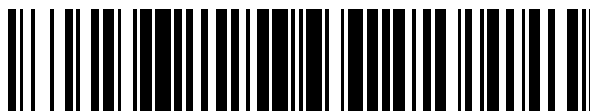


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 955**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2016 PCT/EP2016/069036**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17025562**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2016 E 16751287 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 3334737**

54 Título: **Compuestos antibacterianos de 1,2dihidro3Hpirrolo[1,2c]imidazol3ona sustituida**

30 Prioridad:

11.08.2015 WO PCT/EP2015/068450
02.09.2015 WO PCT/EP2015/070054

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DIETHELM, STEFAN;
PANCHAUD, PHILIPPE;
RUEEDI, GEORG y
SURIVET, JEAN-PHILIPPE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 760 955 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antibacterianos de 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona sustituida

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

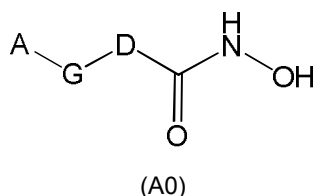
El uso intensivo de antibióticos ha ejercido una presión evolutiva selectiva sobre los microorganismos para producir mecanismos de resistencia genética. La medicina moderna y el comportamiento socioeconómico exacerban el problema del desarrollo de la resistencia al crear situaciones de crecimiento lento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

En entornos hospitalarios, una cantidad creciente de cepas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae*, tales como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, las principales fuentes de infecciones se están volviendo resistentes a múltiples fármacos y, por lo tanto, difíciles, sino imposibles, de tratar. Esto es, en particular, el caso de los organismos Gram-negativos en donde la situación se está tornando preocupante, ya que no se han aprobado agentes novedosos por décadas y los proyectos de desarrollo parecen vacíos.

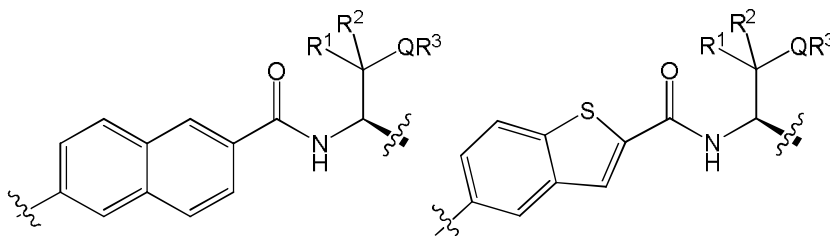
Por lo tanto, existe una importante necesidad médica de nuevos compuestos antibacterianos que se dirijan a las bacterias Gram-negativas resistentes, en particular, *Klebsiella pneumoniae* resistente a cefalosporinas de tercera generación y carbapenem, y *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistentes a múltiples fármacos. Una manera de abordar el problema de la resistencia cruzada a las clases establecidas de antibióticos es inhibir un nuevo blanco esencial. En este sentido, LpxC, que es una enzima en la biosíntesis de los liposacáridos (un componente principal de la membrana exterior de las bacterias Gram-negativas), ha recibido algo de atención y, recientemente, se han publicado diversas solicitudes de patente en referencia a los inhibidores de LpxC.

Por ejemplo, los documentos WO 2011/045703, WO 2011/073845, WO 2012/120397, WO 2012/137094, WO 2012/137099, WO 2013/170165 y WO 2015/066413 describen compuestos antibacterianos que tienen una cadena lateral de N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida unida a un sistema de anillo monocíclico, aromático o heteroaromático.

Además, el documento WO 2013/170165 describe compuestos notablemente antibacterianos de la fórmula (A0)

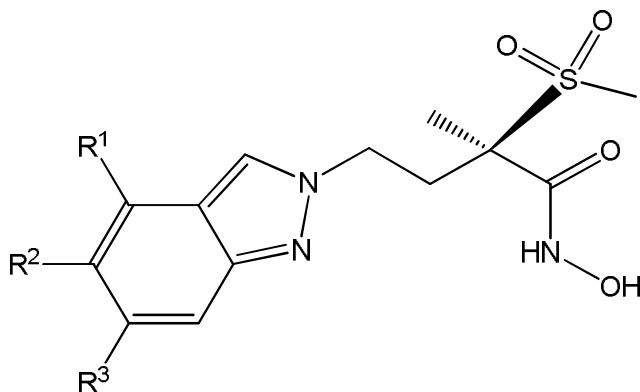


en la que A es un grupo alquilo sustituido, en la que al menos un sustituyente es hidroxilo, o A es un grupo cicloalquilo sustituido, en el que al menos un sustituyente es hidroxilo o hidroxialquilo; G es un grupo que comprende al menos un enlace carbono-carbono doble o triple y/o un anillo fenilo; D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



Q es O o NR, en el que R es H o un alquilo (C₁-C₃) no sustituido; R¹ y R² independientemente, se seleccionan del grupo que consiste en H y alquilo (C₁-C₃) sustituido o no sustituido, o R¹ y R², junto con el átomo de carbono al cual están unidos, forman un grupo cicloalquilo (C₃-C₄) no sustituido o un grupo heterocíclico no sustituido de 4-6 miembros; y R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₃) sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heteroarilalquilo sustituido o no sustituido.

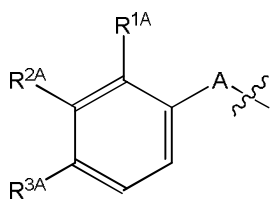
En el documento WO 2015/036964, hemos reportado derivados de 2H-indazol antibacteriano de la fórmula general (A2)



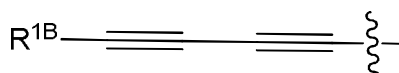
(A1)

5 en la que

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



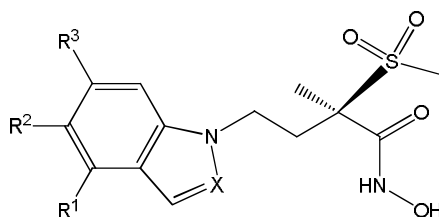
M^A



M^B

10 en el que A es un enlace, CH₂CH₂, CH=CH o C≡C; R^{1A} representa H o halógeno; R^{2A} representa H, alcoxi o halógeno; R^{3A} representa H, alcoxi, hidroxialcoxi, tioalcoxi, trifluorometoxi, amino, dialquilamino, hidroxialquilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil)oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-(dialquilamino)oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi, morfolin-4-ilalquilo, oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o 4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-ilo.

15 En el documento WO 2015/091741, hemos reportado derivados de 1H-indazol antibacteriano de la fórmula general (A2)



(A2)

en la que

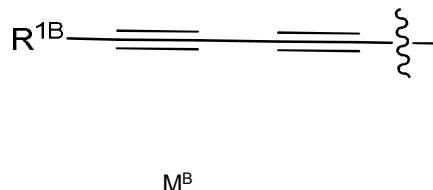
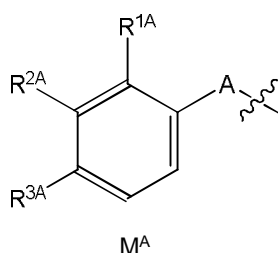
20 X representa N o CH;

R¹ representa H o halógeno;

R² representa alquiloxi (C₃-C₄) o el grupo M;

R³ representa H o halógeno;

M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



en las que A representa un enlace, CH_2CH_2 , $CH=CH$ o $C\equiv C$;

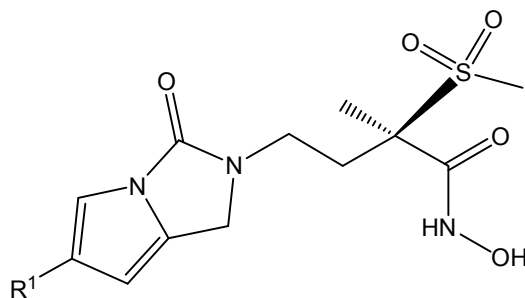
R^{1A} representa H o halógeno;

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

5 R^{3A} representa H, alcoxi (C_1-C_3), hidroxialcoxi (C_1-C_4), tioalcoxi (C_1-C_3), trifluorometoxi, amino, hidroxialquilo (C_1-C_4), 2-hidroxiacetamido, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1,2-dihidroxi etilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C_1-C_3))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C_2-C_3), morfolin-4-il-alquilo (C_1-C_2), oxazol-2-ilo o [1,2,3]triazol-2-ilo; y

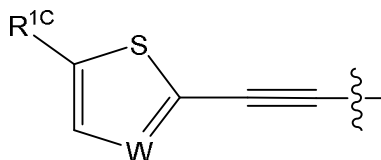
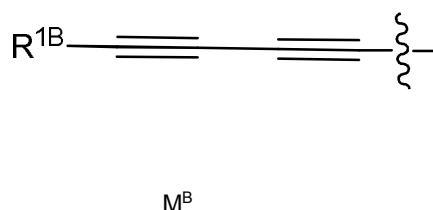
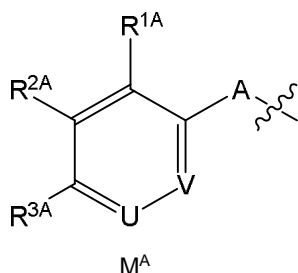
R^{1B} representa 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, hidroxialquilo (C_1-C_3), aminoalquilo (C_1-C_3), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo o *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo.

10 En el documento WO 2015/132228, hemos reportado derivados de 1,2-dihidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-3-ona antibacteriana de la fórmula general (A3)



(A3)

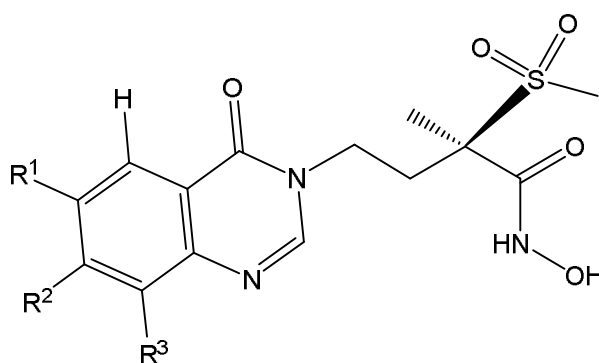
en la que R^1 es el grupo M; M es uno de los grupos M^A , M^B y M^C que se representan a continuación



15 en las que A es un enlace, $CH=CH$ o $C\equiv C$; U es N o CH; V es N o CH; R^{1A} es H o halógeno; R^{2A} es H, (C_1-C_3)alcoxi o halógeno; R^{3A} es H, alcoxi (C_1-C_3), hidroxialcoxi (C_2-C_4), dihidroxialcoxi (C_3-C_4), alcoxi (C_1-C_3)alcoxi (C_1-C_3), tioalcoxi (C_1-C_3), trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, hidroxialquilo (C_1-C_4), 1,2-dihidroxi etilo, 1-hidroxi-2,2-difluoroetilo, alcoxi (C_1-C_3)alquilo (C_1-C_4), 2-hidroxi-1-oxoetilo, [alcoxi (C_1-C_4)]carbonilo, metilsulfonamidometilo, 3-hidroxi-3-metilbut-1-in-1-ilo, 2-hidroxiacetamido, (carbamoiloxi)metilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(morfolin-4-il)metilcicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobut-1-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo, (1-*terc*-butiloxicarbonil)-3-hidroxiazetidín-3-ilo,

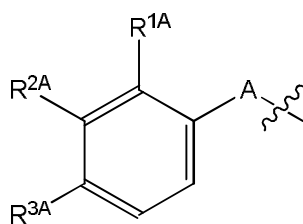
20

- 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminoxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 4-aminopiperidin-1-ilo, morfolin-4-ilalcoxi (C₂-C₃), [4-N-alkil (C₁-C₃)piperazin-1-il]alquilo (C₁-C₃), morfolin-4-ilalquilo (C₁-C₂), [1,2,3]triazol-2-ilo, 3-[hidroxialquil (C₂-C₃)]-2-oxo-imidazolidin-1-ilo, (1*s*,3*r*)-(1-hidroxi-3-(hidroximetil)ciclobutil)metilo, (4-hidroxipiperidinil)metilo o (4-aminopiperidinil)metilo; y R^{1B} es 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, hidroxialquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxietilo, aminoalquilo (C₁-C₃), (dimetilamino)metilo, metilsulfonamidometilo, 1-aminociclopropilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(carbamoiloxi)metil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metoxi)carbonil)amino)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-metil-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 2-hidroximetil-2-metilcicloprop-1-ilo, (1*R**,2*S**,3*S**)-1,2-*bis*-(hidroximetil)-cicloprop-3-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-amino-oxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)-azetidín-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 4-hidroxi-tetrahidro-2*H*-piran-4-ilo, 5-amino-tetrahidro-2*H*-piran-2-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilmetilo, 1-ciclobutil-2-hidroxietilo o 1-(oxetan-3-il)-azetidín-3-ilo.
- En el documento WO 2015/173329, hemos reportado derivados de quinazolin-4(3*H*)-ona antibacteriana de la fórmula general (A4)

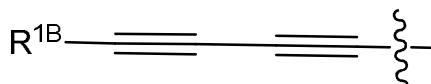


(A4)

- en la que R¹ es H o halógeno; R² es el grupo M; R³ es H o halógeno; M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



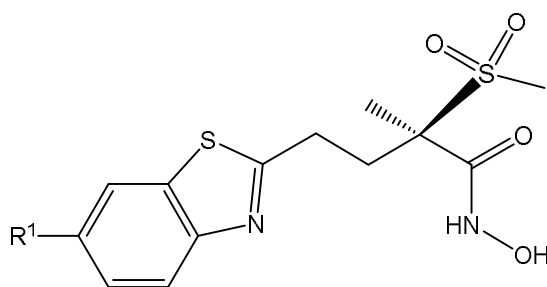
M^A



M^B

- en la que A representa un enlace o C≡C; R^{1A} es H o halógeno; R^{2A} es H, alcoxi (C₁-C₃) o halógeno; R^{3A} es H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), 1,2-dihidroxietilo, dialquilamino (C₁-C₃), 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(((dimetilglicil)oxi)metil)-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, morfolin-4-ilalquilo (C₁-C₂) o morfolin-4-ilalcoxi (C₂-C₃); y R^{1B} es hidroxialquilo (C₁-C₃), aminoalquilo (C₁-C₃), [dialquilamino (C₁-C₃)]-alquilo (C₁-C₃), 1,2-dihidroxiprop-3-ilo, 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 1-(((fosfonooxi)metil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, 1-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, 2-fluoro-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-cicloprop-1-ilo, 1-(1,2-dihidroxietil)-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-(1,2-dihidroxietil)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)ciclobut-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C₁-C₃))oxetan-3-ilo, 3-hidroxitietan-3-ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-(2-aminoacetamido)ciclopentilo o 3-hidroximetilbíciclo[1,1,1]pentan-1-ilo.

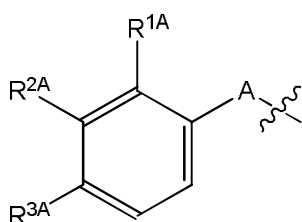
En el documento WO 2016/079688, hemos reportado derivados de benzotiazol antibacteriano de la fórmula general (A5)



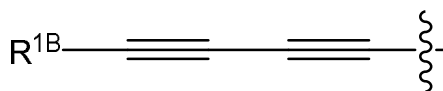
(A5)

en la que

R¹ es el grupo M, en el que M es uno de los grupos M^A y M^B que se representan a continuación



M^A

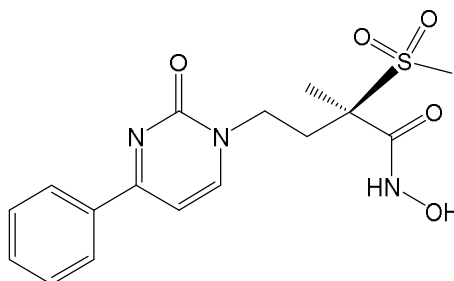


M^B

- 5 en la que A representa un enlace o C≡C;
 R^{1A} es H o halógeno;
 R^{2A} es H o halógeno; y
 R^{3A} es H, alcoxi (C₁-C₃), hidroxialcoxi (C₂-C₄), hidroxialquilo (C₁-C₄), dihidroxialquilo (C₂-C₄), 2-hidroxiacetamido,
 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-(hidroxialquil (C₁-
 10 C₃))oxetan-3-ilo, 3-aminooxetan-3-ilo o 1-aminocicloprop-1-ilo;
 y en la que R^{1B} es hidroxialquilo (C₁-C₄), dihidroxialquilo (C₂-C₄), aminoalquilo (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-
 C₄)alquilo (C₁-C₃), 1-amino-cicloprop-1-ilo, 1-hidroximetil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-cicloprop-1-ilo,
trans-2-aminometil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-1-metil-cicloprop-1-ilo, *trans*-2-hidroximetil-2-metil-
 15 cicloprop-1-ilo, *cis*-1-fluoro-2-(hidroximetil)cicloprop-1-ilo, *cis*-2-fluoro-2-(hidroximetil)cicloprop-1-ilo, 2-
 (1,2-dihidroxietyl)-cicloprop-1-ilo, 1-(hidroximetil)-ciclobutan-1-ilo, *cis*-3-(hidroximetil)-1-hidroxi-ciclobutan-1-
 ilo, 3-hidroxioxetan-3-ilo, 3-hidroxioxetan-3-il-alquilo (C₁-C₃), 3-aminooxetan-3-ilo, 3-hidroximetil-oxetan-3-
 ilo, *trans*-(*cis*-3,4-dihidroxi)-ciclopent-1-ilo, 3-hidroximetilbiciclo[1,1,1]pentan-1-ilo, 4-hidroxitetrahydro-2*H*-
 piran-4-ilo, (3*R*,6*S*)-3-aminotetrahydro-2*H*-piran-6-ilo, piperidin-4-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-ilo, 3-
 hidroxitietan-3-ilo, 1-(2-hidroxiacetil)azetidín-3-ilo o 1-glicilazetidín-3-ilo;

20 y sus sales.

Además, en Montgomery y col., *J. Med. Chem.* (2012), 55(4), 1662-1670, se describen incluso inhibidores de LpxC adicionales, entre otros, el compuesto de la fórmula (A6)

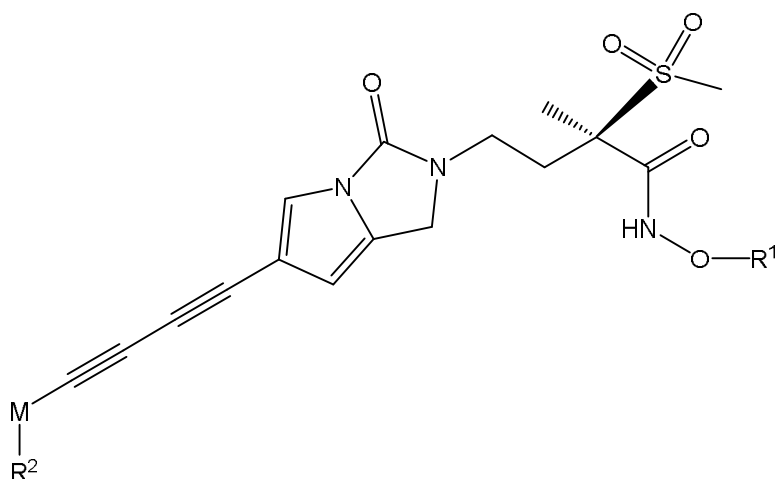


(A6)

25 La presente invención proporciona nuevos derivados de 1,2-dihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-3-ona antibacteriana, es decir, los compuestos de la fórmula I que se describe en el presente documento.

A continuación, se presentan varias realizaciones de la invención:

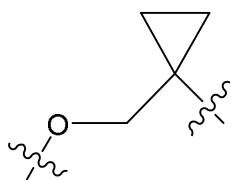
- 1) La invención se refiere a los compuestos de la fórmula I



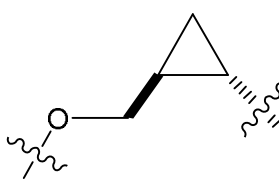
I

en la que

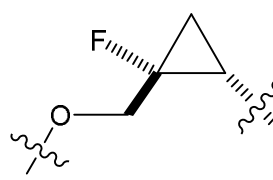
M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C que se representan a continuación



M^A

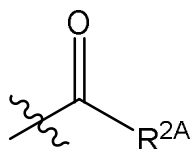


M^B



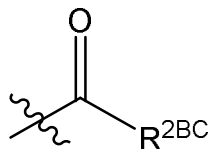
M^C

5 y cualquier R¹ representa H y, cuando M es M^A, R² representa SO₃H, fosfonooximetilo o el grupo L^{2A} que se representa a continuación



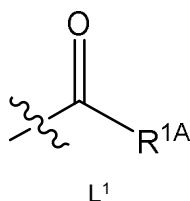
L^{2A}

10 en la que R^{2A} representa alquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), [dialquilamino (C₂-C₄)]metilo, {(metil)[alquilamino (C₂-C₄)]}metilo, [dialquilamino (C₁-C₄)]alquilo (C₂-C₄), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄), fosfonooxialquilo (C₁-C₄), fosfonooximetoxi, 2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenilo, (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo) o [2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenil]-alquilo (C₁-C₄), o, cuando M es M^B o M^C, R² representa PO₃H₂, SO₃H, fosfonooximetilo o el grupo L^{2BC} que se representa a continuación



L^{2BC}

15 en la que R^{2BC} representa alquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), [dialquilamino (C₁-C₄)]alquilo (C₁-C₄), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄), fosfonooxialquilo (C₁-C₄), fosfonooximetoxi, 2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenilo, (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo) o [2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenil]-alquilo (C₁-C₄), o R² representa H y R¹ representa PO₃H₂, SO₃H, fosfonooximetilo o el grupo L¹ que se representa a continuación



en la que R^{1A} representa alquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), [dialquilamino (C₁-C₄)]alquilo (C₁-C₄), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄), fosfonooxialquilo (C₁-C₄), fosfonooximetoxi, 2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenilo, (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo) o [2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenil]-alquilo (C₁-C₄);

5 entendiéndose que la molécula siempre es de tal manera que su grupo R² está unido al átomo de oxígeno de su grupo M^A, M^B y M^C; y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I.

