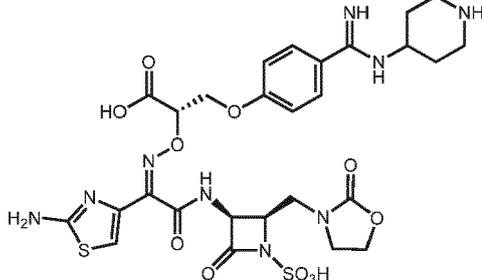
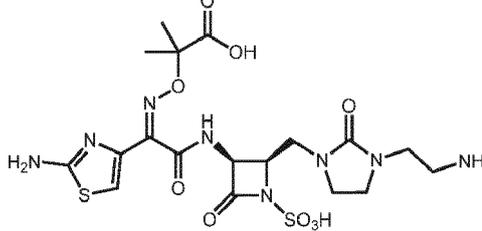
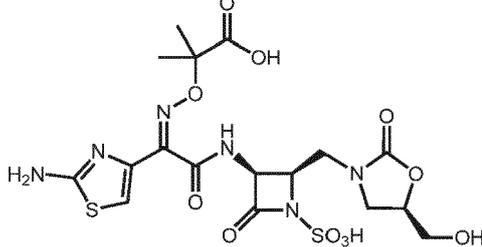
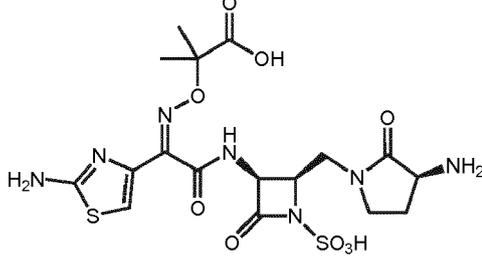


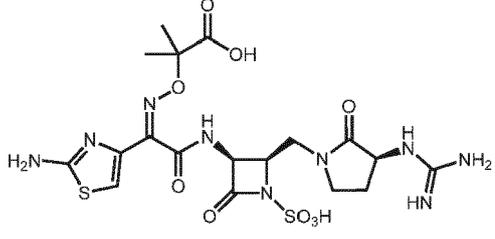
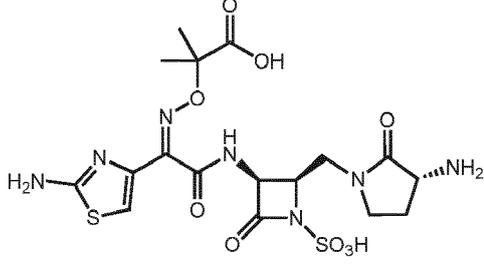
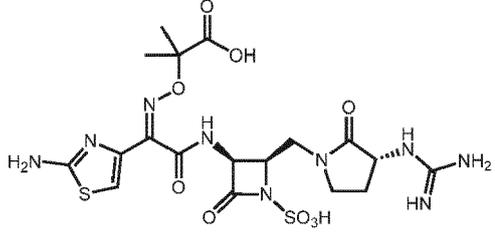
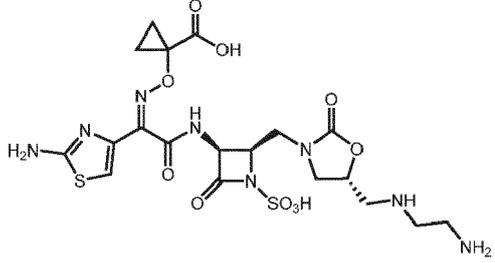
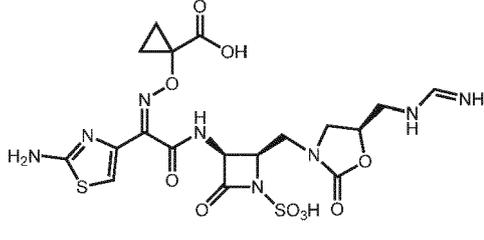
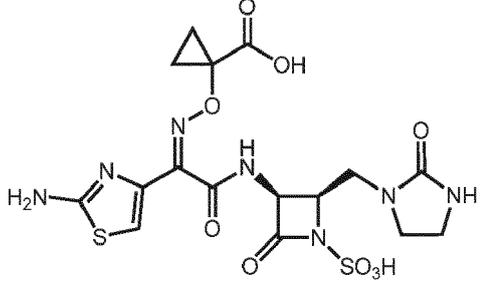
- 10 8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una sal farmacéuticamente aceptable.

9. Compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona de:

1	
2	
14	
3	
57	

<p>21</p>	
<p>22</p>	
<p>24</p>	
<p>63</p>	
<p>59</p>	
<p>58</p>	

25	
26	
64	
70	
72	
76	

80	
86	
88	
97	
104	
108	

111	
113	
122	

y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, que es

22	
----	--

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en un método para tratar una infección bacteriana Gram-negativa.

10 13. Compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en el que la infección bacteriana es neumonía nosocomial, una infección intraabdominal, o una infección de las vías urinarias provocada por una especie de Enterobacteriaceae.

14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10, para su uso en terapia.

15 15. Combinación farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un segundo agente terapéutico.