

## COMPUESTOS DE LACTIVICINA, SU PREPARACIÓN Y USO COMO AGENTES ANTIBACTERIANOS

### Campo técnico

5           La presente invención se refiere a nuevos compuestos de lactivicina que tienen la estructura única de un dipéptido dicíclico, que es ácido 2-[(4S)-4-acetamido-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxooxolan-2-carboxílico, y a sus sales farmacéuticamente aceptables, a su uso y a los métodos para la preparación de estos compuestos. Más en particular, se proporcionan nuevos compuestos de  
10           lactivicina que tienen actividad antibacteriana mejorada y combinaciones de estos compuestos con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa que son activos contra varios microorganismos patógenos resistentes.

### Antecedentes de la técnica

          Los expertos y funcionarios de salud pública consideran la aparición y  
15           propagación de bacterias resistentes a los antibióticos como uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. Si bien los aislados más resistentes siguen apareciendo en el ámbito hospitalario, los médicos y epidemiólogos están encontrando un número cada vez mayor de bacterias resistentes en la comunidad entre personas sin contacto previo con la atención  
20           médica. Los agentes terapéuticos están especialmente limitados para infecciones debidas a patógenos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, incluidas las bacterias que constituyen los organismos ESKAPE, generalmente abarcadas por los siguientes seis patógenos: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*  
25           *baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*.

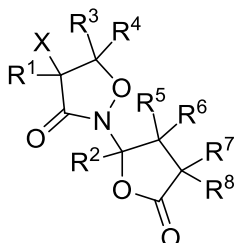
          La clase con gran éxito y bien tolerada de antibióticos  $\beta$ -lactámicos han sido históricamente un pilar para el tratamiento de infecciones causadas por patógenos gramnegativos. No obstante, una amplia gama de más de 1.000  $\beta$ -lactamasas diferentes producidas por bacterias y otros mecanismos de  
30           resistencia bacteriana ponen en grave peligro la utilidad a medio plazo de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos actuales. Las  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y las carbapenemasas son impulsores de resistencia especialmente importantes, ya que inactivan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos y los hace ineficaces en el tratamiento de infecciones. Como resultado, la morbilidad y la mortalidad  
35           causadas por infecciones bacterianas tanto en entornos hospitalarios como

comunitarios siguen aumentando y la resistencia bacteriana se ha convertido en un importante problema de salud pública.

Se necesitan urgentemente nuevos agentes con propiedades de rotura de resistencia para llenar este vacío. Por lo tanto, existe una demanda para el desarrollo de nuevas clases de antibióticos que muestren una actividad antimicrobiana más potente y que sean particularmente más eficaces contra diversas bacterias gramnegativas productoras de  $\beta$ -lactamasa.

La lactivicina es el primer antibiótico no  $\beta$ -lactámico que tiene un esqueleto dipéptido dicíclico descrito en la literatura. Fue aislado por el grupo Takeda de muestras de suelo recolectadas en Japón. La lactivicina posee una estructura dipeptídica dicíclica única y se ha demostrado que tiene una afinidad por las proteínas transportadoras de penicilina (PBP) bacterianas similar a la de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos. No obstante, es menos susceptible a las enzimas beta-lactamasas. [Nature, 1987, Vol. 325, págs. 179-180; J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, (2), págs. 62-63; Tetrahedron Lett., 1986, Vol. 27, No. 51, pág. 6229-6232; Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 11, pág. 3231-3240; Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 21, pág. 6589-6606; J. Antibiot., 1989, Vol. 42, No. 1, pág. 84-93; Chem. Pharm. Bull., 1990, Vol. 38, No. 1, pág. 116-122; documento US 4.851.422 (1989); documento EP 0191989 A1; documento WO 87/00527; documento EP 0219923 A1].

Como ejemplos concretos de lactivicina, los documentos US 4.851.422 y EP 0219923 B1 divulgan carboxilatos de 2-(3-oxo-2-isoxazolidinil)-5-oxo-2-tetrahidrofurano de la fórmula que se muestra a continuación, que es una estructura de ejemplo de lactivicinas:



por lo que  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo o bencilo que puede estar sustituido con acilamino  $C_{1-6}$  o alcoxi  $C_{1-6}$  y que puede estar unido a través de un átomo de oxígeno o de azufre, o  $R^5$  y/o  $R^6$  forman con  $R^7$  o  $R^8$  un enlace químico para formar un doble enlace, o  $R^5$  o  $R^6$  con  $R^7$  o  $R^8$  forman un anillo de fenilo.

En busca de una clase diferente de antibióticos con un nuevo núcleo, el

grupo Takeda produjo varios derivados de lactivicina que tenían varios restos acilamino en la posición C-4 [J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1987, (2), págs. 62-63]. El compuesto que tiene una cadena lateral de 2-aminotiazol-4-il-(Z)-2-metoxi-iminoacetilo mostró una actividad antibacteriana mejorada en comparación con la lactivicina natural. Por otra parte, algunos de los compuestos mostraron efectos protectores en ratones infectados experimentalmente [Chem. Pharm. Bull., 1990, Vol. 38, No. 1, pág. 116-122; Tetrahedron, 1988, Vol. 44, No. 21, págs. 6589-6606].

El intento de mejorar la absorción celular de  $\beta$ -lactámicos mediante el uso de sistemas de absorción de sideróforos de hierro en microorganismos es un concepto que ha sido explorado en el campo de los monobactámicos por Basilea (documento WO 2007/065288), NAEJA Pharmaceutical (documento WO 2002/022613) y Squibb & Sons (documentos US 5290929, EP 531976, EP 484881). Por otra parte, BMS-180680 es un monobactámico que contiene catecol que parece utilizar las proteínas receptoras de la membrana externa reguladas por hierro Cir y Fiu y el sistema de transporte de hierro dependiente de TonB para mejorar la absorción a través de la membrana externa bacteriana. Como resultado, BMS-180680 tiene una actividad excelente contra muchas bacterias gramnegativas [Antimicrob. Agents & Chemother., 1997, Vol. 41, No. 5, págs. 1010-1016]. Adicionalmente, Shionogi & Co. Ltd. descubrió una nueva cefalosporina que contiene catecol [Antimicrob. Agents & Chemother., 2016, Vol. 60, No. 12, págs. 7396-7401] y lo introdujo en la clínica como Cefiderocol. En fechas recientes, Pfizer volvió a investigar las lactivicinas que portan un grupo catecol para la captación mediada por receptores de sideróforos en bacterias gramnegativas [J. Med. Chem. 2014, 57, 3845-3855]. Otro grupo [Antimicrob. Agents & Chemother., 2016, Vol. 60, No. 7, págs. 4170-4175] mostró que la modificación sideromímica de la lactivicina aumenta dramáticamente la potencia contra aislados clínicos de *eStenotrophomonas maltophilia* extremadamente resistentes a fármacos. En general, los conjugados de lactivicina-sideromímicos son claramente una clase poco explorada con un nuevo núcleo dipeptídico dicíclico que merece una mayor investigación mediante la preparación de nuevos análogos adicionales en la búsqueda de nuevos agentes antibacterianos eficaces. La presente invención se refiere a estos y otros objetivos importantes.

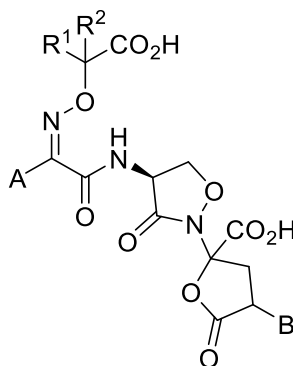
### Sumario de la invención

En vista del creciente desarrollo de resistencia en bacterias patógenas a

clases conocidas de agentes antibacterianos, incluyendo bacterias que exhiben múltiples resistencias, existe una necesidad constante de encontrar nuevas sustancias antibacterianas, en particular compuestos que tienen motivos estructurales que difieren de las moléculas antimicrobianas tradicionales.

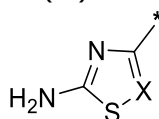
5 Si bien los estudios sobre las lactivinas han mostrado resultados prometedores, sigue existiendo la necesidad de nuevos compuestos de lactivicina que tengan una mayor eficacia antibiótica, particularmente en bacterias gramnegativas altamente resistentes, teniendo dichos compuestos características estructurales que son significativamente diferentes de los  
10 compuestos descritos en las patentes y publicaciones citadas anteriormente.

Para este fin, la presente invención se refiere a compuestos N-acilimino de fórmula (I)



(I)

15 donde A está definido por la fórmula (Ia)



(Ia)

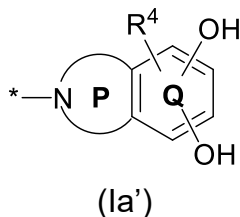
y en donde X es N o CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno. Los halógenos adecuados incluyen cloro y flúor.

20 En la fórmula (I), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en donde

- (i) el cicloalquilo puede contener un heteroátomo seleccionado entre O, N y S; y/o
- (ii) el cicloalquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o cuatro  
25 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno. Los halógenos adecuados incluyen cloro y flúor.

De manera alternativa, en la fórmula (I),  $R^1$  y  $R^2$  pueden, independientemente entre sí, representar hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_3$ ), en donde alquilo ( $C_1-C_3$ ) puede estar sustituido con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo y cloro.

- 5 En la fórmula (I), B es un fragmento que lleva un resto de catecol o hidroxipiridona bicíclico establecido en la fórmula (Ia') que tiene la capacidad de mejorar la absorción intracelular de los compuestos de fórmula (I) mediante la utilización del proceso bacteriano de absorción de hierro en bacterias gramnegativas.



10

- En la fórmula (Ia'), el anillo P es un anillo insaturado de 5 miembros o 6 miembros, que opcionalmente puede contener un grupo carbonilo (CO) o dos grupos carbonilo (CO) o un grupo sulfona ( $SO_2$ ) o una combinación de un grupo carbonilo (CO) y una sulfona ( $SO_2$ ) y puede contener además hasta dos átomos de N adicionales. En una realización particular, el anillo P es un anillo insaturado de 5 miembros.

- En la fórmula (Ia'), el anillo Q puede contener hasta dos átomos de N, en donde el sustituyente  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_3$ ), carbonilo, trifluorometilo, ciano y un halógeno. Ejemplos particulares de anillos Q son benceno y piridina. Los halógenos adecuados incluyen flúor y cloro.

- La presente invención también incluye sales de los compuestos de fórmula (I), solvatos de los compuestos de fórmula (I) y solvatos de las sales de los compuestos de fórmula (I).

- Los compuestos de la invención pueden, dependiendo de su estructura, existen en formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantiómeros, diastereómeros). Por lo tanto, la invención también abarca los enantiómeros y diastereómeros de los compuestos de fórmula (I) como se definen en el presente documento y sus respectivas mezclas. Los constituyentes estereoisoméricamente uniformes se pueden aislar de manera conocida a partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, y dichos constituyentes también se consideran compuestos de la presente invención.

30

Con respecto a los compuestos de fórmula (I), debe entenderse que estos compuestos incluyen isómeros Z, isómeros E y mezclas de los mismos. Como se utiliza en el presente documento, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en disposición y configuración de los átomos, tales como isómeros geométricos e isómeros ópticos.

Si los compuestos de la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I).

Las sales preferidas para los fines de la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de la invención, es decir, los compuestos de fórmula (I). Sin embargo, también se incluyen sales que en sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas ("sales no farmacéuticamente aceptables") pero que pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de la invención.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen sales de bases inorgánicas como sales de amonio, sales de metales alcalinos, en particular sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, en particular sales de magnesio o calcio; sales de bases orgánicas derivadas de n-propilamina, n-butilamina, ciclohexilamina, bencilamina, octilamina, etanolamina, dietanolamina, dietilamina, trietilamina, diciclohexilamina, procaína, colina, picolina, *N,N*-dibenciletilendiamina, *N*-metilglucamina, morfolina, pirrolidina, piridina, piperidina, *N*-etilpiperidina y *N*-metilmorfolina. Los aminoácidos básicos que pueden formar sales de aminoácidos básicos incluyen lisina, arginina, ornitina e histidina. Tal como apreciará un experto en la materia, los compuestos de fórmula (I) que contienen un átomo de nitrógeno básico son capaces de formar sales de adición de ácidos. En el presente documento se incluyen dichas sales con ácidos farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales ácidos son clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, cítrico, oxálico, maleico, fumárico, glicólico, mandélico, tartárico, aspártico, succínico, málico, fórmico, acético, trifluoroacético, metanosulfónico, etanosulfónico, trifluorometanosulfónico, bencensulfónico, p-toluenosulfónico y similares.

Por otro lado, algunos compuestos de fórmula (I), cuando contienen un grupo básico como NH, NH<sub>2</sub> o piridina, piperazina y similares, puede formar una

sal zwitteriónica interna con un grupo COOH. Estas sales internas también se contemplan e incluyen en el presente documento.

Por solvatos en el sentido de la invención se entiende aquellas formas de los compuestos de la invención que, en estado sólido o líquido, forman un complejo mediante coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma específica de solvatos en los que se produce la coordinación con el agua. Un complejo molecular de un compuesto o fracción de un compuesto y un disolvente puede estabilizarse mediante fuerzas intramoleculares no covalentes tales como, por ejemplo, fuerzas electrostáticas, fuerzas de Van der Waals o enlaces de hidrógeno. Se puede formar un complejo molecular de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes definidos para la fórmula (I) tienen las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario.