Los siguientes párrafos proporcionan definiciones de las diversas porciones químicas para los compuestos, de acuerdo con la invención, y se aplicarán de manera uniforme a lo largo de la descripción y las reivindicaciones, excepto que otra definición establecida en forma expresa proporcione una definición más amplia o más precisa:

❖ El término "alquilo", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. La expresión "alquilo (C_x-C_y)" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo (C₁-C₃) contiene desde uno a tres átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Se prefieren metilo y etilo. El de mayor preferencia es metilo.

❖ El término "alquilamino", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino en el que uno de los dos átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. La expresión "alquilamino (C_x-C_y)" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo alquilamino, como se ha definido anteriormente, en el que el grupo alquilo contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilamino (C₁-C₄) es un grupo alquilamino, como se ha definido anteriormente, en el que el grupo alquilo contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos alquilamino incluyen metilamino, etilamino e *iso*-propil-amino. Se prefieren metilamino y etilamino. El de mayor preferencia es metilamino.

❖ El término "dialquilamino", utilizado solo o en combinación, se refiere a un grupo amino en el que cada átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, en el que los grupos alquilo pueden ser iguales o diferentes. La expresión "dialquilamino (C_x-C_y)" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo dialquilamino, como se ha definido anteriormente, en el que cada grupo alquilo independientemente contiene x a y átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo dialquilamino (C₁-C₄) es un grupo dialquilamino, como se ha definido anteriormente, en el que cada grupo alquilo independientemente contiene desde uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos representativos de grupos dialquilamino incluyen dimetilamino, dietilamino, *N*-etil-*N*-metil-amino y *N*-*iso*-propil-*N*-metil-amino. Se prefieren dimetilamino y dietilamino. El de mayor preferencia es dimetilamino.

❖ La expresión "alquilamino (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄)" se refiere a un grupo alquilo que contiene desde uno a cuatro átomos de carbono, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alquilamino (C₁-C₄), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alquilamino (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄) incluyen metilaminometilo, 2-metilamino-etilo, 2-metilamino-et-2-ilo, 3-metilamino-prop-2-ilo, 3-metilamino-prop-3-ilo, 4-metilamino-but-2-ilo, 4-metilamino-but-3-ilo, 4-metilamino-but-4-ilo, etilaminometilo, 2-etilamino-etilo, 2-etilamino-et-2-ilo, 2-etilamino-prop-2-ilo, 3-etilamino-prop-2-ilo, 2-etilamino-prop-3-ilo, 3-etilamino-prop-3-ilo, 4-etilamino-but-3-ilo, 4-etilamino-but-4-ilo, *n*-propilaminometilo y 2-(*n*-propilamino)-etilo; se prefieren metilaminometilo, 2-metilamino-et-2-ilo y 3-metilamino-prop-3-ilo; el de mayor preferencia es metilaminometilo.

❖ La expresión "[dialquilamino (C_x-C_y)]-metilo" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo dialquilamino (C_x-C_y), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos [dialquilamino (C₂-C₄)]-metilo, por lo tanto, incluyen dietilaminometilo, di(*n*-propil)aminometilo, di(*iso*-propil)aminometilo y 3-(di(*n*-butil)amino)-metilo; se prefieren dietilaminometilo y di(*n*-propil)aminometilo; el de mayor preferencia es dietilaminometilo.

❖ La expresión "{(metil)[alquilamino (C₂-C₄)] }metilo" (cada uno de x e y es un número entero) se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un átomo de nitrógeno y dicho átomo de nitrógeno porta un grupo metilo y un grupo alquilo (C₂-C₄), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos {(metil)[alquilamino (C₂-C₄)] }metilo, por lo tanto,

incluyen etil(metil)amino-metilo, (*n*-propil)(metil)amino-metilo, (*iso*-propil)(metil)amino-metilo y (*n*-butil)(metil)amino-metilo; se prefiere etil(metil)amino-metilo.

❖ La expresión "[dialquilamino (C_x-C_y)]-alquilo (C_m-C_n)" (cada uno de x, y, m y n es un número entero) se refiere a un grupo alquilo que contiene desde m a n átomos de carbono, como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo dialquilamino (C_x-C_y), como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos [dialquilamino (C₁-C₄)]-alquilo (C₁-C₄), por lo tanto, incluyen dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)-etilo, 2-(dimetilamino)-et-2-ilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 3-(dimetilamino)-prop-2-ilo, 3-(dimetilamino)-prop-3-ilo, 4-(dimetilamino)-butilo, 4-(dimetilamino)-but-2-ilo, 4-(dimetilamino)-but-3-ilo, 4-(dimetilamino)-but-4-ilo, dietilaminometilo, 2-(dietilamino)-etilo, 2-(dietilamino)-et-2-ilo, 3-(dietilamino)-propilo, 3-(dietilamino)-prop-3-ilo, 4-(dietilamino)-butilo, di(*n*-propil)aminometilo, 2-(di(*n*-propil)amino)-etilo y 3-(di(*n*-propil)amino)-propilo; se prefieren dimetilaminometilo, 2-(dimetilamino)-etilo y 3-(dimetilamino)-propilo; el de mayor preferencia es dimetilaminometilo. Los ejemplos representativos de grupos [dialquilamino (C₁-C₄)]-alquilo (C₂-C₄) incluyen 2-(dimetilamino)-etilo, 2-(dimetilamino)-et-2-ilo, 3-(dimetilamino)-propilo, 3-(dimetilamino)-prop-2-ilo, 3-(dimetilamino)-prop-3-ilo, 4-(dimetilamino)-butilo, 4-(dimetilamino)-but-2-ilo, 4-(dimetilamino)-but-3-ilo, 4-(dimetilamino)-but-4-ilo, dietilaminometilo, 2-(dietilamino)-etilo, 2-(dietilamino)-et-2-ilo, 3-(dietilamino)-propilo, 3-(dietilamino)-prop-3-ilo, 4-(dietilamino)-butilo, di(*n*-propil)aminometilo, 2-(di(*n*-propil)amino)-etilo y 3-(di(*n*-propil)amino)-propilo; se prefieren 2-(dimetilamino)-etilo y 3-(dimetilamino)-propilo; el de mayor preferencia es 2-(dimetilamino)-etilo.

❖ La expresión "morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄)" se refiere a un grupo alquilo (C₁-C₄), como se ha definido anteriormente, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo morfolin-4-ilo. Los ejemplos de grupos morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) son morfolin-4-ilmetilo y 2-morfolin-4-il-etilo. El grupo morfolin-4-ilalquilo (C₁-C₄) de mayor preferencia es morfolin-4-ilmetilo.

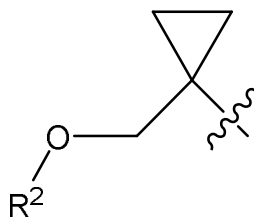
❖ La expresión "resistente a la quinolona", cuando se utiliza en el presente texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual el ciprofloxacino posee una Concentración Inhibitoria Mínima de al menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibitoria Mínima se mide con el procedimiento convencional que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", Norma aprobada, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, EE. UU. (2006)).

❖ La expresión "resistente a carbapenem", cuando se utiliza en el presente texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual imipenem tiene una Concentración Inhibitoria Mínima de al menos 16 mg/l (dicha Concentración Inhibitoria Mínima se mide con el procedimiento convencional que se describe en "Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically", norma aprobada, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, EE. UU. (2006)).

❖ La expresión "resistente a múltiples fármacos", cuando se utiliza en el presente texto, se refiere a una cepa bacteriana contra la cual al menos tres compuestos antibióticos seleccionados entre tres categorías distintas de antibióticos tienen Concentraciones Inhibitorias Mínimas (MIC, por sus siglas en inglés) durante sus respectivos puntos de interrupción clínica, en donde dichas tres categorías distintas de antibióticos se seleccionan entre penicilinas, combinaciones de penicilinas con inhibidores de beta-lactamasa, cefalosporinas, carbapenems, monobactámicos, fluoro-quinolonas, aminoglucósidos, ácidos fosfónicos, tetraciclinas y polimixinas. Los puntos de interrupción clínica se definen de acuerdo con la última lista disponible publicada por el Clinical and Laboratory Standards Institute (Wayne, PA, EE. UU.). En consecuencia, los puntos de interrupción clínica son los niveles de MIC en los cuales, en un momento determinado, se considera que una bacteria es susceptible o resistente al tratamiento mediante el antibiótico correspondiente o combinación de antibióticos.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la actividad biológica deseada del compuesto objeto y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos. Dichas sales incluyen sales orgánicas e inorgánicas de adición de ácidos y/o bases de acuerdo con la presencia de grupos básicos y/o ácidos en el compuesto objeto. Para más referencias, ver, por ejemplo, 'Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.', P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH (2008) y 'Pharmaceutical Salts and Co-crystals', Johan Wouters and Luc Quére (Eds.), RSC Publishing (2012).

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

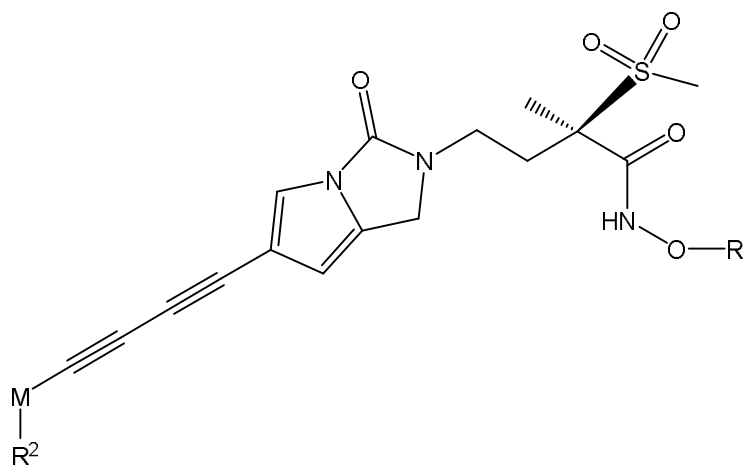


en la que R² es PO₃H₂ el radical fosfonooximetilcicloprop-1-ilo.

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

5 Excepto que se utilice con respecto a temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de un valor numérico "X" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde X menos 10 % de X a X más 10 % de X, y preferentemente, a un intervalo que se extiende desde X menos 5 % de X a X más 5 % de X. En el caso particular de las temperaturas, el término "aproximadamente" colocado antes de una temperatura "Y" se refiere en la presente solicitud a un intervalo que se extiende desde la temperatura Y menos 10 °C a Y más 10 °C, y preferentemente, a un intervalo que se extiende desde Y menos 5 °C a Y más 5 °C.

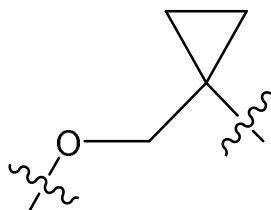
10 2) La invención en particular se refiere a los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) que son también los compuestos de la fórmula I_{CE}



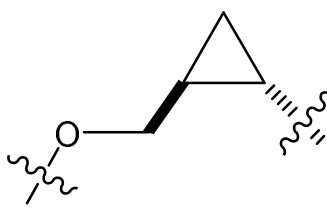
I_{CE}

en la que

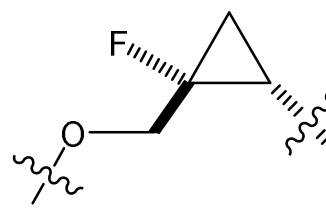
15 M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C que se representan a continuación



M^A

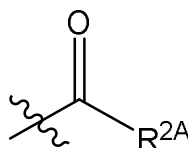


M^B



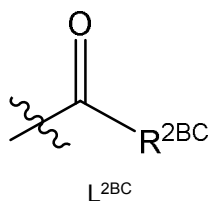
M^C

y cualquier R¹ representa H y, cuando M es M^A, R² representa SO₃H o el grupo L^{2A} que se representa a continuación

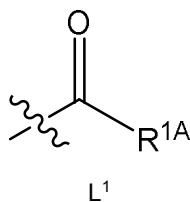


L^{2A}

20 en la que, R^{2A} representa morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) o (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo), o, cuando M es M^B o M^C, R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC} que se representa a continuación

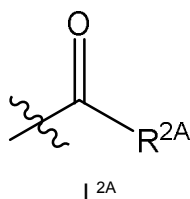


en la que, R^{2BC} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo), o R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹ que se representa a continuación

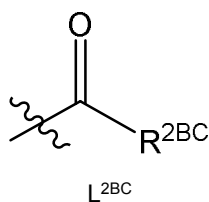


5 en la que R^{1A} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo); se entiende que la molécula es siempre de tal manera que su grupo R² está unido al átomo de oxígeno de su grupo M^A, M^B y M^C; y a sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la fórmula I_{CE}.

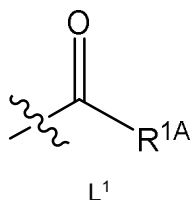
3) En particular, los compuestos de la fórmula I_{CE} de acuerdo con la realización 2) serán de tal manera que cualquier R¹ representa H y, cuando M es M^A, R² representa SO₃H o el grupo L^{2A} que se representa a continuación



10 en la que, R^{2A} representa morfolin-4-ilmetilo o 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo, o, cuando M es M^B o M^C, R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC} que se representa a continuación



en la que, R^{2BC} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo, o R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹ que se representa a continuación



en la que R^{1A} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo.

15 4) De acuerdo con una realización principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 1) o 2), serán tales que M es el grupo M^A.

5) Una subrealización de la realización 4) se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 4), en la que R¹ representa H.

6) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 5) serán tales que R¹ representa

H y R² representa SO₃H o el grupo L^{2A}, en el que R^{2A} representa morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) o (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo).

5 7) Con mayor preferencia, los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la realización 5) serán tales que R¹ representa H y R² representa SO₃H o el grupo L^{2A}, en el que R^{2A} representa morfolin-4-ilmetilo o 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo.

8) Otra subrealización de la realización 4) se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 4), en la que R² representa H.

9) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la realización 8), serán tales que R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹, en la que R^{1A} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo.

10 10) De acuerdo con otra realización principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 1) o 2), serán tales que M es el grupo M^B.

11) Una subrealización de la realización 10) se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 10), en la que R¹ representa H.

15 12) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 11) serán tales que R¹ representa H y R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC}, en la que R^{2BC} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo.

13) Otra subrealización de la realización 10) se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 10), en la que R² representa H.

14) De acuerdo incluso con otra realización principal de esta invención, los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 1) o 2), serán tales que M es el grupo M^C.

20 15) Una subrealización de la realización 14) se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 14), en la que R¹ representa H.

16) Preferentemente, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 15) serán tales que R¹ representa H y R² representa PO₃H₂.

25 17) Otra subrealización de la realización 14) se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 14), en la que R² representa H.

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

- ❖ M es el grupo M^A, R¹ representa H y R² representa SO₃H o el grupo L^{2A}, en el que R^{2A} representa morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) o (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo); o
- 30 ❖ M es el grupo M^A, R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹, en el que R^{1A} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo); o
- ❖ M es el grupo M^B, R¹ representa H y R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC}, en el que R^{2BC} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) (en especial, 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo); o
- ❖ M es el grupo M^C, R¹ representa H y R² representa PO₃H₂.

35 19) En una realización más preferida, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con la realización 1) serán tales que:

- ❖ M es el grupo M^A, R¹ representa H y R² representa SO₃H o el grupo L^{2A}, en el que R^{2A} representa morfolin-4-ilmetilo o 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo; o
- 40 ❖ M es el grupo M^A, R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹, en el que R^{1A} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo; o
- ❖ M es el grupo M^B, R¹ representa H y R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC}, en el que R^{1A} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo; o
- ❖ M es el grupo M^C, R¹ representa H y R² representa PO₃H₂.

45 20) Otra realización de esta invención se refiere a los compuestos de la fórmula I, como se define en una de las realizaciones 1) a 19), así como también a los compuestos marcados isotópicamente, en especial, compuestos marcados ²H (deuterio) de la fórmula I, como se define en una de las realizaciones 1) a 19), cuyos compuestos son idénticos a los compuestos de la fórmula I, como se define en una de las realizaciones 1) a 19), excepto que uno o más átomos han sido reemplazados por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra habitualmente en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente, en especial, los compuestos marcados ²H (deuterio) de la fórmula I y sus sales (en particular, sales farmacéuticamente aceptables) se encuentran, por lo tanto, dentro del ámbito de la presente invención. La sustitución de hidrógeno con el isótopo más pesado ²H (deuterio) puede conducir a una mayor estabilidad metabólica, lo cual resulta, por ejemplo, en un aumento de la vida media *in-vivo*, disminución de los requisitos de

dosis, o una mejora en el perfil de seguridad. En una variante de la invención, los compuestos de la fórmula I no se encuentran marcados isotópicamente, o se encuentran marcados solo con uno o más átomos de deuterio. Los compuestos marcados isotópicamente de la fórmula I se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos que se describen a continuación, pero mediante la utilización de la variación isotópica adecuada de los reactivos o materiales iniciales apropiados.

21) En particular, se prefieren los siguientes compuestos de la fórmula I, como se define en la realización 1) o 2):

- 2-morfolinacetato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - 3-(2-(fosfonooxi)fenil)propanoato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - dihidrógeno fosfato de (R)-2-(3-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamido)oxi)-3-oxopropil)fenilo;
 - dihidrógeno fosfato de ((1S,2S)-2-((2-((R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - 3-(2-(fosfonooxi)fenil)propanoato de ((1S,2S)-2-((2-((R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - dihidrógeno fosfato de ((1R,2R)-1-fluoro-2-((2-((R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - ácido (R)-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamido)oxi)fosfónico;
 - hidrógeno sulfato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
- así como sus sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables).

22) La invención además se refiere a los grupos de compuestos de la fórmula I, seleccionados del grupo que consiste en los compuestos detallados en la realización 21), cuyos grupos de compuestos además corresponden a una de las realizaciones 4) a 19), así como a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos. La invención además se refiere a cualquier compuesto individual de la fórmula I, seleccionado del grupo que consiste en los compuestos detallados en la realización 21), y a las sales (en particular, las sales farmacéuticamente aceptables) de dicho compuesto individual.

Los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con esta invención, es decir, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22) anteriores, exhiben actividad antibacteriana en un entorno biológico (es decir, en presencia de una fosfatasa, una esterasa, una sulfatasa o cualquiera de sus equivalentes adecuados, capaz de retirar el grupo R¹ o R² que no es hidrógeno), en especial, contra organismos Gram-negativos y, por lo tanto, son adecuados para tratar infecciones bacterianas en mamíferos, en especial, seres humanos. Dichos compuestos también se pueden utilizar para aplicaciones veterinarias, como el tratamiento de infecciones en ganado y animales de compañía. Además, pueden constituir sustancias para conservar materiales orgánicos e inorgánicos, en particular, todos los tipos de materiales orgánicos, por ejemplo, polímeros, lubricantes, pinturas, fibras, cuero, papel y madera.

Por lo tanto, se pueden utilizar para el tratamiento o prevención de trastornos infecciosos provocados por bacterias Gram negativas fermentadoras o no fermentadoras, en especial, aquellos provocados por bacterias Gram-negativas susceptibles y resistentes a múltiples fármacos. Los ejemplos de dichas bacterias Gram-negativas incluyen *Acinetobacter* spp., como *Acinetobacter baumannii* o *Acinetobacter haemolyticus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Achromobacter* spp., como *Achromobacter xylosoxidans* o *Achromobacter faecalis*, *Aeromonas* spp., como *Aeromonas hydrophila*, *Bacteroides* spp., como *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides theataioatamicron*, *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides ovatus* o *Bacteroides vulgatus*, *Bartonella henselae*, *Bordetella* spp. como *Bordetella pertussis*, *Borrelia* spp., como *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp. como *Brucella melitensis*, *Burkholderia* spp., como *Burkholderia cepacia*, *Burkholderia pseudomallei* o *Burkholderia mallei*, *Campylobacter* spp., como *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* o *Campylobacter coli*, *Cedecea*, *Chlamydia* spp., como *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Citrobacter* spp., como *Citrobacter diversus* (koseri) o *Citrobacter freundii*, *Coxiella burnetii*, *Edwardsiella* spp., como *Edwardsiella tarda*, *Ehrlichia chafeensis*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter* spp., como *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Escherichia coli*, *Francisella tularensis*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus* spp., como *Haemophilus influenzae* (beta-lactamasa positiva y negativa) o *Haemophilus ducreyi*, *Helicobacter pylori*, *Kingella kingae*, *Klebsiella* spp. como *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae* (con la inclusión de aquellas que codifican beta-lactamasas de amplio espectro (en adelante, "ESBLs"), carbapenemasas (KPCs), cefotaximasa-Munich (CTX-M), metalo-beta-lactamasas, y beta-lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a cefalosporinas, cefamicinas, carbapenemos, beta-lactamas y combinaciones de inhibidores de beta-lactama/beta-lactamasa, disponibles en la actualidad), *Klebsiella rhinoscleromatis* o *Klebsiella ozaenae*, *Legionella pneumophila*, *Mannheimia haemolyticus*, *Moraxella catarrhalis* (beta-lactamasa positiva y negativa), *Morganella morganii*, *Neisseria* spp. como *Neisseria gonorrhoeae* o *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella* spp., como *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Porphyromonas* spp., como *Porphyromonas asaccharolytica*, *Prevotella* spp., como *Prevotella corporis*, *Prevotella intermedia* o *Prevotella endodontalis*, *Proteus* spp., como *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus penneri* o *Proteus myxofaciens*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia* spp., como *Providencia stuartii*, *Providencia*

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

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

Las listas anteriores de infecciones y patógenos se deben interpretar meramente como ejemplos y de ninguna manera como limitativos.

30 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram–negativas, en especial, por bacterias Gram–negativas resistentes a múltiples fármacos.

35 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, se pueden utilizar, en especial, para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram–negativas seleccionadas del grupo que consiste en *Burkholderia* spp. (por ejemplo, *Burkholderia cepacia*), *Citrobacter* spp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Pseudomonas aeruginosa* (notablemente, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacteria *Escherichia coli*, bacteria *Klebsiella pneumoniae* o bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana mediada por la bacteria *Klebsiella pneumoniae* resistente a la quinolona, resistente a carbapenem o resistente a múltiples fármacos).

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

50 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, por lo tanto, en especial, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones del tracto urinario, infecciones sistémicas (como bacteriemia y sepsis), infecciones de la piel y tejido blando (con la inclusión de pacientes con quemaduras), infecciones quirúrgicas; infecciones intraabdominales e infecciones pulmonares (con la inclusión de aquellas en pacientes con fibrosis quística).

60 Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se puede utilizar, más especialmente, para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales e infecciones pulmonares (con la inclusión de aquellas en pacientes con fibrosis quística), y en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana seleccionada de infecciones del tracto urinario e infecciones

intraabdominales.

Además, los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, en un entorno biológicamente relevante (es decir, en presencia de una fosfatasa, una esterasa, una sulfatasa o cualquiera de sus equivalentes adecuados, capaz de retirar el grupo R¹ o R² que no es hidrógeno), exhiben propiedades antibacterianas y tienen la habilidad de mejorar la permeabilidad de la membrana exterior de las bacterias Gram-negativas a otros agentes antibacterianos. Su uso en combinación con otro agente antibacteriano puede ofrecer algunas ventajas adicionales, como la reducción de los efectos secundarios de los fármacos debido a las dosis menores utilizadas o el menor tiempo de tratamiento, cura más rápida de la infección que reducen las estadías en el hospital, aumento del espectro de patógenos controlados, y disminución de la incidencia del desarrollo de resistencia a los antibióticos. El agente antibacteriano para uso en combinación con un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con esta invención, se seleccionará del grupo que consiste en un antibiótico de penicilina (como ampicilina, piperacilina, penicilina G, amoxicilina, o ticarcilina), un antibiótico de cefalosporina (como ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, cefotaxima) un antibiótico de carbapenem (como imipenem, o meropenem), un antibiótico monobactámico (como aztreonam o carumonam), un antibiótico de fluoroquinolona (como ciprofloxacina, moxifloxacina o levofloxacina), un antibiótico macrólido (como eritromicina o azitromicina), un antibiótico aminoglucósido (como amikacina, gentamicina o tobramicina), un antibiótico glicopéptido (como vancomicina o teicoplanina), un antibiótico de tetraciclina (como tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina o tigeciclina), y linezolid, clindamicina, telavancina, daptomicina, novobiocina, rifampicina y polimixina. Preferentemente, el agente antibacteriano para uso en combinación con un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con esta invención, se seleccionará del grupo que consiste en vancomicina, tigeciclina y rifampicina.

Los compuestos de la fórmula I de acuerdo con esta invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, se pueden además utilizar para la preparación de un medicamento, y son adecuados, para la prevención o tratamiento (y en especial, el tratamiento) de infecciones provocadas por patógenos bacterianos Gram negativos de amenaza biológica, que detalla el Centro para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de Norteamérica (la lista de dichos patógenos bacterianos de amenaza biológica se puede encontrar en la página web <http://www.selectagents.gov/SelectAgentsandToxinsList.html>), y en particular, por patógenos Gram negativos seleccionados del grupo que consiste en *Yersinia pestis*, *Francisella tularensis* (tularemia), *Burkholderia pseudomallei* y *Burkholderia mallei*.

Un aspecto de esta invención, por lo tanto, se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular, una de las infecciones mencionadas en forma previa, provocadas por bacterias Gram-negativas, en especial, por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos). Otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana (en particular, para la prevención o tratamiento de una de las infecciones mencionadas en forma previa, provocadas por bacterias Gram-negativas, en especial, por bacterias Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos). Incluso, otro aspecto de esta invención se refiere a un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), o su sal farmacéuticamente aceptable, como un medicamento. Incluso un aspecto adicional de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula I de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.

Así como en los seres humanos, las infecciones bacterianas también se pueden tratar mediante el uso de los compuestos de la fórmula I (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en otras especies como porcinos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves.

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

Se debe entender que toda referencia a un compuesto de la fórmula I o I_{CE} en el presente texto también se refiere a las sales (y en especial, las sales farmacéuticamente aceptables) de dichos compuestos, según sean apropiados y convenientes.

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

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

La producción de las composiciones farmacéuticas se puede realizar en una manera que será familiar para todo experto en la técnica (ver, por ejemplo Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Edición (2005), Parte 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicada por Lippincott Williams & Wilkins]) al combinar los compuestos descritos de la fórmula I o sus sales farmacéuticamente aceptables, en forma opcional, con otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica junto con materiales portadores adecuados, líquidos o sólidos,

inertes, no tóxicos, terapéuticamente compatibles, y, si se desea, los adyuvantes farmacéuticos usuales.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección por bacterias Gram–negativas en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), o su sal farmacéuticamente aceptable. En consecuencia, la invención proporciona un procedimiento para la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram–negativas (notablemente, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacteria *Escherichia coli*, bacteria *Klebsiella pneumoniae* o bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por la bacteria *Klebsiella pneumoniae* resistente a la quinolona, resistente a carbapenem o resistente a múltiples fármacos) en un paciente, que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad farmacéuticamente activa de un compuesto de la fórmula I, de acuerdo con una de las realizaciones 1) a 22), o su sal farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con esta invención, también se pueden utilizar a los fines de la limpieza, por ejemplo, para retirar microbios patógenos y bacterias de instrumentos quirúrgicos, catéteres e implantes artificiales o para esterilizar un área o cuarto. Para dichos fines, los compuestos de la fórmula I se podrían encontrar contenidos en una solución o en una formulación en aerosol.

La presente invención, por lo tanto, se refiere a los compuestos de la fórmula I, que se definen en la realización 1), o limitados además en consideración de sus respectivas dependencias por las características de cualquiera de las realizaciones 2) a 22), y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Se refiere, además, al uso de dichos compuestos como medicamentos, en especial, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana, en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por bacterias Gram–negativas (notablemente, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por la bacteria *Escherichia coli*, bacteria *Klebsiella pneumoniae* o bacteria *Pseudomonas aeruginosa*, y en particular, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana provocada por la bacteria *Klebsiella pneumoniae* resistente a la quinolona, resistente a carbapenem o resistente a múltiples fármacos). Las siguientes realizaciones que se refieren a los compuestos de la fórmula I, de acuerdo con la realización 1), por lo tanto, son posibles, y se prevén, y se describen específicamente en el presente documento en forma individualizada:

1, 2+1, 3+2+1, 4+1, 4+2+1, 5+4+1, 5+4+2+1, 6+5+4+1, 6+5+4+2+1, 7+5+4+1, 7+5+4+2+1, 8+4+1, 8+4+2+1, 9+8+4+1, 9+8+4+2+1, 10+1, 10+2+1, 11+10+1, 11+10+2+1, 12+11+10+1, 12+11+10+2+1, 13+10+1, 13+10+2+1, 14+1, 14+2+1, 15+14+1, 15+14+2+1, 16+15+14+1, 16+15+14+2+1, 17+14+1, 17+14+2+1, 18+1, 19+1, 20+1, 20+2+1, 20+3+2+1, 20+4+1, 20+4+2+1, 20+5+4+1, 20+5+4+2+1, 20+6+5+4+1, 20+6+5+4+2+1, 20+7+5+4+1, 20+7+5+4+2+1, 20+8+4+1, 20+8+4+2+1, 20+9+8+4+1, 20+9+8+4+2+1, 20+10+1, 20+10+2+1, 20+11+10+1, 20+11+10+2+1, 20+12+11+10+1, 20+12+11+10+2+1, 20+13+10+1, 20+13+10+2+1, 20+14+1, 20+14+2+1, 20+15+14+1, 20+15+14+2+1, 20+16+15+14+1, 20+16+15+14+2+1, 20+17+14+1, 20+17+14+2+1, 20+18+1, 20+19+1, 21+1, 21+2+1, 22+4+1, 22+4+2+1, 22+5+4+1, 22+5+4+2+1, 22+6+5+4+1, 22+6+5+4+2+1, 22+7+5+4+1, 22+7+5+4+2+1, 22+8+4+1, 22+8+4+2+1, 22+9+8+4+1, 22+9+8+4+2+1, 22+10+1, 22+10+2+1, 22+11+10+1, 22+11+10+2+1, 22+12+11+10+1, 22+12+11+10+2+1, 22+13+10+1, 22+13+10+2+1, 22+14+1, 22+14+2+1, 22+15+14+1, 22+15+14+2+1, 22+16+15+14+1, 22+16+15+14+2+1, 22+17+14+1, 22+17+14+2+1, 22+18+1, 22+19+1.

En la lista anterior, los números se refieren a las realizaciones, de acuerdo con su numeración proporcionada con anterioridad en el presente documento, en donde "+" indica la dependencia de otra realización. Las diferentes realizaciones individualizadas se encuentran separadas por comas. En otras palabras, "4+2+1", por ejemplo, se refiere a la realización 4) que depende de la realización 2), que depende de la realización 1), es decir, la realización "4+2+1" corresponde a la realización 1), limitada además por las características de las realizaciones 2) y 4). Asimismo, "9+8+4+1" se refiere a la realización 9) que depende, *mutatis mutandis*, de las realizaciones 8) y 4), que depende de la realización 1), es decir, la realización "9+8+4+1" corresponde a la realización 1), limitada además por las características de las realizaciones 4) y 8), limitadas además por las características de la realización 9).

Los compuestos de la fórmula I se pueden elaborar de acuerdo con la presente invención mediante la utilización de los procedimientos que se describen a continuación.

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I

Abreviaturas:

Las siguientes abreviaturas se utilizan a lo largo de la descripción y los ejemplos:

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
Bz	benzoílo
CC	cromatografía en columna sobre gel de sílice
CDI	1,1'–carbonildiimidazol
Cipro	ciprofloxacino

	DAD	detección por red de diodos
	DCC	diciclohexilcarbodiimida
	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	diclorometano
5	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
	EA	acetato de etilo
	EDC	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
10	ELSD	detector evaporativo de dispersión de luz
	IEN	ionización por electronebulización
	Et	etilo
	Et ₂ O	éter dietílico
	EtOH	etanol
15	HATU	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	Hept	heptano
	Hex	hexano
	HOBT	hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
20	iPr	<i>iso</i> -propilo
	iPrOH	<i>iso</i> -propanol
	TI	temperatura interna
	LC	cromatografía líquida
	MCPBA	ácido <i>meta</i> -cloro perbenzoico
25	Me	metilo
	MeCN	acetonitrilo
	MeOH	metanol
	EM	espectroscopia de masas
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
30	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
	org.	Orgánico/a
	Pd/C	paladio en carbono
	Ph	fenilo
	PPTS	sal de piridinio del ácido <i>para</i> -toluensulfónico
35	HPLC prep	HPLC preparativa
	Pyr	piridina
	cuant.	rendimiento cuantitativo
	ta	temperatura ambiente
	sat.	Saturado/a
40	T3P	anhídrido propilfosfónico
	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBME	<i>terc</i> -butil metil éter
	tBu	<i>terc</i> -butilo
	tBuOH	<i>terc</i> -butanol
45	TEA	trietilamina
	TFA	ácido trifluoroacético
	THF	tetrahidrofurano
	THP	tetrahidropiranilo
	TLC	cromatografía de capa fina
50	TMSE	2-(trimetilsilil)etilo
	t _R	tiempo de retención

Técnicas generales de reacción:

Técnica general de reacción 1 (retirada de grupos protectores):

Los grupos protectores de los derivados del éster de ácido hidroxámico (CONHOPG), los grupos protectores de los derivados del éster de ácido fosfónico (P(O)(OPG')₂) y los grupos protectores de los derivados de alcohol (OPG") se retiran de la siguiente manera:

- Cuando PG, PG' o PG" es THP, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, tBu, COOtBu o COTBu: mediante el tratamiento ácido con, por ejemplo, TFA o HCl en un disolvente org., como DCM, dioxano, Et₂O o MeOH entre 0 °C y ta o mediante el tratamiento con *para*-toluensulfonato de piridinio en EtOH entre ta y aproximadamente +80 °C;
- 60 - Cuando PG, PG' o PG" es tritilo: mediante el tratamiento con ácido diluido como ácido cítrico o HCl en un disolvente org. como MeOH o DCM;
- Cuando PG, PG' o PG" es TMSE: mediante la utilización de fuentes de aniones de fluoruro como complejo BF₃.eterato en MeCN a 0 °C, TBAF en THF entre 0 °C y aproximadamente +40 °C o HF en MeCN o agua entre

- 0 °C y +40 °C, o mediante la utilización de condiciones ácidas como AcOH en THF/MeOH o HCl en MeOH;
- Cuando PG, PG' o PG'' es alilo: mediante el tratamiento con Pd(PPh₃)₄ en un disolvente como MeOH en presencia de K₂CO₃ o un depurador, como dimedona, morfolina o hidruro de tributiltina;
 - Cuando PG'' es TBDPS o TBDMS: mediante la utilización de fuentes de aniones de fluoruro, como TBAF en THF entre 0 °C y +40 °C o HF en MeCN o agua entre 0 °C y +40 °C, o mediante la utilización de condiciones ácidas, como TFA en DCM;
 - Cuando PG'' es Ac o Bz: mediante el tratamiento con una base inorgánica como K₂CO₃ en un disolvente como MeOH entre 0 °C y aproximadamente +40 °C; o mediante el tratamiento con un hidróxido alcalino como LiOH, KOH o NaOH en una mezcla de agua–dioxano o agua–THF entre 0 °C y +80 °C.
- Se han descrito procedimientos generales adicionales para retirar los grupos protectores de ácido hidroxámico en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed. (1999), 23–147 (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 2 (acoplamiento de péptidos):

- El ácido carboxílico se hace reaccionar respectivamente con el derivado de hidroxilamina o un ácido hidroxámico en presencia de un agente activador como DCC, EDC, HOBt, anhídrido *n*-propilfosfónico cíclico, HATU o di-(*N*-succinimidil)-carbonato, en un disolvente aprótico seco, como DCM, MeCN o DMF entre –20 °C y aproximadamente +60 °C (ver, G. Benz en *Comprehensive Organic Synthesis*, B.M. Trost, I. Fleming, Eds; Pergamon Press: Nueva York (1991), vol. 6, pág. 381). En forma alternativa, el ácido carboxílico puede ser activado mediante la conversión en su cloruro ácido correspondiente mediante la reacción con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo puro o en un disolvente como DCM entre –20° y aproximadamente +60 °C. Los agentes activadores adicionales se pueden encontrar en R. C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations. A guide to Functional Group Preparations*, 2^a Edición (1999), section nitriles, carboxylic acids and derivatives, pág. 1941–1949 (Wiley–VC; Nueva York, Chichester, Weinheim, Brisbane, Singapore, Toronto).

Técnica general de reacción 3 (acoplamiento cruzado alquino–alquino, acoplamiento cruzado haloaril–alquino o alquino–haloalquino):

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

Técnica general de reacción 4 (transformación de un éster en un ácido):

- Cuando la cadena lateral del éster es un alquilo lineal, la hidrólisis habitualmente se lleva a cabo mediante el tratamiento con un hidróxido alcalino, como LiOH, KOH o NaOH, en una mezcla de agua–dioxano o agua–THF entre 0 °C y 80 °C. Cuando la cadena lateral del éster es *t*Bu, la liberación del ácido correspondiente también se puede llevar a cabo en TFA puro o TFA diluido o HCl en un disolvente org., como éter o THF. Cuando la cadena lateral del éster es el grupo alilo, la reacción se lleva a cabo en presencia de *tetraquis*(trifenilfosfin)paladio(0) en presencia de un depurador de cationes de alilo, como morfolina, dimedona o hidruro de tributiltina entre 0 °C y 50 °C en un disolvente, como THF. Cuando la cadena lateral del éster es bencilo, la reacción se lleva a cabo en hidrógeno en presencia de un catalizador de metal noble, como Pd/C en un disolvente, como MeOH, THF o EA. Estrategias adicionales para introducir otros grupos protectores de ácidos y procedimientos generales para retirarlos se han descrito en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed. (1999), 369–441 (Editor: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.).

Técnica general de reacción 5 (aminación reductora):

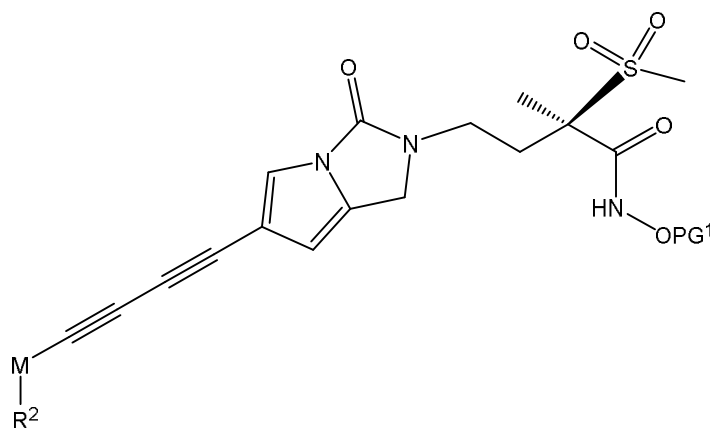
- La reacción entre la amina y el aldehído o cetona se lleva a cabo en un sistema disolvente que permite la retirada del agua formada a través de medios físicos o químicos (por ejemplo, destilación del azeótropo disolvente–agua o presencia de agentes de secado, como tamices moleculares, MgSO₄ o Na₂SO₄). Dicho disolvente es habitualmente tolueno, Hex, THF, DCM o DCE o una mezcla de disolventes, como DCE/MeOH. La reacción se puede catalizar mediante trazas de ácido (habitualmente AcOH). La imina intermedia se reduce con un agente reductor adecuado (por ejemplo, NaBH₄, NaBH(CN)₃, o NaBH(OAc)₃ o a través de la hidrogenación sobre un catalizador de metal noble, como Pd/C. La reacción se lleva a cabo entre aproximadamente –10 °C y aproximadamente +110 °C, preferentemente, entre 0 °C y 60 °C. La reacción también se puede llevar a cabo en un tubo. Asimismo, se puede llevar a cabo en disolventes próticos, como MeOH o agua en presencia de un complejo de picolina–borano (Sato y col., *Tetrahedron* (2004), 60, 7899–7906).

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

Los compuestos de la fórmula I se pueden elaborar mediante los procedimientos proporcionados a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos o mediante procedimientos análogos. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los disolventes o reactivos particulares utilizados, pero dichas condiciones pueden ser determinadas por un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Las secciones a continuación describen procedimientos generales para preparar los compuestos de la fórmula I. Excepto indicación en contrario, los grupos genéricos R^1 , R^2 , M, M^A , M^B , M^C , L^1 , L^{2A} , L^{2BC} , R^{1A} , R^{2A} y R^{2BC} son como se define para la fórmula I. Los procedimientos sintéticos generales que se utilizan repetidamente a lo largo del texto a continuación se mencionan y describen en la sección anterior titulada "Técnicas generales de reacción". En algunos casos, determinados grupos genéricos pueden ser incompatibles con la disposición ilustrada en los procedimientos y esquemas a continuación, y por lo tanto, requerirán el uso de grupos protectores. El uso de grupos protectores es muy conocido en la técnica (ver, por ejemplo T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed. (1999), Wiley-Interscience).