El término "cicloalquilo" se refiere a alifático C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, preferentemente C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, anillos tales como, en particular, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, pero también incluye anillos C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>, anillos C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> y anillos C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>. El término "cicloalquilo" incluye compuestos anillos alifáticos C<sub>3</sub>, anillos C<sub>4</sub>, anillos C<sub>5</sub>, anillos C<sub>6</sub>, anillos C<sub>7</sub> y anillos C<sub>8</sub>.

El término "halógeno" se refiere a flúor y cloro.

El término "alquilo" se refiere a alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificada, preferentemente alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), tal como en particular metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, isobutilo y *terc*-butilo, pero también incluyen alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>). El término alquilo incluye alquilos C<sub>3</sub> C de cadena lineal o ramificada, alquilos C<sub>4</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilos C<sub>5</sub> de cadena lineal o ramificada y alquilos C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada.

La expresión "anillo de 5 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene al menos uno hasta tres átomos de N y opcionalmente un átomo de S.

La expresión "anillo de 6 miembros" se refiere a un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene al menos un átomo de N.

Por consiguiente, en algunas realizaciones de la invención, se proporcionan compuestos de lactivicina o sales farmacéuticamente aceptables

de los mismos, es decir, compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunos aspectos, estos compuestos pueden exhibir actividad contra microorganismos patógenos, por lo tanto útiles en el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas en seres humanos o animales, ya sea solos o en combinación con uno o más antibióticos  $\beta$ -lactámicos, otros antibióticos no  $\beta$ -lactámicos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.

En otras realizaciones de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, estas composiciones pueden exhibir actividad contra microorganismos patógenos.

En otras realizaciones de la invención, se proporcionan procesos para la preparación de nuevos compuestos de lactamicina y sus sales, es decir compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otras realizaciones de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden (i) uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (ii) uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, estas composiciones pueden exhibir actividad contra microorganismos patógenos.

En otras realizaciones de la invención, en el presente documento se proporcionan métodos para tratar o prevenir infecciones bacterianas en un sujeto, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita:

(i) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

(ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(iii) una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación que comprende (a) uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y (b) uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa; administrados en cualquier orden o momento

(iv) una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende (a) uno o más compuestos de fórmula (I) o

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (b) uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa y (c) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otras realizaciones de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas en un sujeto. En algunos aspectos, el compuesto se incluye en una composición que puede comprender además un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa y puede implicar la preparación de un medicamento terapéuticamente eficaz.

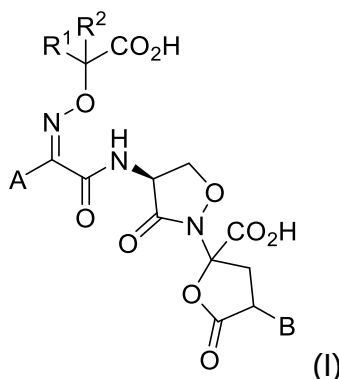
De acuerdo con las realizaciones de la invención en el presente documento, el sujeto puede ser un ser humano o un animal en el que los presentes compuestos y composiciones pueden proporcionar un efecto antibacteriano beneficioso.

#### **Descripción detallada de la invención:**

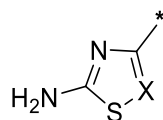
De acuerdo con las realizaciones del presente documento, se proporcionan compuestos de lactivicina de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), en donde los compuestos comprenden antibióticos adecuados para su uso solos o en combinación con inhibidores de  $\beta$ -lactamasa y/u otros antibióticos (incluidos antibióticos  $\beta$ -lactámicos y no  $\beta$ -lactámicos) en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas. El término "antibiótico" se refiere a un compuesto o composición que disminuye la viabilidad de un microorganismo o que inhibe el crecimiento o la proliferación de un microorganismo, y además pretende incluir un agente antimicrobiano, bacteriostático o bactericida.

#### Compuestos de la invención

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



donde A está definido por la fórmula (Ia)



(Ia)

y en donde X es N o CR<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> representa hidrógeno o halógeno;

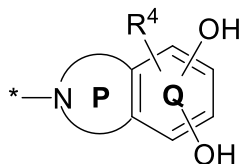
R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, puede formar un  
 5 cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>), en donde

(i) el cicloalquilo puede contener un heteroátomo seleccionado entre O, N y S, y/o

(ii) el cicloalquilo puede estar sustituido con uno, dos, tres o cuatro  
 10 sustituyentes seleccionados independientemente entre sí del grupo que  
 consiste en alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y halógeno; o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden, independientemente entre sí, representar hidrógeno o alquilo  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en donde alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) puede estar sustituido con un sustituyente  
 seleccionado entre hidroxilo y cloro;

B es un catecol bicíclico o fragmento de hidroxipiridona que lleva un fragmento  
 15 definido por la fórmula (Ia')



(Ia')

en donde P es un anillo insaturado de 5 miembros o 6 miembros, que  
 opcionalmente puede contener un grupo carbonilo (CO) o dos grupos carbonilo  
 20 (CO) o un grupo sulfona (SO<sub>2</sub>) o una combinación de un grupo carbonilo (CO) y  
 una sulfona (SO<sub>2</sub>) y puede contener además hasta dos átomos de N adicionales;  
 y

en donde Q puede contener hasta dos átomos de N y en donde R<sup>4</sup> se selecciona  
 entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), carbonilo,  
 25 trifluorometilo, ciano y un halógeno; y

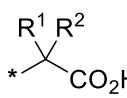
sales del mismo, solvatos del mismo y solvatos de las sales del mismo.

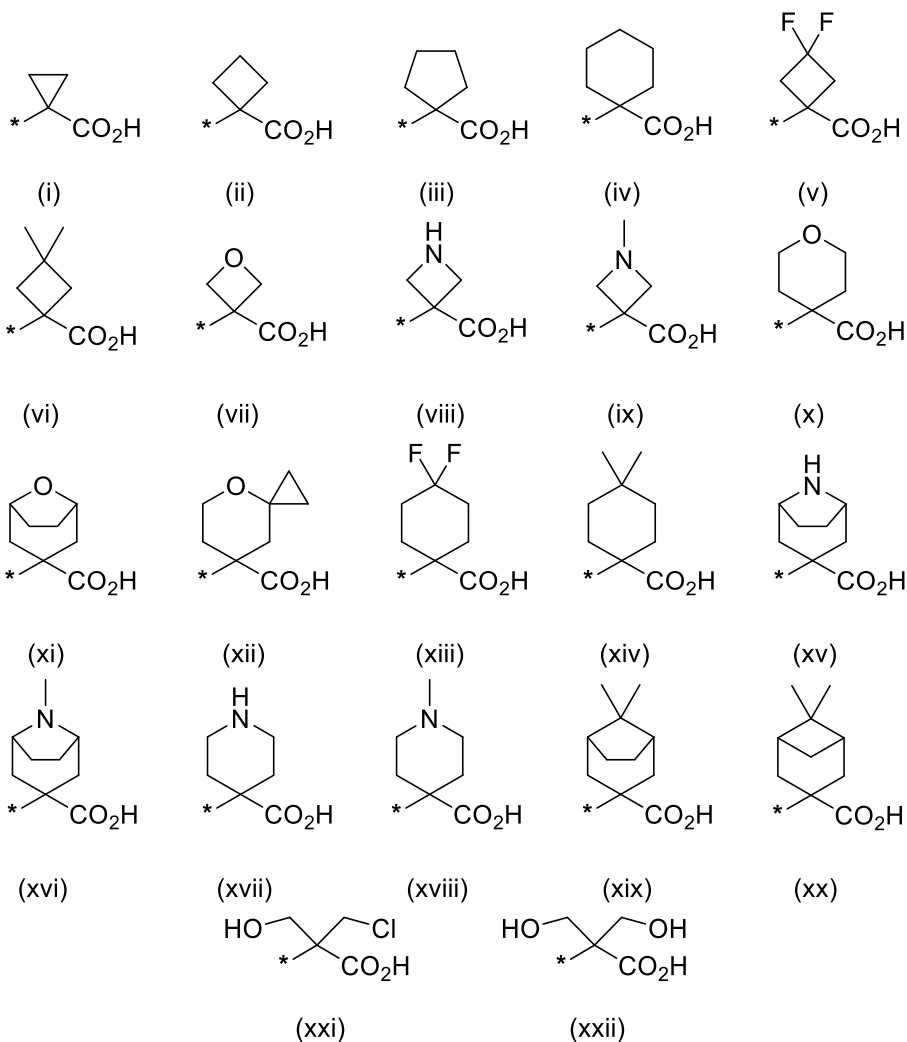
En la fórmula (I), ejemplos particulares de halógenos incluyen flúor y cloro.

En la fórmula (Ia'), un ejemplo particular de anillo P es un anillo insaturado  
 de 5 miembros.

30 En la fórmula (Ia'), ejemplos particulares de anillo Q son benceno y  
 piridina.

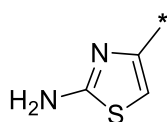
En la fórmula (Ia'), fragmentos particulares que llevan un resto de catecol o hidroxipiridona bicíclico son aquellos que tienen la capacidad de mejorar la absorción intracelular de los compuestos de fórmula (I) mediante la utilización del proceso bacteriano de absorción de hierro en bacterias gramnegativas.

- 5 En la fórmula (I), ejemplos de  incluyen, aunque sin limitación, los fragmentos:

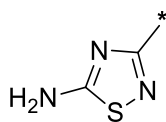


10

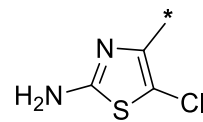
En la fórmula (I), ejemplos de "A" incluyen, aunque sin limitación, las siguientes:



(a)



(b)

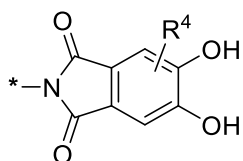


(c)

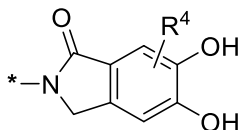
15

En la fórmula (I), ejemplos de "B" incluyen, aunque sin limitación, las

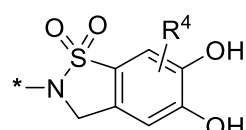
siguientes:



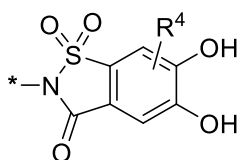
(d)



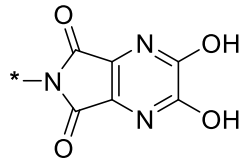
(e)



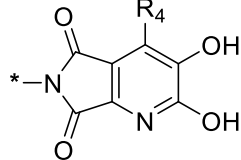
(f)



(g)

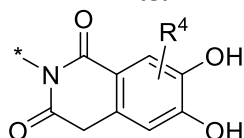


(h)

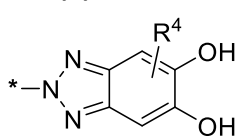


(i)

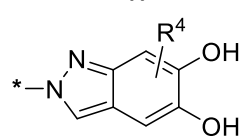
5



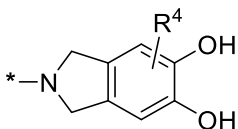
(j)



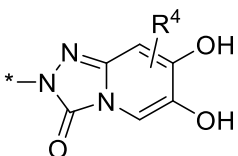
(k)



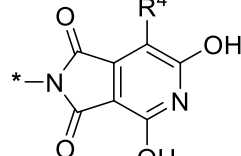
(l)



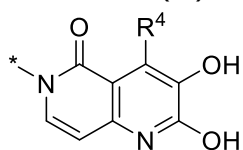
(m)



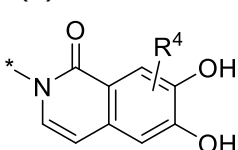
(n)



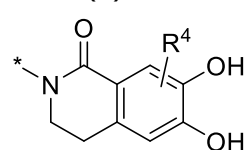
(o)



(p)



(q)



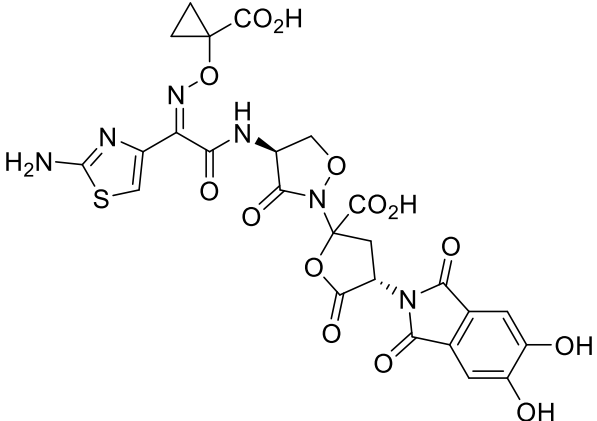
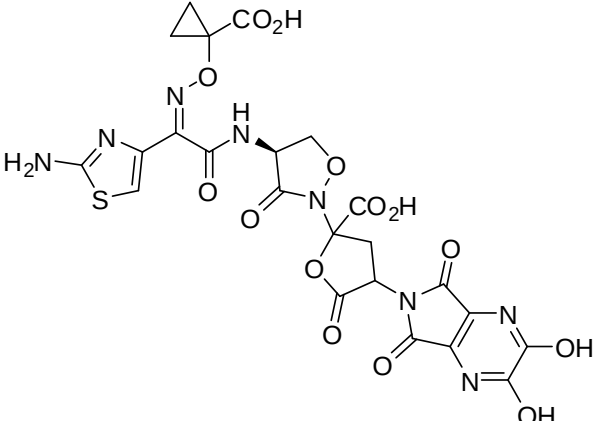
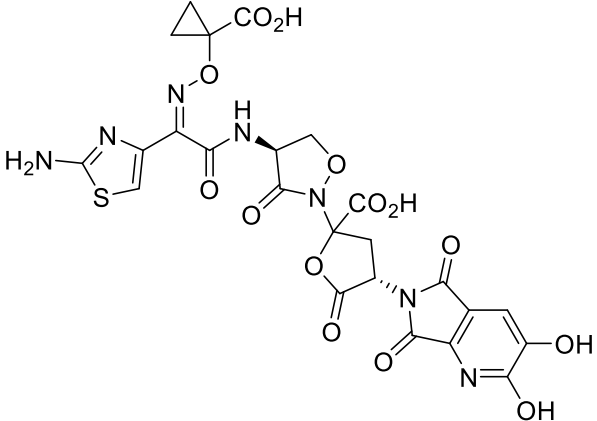
(r)