Los compuestos de la fórmula I, en la que R^1 es H, se pueden obtener mediante la desprotección de un compuesto de la fórmula II

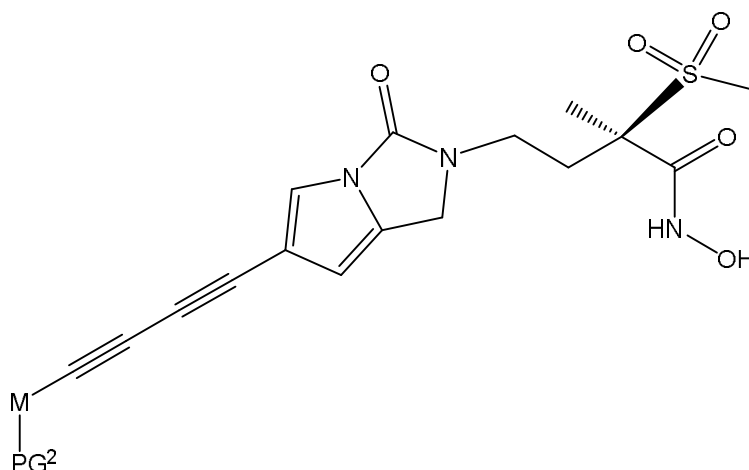


II

en la que M es como se definió en la fórmula I y R^2 tiene el mismo significado que en la fórmula I cuando R^1 representa H (en donde los grupos funcionales de R^2 posiblemente se pueden encontrar presentes en una forma protegida) y PG^1 representa THP, TMSE, tritilo, (2-metilpropoxi)etilo, metoximetilo, alilo, tBu, COOtBu o COtBu mediante la utilización de la técnica general de reacción 1. Los grupos protectores posiblemente presentes en R^2 se pueden desproteger en forma previa o simultánea a dicha reacción. La reacción también se puede llevar a cabo con material racémico y el enantiómero (*R*) se puede obtener mediante separación por HPLC quiral.

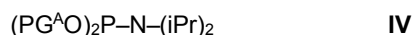
Los compuestos de la fórmula I en la que R^2 es H se pueden obtener mediante:

i) reaccionar un compuesto de la fórmula III



III

en la que M es como se definió en la fórmula I y PG² representa Ac, Bz, THP, TBDPS, TBDMS o metoximetilo, con un compuesto de la fórmula IV



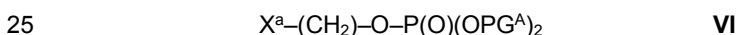
5 en la que PG^A representa *tert*-butilo, y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, como tetrazol en un disolvente como acetonitrilo, a una temperatura cercana a 0 °C, y se lleva a cabo una reacción de oxidación en forma subsiguiente mediante la adición de un agente oxidante como peróxido de hidrógeno en agua o MCPBA (esta secuencia de reacción también se puede llevar a cabo con un compuesto racémico de la fórmula III y el enantiómero (R) se puede obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde la escisión de PG^A y PG² se puede llevar a cabo en forma simultánea o secuencial mediante la utilización de la técnica general de reacción 1, lo cual proporciona los compuestos de la fórmula I en la que R¹ es PO₃H₂; o

10 ii) reacción de un compuesto de la fórmula III, como se define en la sección a) anterior, con un compuesto de la fórmula V



15 en la que R^{1A} tiene el mismo significado que en la fórmula I, y la reacción se lleva a cabo mediante la utilización de la técnica general de reacción 2 y la escisión subsiguiente de PG² se lleva a cabo mediante la utilización de la técnica general de reacción 1 (esta secuencia de reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula III y el enantiómero (R) se puede obtener después mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde los grupos funcionales (por ejemplo, amino o hidroxilo) presentes en R^{1A} que serían incompatibles con las condiciones de reacción antes mencionadas, pueden ser protegidos antes de llevar a cabo dicha reacción y desprotegidos después de llevar a cabo dicha reacción, lo cual proporciona los compuestos de la fórmula I en la que R¹ es C(O)R^{1A}; o

20 iii) reaccionar un compuesto de la fórmula III, como se define en la sección a) anterior, con un compuesto de la fórmula VI



25 en la que X^a representa yodo, bromo o cloro y PG^A tiene el mismo significado que en la fórmula IV, y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base mineral como NaH o K₂CO₃ o en presencia de una base orgánica como TEA o DIPEA en un disolvente como THF a una temperatura que varía entre aproximadamente -50 °C y ta, y la escisión de PG^A y PG² subsiguiente se lleva a cabo en forma simultánea o secuencial mediante la utilización de la técnica general de reacción 1 (esta secuencia de reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula III y el enantiómero (R) se puede obtener después mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), lo cual proporciona los compuestos de la fórmula I en la que R¹ es CH₂-O-PO₃H₂; o

30 iv) reaccionar un compuesto de la fórmula III, como se define en la sección a) anterior, con complejo Pir.SO₃ o complejo Me₂NCHO.SO₃ en un disolvente como DMF o Pir y la escisión subsiguiente de PG² mediante la utilización de la técnica general de reacción 1 (esta secuencia de reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula III y el enantiómero (R) se puede obtener después mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), lo cual proporciona los compuestos de la fórmula I en la que R¹ es SO₃H.

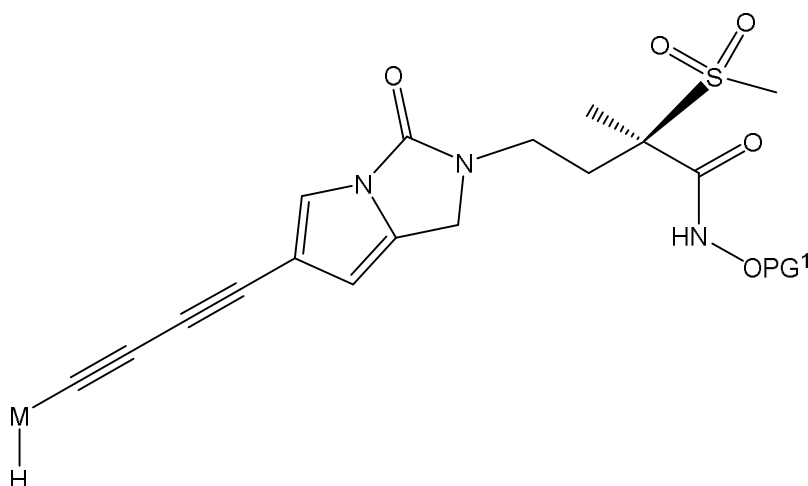
35 Si se desea, los compuestos de la fórmula I así obtenidos se pueden convertir en sus sales, y notablemente, en sus sales farmacéuticamente aceptables mediante la utilización de procedimientos convencionales.

40 Además, siempre que los compuestos de la fórmula I se obtengan en la forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros se pueden separar mediante la utilización de procedimientos conocidos por un experto en la técnica, por ejemplo, mediante la formación y separación de sales diaestereoméricas o mediante HPLC en una fase estacionaria quiral como una columna Regis Whelk-O1(R,R) (10 μm), una columna Daicel ChiralCel OD-H (5-10 μm), o una columna Daicel ChiralPak IA (10 μm) o AD-H (5 μm). Las condiciones típicas de la HPLC quiral son una mezcla isocrática de eluyente A (EtOH, en presencia o ausencia de una amina como TEA o dietilamina) y eluyente B (Hex), a una caudal de 0,8 a 150 ml/min.

45 Preparación de los compuestos de la fórmula II:

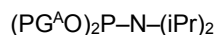
Los compuestos de la fórmula II se pueden obtener mediante:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII



VII

en la que M y PG¹ son como se define en la fórmula II con un compuesto de la fórmula IV



IV

5 en la que PG^A representa *tert*-butilo, y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base como tetrazol en un disolvente como acetonitrilo, a una temperatura cercana a 0 °C, y en forma subsiguiente, se lleva a cabo una reacción de oxidación mediante la adición de un agente oxidante como peróxido de hidrógeno en agua o MCPBA (esta secuencia de reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula VII y el enantiómero (R) se puede obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde después se puede llevar a cabo la escisión de PG^A mediante la utilización de la técnica general de reacción 1 y, en dichas condiciones, puede ocurrir la escisión simultánea de PG¹, lo cual proporciona, en el último caso, directamente los compuestos de la fórmula I, en la que R² es PO₃H₂; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII, como se define en la sección a) anterior, con un compuesto de la fórmula Va o de la fórmula Vb



Va



Vb

15 en la que R^{2A} y R^{2BC} son como se definió en la fórmula I, y dicha reacción se puede llevar a cabo mediante la utilización de la técnica general de reacción 2 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula VII y el enantiómero (R) se puede obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde los grupos funcionales (por ejemplo, amino o hidroxilo) presentes en R^{2A} y R^{2BC}, que serían incompatibles con las condiciones de reacción antes mencionadas, pueden ser protegidos antes de llevar a cabo dicha reacción y desprotegidos después de llevar a cabo dicha reacción, lo cual proporciona los compuestos de la fórmula II, en la que R² es (O)CR^{2A} o (O)CR^{2BC}; o

c) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII, como se definió en la sección a) anterior, con un compuesto de la fórmula VI

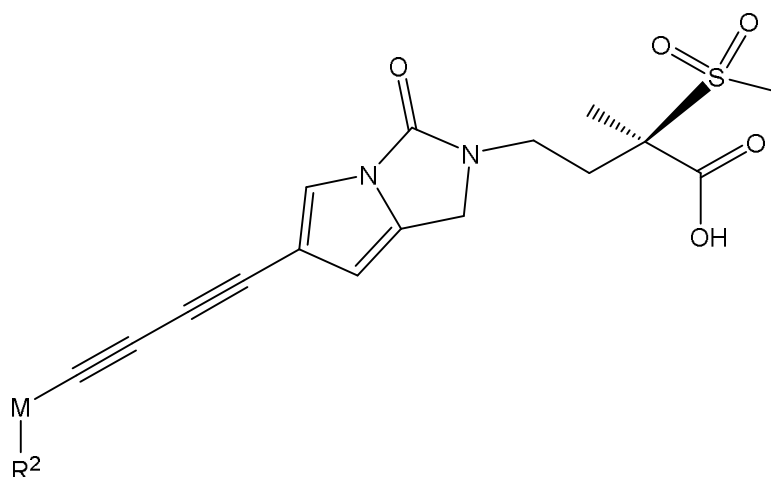


VI

25 en la que X^a representa yodo, bromo o cloro y PG^A es como se define en la fórmula IV, y la reacción se lleva a cabo en presencia de una base mineral como NaH o K₂CO₃ o en presencia de una base orgánica como TEA o DIPEA en un disolvente como THF a una temperatura que varía entre -50 °C y ta y la escisión subsiguiente de PG^A se lleva a cabo mediante la utilización de la técnica general de reacción 1 (esta secuencia de reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula VII y el enantiómero (R) se puede obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde, en dichas condiciones, puede ocurrir la escisión simultánea de PG¹, lo cual proporciona, en el último caso, directamente los compuestos de la fórmula I, en la que R² es CH₂-O-PO₃H₂; o

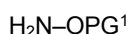
30 d) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VII, como se definió en la sección a) anterior, con complejo Pir.SO₃ o complejo Me₂NCHO.SO₃ en un disolvente como DMF o Pir (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula VII y el enantiómero (R) se puede obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción); o

e) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VIII



VIII

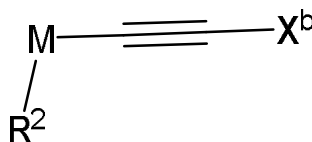
en la que M y R² son como se define en la fórmula I con un compuesto de la fórmula IX



IX

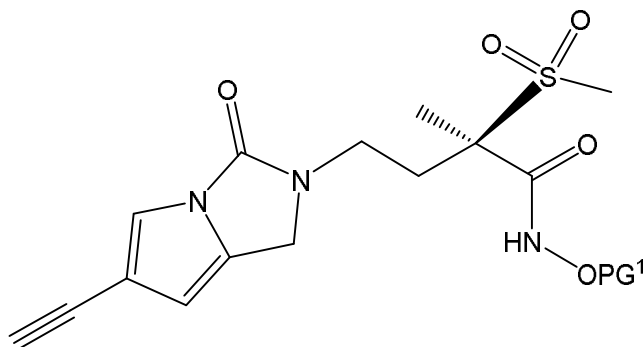
5 en la que PG¹ tiene el mismo significado que en la fórmula II, mediante la utilización de la técnica general de reacción 2 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula VIII y el enantiómero (R) se puede obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde los grupos funcionales presentes en R², que serían incompatibles con las condiciones de acoplamiento mencionadas en la técnica general de reacción 2, pueden ser protegidos antes de llevar a cabo dicha
 10 reacción y después desprotegidos en forma previa o simultánea a PG¹ (lo cual conduce en este último caso a un compuesto de la fórmula I); o

f) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula X



X

15 en la que M es como se define en la fórmula I, R² tiene el mismo significado que en la fórmula I cuando R¹ representa H y X^b representa bromo o yodo, con un compuesto de la fórmula XI



XI

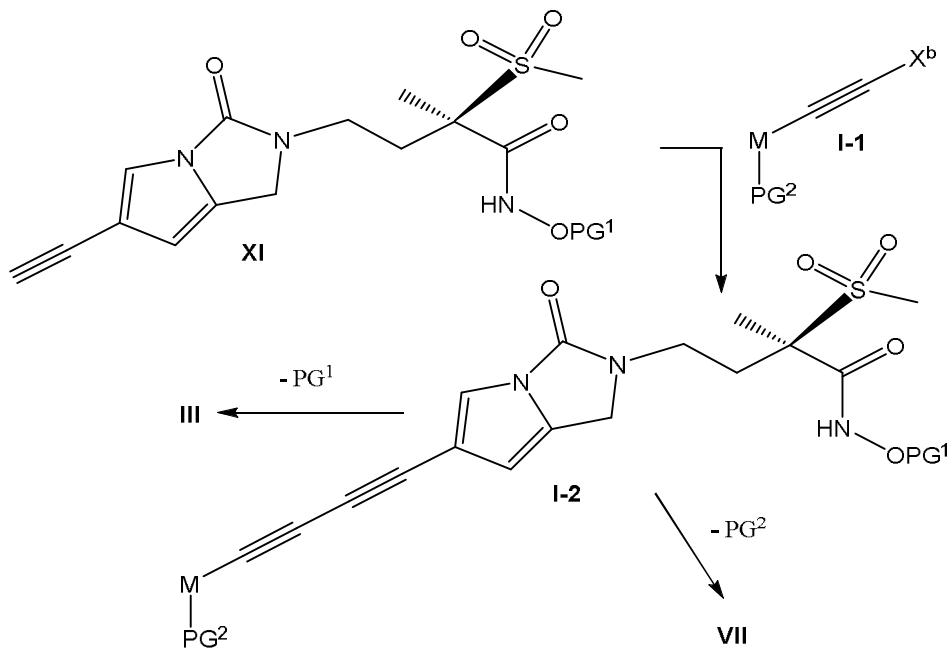
20 en la que PG¹ tiene el mismo significado que en la fórmula II, mediante la utilización de la técnica general de reacción 3 (esta reacción también se puede llevar a cabo con compuesto racémico de la fórmula X y/o compuesto racémico de la fórmula XI y el enantiómero (R) o los diastereómeros configurados (R) se pueden obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción), en donde los grupos funcionales presentes en R², que serían incompatibles con las condiciones de acoplamiento mencionadas en la técnica general de reacción 3, pueden ser protegidos antes de llevar a cabo dicha reacción y después

desprotegidos en forma previa o simultánea a PG¹ (lo cual conduce, en este último caso, a un compuesto de la fórmula I).

Preparación de los productos intermedios de síntesis de las fórmulas III, IV, V, Va, Vb, VI, VII, VIII, IX, X y XI:

Compuestos de las fórmulas III y VII:

5 Los compuestos de las fórmulas III y VII se pueden preparar como se resume en el Esquema 1 a continuación.

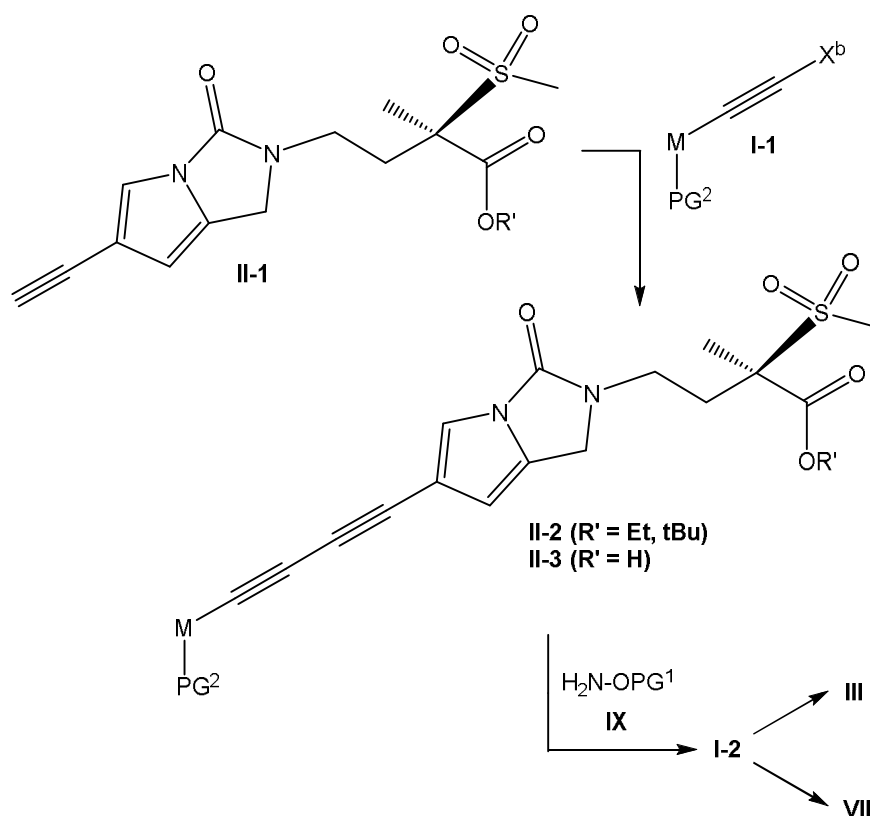


Esquema 1

10 En el Esquema 1, M y PG¹ tienen el mismo significado que en la fórmula II, PG² tiene el mismo significado que en la fórmula III, siempre que PG¹ y PG² pertenezcan a los conjuntos ortogonales de grupos protectores, y X^b sea bromo o yodo.

15 Los derivados de la fórmula I-2 se pueden obtener (Esquema 1) a partir los compuestos de la fórmula XI y los compuestos de la fórmula I-1 mediante la aplicación de la técnica general de reacción 3. Esta reacción también se puede llevar a cabo con los compuestos racémicos de la fórmula XI o I-1 y el enantiómero (R) o diastereómeros configurados (R) se pueden obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción. La escisión selectiva de PG¹, mediante la utilización de una reacción de la técnica general de reacción 1 que no va a escindir PG², conduce a los compuestos de la fórmula III. Por el contrario, la escisión selectiva de PG², mediante la utilización de una reacción de la técnica general de reacción 1 que no va a escindir PG¹, conduce a los compuestos de la fórmula VII.

20 Un procedimiento alternativo para preparar los compuestos de la fórmula I-2 del Esquema 1, y, por lo tanto, los compuestos de las fórmulas III y VII después de la escisión selectiva de PG¹ o PG², como se escribió en forma previa, se resume en el Esquema 2 a continuación.

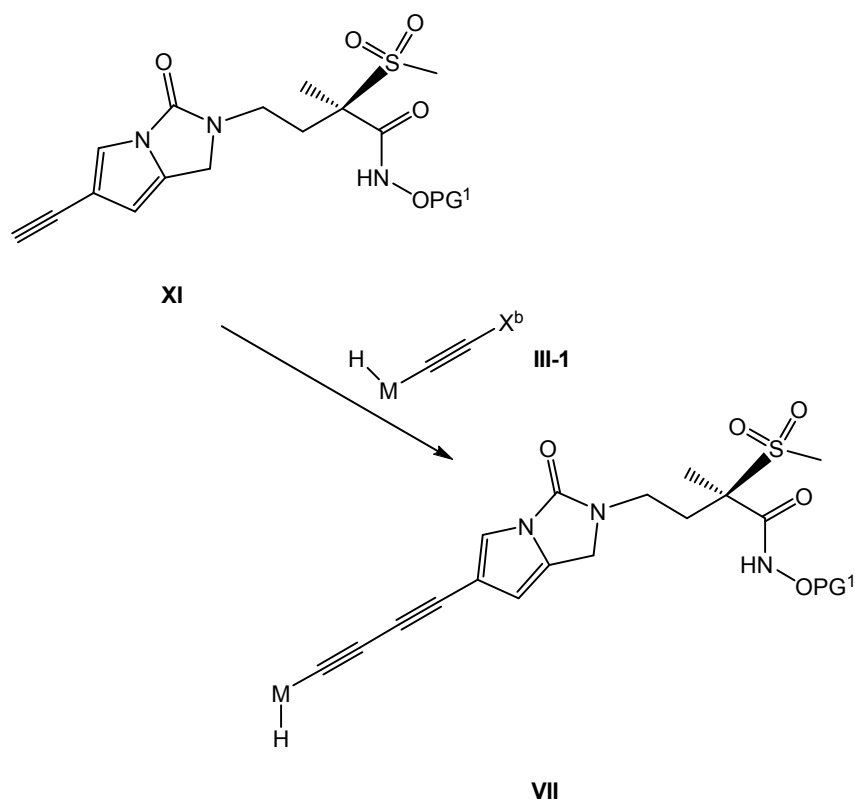


Esquema 2

En el Esquema 2, M y PG¹ tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula II, R' es H, Et o tBu, PG² tiene el mismo significado que en la fórmula III, siempre que PG¹ y PG² pertenezcan a los conjuntos ortogonales de los grupos protectores, y X^b sea bromo o yodo.

Los derivados de la fórmula II-2 en la que R' es Et o tBu, se pueden obtener (Esquema 2) a partir de los compuestos de la fórmula II-1 en la que R' es Et o tBu y los compuestos de la fórmula I-1 mediante la aplicación de la técnica general de reacción 3. Esta reacción también se puede llevar a cabo con los compuestos racémicos de la fórmula II-1 y/o I-1 y el enantiómero (R) o diastereómeros configurados (R) se pueden obtener mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción. Los compuestos de la fórmula II-2 se pueden transformar al compuesto de la fórmula II-3, en la que R' es H mediante la escisión selectiva de Et o tBu, mediante la utilización de una de la técnica general de reacción 4 que no va a escindir PG². Los compuestos de la fórmula II-3 se pueden transformar a los compuestos de la fórmula I-2 mediante la utilización de los compuestos de la fórmula IX y técnica general de reacción 2. Finalmente, los compuestos de las fórmulas III y VII se pueden obtener a partir de los compuestos de la fórmula I-2 después de la escisión selectiva de PG¹ o PG², como se ha descrito previamente.

Los compuestos de la fórmula VII además se pueden obtener como se resume en el Esquema 3 a continuación.

**Esquema 3**

En el Esquema 3, M tiene el mismo significado que en la fórmula I y X^b es bromo o yodo.

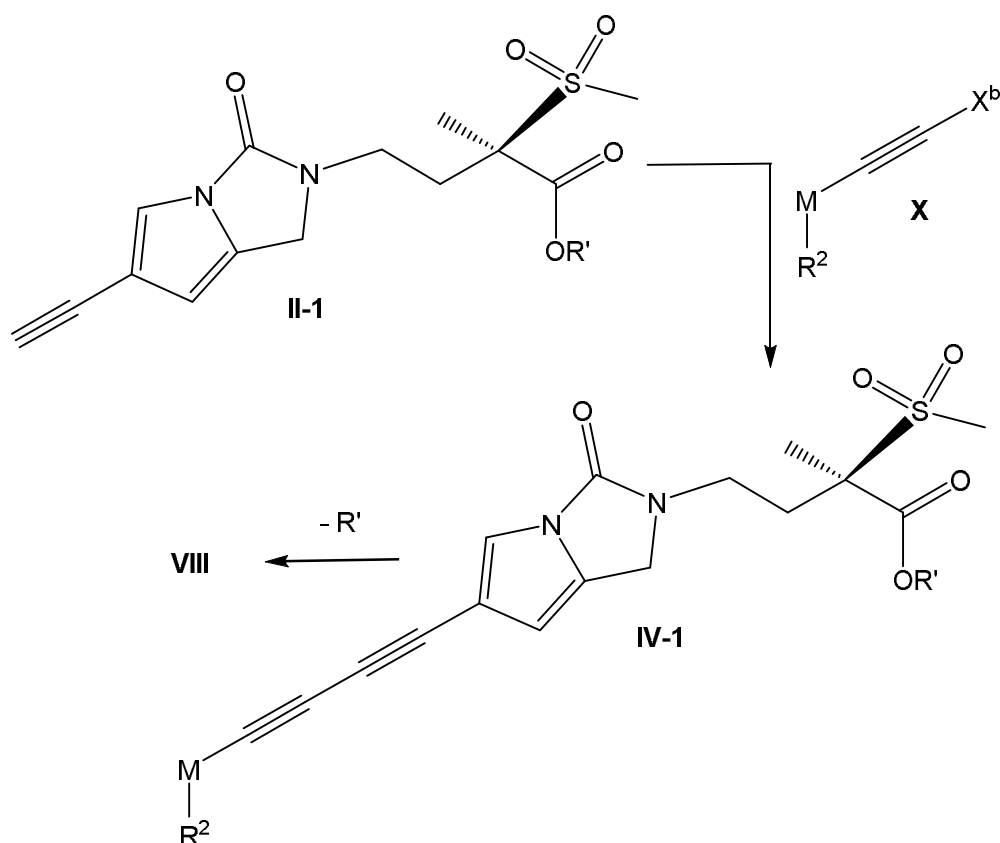
- 5 Los derivados de la fórmula VII se pueden obtener (Esquema 3) a partir de los compuestos de la fórmula XI y los compuestos de la fórmula III-1 mediante la aplicación de la técnica general de reacción 3. Esta reacción también se puede llevar a cabo con los compuestos racémicos de las fórmulas XI y/o III-1 y el enantiómero (*R*) o diastereómeros configurados (*R*) se pueden obtener posteriormente mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción.

Compuestos de las fórmulas IV, V, Va, Vb y VI:

- 10 Los compuestos de las fórmulas IV, V, Va, Vb y VI se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos tradicionales conocidos por el experto en la técnica.

Compuestos de la fórmula VIII:

Los compuestos de la fórmula VIII se pueden obtener como se resume en el Esquema 4 a continuación.



Esquema 4

En el Esquema 4, M es como se define en la fórmula I, R² tiene el mismo significado que en la fórmula I cuando R¹ representa H, R' es Et o tBu y X^b es bromo o yodo.

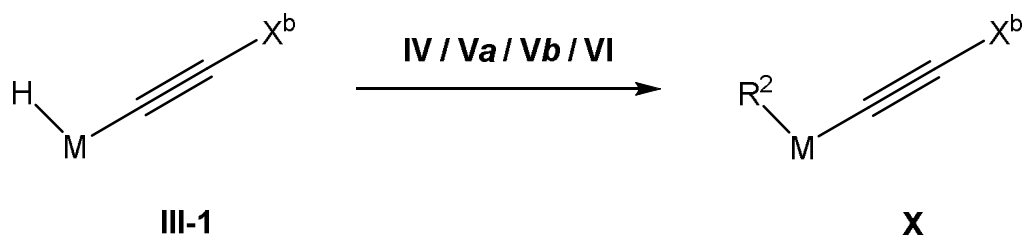
- 5 Los derivados de la fórmula IV-1 en la que se pueden obtener (Esquema 4) a partir de los compuestos de la fórmula II-1 y los compuestos de la fórmula X mediante la utilización de la técnica general de reacción 3. Esta reacción también se puede llevar a cabo con los compuestos racémicos de las fórmulas II-1 y/o X y el enantiómero (R) o diastereómeros configurados (R) se pueden obtener mediante la separación por HPLC quiral de los productos de reacción. Los grupos funcionales presentes en R² que serían incompatibles con las condiciones de acoplamiento mencionadas en la técnica general de reacción 3 pueden ser protegidos antes de llevar a cabo dicha reacción y desprotegidos después de dicha reacción, si es necesario. Los compuestos de la fórmula IV-1 después se pueden transformar en los compuestos de la fórmula VIII mediante la escisión selectiva de R', mediante un procedimiento adecuado de técnica general de reacción 4.

Compuestos de la fórmula IX:

- 15 Los compuestos de la fórmula IX se encuentran disponibles comercialmente (PG¹ = THP, tBu, COOtBu o alilo) o se pueden preparar de acuerdo con el documento WO 2010/060785 (PG¹ = (2-metilpropoxi)etil) o Marmer and Maerker, *J. Org. Chem.* (1972), 37, 3520-3523 (PG = COtBu).

Compuestos de la fórmula X:

Los compuestos de la fórmula X se pueden obtener como se resume en el Esquema 5 a continuación.



20

Esquema 5

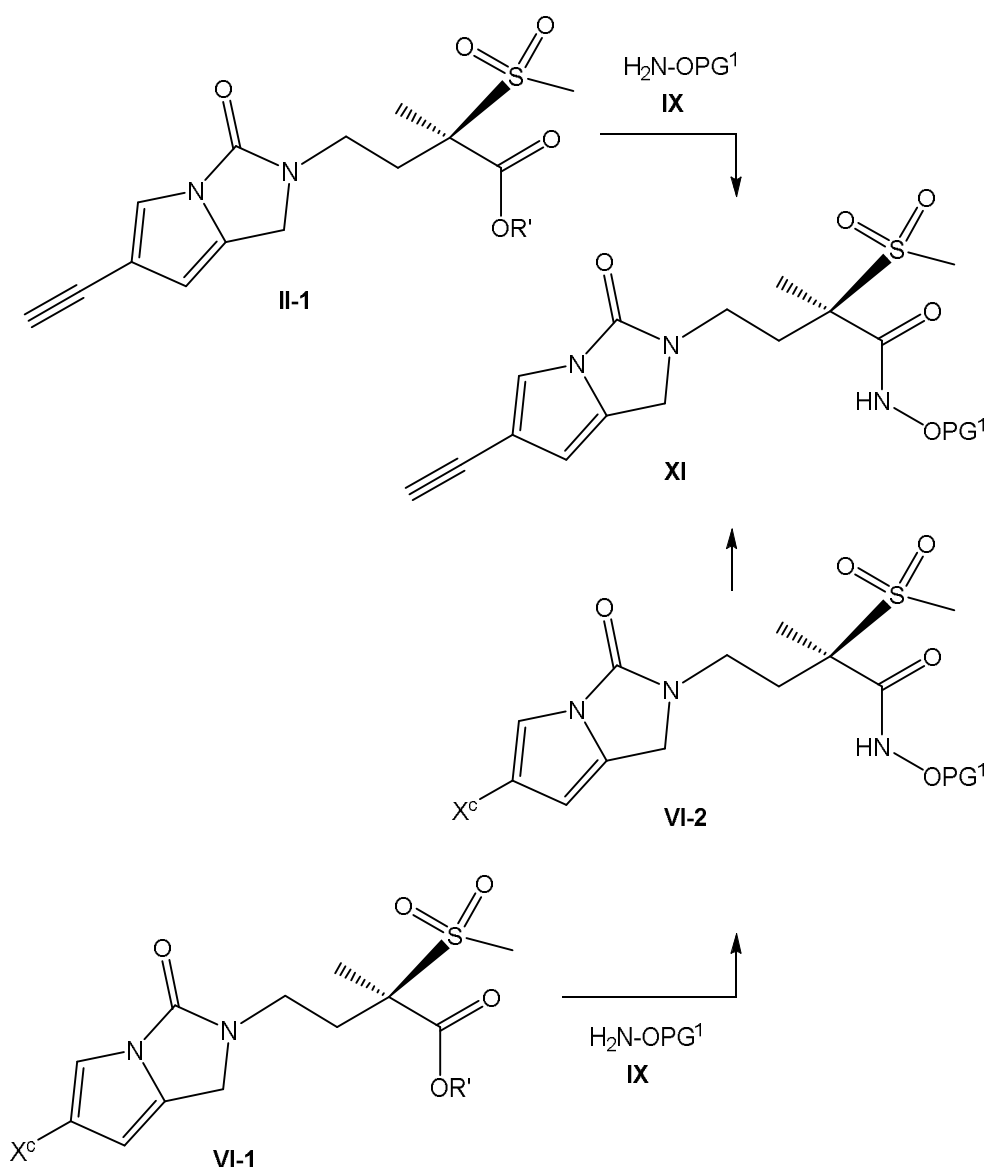
En el Esquema 5, M es como se define en la fórmula I, R² tiene el mismo significado que en la fórmula I cuando R¹ representa H y X^b es bromo o yodo.

5 Los compuestos de la fórmula III-1 se pueden transformar (Esquema 5) en los derivados de la fórmula X mediante los procedimientos correspondientes que se describieron con anterioridad para la preparación de los compuestos de la fórmula II [secciones a) a c)].

Además, los compuestos de las fórmulas III-1 y X, en la que X^b representa yodo, se pueden preparar mediante la yodación de los correspondientes derivados de hidrógeno con yodo en presencia de una base inorgánica como KOH. Los compuestos de las fórmulas III-1 y X, en la que X^b representa bromo, se pueden preparar a partir de los derivados de hidrógeno correspondientes mediante el tratamiento con NBS en presencia de AgNO₃ en un disolvente como acetona o MeCN.

Compuestos de la fórmula XI:

Los compuestos de la fórmula XI se pueden preparar como se resume en el Esquema 6 a continuación.



Esquema 6

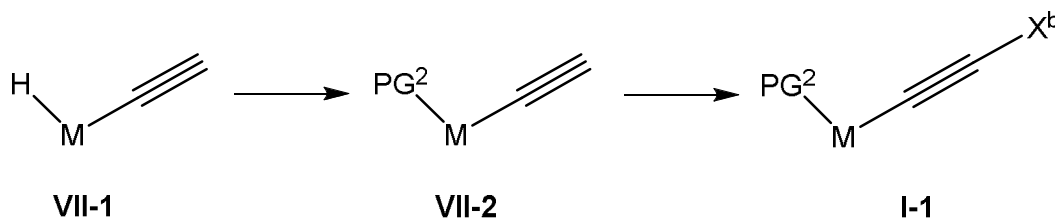
15 En el Esquema 6, R' representa H, Et o tBu, X^c representa un átomo de bromo o yodo y PG¹ tiene el mismo significado que en la fórmula II.

Los derivados de la fórmula II-1, en la que R' es Et o tBu, se pueden transformar (Esquema 5) en los derivados de ácido carboxílico de la fórmula II-1, en la que R' es H, mediante la utilización de la técnica general de reacción 4, y

hacerse reaccionar además con los compuestos de la fórmula IX mediante la utilización de la técnica general de reacción 2, y de ese modo proporcionar los compuestos de la fórmula XI. En forma alternativa, los derivados de la fórmula VI-1, en la que R' es Et o tBu, se pueden transformar en los derivados de ácido carboxílico de la fórmula VI-1, en la que R' es H, mediante la utilización de la técnica general de reacción 4 y hacerse reaccionar además con los compuestos de la fórmula IX mediante la utilización de la técnica general de reacción 2, y de ese modo proporcionar los compuestos de la fórmula VI-2. Los compuestos de las fórmulas VI-1 y VI-2, en las que X^c es Br, se pueden transformar en los compuestos de las fórmulas VI-1 y VI-2 correspondientes en las que X^c es I, mediante la reacción con NaI en presencia de una sal de cobre (I) y un ligando como *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina en un disolvente como dioxano a una temperatura que varía entre ta y 100 °C, o en un horno de microondas a aproximadamente 150 °C. Los compuestos de la fórmula XI se pueden obtener mediante la reacción de los compuestos de la fórmula VI-2, en la que X^c es yodo, con trimetilsililacetileno, mediante la técnica general de reacción 3 seguido del tratamiento con TBAF en THF. Todas estas reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el enantiómero adecuado se puede obtener mediante la separación por HPLC quiral en cualquier paso, cuando sea apropiado.

15 Otros productos intermedios de síntesis y materiales de partida:

Los compuestos de la fórmula I-1 se pueden preparar como se resume en el Esquema 7 a continuación.

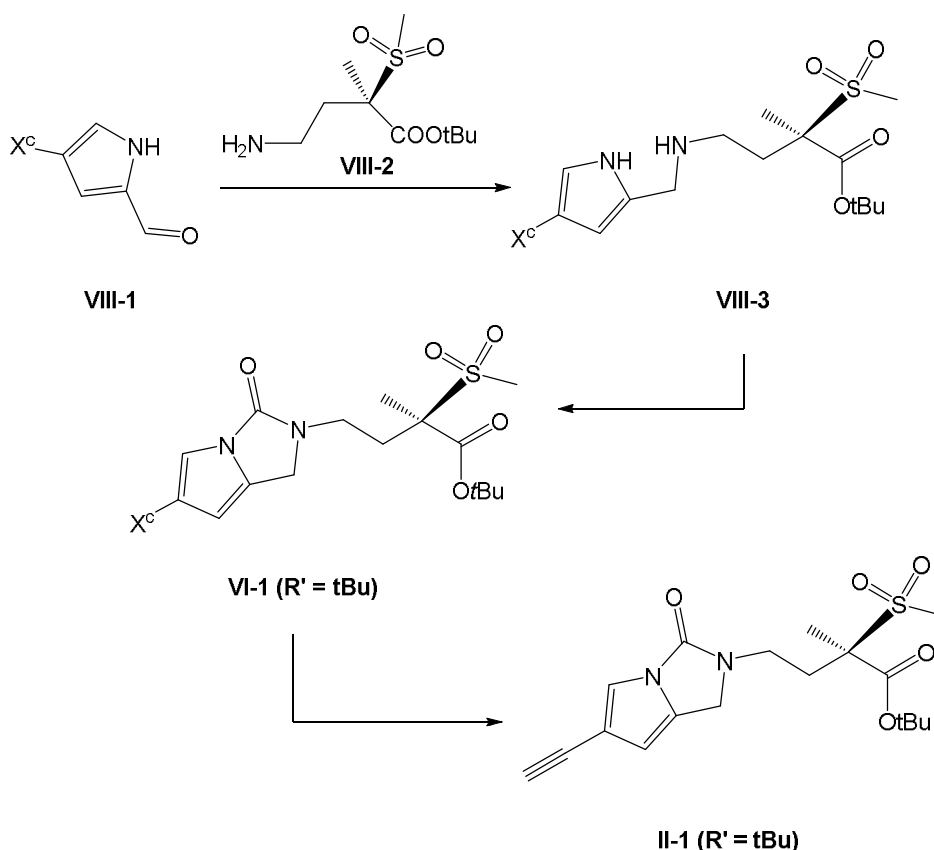


Esquema 7

20 En el Esquema 7, M y PG² tienen los mismos significados respectivos que en la fórmula III y X^b representa un átomo de bromo o yodo.

Los compuestos de la fórmula VII-1 (que se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos tradicionales conocidos por el experto en la técnica) se pueden transformar (Esquema 7) en los derivados de la fórmula VII-2 mediante los procedimientos anteriores que se describen en T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3^a Ed. (1999), 369-441 (Publisher: John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, N.Y.). Los compuestos de la fórmula I-1, en la que X^b representa yodo, se pueden preparar mediante la yodación de los compuestos de la fórmula VII-2 con yodo en presencia de una base inorgánica como KOH. Los compuestos de la fórmula I-1, en la que X^b representa bromo, se pueden preparar a partir de los compuestos de la fórmula VII-2 mediante el tratamiento con NBS en presencia de AgNO₃ en un disolvente como acetona o MeCN. Todas estas reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el enantiómero adecuado se puede obtener mediante la separación por HPLC quiral en cualquier paso, cuando sea apropiado.

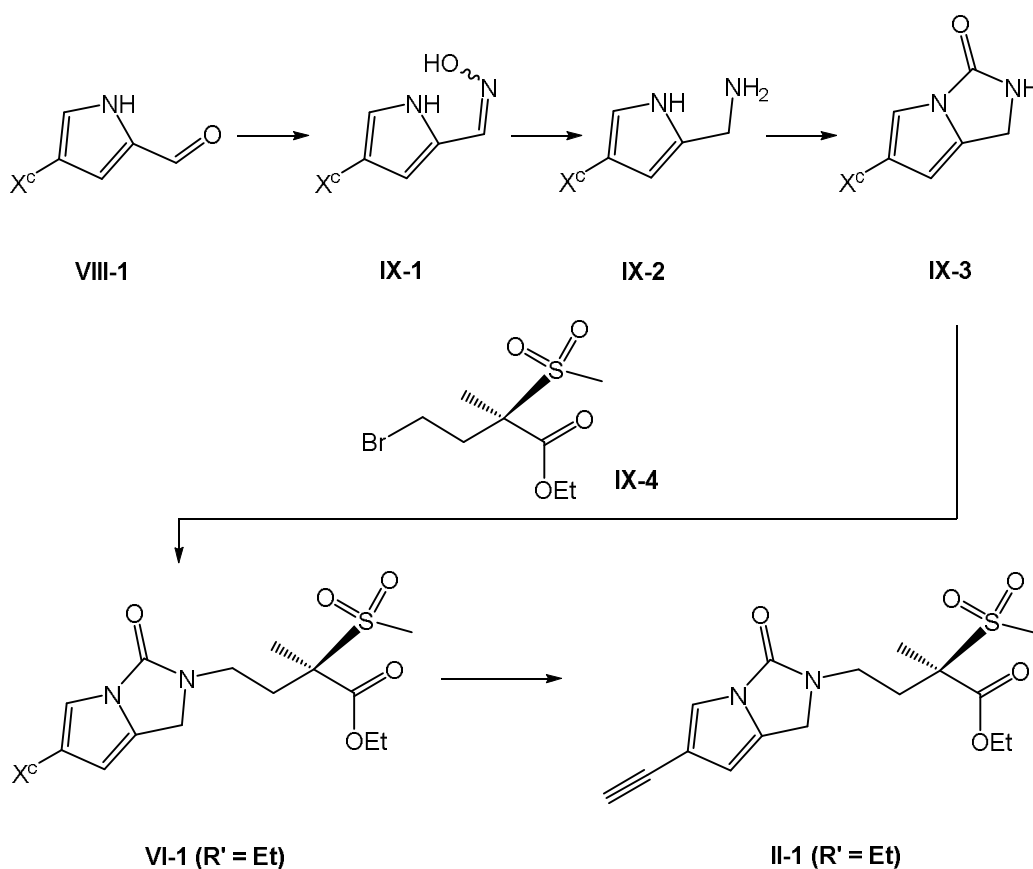
Los compuestos de las fórmulas II-1 y VI-1, en las que R' es tBu, se pueden preparar como se resume en el Esquema 8 a continuación.



En el esquema 8, X^c representa un átomo de bromo o yodo.