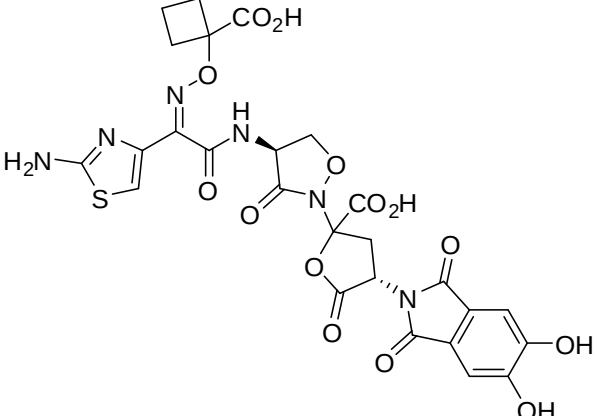
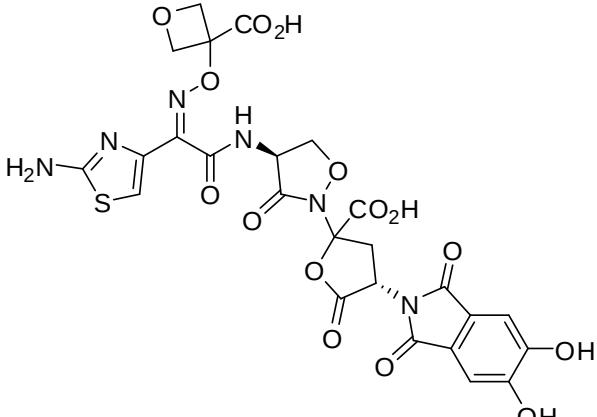
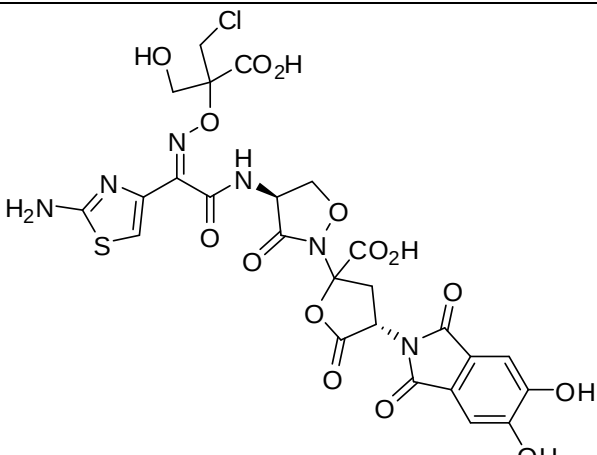
10

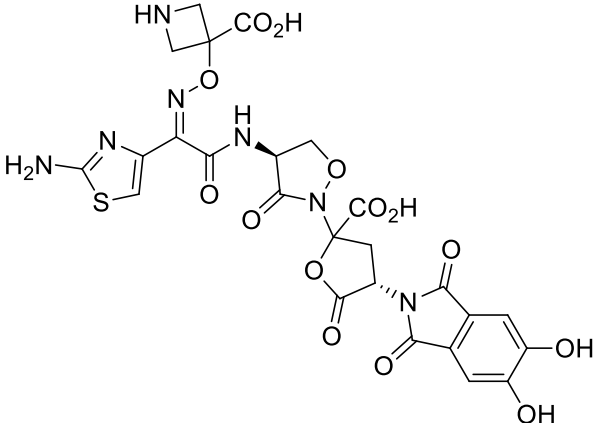
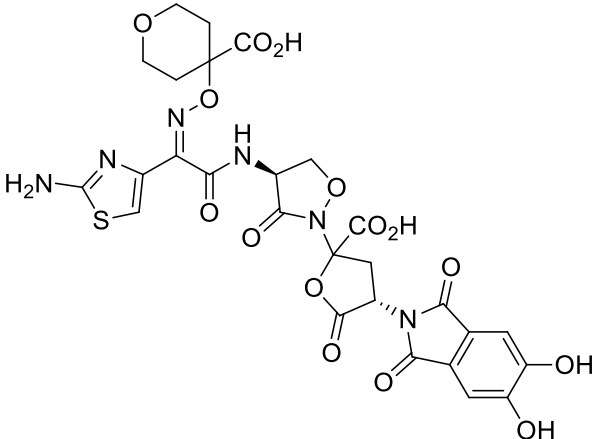
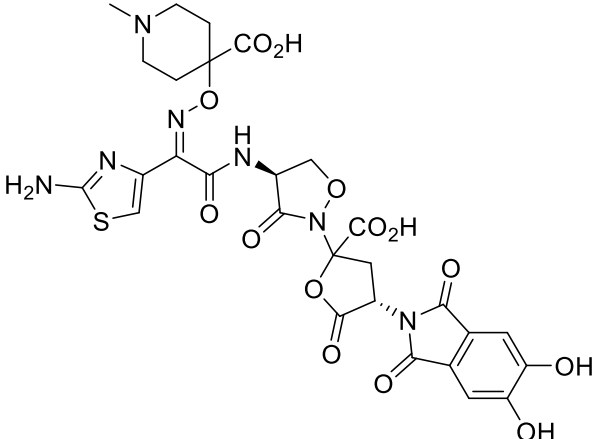
R<sup>4</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), trifluorometilo, ciano o halógeno, en donde el halógeno es preferentemente cloro o flúor.

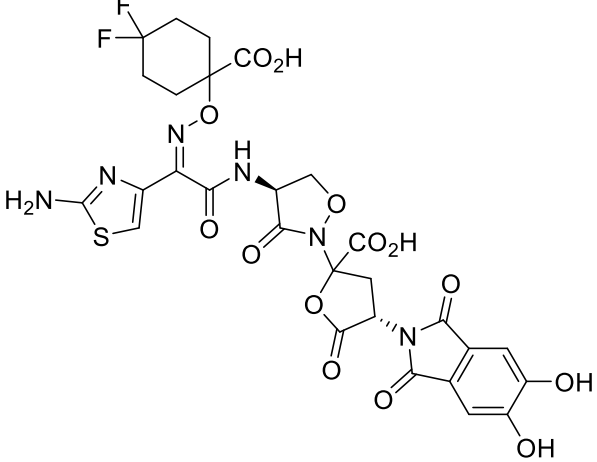
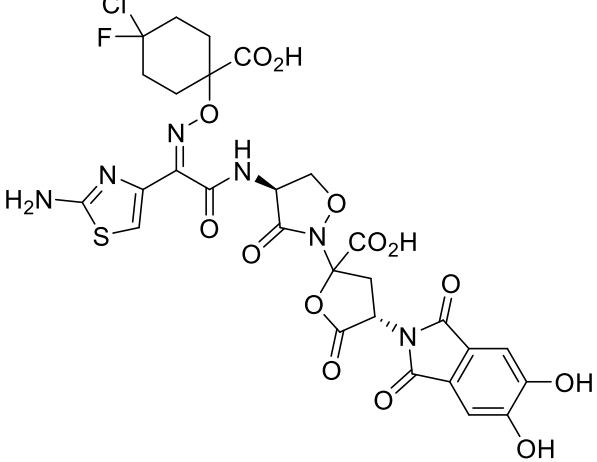
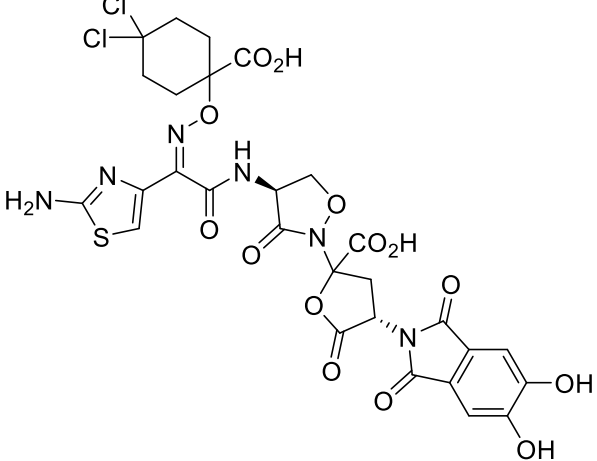
Ejemplos de compuestos de fórmula (I) abarcados por la invención, sin limitarse a los compuestos especificados, se proporcionan en la siguiente Tabla 1.

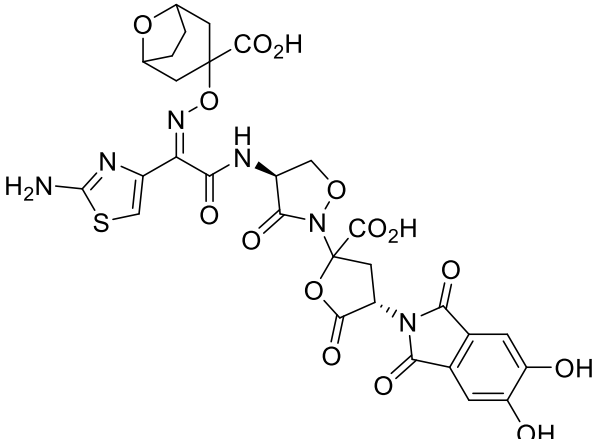
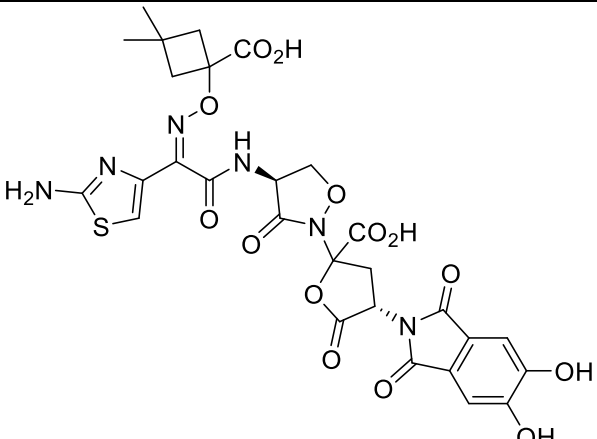
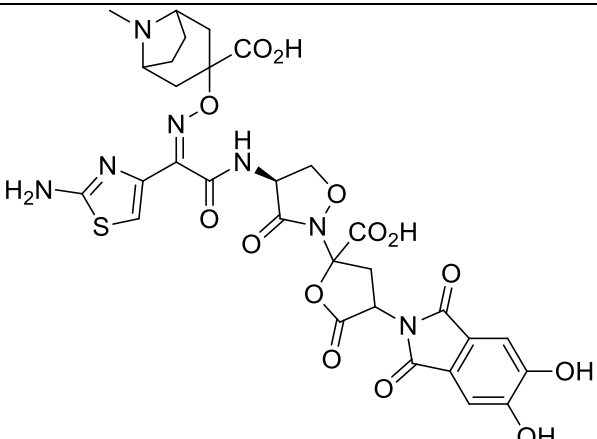
**Tabla 1.**

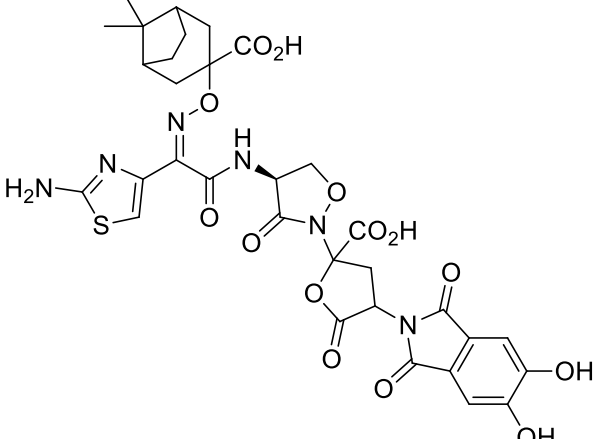
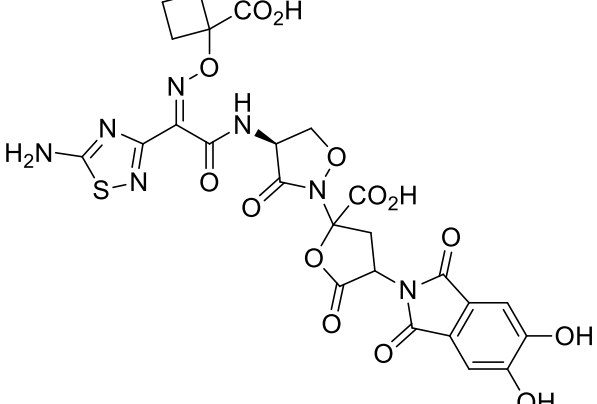
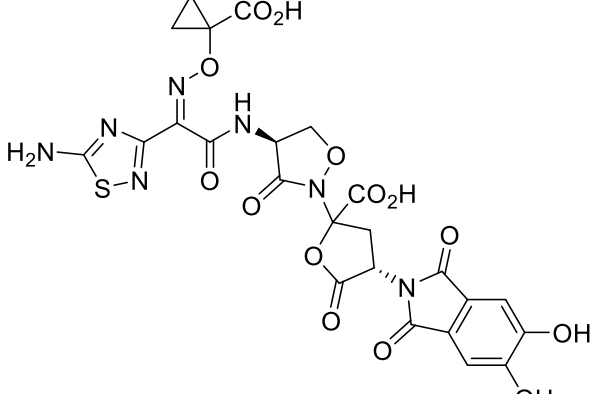
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            |    | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico        |
| 2            |   | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]pirazin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico |
| 3            |  | Ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1-carboxiciclopropoxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxotetrahydrofuran-2-carboxílico       |