- 5 El derivado de la fórmula VIII-3 se puede obtener (Esquema 8) mediante la reacción del aldehído de pirrol de la fórmula VIII-1 con la amina de la fórmula VIII-2 mediante la utilización de la técnica general de reacción 5. El compuesto de la fórmula VI-1, en la que R' es tBu, se puede obtener posteriormente a partir del derivado de la fórmula VIII-3 mediante el tratamiento con CDI en presencia de una base como NaH en un disolvente como THF; esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde 0 °C a 50 °C, e idealmente, a ta. El compuesto de la fórmula VI-1, en la que X^c es Br y R' es tBu, se puede transformar en el compuesto correspondiente de la fórmula VI-1 en la que X^c es I y R' es tBu mediante la reacción con NaI en presencia de una sal de cobre (I) y un ligando como *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina en un disolvente como dioxano a una temperatura que varía entre ta y 100 °C, o en un horno de microondas a aproximadamente 150 °C. El compuesto de la fórmula VI-1, en la que X^c es I, se puede transformar en el derivado de la fórmula II-1, en la que R' es tBu, mediante la reacción con trimetilsililacetileno mediante la utilización de la técnica general de reacción 4, seguido del tratamiento con TBAF en THF. Todas estas reacciones también se pueden llevar a cabo con material racémico y el enantiómero adecuado se puede obtener mediante la separación por HPLC quiral en cualquier paso, cuando sea apropiado.
- 10
- 15

Los compuestos de las fórmulas II-1 y VI-1, en las que R' es Et, se pueden preparar como se resume en el Esquema 9 a continuación.



Esquema 9

En el Esquema 9, X^c representa un átomo de bromo o yodo.

- 5 La oxima de la fórmula IX-1 se puede obtener (Esquema 9) mediante la reacción del aldehído de pirrol de la fórmula VIII-1 con hidroxilamina en AcOH en presencia de NaOAc. La oxima de la fórmula IX-1 se puede reducir en el derivado de amina de la fórmula IX-2 mediante el tratamiento con Zn en un disolvente como AcOH. El derivado de la fórmula IX-3 se puede obtener a partir del derivado de la fórmula IX-2 mediante el tratamiento con CDI en un disolvente como THF en presencia de una base como NaH; esta reacción se puede llevar a cabo a una temperatura que varía desde 0 a 50 °C, e idealmente, a ta. El compuesto de la fórmula IX-3 se puede transformar posteriormente en el compuesto de la fórmula VI-1 en la que R' es Et, mediante el tratamiento con el bromuro de la fórmula IX-4 en presencia de una base como NaH y en un disolvente como THF o DMF. El compuesto de la fórmula VI-1, en la que X^c es Br y R' es Et, se puede transformar en el compuesto de la fórmula VI-1 correspondiente, en la que X^c es I y R' es Et, mediante la reacción con NaI en presencia de una sal de cobre (I) y un ligando como *trans*-N,N'-dimetilciclohexa-1,2-diamina en un disolvente como dioxano a una temperatura que varía entre ta y 100 °C, o en un horno de microondas a aproximadamente 150 °C. El compuesto de la fórmula VI-1, en la que X^c es yodo, se puede transformar en el compuesto de la fórmula II-1, en la que R' es Et, por medio de la reacción con trimetilsililacetileno, mediante la utilización de la técnica general de reacción 4, seguido del tratamiento con TBAF en THF.
- 10
- 15

Los compuestos de la fórmula VII-1 y VIII-1 se encuentran disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante procedimientos tradicionales conocidos por el experto en la técnica.

- 20 Los compuestos de las fórmulas VIII-2 y IX-4 se pueden preparar de manera análoga a los procedimientos que se describen en la sección titulada "EJEMPLOS" a continuación (ver, Preparaciones A y B), o mediante los procedimientos convencionales conocidos por el experto en la técnica.

Las realizaciones particulares de la invención se describen en los siguientes Ejemplos, que sirven para ilustrar la invención en más detalle sin limitar su ámbito de ninguna manera.

25 Ejemplos

Todas las temperaturas se establecen en °C. Excepto que se indique lo contrario, las reacciones ocurren a ta. Las capas org. combinadas que resultan del tratamiento de una capa ac. se lavan, excepto indicación en contrario, con un volumen mínimo de salmuera, se secan sobre MgSO₄, se filtran y se evaporan a sequedad para dejar un denominado residuo de evaporación.

Las caracterizaciones analíticas de TLC se llevaron a cabo con placas de 0,2 mm: Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄. La elución se lleva a cabo con EA, Hept, DCM, MeOH o sus mezclas. La detección se realizó con UV o con una solución de KMnO₄ (3 g), K₂CO₃ (20 g), NaOH (3 ml) al 5 % y H₂O (300 ml) con calentamiento posterior.

5 Las CCs se llevaron a cabo mediante la utilización de gel de sílice Brunschwig 60A (0,032–0,63 mm) o mediante la utilización de un sistema ISCO CombiFlash y cartuchos preenvasados de SiO₂, y la elución se llevó a cabo con Hept–EA o mezclas de DCM–MeOH con un gradiente apropiado. Cuando los compuestos contenían una función ácida, se añadió AcOH al 1 % al/los eluyente/s. Cuando los compuestos contenían una función básica, se añadió NH₄OH ac. al 25 % a los eluyentes.

10 Los compuestos se caracterizaron mediante RMN ¹H (300 MHz, Varian Oxford; 400 MHz, Bruker Avance 400 o 500 MHz, Bruker Avance 500 Cryoprobe). Los desplazamientos químicos δ se proporcionan en ppm en relación al disolvente utilizado; multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, p = quintuplete, hex = sextete, hep = septete, m = multiplete, a = amplio; las constantes de acoplamiento J se proporcionan en Hz. En forma alternativa, los compuestos se caracterizaron mediante CL–EM (Sciex API 2000 con Bomba Binaria Agilent 1100 con DAD y ELSD o una Agilent cuádrupolar EM 6140 con Bomba Binaria Agilent 1200, DAD y ELSD); mediante
15 TLC (placas de TLC de Merck, Gel de sílice 60 F₂₅₄); o mediante el punto de fusión.

Los datos analíticos de la CL–EM se obtuvieron mediante la utilización de las siguientes respectivas condiciones:

- Columna: Zorbax SB–Aq, 30,5 μ m, 46 x 50 mm;
- Volumen de inyección: 1 μ l;
- Temperatura del horno de columna: 40 °C;
- 20 ○ Detección: UV 210 nm, ELSD y EM;
- Modo de ionización EM: IEN+;
- Eluyentes: A: H₂O + TFA al 0,04 %; y B: MeCN;
- Caudal: 40,5 ml/min;
- Gradiente: B al 5 % a B al 95 % (0,0 min – 1,0 min), B al 95 % (1,0 min – 1,45 min).

25 La cantidad de decimales proporcionados para el/los pico/s correspondiente/s de [M+H⁺] de cada compuesto sometido a ensayo depende de la precisión del dispositivo de CL–EM que se utilice realmente.

Las purificaciones de HPLC prep se llevaron a cabo en un sistema Gilson HPLC, equipado con un procesador automático de muestras Gilson 215, bombas Gilson 333/334, sistema de detección Dionex MSQ Plus, y un detector de UV Dionex UVD340U (o Dionex DAD–3000), con la utilización de las siguientes condiciones respectivas:

30 • Procedimiento 1:

- Columna: Waters Atlantis T3 OBD, 10 μ m, 30 x 75 mm;
- Caudal: 75 ml/min;
- Eluyentes A: H₂O + HCOOH al 0,1 %; B: MeCN + HCOOH al 0,1 %;
- Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).

35 • Procedimiento 2:

- Columna: Waters XBridge C18, 10 μ m, 30 x 75 mm;
- Caudal: 75 ml/min;
- Eluyentes A: H₂O + HCOOH al 0,5 %; B: MeCN;
- Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).

40 • Procedimiento 3:

- Columna: Waters XBridge C18, 10 μ m, 30 x 75 mm;
- Caudal: 75 ml/min;
- Eluyentes A: H₂O + NH₄OH ac. Al 25 % (0,5 % v/v); B: MeCN;
- Gradiente: A al 90 % a A al 5 % (0,0 min – 4,0 min), A al 5 % (4,0 min – 6,0 min).

45 Además, se llevaron a cabo HPLC quirales semi–preparativas mediante las siguientes condiciones.

HPLC quiral semi–preparativa Procedimiento A:

La HPLC quiral semi–preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak ASV (250 x 110 mm, 20 μ m) mediante la utilización de las condiciones de mezcla de eluyente, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen por medio de la elución de las muestras
50 analíticas en una columna Daicel ChiralPak AS–H (250 x 4,6 mm, 5 μ m) mediante la utilización de la misma mezcla de eluyente con la caudal indicada entre paréntesis en el correspondiente protocolo experimental.

HPLC quiral semi–preparativa Procedimiento B:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak IA (20 x 250 mm; 5 µm) mediante la utilización de las condiciones de mezcla de eluyente, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen por medio de la elución de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak IA (4,6 x 250 mm; 5 µm) mediante la utilización de la misma mezcla de eluyente con la caudal indicada entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente.

HPLC quiral semi-preparativa Procedimiento C:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak AD-H (30 x 250 mm, 5 µm) mediante la utilización de las condiciones de mezcla de eluyente, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen por medio de la elución de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AD-H (4,6 x 250 mm, 5 µm) mediante la utilización de la misma mezcla de eluyente con la caudal indicada entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente.

HPLC quiral semi-preparativa Procedimiento D:

La HPLC quiral semi-preparativa se lleva a cabo en una columna Daicel ChiralPak AY-H (20 x 250 mm, 5 µm) mediante la utilización de las condiciones de mezcla de eluyente, caudal y detección indicadas entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente. Los tiempos de retención se obtienen por medio de la elución de las muestras analíticas en una columna Daicel ChiralPak AY-H (4,6 x 250 mm, 5 µm) mediante la utilización de la misma mezcla de eluyente con la caudal indicada entre paréntesis en el protocolo experimental correspondiente.

Procedimientos:

Procedimiento A:

A una solución del derivado de ácido hidroxámico protegido por THP (0,15 mmol) en MeOH (1,2 ml) y agua (0,4 ml) se le añadió HCl 2 M (0,6 ml; 1,2 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta hasta completar la reacción. La mezcla de reacción, después de la neutralización con NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con DCM-MeOH (9-1, 3 x 20 ml). El residuo de evaporación después se purificó mediante CC (DCM-MeOH) o mediante HPLC prep mediante un procedimiento adecuado.

Procedimiento B:

Al derivado de ácido hidroxámico protegido por THP (0,368 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió PPTS (0,139 g; 0,55 mmol). La mezcla se agita a aproximadamente 80 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta ta, se retiró el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en DCM-MeOH (9-1, 10 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml). La capa org. se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) o por HPLC prep mediante un procedimiento adecuado.

Procedimiento C:

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

Procedimiento D:

Se disolvieron CuCl (0,486 g, 4,91 mmol) y NH₂OH.HCl (3,4 g, 48,9 mmol) en nBuNH₂ (12,1 ml) y agua (20 ml). Se añadieron el alquino terminal (22,1 mmol) y nBuNH₂ (12,1 ml.). La mezcla de reacción se enfrió en hielo y el haloalquino (29,1 mmol) en dioxano (6,5 ml) se añadió a 0 °C. La reacción continuó 1 h a esa temperatura. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta durante 1 h. Se añadieron agua (200 ml) y EA (250 ml) y se separaron dos fases. La capa ac. se extrajo con EA (200 ml). El residuo de evaporación después se purificó mediante CC o por HPLC prep mediante un procedimiento adecuado para proporcionar el producto bis-alquino.

PREPARACIONES:

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

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

A una suspensión de metanosulfonato de sodio (100 g; 929 mmol) en tBuOH (350 ml) se le añadió 2-bromopropionato de terc-butilo (150 ml; 877 mmol). La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 90 °C durante 24 h en atmósfera de nitrógeno, después se enfrió a ta y se concentró a sequedad. El residuo se repartió entre agua (750 ml) y EA (600 ml). La capa ac. se extrajo con EA (2 x 500 ml). El residuo de evaporación proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (175 g, rendimiento del 96 %).

RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 4,24 (c, J = 7,2 Hz, 1H); 3,11 (s, 3H); 1,45 (s, 9H); 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

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

A una suspensión enfriada en hielo de producto intermedio A.i (130 g; 626 mmol) en DMF (750 ml) se le añadió en porciones NaH (60 % en aceite mineral; 32,1 g; 802 mmol) durante 1,5 h, y se mantuvo la TI por debajo de 7 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 h, se la dejó alcanzar ta y se agitó a ta durante 0,5 h. La mezcla se enfrió hasta 12 °C con un baño de hielo y después se añadió 1,2-dibromoetano (166 ml; 1,9 mol) gota a gota, y se mantuvo la TI por debajo de 22 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla se vertió en agua fría (1 l) y Et₂O (1 l) y la capa ac. se extrajo con Et₂O (2 x 750 ml). La capa org. se lavó con agua fría (2 x 500 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un como un aceite de color amarillento pálido (116,8 g; rendimiento del 59 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,71–3,63 (m, 1H); 3,45–3,37 (m, 1H); 3,12 (s, 3H); 2,72–2,62 (m, 1H); 2,43–2,33 (m, 1H); 1,49 (s, 3H); 1,46 (s, 9H).

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

A una solución de producto intermedio A.ii (70,3 g; 223 mmol) en DMF (400 ml) se le añadió NaN₃ (54,6 g; 831 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche, antes de enfriarla hasta ta. Se añadieron agua (500 ml) y EA (500 ml). La capa ac. se extrajo con EA (2 x 500 ml) y la capa org. se lavó con agua (2 x 500 ml). El residuo de evaporación se trituró en Hept, se filtró y se lavó con Hept para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (59,6 g; rendimiento del 96 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,66–3,60 (m, 1H); 3,35–3,29 (superpuesto m, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,49–2,43 (m, 1H); 2,04–1,96 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,44 (s, 3H),

EM (IEN, m/z): 278,95 [M+H⁺] para C₁₀H₁₉N₃O₄S; t_R = 0,80 min.

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

Una solución de producto intermedio A.iii (45 g; 162 mmol) en una mezcla de tBuOH-EA (1–1, 900 ml) se trató con Pd al 10 %/C (2,3 g). La suspensión se agitó a ta en atmósfera de hidrógeno durante 4 h. Después, se añadió Pd al 10 %/C (0,5 g) a la suspensión y la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 2 días. Se filtró el catalizador y el filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el material en bruto que se cristalizó al dejarlo en reposo (sólido de color gris; 40,6 g; rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,06 (s, 3H); 2,75–2,63 (m, 1H); 2,53–2,40 (superpuesto m, 1H); 2,28–2,16 (m, 1H); 1,85–1,74 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,40 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 252,03 [M+H⁺] para C₁₀H₂₁NO₄S; t_R = 0,45 min.

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

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

El producto intermedio A.iii (184 g) se separó mediante HPLC quiral semi-preparativa Procedimiento A (Hept-iPrOH 4–1; caudal: 570 ml/min; detección de UV a 235 nm); los respectivos tiempos de retención fueron 8,3 y 10,7 min. El enantiómero (R) del título, identificado como el segundo compuesto de elución, se obtuvo en forma de un aceite de color naranja claro (90,7 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,66–3,60 (m, 1H); 3,35–3,29 (superpuesto m, 1H); 3,11 (s, 3H); 2,50–2,43 (superpuesto m, 1H); 2,04–1,97 (m, 1H); 1,46 (s, 9H); 1,44 (s, 3H).

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

A partir del producto intermedio B.i (45 g; 162 mmol) y mediante un procedimiento análogo a la Preparación A, paso A.iv, se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (40,6 g; rendimiento del 99 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 3,06 (s, 3H); 2,75–2,63 (m, 11H); 2,53–2,40 (superpuesto m, 1H); 2,28–2,16 (m, 1H); 1,85–1,74 (m, 1H); 1,44 (s, 9H); 1,40 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 252,03 [M+H⁺] para C₁₀H₂₁NO₄S; t_R = 0,45 min.

Preparación C: (R)-4-(6-yodo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de terc-butilo:

PRIMER PROCEDIMIENTO:

C.i. 4-(((4-yodo-1H-pirrol-2-il)metil)amino)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (RS)-terc-butilo:

A una solución del compuesto de la Preparación A (24,631 g; 98 mmol) en THF seco (470 ml) se le añadió 4-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (20,625 g; 93,3 mmol, comercial). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se añadió MeOH (144 ml) y la mezcla resultante se enfrió a –20 °C. Se añadió en porciones NaBH₄ (3,578 g, 94,6 mmol). Una vez que se completó la adición, la reacción continuó a 0 °C durante 1 h. Se añadió en porciones agua enfriada con hielo (330 ml) y se mantuvo la TI por debajo de 10 °C. Se añadió DCM (600 ml). Se separaron las dos capas y la capa ac. se extrajo dos veces con DCM (2 x 250 ml). Las capas org. combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (300 ml). El residuo de evaporación se coevaporó adicionalmente dos veces con tolueno (2 x 150 ml) para proporcionar, después del secado a alto vacío, el producto del título en bruto en forma de un aceite de color pardo (43,87 g;

rendimiento > del 95 %).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,88 (s, 1H); 6,77 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 3,63–3,49 (m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,60–2,55 (superpuesto m, 1H); 2,42–2,34 (m, 1H); 2,32–2,24 (m, 1H); 2,05–1,95 (superpuesto m, 1H); 1,84–1,76 (m, 1H); 1,40 (s, 9H); 1,38 (s, 3H).

5 EM (IEN, m/z): 456,67 [M+H⁺] para C₁₅H₂₅N₂O₄S; t_R = 0,63 min.

C.ii. 4-(6-bromo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de (RS)-terc-butilo:

10 A una solución de producto intermedio C.i (60,88 g; 124 mmol) en THF seco (329 ml) se le añadió, a 0 °C, CDI (21,12 g; 130 mmol). Después la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. Después de enfriar hasta 0 °C, NaH (60 % dispersión en aceite, 0,758 g; 17,4 mmol) se añadió poco a poco. Después de 2 h de agitación, se añadió una segunda porción de NaH (dispersión al 60 % en aceite, 0,758 g; 17,4 mmol). La reacción continuó 2 h y se añadió cuidadosamente NH₄Cl ac. sat. (300 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con agua (200 ml) y EA (1 l). Se separaron las dos fases y la fase ac. se extrajo dos veces con EA (2 x 500 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (DCM-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40,2 g, rendimiento del 67 %).

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,16 (c, J = 1,4 Hz, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 482,85 [M+H⁺] para C₁₆H₂₃N₂O₅S; t_R = 0,89 min.

C.iii. (R)-4-(6-yodo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoato de terc-butilo:

20 El producto intermedio C.ii (22,8 g) se separó mediante HPLC quiral semi-preparativa Procedimiento B (MeOH-EtOH 1-1; caudal: 100 ml/min; Detección de UV a 243 nM); los respectivos tiempos de retención fueron 6,2 y 6,8 min. El enantiómero (R) del título, identificado como el segundo compuesto de elución, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (9,5 g).

25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,20 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,16 (c, J = 1,4 Hz, 1H); 4,43 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,57 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,71 (s, 3H); 1,43 (s, 9H).

EM (IEN, m/z): 482,85 [M+H⁺] para C₁₆H₂₃N₂O₅S; t_R = 0,89 min.

SEGUNDO PROCEDIMIENTO:

En forma alternativa, a partir del compuesto de la Preparación B (3,8 g; 15 mmol) y 4-yodo-1H-pirrol-2-carbaldehído (3,5 g; 15,8 mmol) y mediante el procedimiento que se describe en los pasos C.i (rendimiento del 55 %) y C.ii (rendimiento del 75 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,15 g).

30 El producto obtenido mediante el SEGUNDO PROCEDIMIENTO tuvo datos de RMN equivalentes a aquellos informados para el compuesto obtenido mediante el PRIMER PROCEDIMIENTO.

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

D.i. Ácido (R)-4-(6-yodo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanoico:

35 A una solución enfriada en hielo del compuesto de la Preparación C (40 g; 85,2 mmol) en DCM (238 ml) se le añadieron Et₃SiH (14,6 ml; 91,4 mmol) y TFA (182 ml, 2,3 mol) durante 15 min. La solución resultante se agitó a ta durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota Et₂O seco (450 ml) durante 1 h. La suspensión resultante se agitó 1 h, se filtró y se lavó con Et₂O (3 x 100 ml). El sólido se secó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (33,56 g; rendimiento del 95 %).

40 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 13,81 (m, 1H); 7,32 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,23 (m, 1H); 4,47–4,35 (m, 2H); 3,59 (m, 1H); 3,53–3,40 (superpuesto m, 1H); 3,12 (s, 3H); 2,59–2,48 (superpuesto m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,53 (s, 3H).

EM (IEN, m/z): 426,9 [M+H⁺] para C₁₂H₁₅N₂O₅S; t_R = 0,69 min.

D.ii. (2R)-4-(6-yodo-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

45 A una suspensión de producto intermedio D.i (33,56 g; 78,7 mmol) en THF (380 ml) se le añadieron DIPEA (74 ml; 433 mmol) y THPO-NH₂ (14,56 g; 118 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió T3P (50 % en EA, 72 ml; 181 mmol) durante 30 min. Después de 1 h a 0 °C, se añadieron DIPEA (12 ml; 70 mmol) y T3P (50 % en EA, 30 ml; 75 mmol). La reacción continuó en forma adicional 1 h y se añadió NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y EA (200 ml). Se separaron las dos capas y la capa ac. se extrajo con EA (200 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (gradiente Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (32,46 g; rendimiento del 78 %).