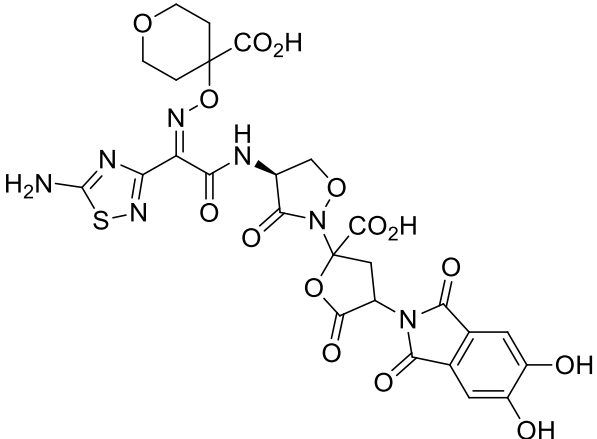
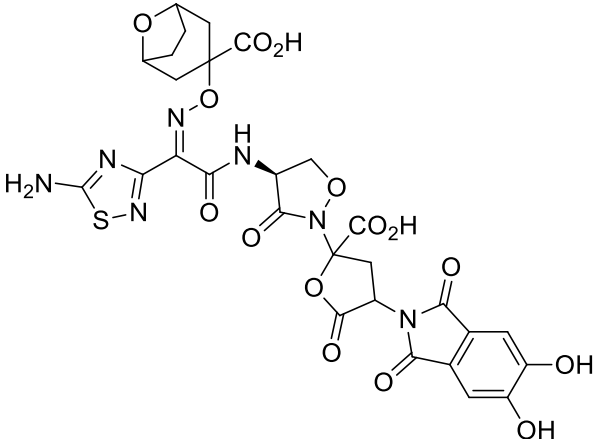
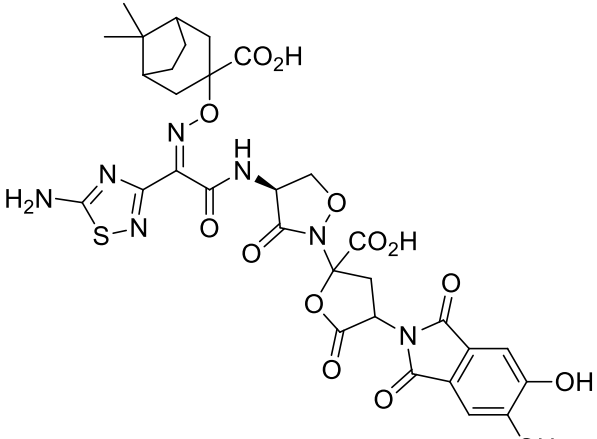
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4            |    | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclobutil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico                    |
| 5            |   | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3-carboxioxetan-3-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico                   |
| 6            |  | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxi-1-cloro-3-hidroxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico |

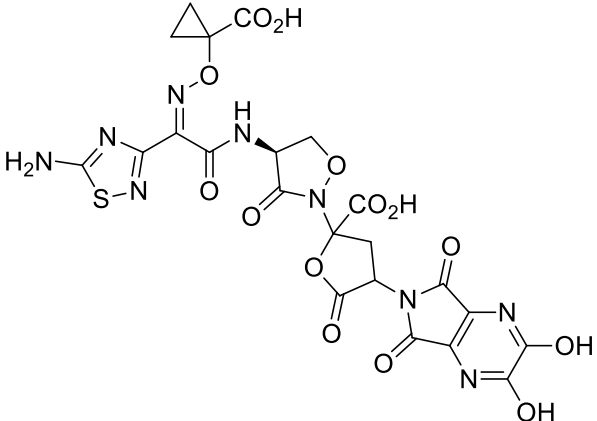
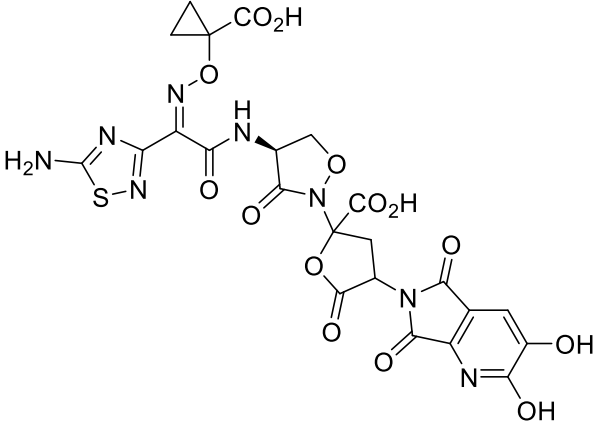
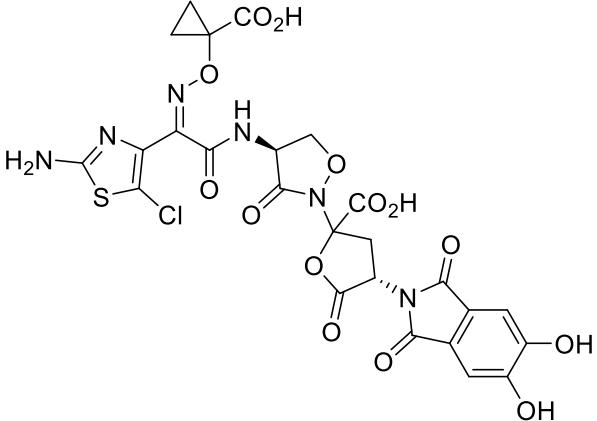
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 7            |    | <p>Ácido 3-(((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)azetidina-3-carboxílico</p> |
| 8            |   | <p>Ácido 4-(((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico</p>     |
| 9            |  | <p>Ácido 4-((((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-il)-3-oxoisoxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxílico</p>       |

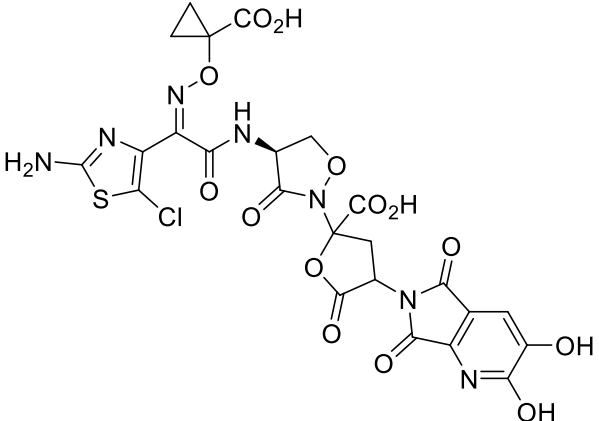
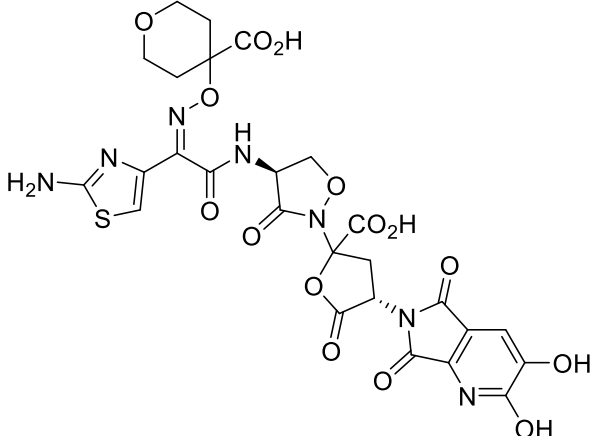
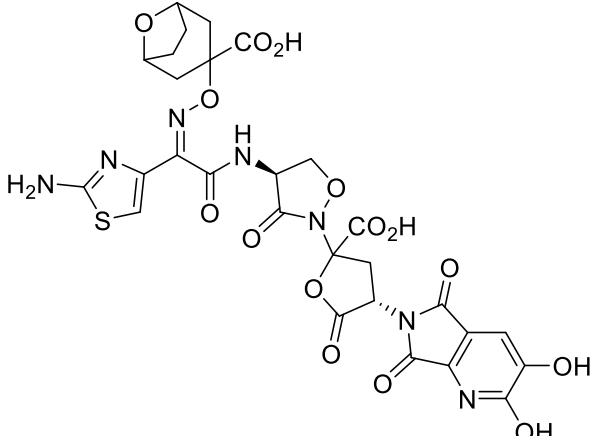
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                      |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10           |    | Ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4,4-difluorociclohexil)oxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico     |
| 11           |   | Ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4-cloro-4-fluorociclohexil)oxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico |
| 12           |  | Ácido (4S)-2-((S)-4-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4,4-diclorociclohexil)oxi)imino)acetamido)-3-oxoisoxazolidin-2-il)-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxoisindolin-2-il)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico      |

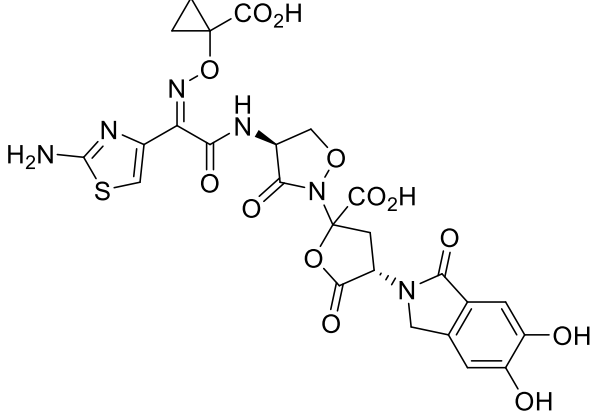
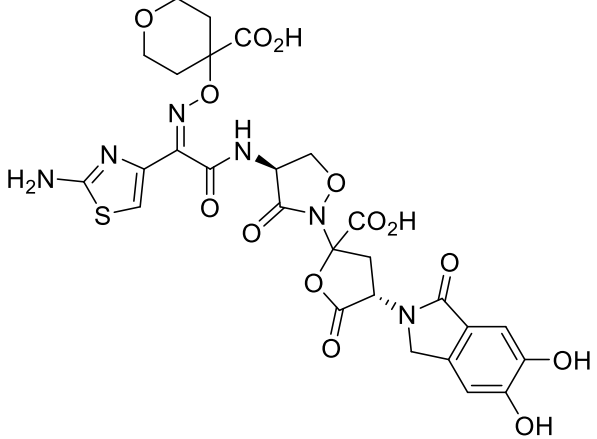
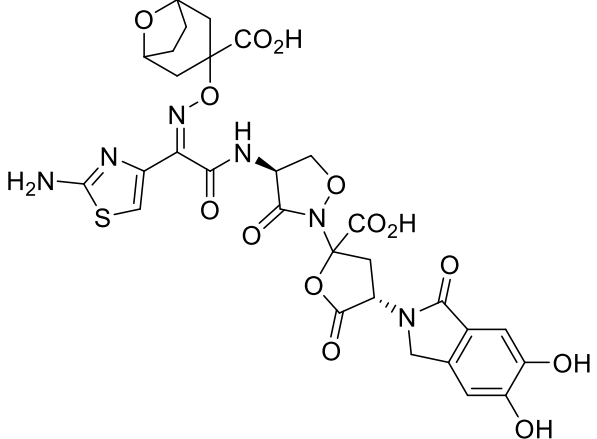
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13           |    | <p>Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico</p>    |
| 14           |   | <p>Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-3,3-dimetilciclobutil)oxi]imino]acetil]amino)-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico</p>                  |
| 15           |  | <p>Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico</p> |

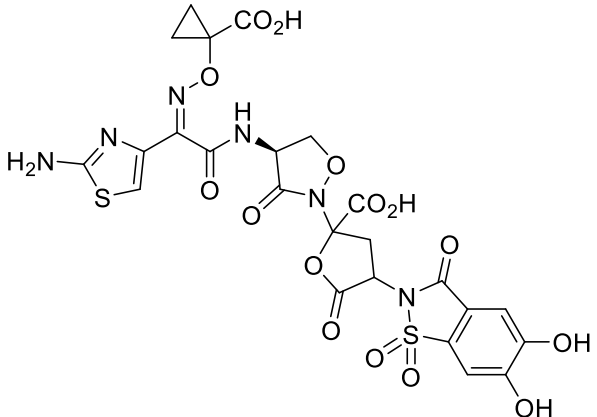
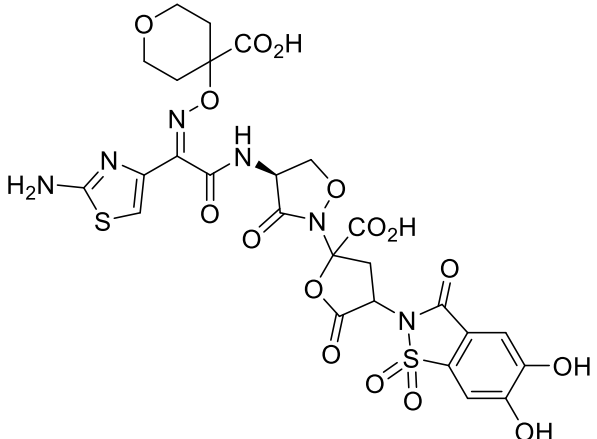
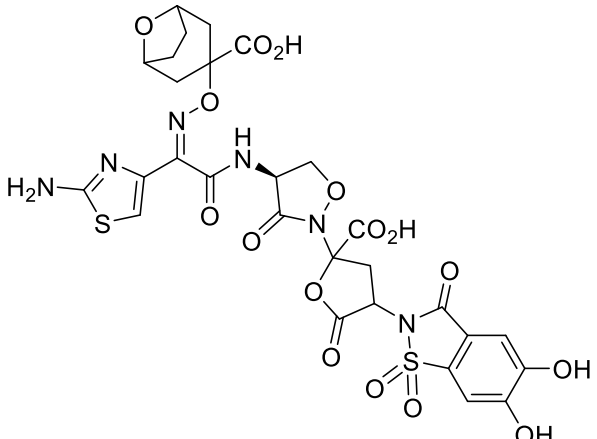
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16           |    | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3-carboxi-8,8-dimetilbiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico |
| 17           |   | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclobutil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico                      |
| 18           |  | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico                |

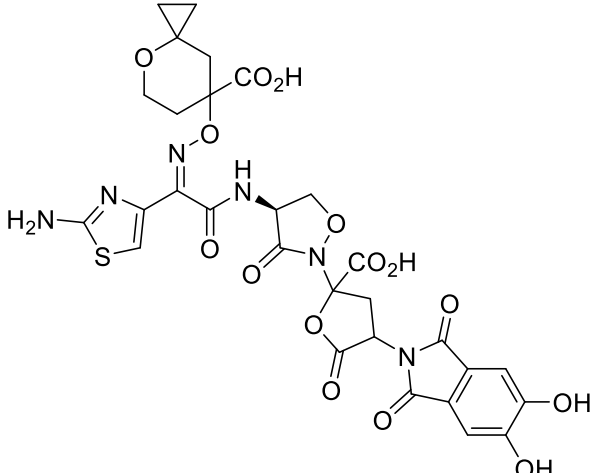
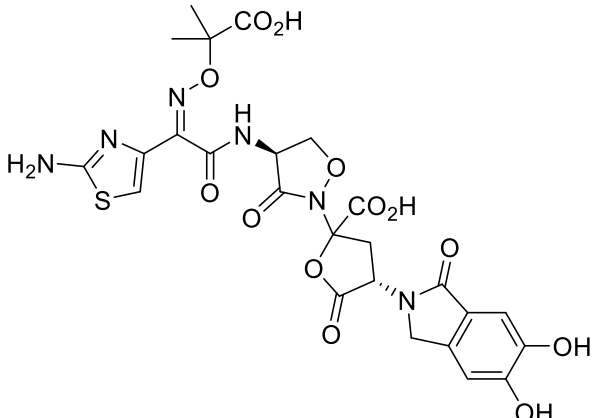
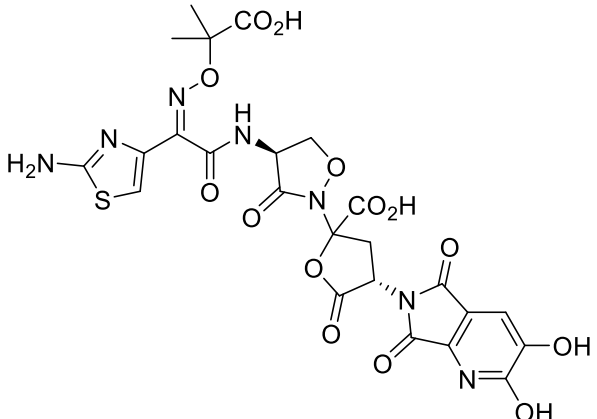
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19           |    | <p>Ácido 4-((Z)-[1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-((4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxan-4-carboxílico</p>                       |
| 20           |   | <p>Ácido 3-((Z)-[1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-((4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico</p> |
| 21           |  | <p>Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-((3-carboxi-8,8-dimetilbicyclo[3.2.1]octan-3-il)oxi]imino}acetil]amino)-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico</p> |

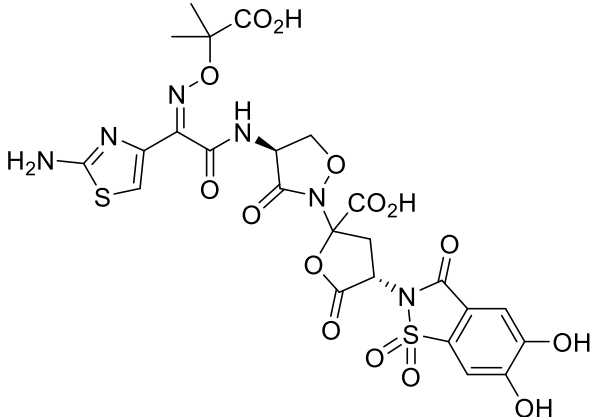
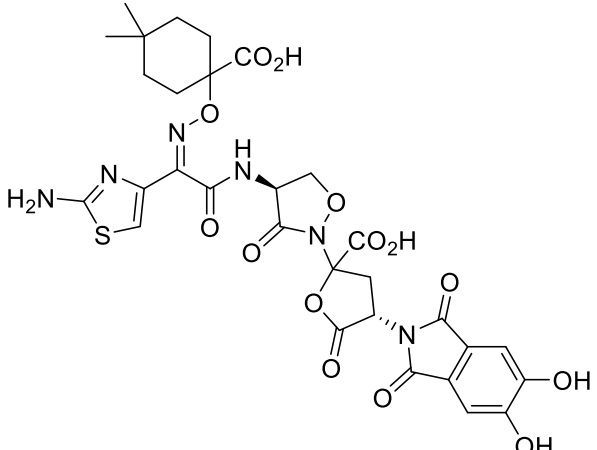
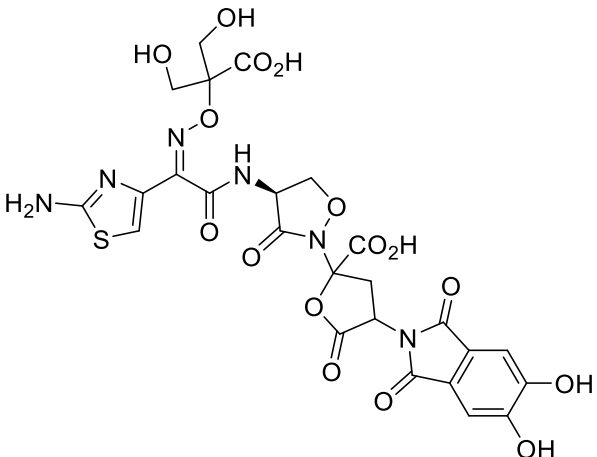
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 22           |    | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]pirazin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico |
| 23           |   | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrol[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico |
| 24           |  | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico     |

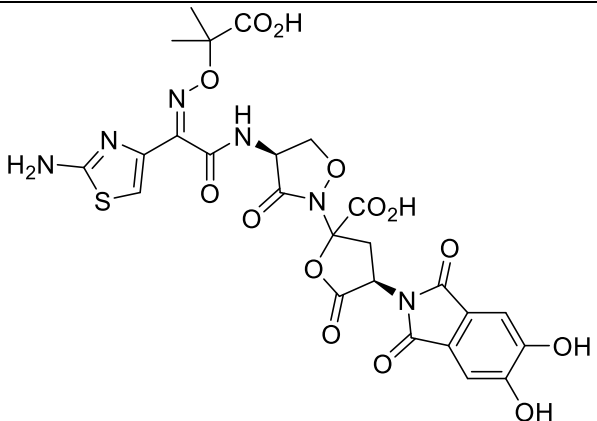
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25           |    | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico                       |
| 26           |   | Ácido 4-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico                      |
| 27           |  | Ácido 3-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico |

| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 28           |    | <p>Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico</p>                        |
| 29           |   | <p>Ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico</p>                      |
| 30           |  | <p>Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico</p> |

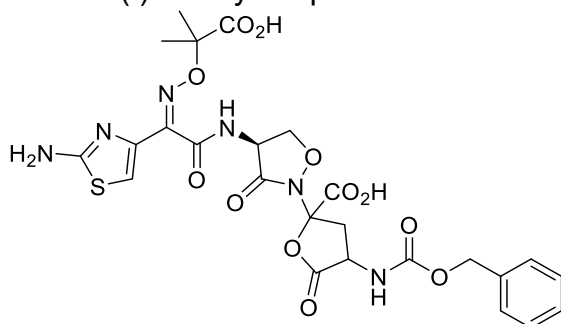
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 31           |    | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidro-2 <i>H</i> -1λ6,2-benzotiazol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico                                                   |
| 32           |   | Ácido 4-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1λ6,2-benzotiazol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi]oxano-4-carboxílico                      |
| 33           |  | Ácido 3-[(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1λ6,2-benzotiazol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi]-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico |

| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 34           |    | Ácido 7-({(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({(4S)-2-[2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-4-oxaespiro[2,5]octano-7-carboxílico      |
| 35           |   | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[{(2-carboxipropán-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico                           |
| 36           |  | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[{(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[{(2-carboxipropán-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6 <i>H</i> -pirrolo[3,4- <i>b</i> ]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico |

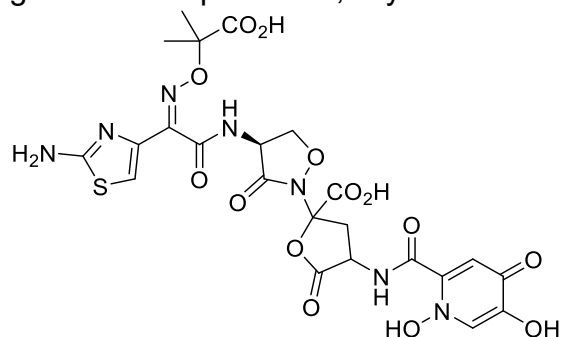
| N.º de comp. | Estructura                                                                           | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37           |    | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -1λ6,2-benzotiazol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico |
| 38           |   | Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-4,4-dimetilciclohexil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico  |
| 39           |  | Ácido 2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxi-1,3-dihidroxiopropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico   |

| N.º de comp. | Estructura                                                                         | Nombre químico                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 40           |  | <p>Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico</p> |

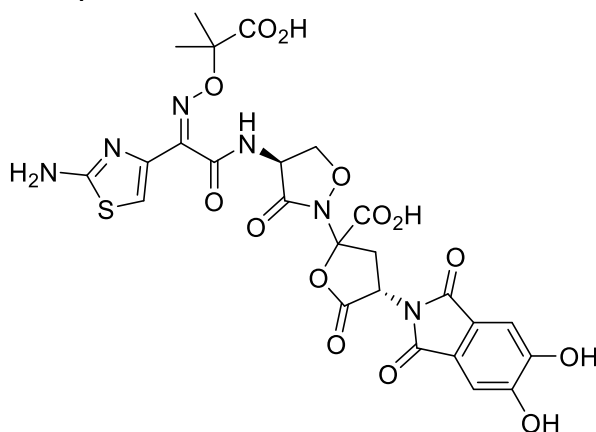
Como se utiliza en el presente documento, la referencia a los compuestos de fórmula (I) excluye específicamente los siguientes compuestos I', I'' y I'''.



I'



I''



I'''

5

Los compuestos de la invención son, por tanto, los compuestos de fórmula (I), y las sales, solvatos y solvatos de sus sales, e incluyen los compuestos de la Tabla 1, pero excluye los compuestos I', I'' y I'''.

10

Los compuestos de la invención de fórmula (I) y la Tabla 1 incluyen enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) y la Tabla 1 incluyen isómeros Z, isómeros E y mezclas de los mismos.

Los compuestos de la invención de fórmula (I) y la Tabla 1 pueden presentarse en formas tautómeras y la presente invención abarca todas las  
5 formas tautómeras.

Las sales de los compuestos de la presente invención pueden ser "sales farmacéuticamente aceptables", ejemplos de las cuales se han definido anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden ser sales internas tales  
10 como una sal zwitteriónica formada con un grupo COOH y un grupo básico, tal como NH, NH<sub>2</sub>, piridina o piperazina presentes en la fórmula (I).