50 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,37 (m, 0,5H); 11,34 (m, 0,5H); 7,32 (d, J = 7,9 Hz, 1H); 6,21 (dd, J = 1,3, 3,0 Hz, 1H); 4,86 (s, 0,5H); 4,48–4,38 (m, 2,5H); 4,05–4,00 (m, 0,5H); 3,98–3,92 (m, 0,5H); 3,55–3,42 (superpuesto m, 3H); 3,07 (s, 1,5H); 3,04 (s, 1,5H); 2,70–2,55 (superpuesto m, 1H); 2,01–1,92 (m, 1H); 1,70–1,61 (m, 2H); 1,57–1,45 (m, 7H).

55 EM (IEN, m/z): 525,9 [M+H⁺] para C₁₇H₂₄N₃O₆S; t_R = 0,78 min.

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

Se introdujeron CuI (1,4 g; 7,29 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (2,36 g; 3,5 mmol) en un matraz de dos cuellos de fondo redondo. Después del enjuague con nitrógeno durante 30 min, se añadió una solución de producto intermedio D.ii (19,16 g; 36,5 mmol) en THF desgasificado (270 ml), seguido de trimetilsililacetileno (7,8 ml, 54,7 mmol). Se añadió TEA desgasificado (15,3 ml, 109 mmol) y la reacción continuó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (16,25 g, rendimiento del 90 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,40–11,25 (m, 1H); 7,39–7,29 (m, 1H); 6,21–6,12 (m, 1H); 4,91–4,80 (m, 0,5H); 4,53–4,45 (m, 0,5H); 4,44–4,32 (m, 2H); 4,05–3,96 (m, 1H); 3,51–3,34 (m, 3H); 3,06 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,72–2,53 (m, 1H); 2,04–1,88 (m, 1H); 1,68–1,60 (superpuesto m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,54–1,44 (superpuesto m, 4H); 0,17 (s, 9H).

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

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

A una solución de producto intermedio D.iii (14,1 g; 28,5 mmol) en THF (62 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 29,2 ml; 29,2 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió agua fría (100 ml) y la mezcla se concentró a un volumen mínimo. Se añadió EA (100 ml) y se separaron las 2 fases. Se extrajo la fase acuosa con EA (3 x 100 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (11,74 g, rendimiento del 97 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ (mezcla de estereoisómeros): 11,36–11,32 (s a, 0,5H); 11,32–11,28 (s a, 0,5H); 7,40–7,35 (m, 1H); 6,20–6,16 (m, 1H); 4,88–4,83 (m, 0,5H); 4,52–4,46 (m, 0,5H); 4,44–4,38 (m, 2H); 4,08–3,89 (superpuesto m, 1H); 3,94 (s, 1H); 3,54–3,38 (m, 3H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,50–2,40 (superpuesto m, 1H); 2,04–1,86 (m, 1H); 1,69–1,61 (m, 2H); 1,56 (s, 1,5H); 1,54 (s, 1,5H); 1,52–1,42 (superpuesto m, 4H).

EM (IEN, m/z): 423,98 [M+H⁺] para C₁₉H₂₅N₃O₆S; t_R = 0,74 min.

Preparación E: Ácido 3-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)propanoico:**E.i. 3-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)propanoato de metilo:**

A una solución de 3-(2-hidroxifenil)propanoato de metilo (5 g; 30 mmol) en THF (102 ml), enfriada a 0 °C, se le añadieron tetrazol (0,45 M en MeCN, 92 ml; 0,042 mol) y diisopropilfosforamidita de di-terc-butilo (12 ml; 36 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 24 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió gota a gota H₂O₂ (ac. al 30 %; 22 ml) a 0 °C y se mantuvo la TI por debajo de 10 °C. La solución se agitó durante 1,5 h a 0 °C. Se añadió agua (200 ml). La capa ac. se extrajo con EA (3 x 100 ml) y las capas org. se lavaron con NaHSO₃ ac. al 10 % (100 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (6,2 g; rendimiento del 60 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 7,35–7,20 (m, 3H); 7,11 (m, 1H); 3,60 (s, 3H); 2,94–2,85 (m, 2H); 2,66–2,56 (m, 2H); 1,45 (s, 18H).

EM (IEN, m/z): 373,0 [M+H⁺] para C₁₈H₂₉O₆P; t_R = 0,91 min.

E.ii. Ácido 3-(2-((di-terc-butoxifosforil)oxi)fenil)propanoico:

A una solución de producto intermedio E.i (4,3 g; 0,011 mol) en THF-MeOH-agua (2-2-1; 100 ml) se le añadió LiOH.H₂O (1,94 g; 46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se lavó con TBME (2 x 100 ml). Esta capa org. se desechó. La capa ac. se acidificó con ácido cítrico ac. al 10 % (100 ml) y se extrajo con EA (3 x 100 ml). El residuo de evaporación proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, rendimiento del 79 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 12,14 (s, 1H); 7,30–7,26 (m, 2H); 7,24 (m, 1H); 7,11 (t, J = 7,2 Hz, 1H); 2,88–2,82 (m, 2H); 2,55–2,51 (superpuesto m, 2H); 1,45 (s, 18H).

EM (IEN, m/z): 359,0 [M+H⁺] para C₁₇H₂₇O₆P; t_R = 0,81 min.

Preparación F: Fosfato de ((1S,2S)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metil di-terc-butilo:**F.i. ((1S,2S)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metanol:**

A una solución de acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metilo (preparada como se describe en el documento WO 2005/036964; 1 g; 4,61 mmol) en MeOH (22,9 ml) se le añadió K₂CO₃ (1,273 g, 9,21 mmol). La suspensión se agitó 30 min. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó en DCM-MeOH (9-1, 100 ml). La capa org. se lavó con NaHSO₄ ac. al 15 % (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar el producto del título en forma de un aceite incoloro (0,803 g; cuant.).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 4,63 (t, J = 5,7 Hz, 1H); 3,37 (m, 1H); 3,19 (m, 1H); 1,29–1,20 (m, 2H); 0,76 (m, 1H); 0,70 (ddd, J = 4,2, 6,0, 8,5 Hz, 1H).

F.ii. Fosfato de ((1S,2S)-2-(bromoetinil)ciclopropil)metil di-terc-butilo:

A una solución de producto intermedio F.i (0,570 g; 3,26 mmol) en THF (5 ml) enfriada a 0 °C se le añadió en porciones NaH (60 % en aceite mineral; 0,195 g; 4,89 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y a ta durante 1 h. Después de enfriar hasta 0 °C, se añadió gota a gota fosforoclorhidrato de di-*terc*-butilo (preparado como se describe en el documento WO 2010/032147, 1,043 g; 4,56 mmol). La mezcla se agitó durante 5 h. Se añadieron EA (50 ml) y agua (50 ml). Se separaron las dos capas y la capa ac. se extrajo con EA (50 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (0,638 g; rendimiento del 53 %).

RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 8,47 (s a, 2H); 3,57 (s, 1H); 3,11–3,19 (m, 2H); 3,09–3,00 (m, 2H); 1,96–1,89 (m, 2H); 1,89–1,80 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 366,91 [M+H⁺] para C₁₄H₂₄O₄BrP; t_R = 0,92 min.

Preparación G: Fosfato de ((1*R*,2*R*)-2-(bromoetil)-1-fluorociclopropil)metil di-*terc*-butilo:

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

A una solución de producto intermedio (1*R**,2*R**)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropan-1-carboxilato de etilo (0,5 g; 1,25 mmol; preparada como se describe en Sakagami y col., *Bioorg. Med. Chem.* (2008), 16(8), 4359–4366) en THF (9 ml), enfriada a –78 °C, se le añadió gota a gota LiBH₄ (2 M en THF; 2,2 ml; 4,4 mmol). A la mezcla de reacción se la dejó alcanzar ta y se agitó a ta durante 24 h. Se añadió cuidadosamente MeOH (2 ml), la mezcla de reacción se agitó durante 20 min, se concentró a sequedad y se repartió entre agua (10 ml) y DCM (15 ml). La capa ac. se extrajo con DCM (2 x 10 ml). El residuo de evaporación proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,429 g; rendimiento del 96 %).

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,72–7,66 (m, 4H); 7,45–7,36 (m, 6H); 3,89 (ddd, J = 1,6, 6,0, 11,0 Hz, 1H); 3,83–3,80 (m, 1H); 3,78–3,70 (m, 2H); 1,74 (t, J = 6,4 Hz, 1H); 1,33–1,24 (m, 1H); 1,05 (s, 9H); 0,88–0,79 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 358,95 [M+H⁺] para C₂₁H₂₇O₂FSi; t_R = 1,01 min.

G.ii. Benzoato de ((1*R**,2*R**)-2-(((*terc*-butildifenilsilil)oxi)metil)-1-fluorociclopropil)metilo:

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

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

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

G.iii. Benzoato de ((1*R**,2*R**)-1-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)metilo:

A partir del producto intermedio G.ii (6,49 g; 14 mmol) y sucesivamente mediante el procedimiento análogo a la Preparación D, paso D.iv (rendimiento del 89 %), se obtuvo el compuesto del título (2,81 g), después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), en forma de un aceite de color amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,10–8,08 (m, 2H); 7,58 (m, 1H); 7,48–7,45 (m, 2H); 4,64 (m, 1H); 4,55 (m, 1H); 3,97 (ddd, J = 1,5, 5,8, 11,8 Hz, 1H); 3,68 (ddd, J = 1,4, 8,7, 11,8 Hz, 1H); 1,52 (m, 1H); 1,12–1,04 (m, 2H).

G.iv. Benzoato de ((1*R**,2*R**)-1-fluoro-2-formilciclopropil)metilo:

A una solución de producto intermedio G.iii (2,77 g, 12,4 mmol) en DCM (39 ml), enfriada a –10 °C, se le añadió DIPEA (8,5 ml, 49,7 mmol). Después se añadió gota a gota una solución de complejo Pir.SO₃ (4,65 g, 13,2 mmol) en DMSO (20 ml) durante 1 h, y se mantuvo la TI por debajo de –6 °C.

La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a –10 °C. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 ml) y DCM (30 ml). Las dos capas se decantaron y la capa ac. se extrajo con DCM (50 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (gradiente Hept-EA) para proporcionar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (2,31 g; rendimiento del 84 %).

EM (IEN, m/z): 223,10 [M+H⁺] para C₁₂H₁₁O₃F; t_R = 0,79 min.

G.v. Benzoato de ((1*R*,2*R*)-2-(2,2-dibromovinil)-1-fluorociclopropil)metilo:

A una solución de CBr₄ (6,25 g, 18,5 mmol) en DCM (13 ml) enfriada a –20 °C, se le añadió gota a gota durante 30 min una solución de PPh₃ (10,04 g, 36,8 mmol) en DCM (22,4 ml). La mezcla se mantuvo agitándose a esta temperatura durante 30 min y después se enfrió a –78 °C. Se añadió TEA (2,5 ml, 17,9 mmol) seguido de una solución de producto intermedio G.iv (2,07 g, 9,31 mmol) en DCM (18 ml) y se mantuvo la TI por debajo de –75 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó hasta 15 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se diluyó en Et₂O (100 ml), se filtró y se lavó con Et₂O (20 ml). El filtrado se concentró a sequedad y el residuo se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título (2,71 g, rendimiento del 77 %) en forma de un aceite incoloro. Después de la separación por HPLC quiral semi-preparativa Procedimiento D (Hept-EtOH 3–7; caudal: 16 ml/min, Detección de UV a 224 nm), el enantiómero del título (enantiómero que eluye en primer lugar)

se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (1,25 g). El tiempo de retención en una HPLC quirál analítica (Hept-EtOH 3-7; caudal: 0,8 ml/min) fue 5,3 min.

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

5 *G.vi. ((1R,2R)-2-(bromoetil)-1-fluorociclopropil)metanol:*

A una solución de producto intermedio G.v (2,05 g, 5,42 mmol) en THF (20 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 22 ml; 21,7 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EA (50 ml) y agua (30 ml). Se separaron las dos capas y la capa org. se extrajo con EA (3 x 50 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (Hept-EA) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillento (0,2 g; rendimiento del 19 %).

10 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 5,22-5,14 (m, 1H); 3,70-3,54 (m, 2H); 1,73 (m, 1H); 1,27-1,17 (m, 2H).

G.vii. Fosfato de ((1R,2R)-2-(bromoetil)-1-fluorociclopropil)metil di-terc-butilo:

A partir del producto intermedio G.vi (0,258 g; 1,34 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación F, paso F.ii., el compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillento (0,386 g; rendimiento del 75 %).

15 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 4,18-3,99 (m, 2H); 1,92 (m, 1H); 1,41 (s, 18H); 1,39-1,30 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 385,0 [M+H⁺] para C₁₄H₂₄O₄BrFP; t_R = 0,91 min.

EJEMPLOS DE REFERENCIA:

Ejemplo de referencia 1: (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

20 *RE1.i. (2R)-4-(6-((1-((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:*

A partir del compuesto de la Preparación D (9,37 g; 22,1 mmol) y ((1-(bromoetil)ciclopropil)metoxi)(terc-butil)difenilsilano (preparado como se describe en el documento WO 2015/036964, 12,02 g; 29,1 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento D (rendimiento del 75 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (Hept-EA-MeOH), en forma de una espuma de color amarillento (12,49 g).

25 EM (IEN, m/z): 756,16 [M+H⁺] para C₄₁H₄₉N₃O₇SSi; t_R = 1,11 min.

RE1.ii. (2R)-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)-N-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)butanamida:

A una solución de producto intermedio RE1.i (21,190 g, 28 mmol) en THF (675 ml) se le añadió TBAF (1 M en THF, 56 ml; 56 mmol). Se agitó durante 9 h. Se añadió agua (200 ml) y se retiró el disolvente al vacío. El residuo se absorbió en EA (200 ml). Se separaron las dos capas y la capa ac. se extrajo dos veces con EA (2 x 200 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (Hept-EA-MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (13,76 g; rendimiento del 99 %).

30 EM (IEN, m/z): 517,9 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₃O₇S; t_R = 0,78 min.

35 *RE1.iii. (R)-N-hidroxi-4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:*

A partir del producto intermedio RE1.ii (0,035 g; 0,066 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de la precipitación en agua, en forma de un sólido de color blanco (0,013 g; rendimiento del 46 %).

40 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,97-10,87 (s a, 1H); 9,20-9,14 (s a, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 5,00 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,51-3,45 (m, 1H); 3,38 (superpuesto d, J = 6,1 Hz, 2H); 3,41-3,36 (superpuesto m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,63-2,54 (m, 1H); 2,00-1,92 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 0,91-0,88 (m, 2H); 0,87-0,83 (m, 2H).
EM (IEN, m/z): 433,98 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₆S; t_R = 0,66 min.

Ejemplo de referencia 2: (R)-N-hidroxi-4-(6-(((1S,2S)-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

45 *RE2.i. Acetato de ((1S,2S)-2-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:*

A partir del compuesto de la Preparación D (0,4 g; 0,95 mmol) y acetato de ((1S,2S)-2-(bromoetil)ciclopropil)metilo (preparado como se describe en el documento WO 2005/036964; 0,308 g; 1,42 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento D, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH) en forma de una espuma de color amarillo (0,252 g; rendimiento del 56 %).

50 RMN ¹H (*d*₆-DMSO) δ: 10,98-10,89 (s a, 1H); 9,21-9,14 (s a, 1H); 7,53 (s, 1H); 6,24-6,23 (m, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,99-3,93 (m, 1H); 3,85-3,78 (m, 1H); 3,52-3,44 (m, 1H); 3,42-3,34 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,62-2,54 (m, 1H); 2,03 (s, 3H); 2,00-1,91 (m, 1H); 1,63-1,57 (m, 1H); 1,57-1,53 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,04-0,99 (m, 1H); 0,97-0,91 (m, 1H).

EM (IEN, m/z): 475,99 [M+H⁺] para C₂₂H₂₅N₃O₇S; t_R = 0,76 min.

RE2.ii. (R)-N-hidroxi-4-(6-(5-((1S,2S)-2-(hidroximetil) ciclopropil)penta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del producto intermedio RE2.i (0,252 g; 0,53 mmol) y mediante el procedimiento análogo a la Preparación F, paso F.i., se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep (Procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanco (0,085 g; rendimiento del 37 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 11,05–10,84 (s a, 1H); 9,20–9,02 (s a, 1H); 7,52 (s, 1H); 6,24 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,69 (t, J = 5,8 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,51–3,43 (m, 1H); 3,43–3,37 (m, 2H); 3,27–3,21 (m, 1H); 3,05 (s, 3H); 2,63–2,55 (m, 1H); 1,99–1,92 (m, 1H); 1,51 (s, 3H); 1,43–1,35 (m, 2H); 0,91–0,87 (superpuesto m, 1H); 0,87–0,81 (superpuesto m, 1H).

Ejemplo de referencia 3: (R)-4-(6-(((1R,2R)-2-fluoro-2-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

A partir del compuesto de la Preparación D (0,7 g; 1,65 mmol) y el producto intermedio G.vi (0,32 g; 1,66 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento D (rendimiento del 92 %) y el Procedimiento B (rendimiento del 76 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color amarillo (0,52 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,94 (s, 1H); 9,18 (s, 1H); 7,57 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,24 (t, J = 6,1 Hz, 1H); 4,43 (s, 2H); 3,73–3,58 (m, 2H); 3,48 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 2,00–1,91 (m, 2H); 1,53 (s, 3H); 1,38–1,31 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 451,8 [M+H⁺] para C₂₀H₂₂N₃O₆FS; t_R = 0,65 min.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS DE ACUERDO CON LA INVENCION:

Ejemplo 1: 2-morfolinacetato de (R)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

1.i. 2-morfolinacetato de (1-((2-((3R)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxo-4-((RS)-(tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)amino)butil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

A una solución de producto intermedio RE1.ii (0,228 g; 0,22 mmol) en DMF (1,73 ml) se le añadieron ácido morfolin-4-il-acético (0,0384 g, 0,264 mmol), EDC (0,0844 g, 0,44 mmol), HOBT (0,0675 g, 0,44 mmol) y TEA (0,092 ml, 0,661 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml). La capa resultante se lavó con NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y con NH₄Cl ac. sat. (30 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó mediante CC (DCM-MeOH) para proporcionar el producto del título en forma de una goma de color amarillo (0,237 g; rendimiento del 84 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 11,34 (s a, 1H); 7,54 (s, 0,5H); 7,53 (s, 0,5H); 6,23 (m, 1H); 4,84 (m, 0,5H); 4,47 (m, 0,5H); 4,43–4,38 (m, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,59–3,56 (m, 4H); 3,54–3,36 (m, 3H); 3,28 (s, 2H); 3,05 (s, 1,5H); 3,03 (s, 1,5H); 2,58 (m, 1H); 2,50 (superpuesto m, 4H); 1,96 (m, 1H); 1,67–1,59 (m, 2H); 1,55 (s, 1,5H); 1,53 (s, 1,5H); 1,55–1,47 (m, 4H); 1,09–1,05 (m, 2H); 1,04–1,00 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 645,14 [M+H⁺] para C₃₁H₄₆N₄O₉S; t_R = 0,69 min.

1.ii. 2-morfolinacetato de (R)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

A partir del producto intermedio 1.i (0,237 g; 0,368 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante CC (DCM-MeOH), en forma de un sólido de color amarillento (0,091 g; rendimiento del 44 %).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,94 (s a, 1H); 9,18 (s a, 1H); 7,54 (s, 1H); 6,23 (d, J = 1,1 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 4,03 (s, 2H); 3,59–3,56 (m, 4H); 3,48 (m, 1H); 3,38 (m, 1H); 3,32 (s, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,59 (m, 1H); 2,50 (superpuesto m, 4H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,07–1,05 (m, 2H); 1,04–1,01 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 505,96 [M+H⁺] para C₂₆H₃₂N₄O₈S; t_R = 0,60 min.

Ejemplo 2: 3-(2-(fosfonooxi)fenil)propanoato de (R)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

A partir del producto intermedio RE1.ii (0,187 g; 0,36 mmol) y el compuesto de la Preparación E (0,194 g; 0,54 mmol) y mediante el procedimiento análogo al del Ejemplo 1, paso 1.i (rendimiento del 34 %) y Procedimiento C (rendimiento del 71 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep (Procedimiento 1), en forma de un sólido de color amarillento (0,056 g).

RMN ¹H (d₆-DMSO) δ: 10,95 (s, 1H); 9,17 (m, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H); 7,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,17 (m, 1H); 7,03 (t, J = 7,4 Hz, 1H); 6,25 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 4,00 (s, 2H); 3,50–3,40 (superpuesto m, 2H); 3,06 (s, 3H); 2,90 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,68 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,60 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,08–1,05 (m, 2H); 1,02–1,00 (m, 2H).

EM (IEN, m/z): 662,0 [M+H⁺] para C₂₉H₃₂N₃O₁₁PS; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 3: Dihidrógeno fosfato de (R)-2-(3-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamido)oxi)-3-oxopropil)fenilo:

3.i. (R)-4-(6-((1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-N-hidroxi-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamida:

- 5 A partir del producto intermedio RE1.i (0,353 g; 0,467 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento B, se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,316 g; rendimiento > 95 %).
RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,95 (s a, 1H); 9,18 (s a, 1H); 7,63-7,68 (m, 4H); 7,56 (d, J = 1 Hz, 1H); 7,42-7,51 (m, 6H); 6,26 (d, J = 1 Hz, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,62 (s, 2H), 3,48 (m, 1H); 3,39 (m, 1H); 3,07 (s, 3H); 2,60-2,64 (m, 1H); 1,97 (m, 1H); 1,50 (s, 3H); 1,03 (s, 9H); 0,99-0,96 (m, 2H); 0,88-0,84 (m, 2H).
- 10 EM (IEN, m/z): 672,14 [M+H⁺] para C₃₆H₄₁N₃O₆SSi; t_R = 1,03 min.