#### Composiciones de la Invención

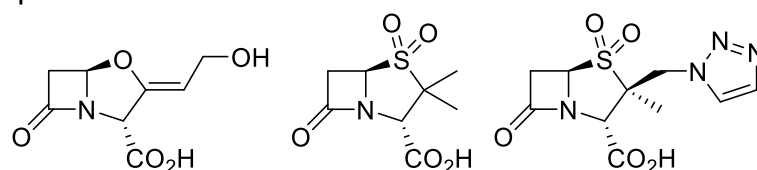
Los compuestos de la invención muestran una amplia gama de efectos antibacterianos. En algunos aspectos, los compuestos pueden exhibir actividad  
15 contra microorganismos patógenos y, por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas en seres humanos o animales, ya sea solos o en combinación con uno o más de: antibióticos  $\beta$ -lactámicos, otros antibióticos no  $\beta$ -lactámicos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa. Por lo tanto, los compuestos de la invención son adecuados para su uso en  
20 composiciones farmacéuticas y como medicamentos para el tratamiento, la prevención y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

Por consiguiente, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden (i) uno o más compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y (ii) un  
25 vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, estas composiciones pueden exhibir actividad contra organismos patógenos. Como se utiliza en el presente documento, las expresiones y términos "composición farmacéutica" y "medicamento" son sinónimos.

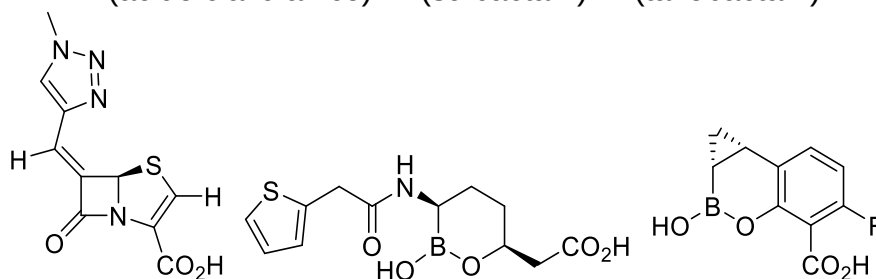
En otras realizaciones, la invención se refiere a composiciones  
30 farmacéuticas que comprenden (i) uno o más compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (ii) uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunos aspectos, estas composiciones pueden exhibir actividad contra microorganismos patógenos. Tales combinaciones pueden exhibir un efecto  
35 sinérgico cuando se usan en el tratamiento o prevención de infecciones

bacterianas.

La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden (i) uno o más compuestos de fórmula (I), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, (ii) uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, en donde los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa pueden seleccionarse entre la fórmula (1<sup>a</sup>) a 1<sup>z</sup>), por ejemplo, y (iii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Debe entenderse que los compuestos de fórmula (I) también pueden usarse en combinación con otros inhibidores de  $\beta$ -lactamasa. Tales combinaciones pueden exhibir un efecto sinérgico cuando se usan en el tratamiento o prevención de infecciones bacterianas.



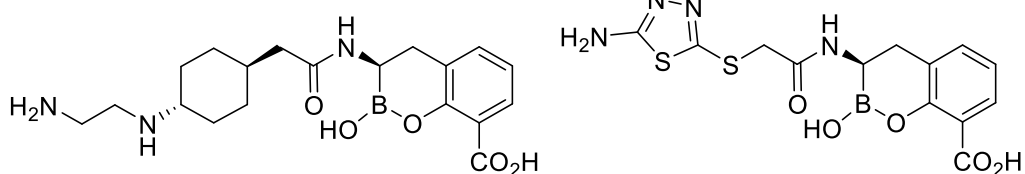
1<sup>a</sup> (ácido clavulánico) 1<sup>b</sup> (sulbactam) 1<sup>c</sup> (tazobactam)



1<sup>d</sup> (BRL-42715)

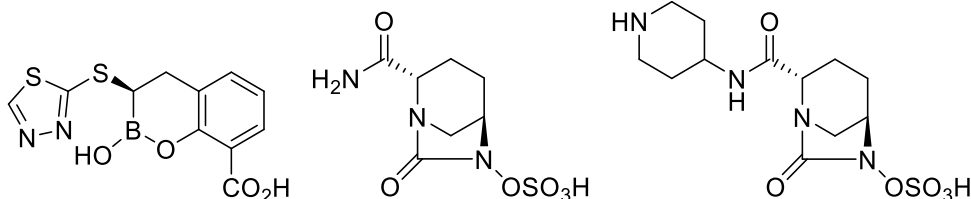
1<sup>e</sup> (vaborbactam)

1<sup>f</sup> (QPX-7728)



1<sup>g</sup> (taniborbactam, VNRX-5133)

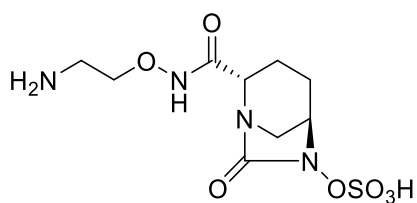
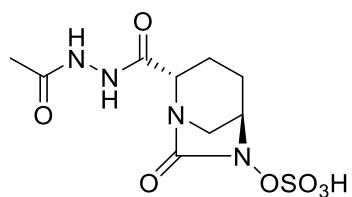
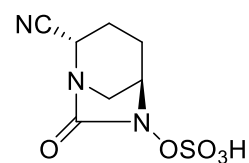
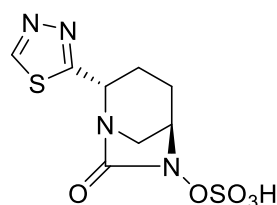
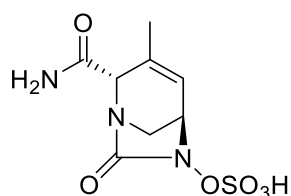
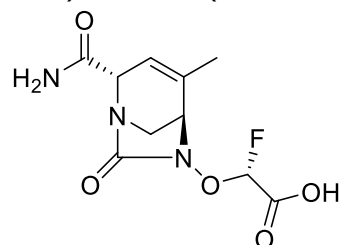
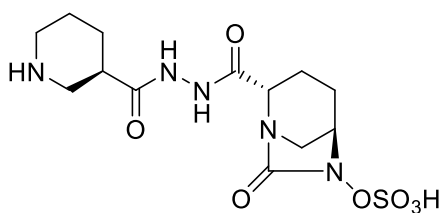
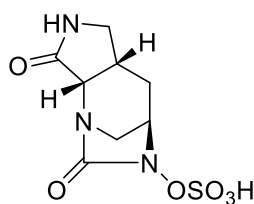
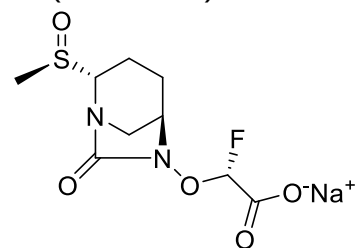
1<sup>h</sup> (RPX-7262)



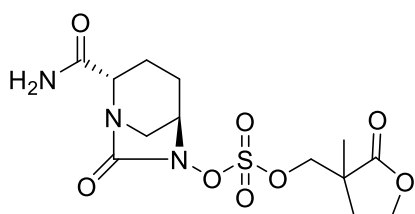
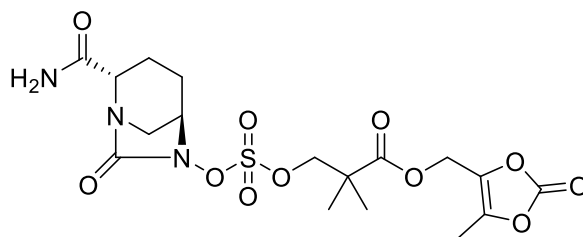
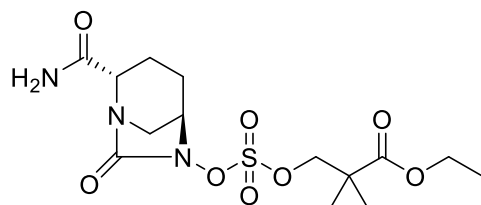
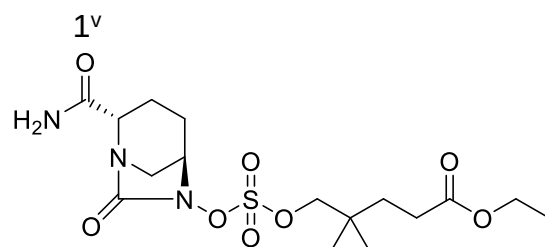
1<sup>i</sup> (RPX-7282)

1<sup>j</sup> (NXL-104)

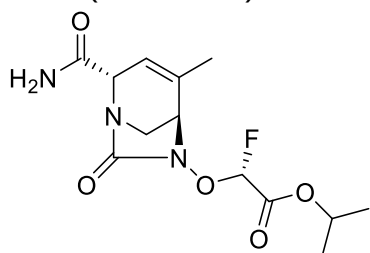
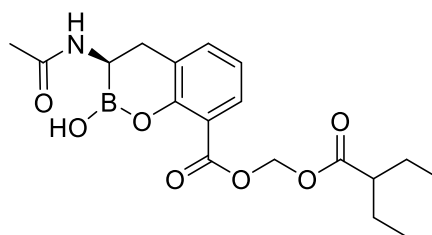
1<sup>k</sup> (relebactam)

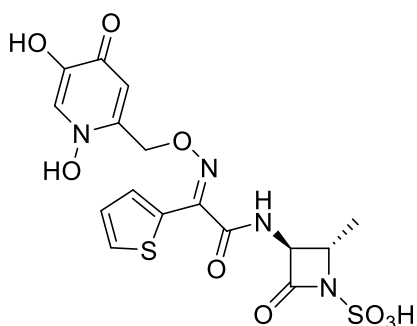
1<sup>l</sup> (nacubactam)1<sup>m</sup> (FPI-1523)1<sup>n</sup> (WCK 4234)1<sup>o</sup>1<sup>P</sup> (durlobacta)1<sup>q</sup> (ETX-1317)1<sup>r</sup> (zidebactam)1<sup>s</sup>1<sup>t</sup>

5

1<sup>u</sup>1<sup>v</sup>1<sup>w</sup> (ARX-1796)1<sup>x</sup>

10

1<sup>y</sup> (ETX-0282)1<sup>z</sup> (VNRX-7145)



1' (Syn2190)

La expresión "inhibidor de  $\beta$ -lactamasa" se refiere a un compuesto que es capaz de inhibir la actividad de la  $\beta$ -lactamasa, tales como los compuestos de fórmula (1<sup>a</sup>) a (1<sup>z</sup>), por ejemplo, donde inhibir la actividad de  $\beta$ -lactamasa significa inhibir la actividad de una  $\beta$ -lactamasa de clase A, B, C y/o D. El término " $\beta$ -lactamasa" denota una enzima capaz de inactivar un antibiótico  $\beta$ -lactámico.

En la presente invención se ha descubierto que la eficacia de los compuestos de lactivicina de fórmula (I) de la presente invención contra bacterias gramnegativas se puede potenciar mediante el uso conjunto de un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa seleccionado de cualquiera de la fórmula (1<sup>a</sup>) a 1<sup>z</sup>) mencionado anteriormente, pero no debe interpretarse que la invención se limita al uso únicamente de los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa mencionados anteriormente.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin, pueden administrarse de una manera adecuada tal como, por ejemplo, por vía parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o endoprótesis.

Para estas vías de administración, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas.

La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de absorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbar) o con la inclusión de una etapa de absorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral son, entre otras, preparaciones para inyección y perfusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

Adecuados para las otras vías de administración son, por ejemplo, las formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvo,

nebulizadores), gotas nasales, soluciones, pulverizadores, comprimidos, películas/obleas o cápsulas, para administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como por ejemplo parches), pastas, espumas, polvos finos, implantes o endoprótesis.

Los compuestos de la invención se pueden convertir en las formas de administración indicadas, es decir, las composiciones farmacéuticas de la invención. Esto puede realizarse de manera conocida *per se* mezclando con vehículos o diluyentes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, goma arábica, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, agua para inyección, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, glicerol, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 (Tween-80™), poli(etilen)glicol 300 y 400 (PEG 300 y 400), aceite de ricino PEGilado (por ejemplo, Cremophor EL), poloxámero 407 y 188, vehículos hidrófilos e hidrófobos, y combinaciones de los mismos. Los vehículos hidrofóbicos incluyen, por ejemplo, emulsiones grasas, lípidos, fosfolípidos pegilados, matrices poliméricas, polímeros biocompatibles, liposferas, vesículas, partículas y liposomas. Los términos excluyen específicamente el medio de cultivo celular.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención, si se desea, también puede contener cantidades menores de agentes humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxietilensorbitán), agentes dispersantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH, y conservantes. Adicionalmente, se pueden incluir agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

El las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula (I), la relación en peso entre el principio activo y el vehículo normalmente estará en el intervalo de 1:20 a 20:1.

Cuando se coadministra con un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa, los presentes compuestos y el inhibidor de  $\beta$ -lactamasa pueden, en combinación, proporcionar un efecto sinérgico. El término "efecto sinérgico" se refiere al efecto producido

cuando se coadministran dos o más agentes que es mayor que el efecto aditivo producido cuando los agentes se administran individualmente. De manera alternativa, el compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo se puede administrar como un agente separado durante un curso de tratamiento con el inhibidor de  $\beta$ -lactamasa.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar una enfermedad o afección, es suficiente para afectar a dicho tratamiento de la enfermedad o condición, o mejorar un síntoma de la enfermedad o afección. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de, por ejemplo, el compuesto, la enfermedad, la afección y/o los síntomas de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad o la afección y la edad, el peso y/o la salud del paciente que se va a tratar.

Habitualmente, la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención para seres humanos adultos es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 3000 mg de un compuesto de fórmula (I). En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 2000 mg. En otra realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es de aproximadamente 500 mg a aproximadamente 1200 mg. Típicamente, las dosis (cantidades anotadas) se administran de 1 a 4 veces al día. En una realización, las dosis se administran 3 veces al día. En algunos casos, puede ser necesario usar dosis no comprendidas en dichos límites.

Los términos "dosis", "dosis unitaria", "dosis unitaria" o "dosis efectiva" se refiere a unidades físicamente discretas que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado.

La presente invención se refiere además a medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, generalmente junto con uno o más vehículos o diluyentes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente aceptables, así como a su utilización para los fines mencionados anteriormente. Las composiciones pueden tomar la forma de preparaciones inyectables, suspensiones, emulsiones, comprimidos recubiertos, gránulos, cápsulas de gelatina, cápsulas que contienen líquidos, polvos, gránulos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, aerosoles, pulverizadores, pomadas, cremas o cualquier otra forma de uso adecuada.

### Métodos de tratamiento

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la invención para tratamiento, prevención y/o profilaxis de enfermedades causadas por bacterias, especialmente bacterias gramnegativas.

- 5 La presente invención se refiere además al uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y/o profilaxis de enfermedades, especialmente infecciones bacterianas.

Por consiguiente, la presente invención incluye métodos para el tratamiento, prevención y/o profilaxis de una infección bacteriana mediante la  
10 administración de los compuestos de la invención a un sujeto que los necesite.

En una realización, los métodos de la invención comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de fórmula (I), como se define en el presente documento, a un sujeto que tiene una infección bacteriana, o un sujeto en riesgo de desarrollar una infección bacteriana.

- 15 En otra realización, los métodos de la invención comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de fórmula (I), como se define en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable para un sujeto que tiene una infección bacteriana, o un sujeto en riesgo de desarrollar  
20 una infección bacteriana.

En otra realización, los métodos de la invención comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende (i) uno o más compuestos de fórmula (I), como se define en el presente documento, (ii) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y  
25 (iii) uno o más inhibidores de  $\beta$ -lactamasa, a un sujeto que tiene una infección bacteriana, o un sujeto en riesgo de desarrollar una infección bacteriana. En esta última realización, los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa pueden, por ejemplo, seleccionarse de la fórmula (1<sup>a</sup>) a (1<sup>z</sup>).

Los compuestos de la invención exhiben un excelente espectro  
30 antibacteriano contra bacterias gramnegativas. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles en el tratamiento de seres humanos y en medicina veterinaria para la profilaxis, prevención y/o tratamiento de infecciones locales y sistémicas. Por lo tanto, en cada una de las realizaciones y aspectos de la invención, el sujeto es un ser humano, un primate no humano, pájaro,  
35 caballo, vaca, cabra, oveja, un animal de compañía, tal como un perro, gato o

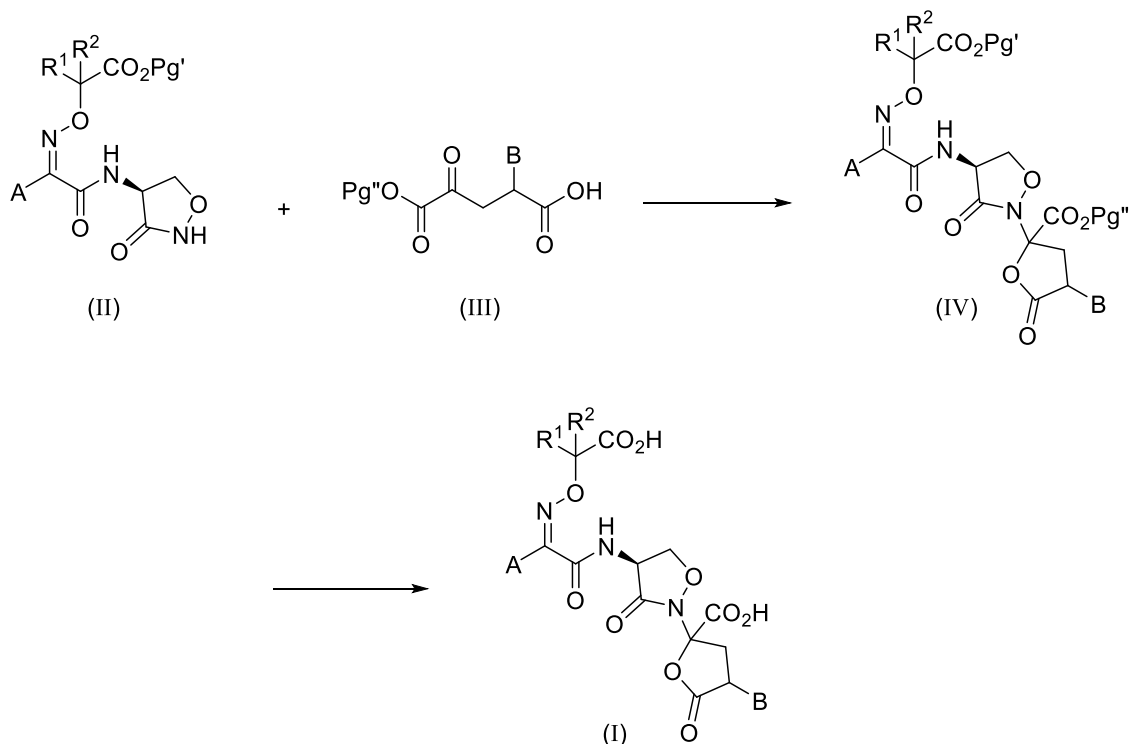
roedor u otro mamífero.

Ejemplos de bacterias contra las cuales los compuestos de la invención tendrán actividad antibacteriana incluyen, aunque sin limitaciones, *Enterobacterales*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp., *Klebsiella* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas* spp., *Citrobacter* spp., *Acinetobacter* spp., *Campylobacter* spp., *Helicobacter* spp., *Vibrio* spp., *Bordetella* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Francisella* spp., *Burkholderia* spp., *Clostridia* spp., *Alcaligenes* spp., *Moraxella* spp., *Proteus* spp., *Neisseria* spp., *Haemophilus* spp., *Achromobacter* spp. y *Erwinia* spp.

#### 10 Métodos de elaboración

La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I). El siguiente Esquema 1 ilustra el método general de preparación y no pretende ser limitante a ningún compuesto específico descrito en el presente documento.

#### 15 Esquema 1



Pg' y Pg'' en la fórmula (II), (III) y (IV) representan grupos protectores de carboxilo utilizados frecuentemente en la química de β-lactámicos para proteger grupos carboxilo.

20 Los grupos protectores de carboxilo Pg' y Pg'' pueden ser el residuo de un alcohol alifático o aralifático formador de éster.

Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen *iso*-propilo, *terc*-butilo, metoximetilo, etoximetilo, *iso*-butoximetilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo, 1-metoxycarboniloxietilo, 1-etoxycarboniloxietilo, *p*-metoxibencilo, bencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, 2,4-dinitrobencilo, bencihidrilo, ftalidilo y alilo.

En cualquiera de los intermedios para preparar la fórmula (I), cuando un grupo amino está presente en la molécula, debe entenderse que debe protegerse con un grupo protector amino adecuado comúnmente utilizado en la química de los  $\beta$ -lactámicos.

Los ejemplos de grupos protectores amino incluyen tritilo, *p*-nitrobenciloxycarbonilo (PNZ) y *terc*-butoxycarbonilo (Boc) y similares.

De manera similar, debe entenderse que los grupos hidroxilo del resto catecol o hidroxipiridona presentes en las fórmulas (III) y (IV) tienen que protegerse con grupos protectores de hidroxilo adecuados.

Los ejemplos de grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, aunque sin limitación, éter bencílico, éter difenilmetílico y cetal de difenilmetileno.

Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, eligiéndose dichos métodos para realizar la eliminación del grupo protector con la mínima perturbación de los grupos en otra parte de la molécula.

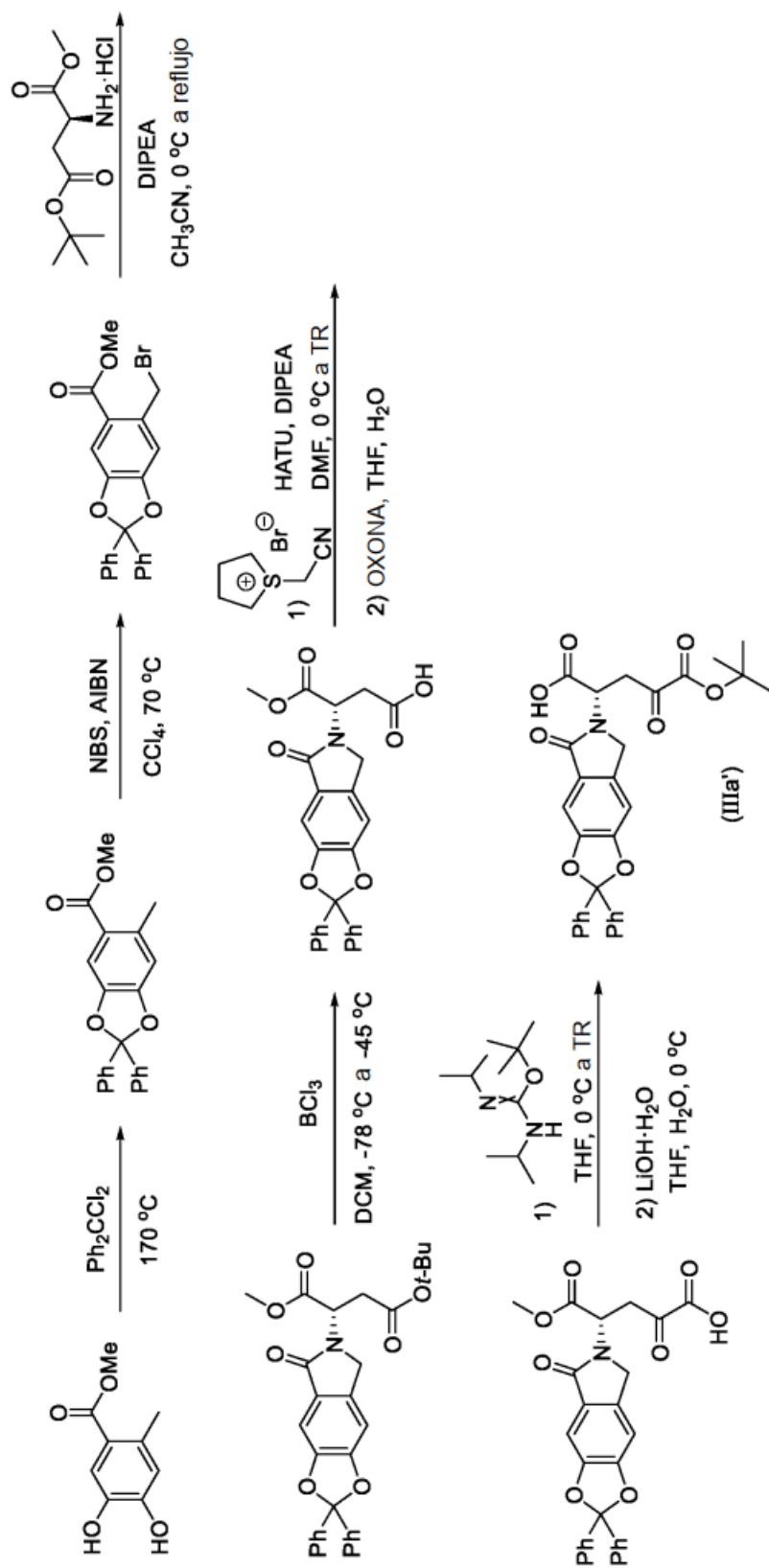
La eliminación de los grupos protectores de carboxilo, los grupos protectores de amino y los grupos protectores de hidroxilo del resto catecol o hidroxipiridona del intermedio (IV) pueden efectuarse mediante un procedimiento convencional *per se* tal como tratamiento con un ácido o un agente reductor. Como el ácido, ejemplos de ácidos incluyen ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido acético y ácido clorhídrico. El ácido de Lewis que se va a usar viene ilustrado por éterato de trifluoruro de boro, cloruro de cinc, tetracloruro de estaño, cloruro de aluminio, tetracloruro de titanio o tricloruro de boro.

Cuando la eliminación se realiza mediante hidrogenólisis catalítica, podrá adoptarse cualquier procedimiento utilizando catalizadores de paladio o platino.