3.ii. Dihidrógeno fosfato de (R)-2-(3-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamido)oxi)-3-oxopropil)fenilo:

- 15 A partir del producto intermedio 3.i (0,31 g; 0,47 mmol) y el compuesto de la Preparación E (0,202 g; 0,56 mmol), y mediante el procedimiento análogo a los procedimientos del Ejemplo 1, paso 1.i (rendimiento del 74 %), Ejemplo de referencia 1, paso RE1.ii (rendimiento del 67 %) y Procedimiento C (rendimiento del 51 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep (Procedimiento 2), en forma de un sólido de color blanco (0,059 g).
- 20 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,55 (d, J = 0,7 Hz, 1H); 7,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H); 7,22-7,19 (m, 1H); 7,07-7,04 (m, 1H); 6,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 5,00 (m, 1H); 4,49-4,38 (m, 2H); 3,62-3,54 (m, 2H); 3,48-3,40 (m, 2H); 3,38 (s, 2H); 3,10 (s, 3H); 2,97-2,87 (m, 2H); 2,79-2,71 (m, 2H); 2,62-2,57 (m, 2H); 2,06-2,00 (m, 1H); 1,60 (m, 3H); 0,88 (m, 4H).
- EM (IEN, m/z): 662,02 [M+H⁺] para C₂₉H₃₂N₃O₁₁PS; t_R = 0,67 min.

Ejemplo 4: Dihidrógeno fosfato de ((1S,2S)-2-((2-((R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

- 25 A partir del compuesto de la Preparación D (0,2 g; 0,46 mmol) y el compuesto de la Preparación F (0,222 g; 0,6 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento D (rendimiento del 67 %) y Procedimiento C (rendimiento del 24 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color beis (0,034 g).
- 30 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,94 (s a, 1H); 9,18 (s a, 1H); 7,53 (d, J = 0,9 Hz, 1H); 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,53-3,43 (superpuesto m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,58-1,53 (m, 2H); 1,52 (s, 3H); 0,99 (m, 1H); 0,93 (m, 1H).
- EM (IEN, m/z): 514,01 [M+H⁺] para C₂₀H₂₄N₃O₉PS; t_R = 0,55 min.

Ejemplo 5: 3-(2-(fosfonooxi)fenil)propanoato de ((1S,2S)-2-((2-((R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

- 35 A partir del compuesto de la Preparación D (0,5 g; 1,18 mmol) y el producto intermedio F.i (0,3 g; 1,71 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento D (rendimiento del 86 %), Ejemplo 1, paso 1.i (mediante el uso como socio de acoplamiento el compuesto de la Preparación E; rendimiento del 52 %) y Procedimiento C (rendimiento del 53 %), se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,183 g).
- 40 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,93 (s a, 1H); 9,18 (s a, 1H); 7,55 (s, 1H); 7,27 (m, 1H); 7,23 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 6,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,97 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 3,52-3,42 (superpuesto m, 2H); 3,05 (s, 3H); 2,88 (t, J = 7,6 Hz, 2H); 2,66-2,50 (superpuesto m, 3H); 1,95 (m, 1H); 1,59 (m, 1H); 1,54 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,00 (m, 1H); 0,93 (m, 1H).
- EM (IEN, m/z): 662,01 [M+H⁺] para C₂₉H₃₂N₃O₁₁PS; t_R = 0,63 min.

Ejemplo 6: Dihidrógeno fosfato de ((1R,2R)-1-fluoro-2-((2-((R)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

- 45 A partir del compuesto de la Preparación D (0,2 g; 0,46 mmol) y el compuesto de la Preparación G (0,250 g; 0,65 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Procedimiento D (rendimiento del 74 %) y Procedimiento C (rendimiento del 63 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep (Procedimiento 3), como un sólido beige (0,106 g).
- 50 RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 10,94 (s a, 1H); 9,18 (s a, 1H); 7,57 (d, J = 0,6 Hz, 1H); 6,26 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,42 (s, 2H); 3,98-4,17 (m, 2H); 3,47 (m, 1H); 3,39 (superpuesto m, 1H); 3,06 (s, 3H); 2,58 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 1,96 (m, 1H); 1,52 (s, 3H); 1,40-1,50 (m, 2H).
- EM (IEN, m/z): 531,95 [M+H⁺] para C₂₀H₂₃N₃O₉FPS; t_R = 0,54 min.

Ejemplo 7: (R)-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamido)oxi)fosfonato de mono-amonio:

- 55 7.i. Hidrógeno (((R)-4-(6-((1-(((terc-butildifenilsilil)oxi)metil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-

cjimidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamido)oxi)fosfonato de terc-butilo:

A una solución de producto intermedio 3.i (0,830 g, 1,24 mmol) en DCM (12 ml) se le añadieron tetrazol (0,45 M en MeCN, 8,26 ml; 3,71 mmol) a 0 °C y diisopropilfosforamida de di-*terc*-butilo (0,615 ml; 1,85 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 20 min. La reacción se enfrió hasta -50 °C y se añadió MCPBA (0,283 g; 1,26 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió NaHSO₃ ac. al 10 % (1 ml), seguido de agua (10 ml). Se separaron las dos capas y la capa ac. se extrajo con DCM (10 ml). El residuo de evaporación se purificó mediante CC (Hept-EA-MeOH) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillento (0,109 g; rendimiento del 11 %). EM (IEN, m/z): 752,07 [M-tBu+H⁺] para C₄₀H₅₀N₃O₉PSSi; t_R = 1,04 min.

7.ii. (R)-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-2(3H)-il)-2-metil-2-(metilsulfonil)butanamido)oxi)fosfonato de mono-amonio:

A partir del producto intermedio 7.i (0,1 g; 0,12 mmol) y mediante el procedimiento análogo al Ejemplo de referencia 1, paso RE1.ii (rendimiento del 47 %) y Procedimiento D (rendimiento del 8 %), se obtuvo el compuesto del título, después de la purificación mediante HPLC prep (Procedimiento 1), en forma de un sólido de color blanco (0,445 g). RMN ¹H (d6-DMSO) δ: 7,54 (s, 1H); 6,23 (d, J = 1,2 Hz, 1H); 4,47 (m, 2H); 3,63-3,54 (superpuesto m, 1H); 3,44-3,39 (superpuesto m, 1H); 3,39-3,36 (m, 2H); 3,11 (s, 3H); 2,50 (superpuesto m, 1H); 2,05-1,95 (m, 1H); 1,53 (s, 3H); 0,97-0,82 (m, 4H). EM (IEN, m/z): 513,99 [M+H⁺] para C₂₀H₂₇N₄O₉PS; t_R = 0,57 min.

Ejemplo 8: Hidrógeno sulfato de (R)-1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolol[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo:

A una solución de producto intermedio RE1.ii (0,1 g; 0,149 mmol) en Pir (0,66 ml) se le añadió complejo Pir.SO₃ (0,105 g; 0,298 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. Se añadió HCl ac. 4 M (0,2 ml) y la mezcla se purificó mediante HPLC prep (Procedimiento 2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,005 g; rendimiento del 5 %). EM (IEN, m/z): 598,02 [M+H⁺] para C₂₅H₃₁N₃O₁₀S₂; t_R = 0,66 min.

Propiedades farmacológicas de los compuestos de la invención***Ensayos In vitro***Concentraciones inhibitorias mínimas del crecimiento bacteriano:Procedimientos experimentales:

Se determinaron las Concentraciones Inhibitorias Mínimas (MICs; mg/l) en caldo Mueller-Hinton ajustado con cationes mediante un procedimiento de micro-dilución siguiendo la descripción que se proporciona en "*Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*", Norma aprobada, 7ª ed., Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Document M7-A7, Wayne, PA, Estados Unidos (2006).

Resultados:

Todos los compuestos de los Ejemplos de referencia se sometieron a ensayo frente a diversas bacterias Gram-negativas. *K. pneumoniae* A-651 es una cepa multiresistente (en particular, resistente a la quinolona), mientras que *E. coli* ATCC25922, *E. coli* A-1261 de tipo salvaje y *P. aeruginosa* ATCC27853 son cepas sensibles a la quinolona. Los resultados correspondientes de los ensayos antibacterianos se proporcionan en la Tabla 1 a continuación (MICs en mg/l).

Tabla 1

Ejemplo n.º	MIC para <i>E. coli</i> ATCC25922	MIC para <i>E. coli</i> A-1261	MIC para <i>P. aeruginosa</i> ATCC27853	MIC para <i>K. Pneumoniae</i> A-651
RE1	0,5	0,25	1	1
RE2	0,25	0,125	0,25	0,25
RE3	0,25	0,25	0,5	0,5
Cipro	≤ 0,063	≤ 0,063	0,125	>8

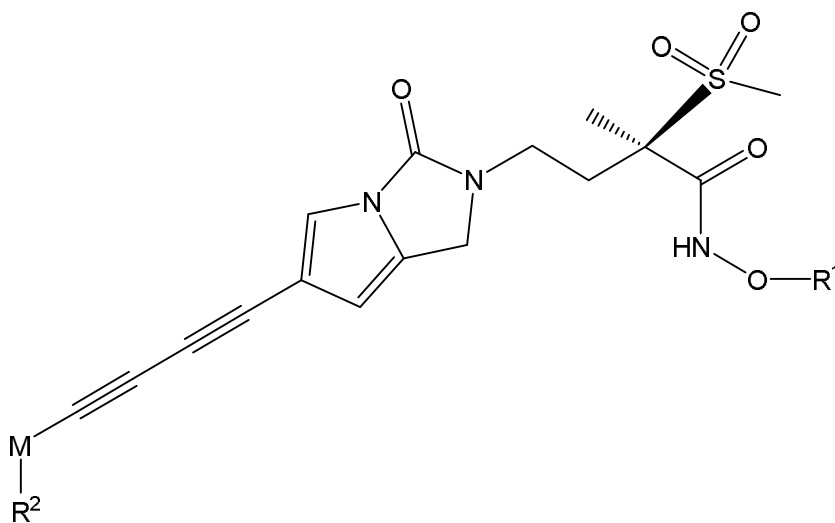
Todos los compuestos de Ejemplo se sometieron a ensayo frente a *E. coli* A-1261 de tipo salvaje, en ausencia de fosfatasa alcalina o esterasa, en presencia de una fosfatasa alcalina y en presencia de una esterasa. Los correspondientes resultados de los ensayos antibacterianos se proporcionan en la Tabla 2 a continuación (MICs en mg/l).

Tabla 2

Ejemplo n.º	Ejemplo de referencia de metabolitos activos n.º	MIC para <i>E. coli</i> A-1261		
		En ausencia de fosfatasa alcalina o esterasa	En presencia de una fosfatasa alcalina(2 U.i./ml)	En presencia de una esterasa (10 U.i./ml)
1	RE1	2	1	0,25
2	RE1	8	1	1
3	RE1	8	0,5	8
4	RE2	> 8	0,25	> 8
5	RE2	4	0,25	0,25
6	RE3	> 8	0,5	> 8
7	RE1	4	1	4
8	RE1	2	2	2

REIVINDICACIONES

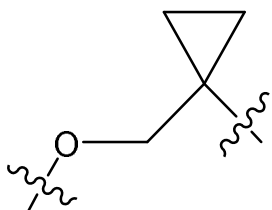
1. Un compuesto de la fórmula I



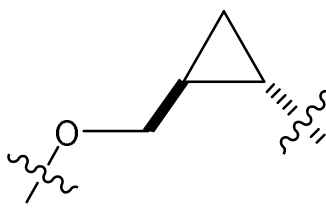
I

5 en la que

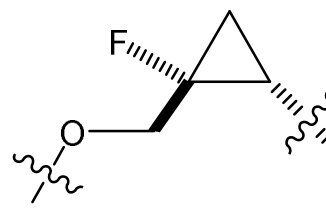
M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C que se representan a continuación



M^A

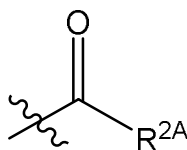


M^B



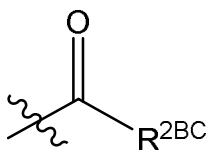
M^C

y cualquier R¹ representa H y, cuando M es M^A, R² representa SO₃H, fosfonooximetilo o el grupo L^{2A} que se representa a continuación



L^{2A}

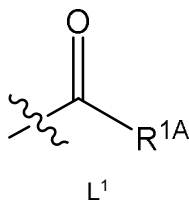
10 en la que R^{2A} representa alquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), [dialquilamino (C₂-C₄)metilo, {(metil)[alquilamino (C₂-C₄)] metilo, [dialquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₂-C₄), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄), fosfonooxialquilo (C₁-C₄), 2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenilo, (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) o [2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenil]-alquilo (C₁-C₄), o, cuando M es M^B o M^C, R² representa PO₃H₂, SO₃H, fosfonooximetilo o el grupo L^{2BC} que se representa a continuación



L^{2BC}

15 en la que R^{2BC} representa alquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), [dialquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄), fosfonooxialquilo (C₁-C₄), fosfonooximetoxi, 2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenilo, (2-

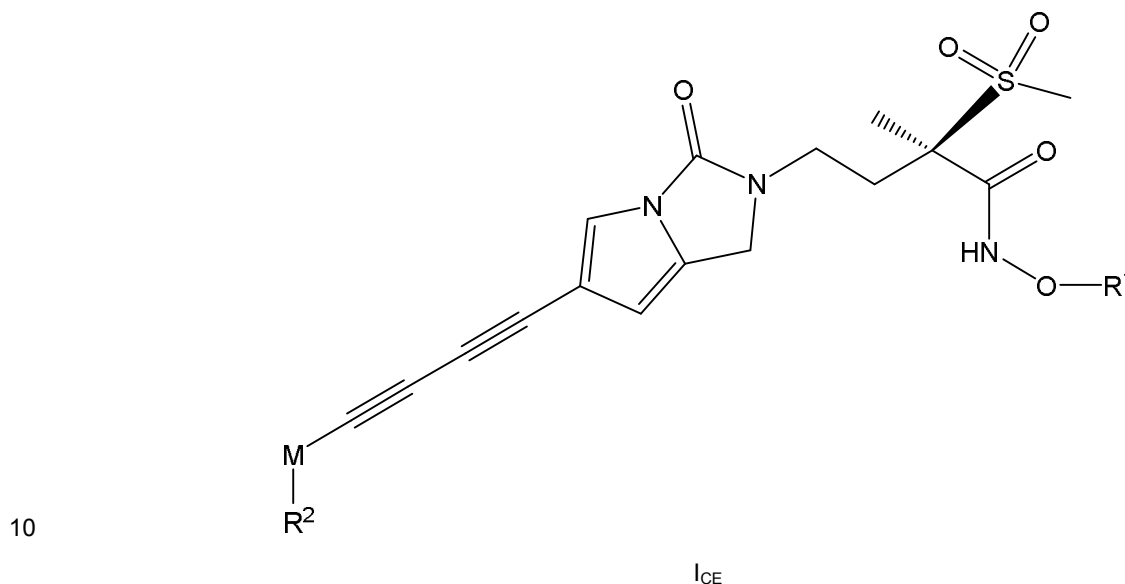
(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄) o [2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenil]-alquilo (C₁-C₄),
o R² representa H y R¹ representa PO₃H₂, SO₃H, fosfonooximetilo o el grupo L¹ que se representa a continuación



5 en la que R^{1A} representa alquilamino (C₁-C₄)alquilo (C₁-C₄), [dialquilamino (C₁-C₄)]alquilo (C₁-C₄), morfolin-4-il-
alquilo (C₁-C₄), fosfonooxialquilo (C₁-C₄), fosfonooximetoxi, 2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenilo, (2-(fosfonooxi)-
fenil)-alquilo (C₁-C₄) o [2-(fosfonooxi-alquil (C₁-C₄))-fenil]-alquilo (C₁-C₄);
entendiéndose que la molécula es siempre de tal manera que su grupo R² se encuentra unido al átomo de oxígeno
de su grupo M^A, M^B y M^C;

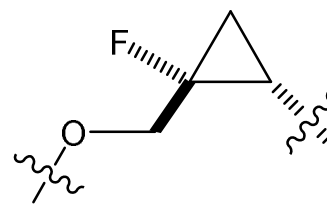
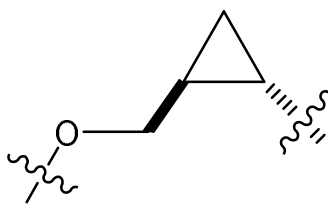
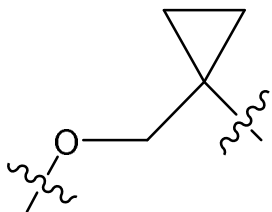
o una sal de este compuesto.

2. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, el cual es un compuesto de la fórmula I_{CE}

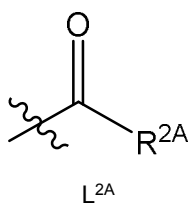


en la que

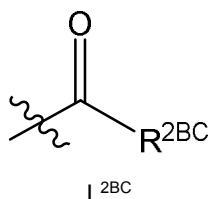
M es uno de los grupos M^A, M^B y M^C que se representan a continuación



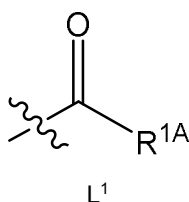
y cualquier R¹ representa H y, cuando M es M^A, R² representa SO₃H o el grupo L^{2A} que se representa a continuación



en la que, R^{2A} representa morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) o (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄), o, cuando M es M^B o M^C, R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC} que se representa a continuación



en la que, R^{2BC} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄), o R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹ que se representa a continuación



- 5 en la que R^{1A} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄);
entendiéndose que la molécula es siempre de tal manera que su grupo R² se encuentra unido al átomo de oxígeno de su grupo M^A, M^B y M^C;
o una sal de este compuesto.
- 10 3. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que M es el grupo M^A;
o una sal de este compuesto.
4. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en la que R¹ representa H y R² representa PO₃H₂, SO₃H o el grupo L^{2A} en el que R^{2A} representa morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) o (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄);
o una sal de este compuesto.
- 15 5. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 3, en la que R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹ en el que R^{1A} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo;
o una sal de este compuesto.
6. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que M es el grupo M^B;
o una sal de este compuesto.
- 20 7. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 6, en la que R¹ representa H y R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC} en el que R^{2BC} representa 2-(2-(fosfonooxi)fenil)etilo;
o una sal de este compuesto.
8. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que M es el grupo M^C;
o una sal de este compuesto.
- 25 9. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 8, en la que R¹ representa H y R² representa PO₃H₂;
o una sal de este compuesto.
10. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en la que:
- ❖ M es el grupo M^A, R¹ representa H y R² representa SO₃H o el grupo L^{2A} en el que R^{2A} representa morfolin-4-il-alquilo (C₁-C₄) o (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄); o
 - ❖ M es el grupo M^A, R² representa H y R¹ representa PO₃H₂ o el grupo L¹ en el que R^{1A} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄); o
 - ❖ M es el grupo M^B, R¹ representa H y R² representa PO₃H₂ o el grupo L^{2BC} en el que R^{2BC} representa (2-(fosfonooxi)-fenil)-alquilo (C₁-C₄); o
 - ❖ M es el grupo M^C, R¹ representa H y R² representa PO₃H₂;
- 30 o una sal de este compuesto.
- 35 11. Un compuesto de la fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, que se selecciona de los siguientes:
- 2-morfolinacetato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 - 3-(2-(fosfonooxi)fenil)propanoato de (R)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonil)-4-oxobutil)-3-

- oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 – dihidrógeno fosfato de (*R*)-2-(3-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamido)oxi)-3-oxopropil)fenilo);
 – dihidrógeno fosfato de ((1*S*,2*S*)-2-((2-((*R*)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 5 – 3-(2-(fosfonooxi)fenil)propanoato de ((1*S*,2*S*)-2-((2-((*R*)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 – dihidrógeno fosfato de ((1*R*,2*R*)-1-fluoro-2-((2-((*R*)-4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo;
 10 – ácido (*R*)-((4-(6-((1-(hidroximetil)ciclopropil)buta-1,3-diin-1-il)-3-oxo-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-2(3*H*)-il)-2-metil-2-(metilsulfonyl)butanamido)oxi)fosfónico;
 – hidrógeno sulfato de (*R*)-(1-((2-(4-(hidroxiamino)-3-metil-3-(metilsulfonyl)-4-oxobutil)-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-6-il)buta-1,3-diin-1-il)ciclopropil)metilo);
- o una sal de este compuesto.
- 15 12. Un compuesto de la fórmula I, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso como medicamento.
13. Una composición farmacéutica que contiene, como principio activo, un compuesto de la fórmula I, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal farmacéuticamente aceptable, y al menos un excipiente terapéuticamente inerte.
- 20 14. Un compuesto de la fórmula I, como se define en una de las reivindicaciones 1 a 11, o su sal farmacéuticamente aceptable, para la prevención o tratamiento de una infección bacteriana.
15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la reivindicación 14, que es para la prevención o tratamiento de una infección por bacterias Gram-negativas.