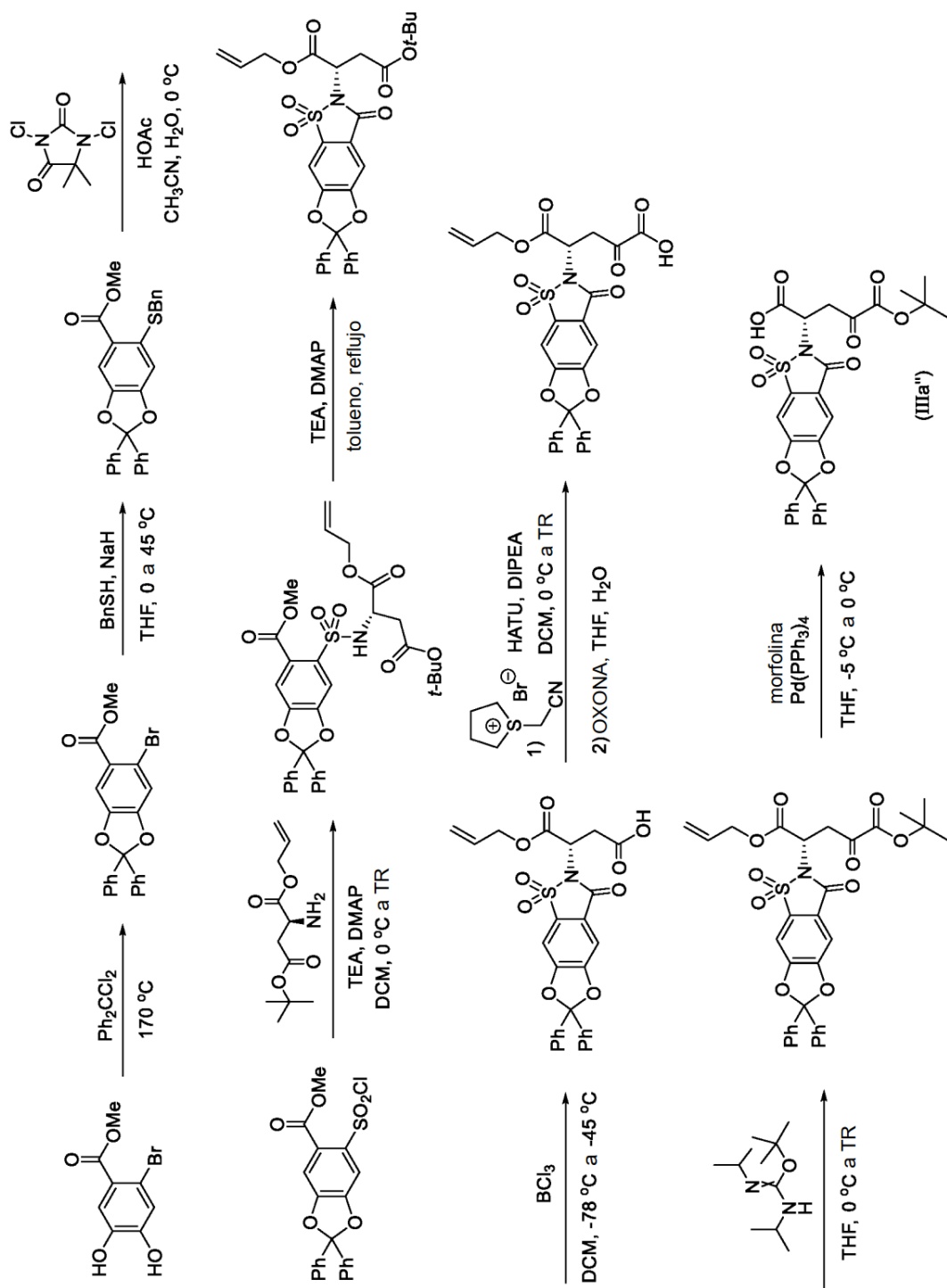
La eliminación de grupos protectores de carboxilo, grupos protectores de hidroxilo del resto catecol y hidroxipiridona y los grupos protectores de amino se pueden realizar preferentemente de forma simultánea o mediante un enfoque gradual.

También se incluyen en la presente invención métodos de preparación de fragmentos específicos, tales como compuestos (IIIa') y (IIIa'') de fórmula (III) en el Esquema 1, como se describe en los siguientes esquemas 2 y 3, respectivamente, que ilustran únicamente el método general de preparación y no pretenden ser limitantes a ningún compuesto específico descrito en el presente documento.

Esquema 2



Esquema 3



Los compuestos de la presente invención se pueden preparar eliminando los grupos protectores de los compuestos de fórmula (IV) en condiciones ácidas e hidrogenólisis catalítica.

5 Las condiciones ácidas pueden implicar el tratamiento de los compuestos de fórmula (IV) con tricloruro de boro, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico a temperaturas que oscilan entre -78 °C y 100 °C durante un tiempo que oscila entre 10 min y 16 horas. El tricloruro de boro se utiliza preferentemente a temperaturas que oscilan entre -78 °C y -20 °C durante 1-3 horas.

10 Los compuestos de fórmula (II) se pueden sintetizar según las siguientes referencias bibliográficas, que se han incorporado por referencia en su totalidad en el presente documento: Chem. Pharm. Bull., 1990, Vol. 38, No. 11, pág. 116-122; J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1987, (2), págs. 62-63; J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, págs. 3845-3855 o adaptando los procedimientos referenciados de una manera conocida por un experto en la técnica.

15 Los ésteres sustituidos del ácido 2-oxoglutarico de fórmula (III) se pueden sintetizar según la siguiente referencia bibliográfica: J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, págs. 3845-3855 o adaptando los procedimientos referenciados de una manera conocida por un experto en la técnica. La preparación de fragmentos  
20 específicos como (IIIa') y (IIIa'') se muestra según el Esquema 2 y el Esquema 3, respectivamente.

La reacción de acoplamiento de un intermedio de fórmula (II) con un intermedio de fórmula (III) generalmente tiene lugar en disolventes inertes en presencia de un reactivo de acoplamiento y, cuando sea aplicable, con adición  
25 de una base a una temperatura que oscila entre -20 °C y 80 °C durante 1-24 horas, preferentemente a una temperatura de 20-30 °C durante la noche. Los disolventes inertes son, por ejemplo, diclorometano (DCM), tolueno, tetrahidrofurano (THF), 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidin-2-ona (NMP) y acetonitrilo así como  
30 mezclas de los disolventes mencionados anteriormente. Un disolvente preferido es tetrahidrofurano.

Los reactivos de acoplamiento adecuados son, por ejemplo, carbodiimidas tales como N,N'-dietil-, N,N'-dipropil-, N,N'-diisopropil-, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-etil-N'-(3-  
35 dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), carbonildiimidazol (CDI), O-

(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HBTU) u O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-hexafluorofosfato de tetrametiluronio (HATU) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP) o hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) o *N*-hidroxisuccinimida así como mezclas de los reactivos de acoplamiento mencionados anteriormente con o sin adición de una base. Las bases adecuadas son, por ejemplo, carbonatos y bicarbonatos, trietilamina, diisopropiletilamina, *N*-metilmorfolina, *N*-metilpiperidina o 4-dimetilaminopiridina.

La reacción generalmente tiene lugar en un único disolvente o en mezclas de disolventes a una temperatura que oscila entre 0 °C y 100 °C durante 1-24 horas. Los disolventes prácticos adecuados son, por ejemplo, metanol, etanol, isopropanol, *terc*-butanol, agua. Los disolventes adecuados para formar mezclas son, por ejemplo, diclorometano, triclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo y *N,N*-dimetilformamida.

### Ejemplos

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona métodos para la preparación de compuestos de fórmula (I). Los siguientes ejemplos proporcionan metodologías específicas para la preparación de algunos de los compuestos específicos de la Tabla 1.

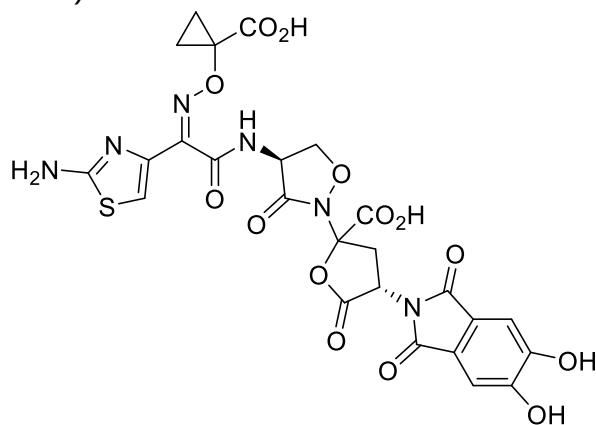
En la siguiente descripción, los siguientes símbolos se utilizan para representar los significados particulares:

|        |                                       |
|--------|---------------------------------------|
| Ac:    | acetilo                               |
| a:     | amplio (espectral)                    |
| Boc:   | <i>terc</i> -butiloxicarbonilo        |
| Bn:    | bencilo                               |
| d:     | doblete (espectral)                   |
| DBU:   | 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno    |
| DCM:   | diclorometano                         |
| DCC:   | <i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida |
| DI:    | desionizada                           |
| DIC:   | <i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida  |
| DIPEA: | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina      |
| DMA:   | <i>N,N</i> -dimetilacetamida          |
| DMAP:  | 4-dimetilaminopiridina                |

|    |               |                                                                                                                  |
|----|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | DMF:          | <i>N,N</i> -dimetilformamida                                                                                     |
|    | DMSO:         | dimetilsulfóxido                                                                                                 |
|    | h:            | hora u horas                                                                                                     |
| 5  | HATU:         | hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio |
|    | m:            | multiplete (espectral)                                                                                           |
|    | min:          | minuto o minutos                                                                                                 |
|    | MW:           | microondas                                                                                                       |
|    | NHS:          | <i>N</i> -hidroxiuccinimida                                                                                      |
| 10 | Ph:           | fenilo                                                                                                           |
|    | s:            | singlete (espectral)                                                                                             |
|    | t:            | triplete (espectral)                                                                                             |
|    | <i>t</i> -Bu: | <i>terc</i> -butilo                                                                                              |
|    | TBSCl:        | cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo                                                                       |
| 15 | TEA:          | triethylamina                                                                                                    |
|    | THF:          | tetrahidrofurano                                                                                                 |
|    | TMEDA:        | tetrametiletildiamina                                                                                            |
|    | TMS:          | grupo trimetilsililo                                                                                             |
|    | TMSCN:        | cianuro de trimetilsililo                                                                                        |

## 20 Ejemplo 1

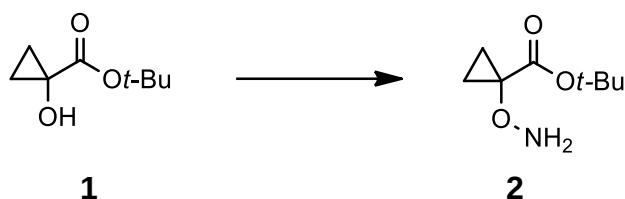
Ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*h*ácido -isoindol-2-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico (**Compuesto 1**, Tabla 1)



25

## Compuesto 1

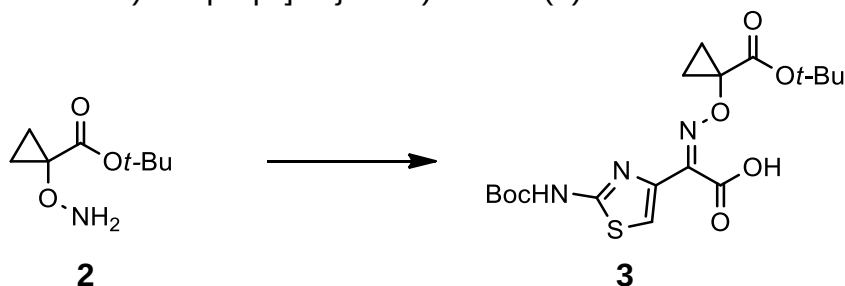
Etapa 1: 1-(aminooxi)ciclopropano-1-carboxilato de *terc*-butilo (2)



Una solución de 1-hidrox ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **1** (4,86 g, 30,72 mmol) en THF anhidro (120 ml) se enfrió a 0-5 °C y se añadió *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (9,32 g, 39,97 mmol), seguido de *tert*-butóxido de sodio (3,84 g, 39,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0-10 °C y luego se añadieron hexanos (30 ml) y salmuera (75 ml). La suspensión resultante se agitó a 15-25 °C durante 30 min. Los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo al 10 % en hexanos. La fase orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con hexanos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-(aminooxi)ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **2** (5,02 g, 94 %) como un aceite amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,78 (s a, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,34-1,28 (m, 2H), 1,22-1,16 (m, 2H).

Etapa 2: ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acético (**3**)



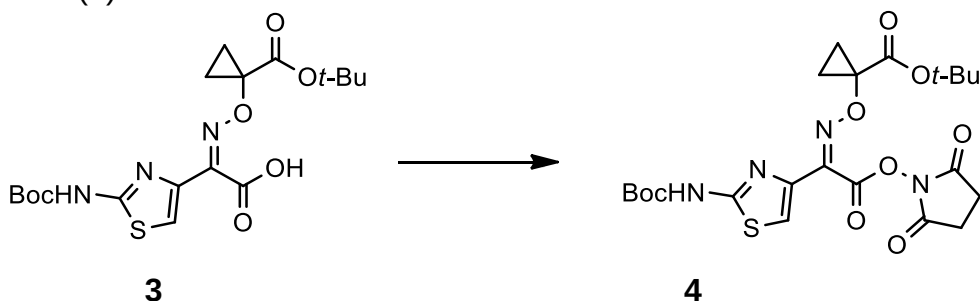
A una solución de 1-(aminooxi)ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **2** (5,92 g, 34,18 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{(oxo)acético} (8,46 g, 31,07 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta la mitad del volumen y se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y solución de HCl 0,5 M (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se

lavarón con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH (50 ml) y se añadió agua lentamente hasta que no se formó más precipitado. La mezcla resultante se agitó a 0-10 °C durante 15 min, el sólido precipitado se recogió por filtración y se secó al aire para proporcionar ácido (2Z)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il){[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acético **3** (12,20 g, 92 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,91 (s a, 1H), 11,78 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,41-1,31 (m, 11H), 1,27-1,19 (m, 2H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  428,1

Etapas 3: 1-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**4**)

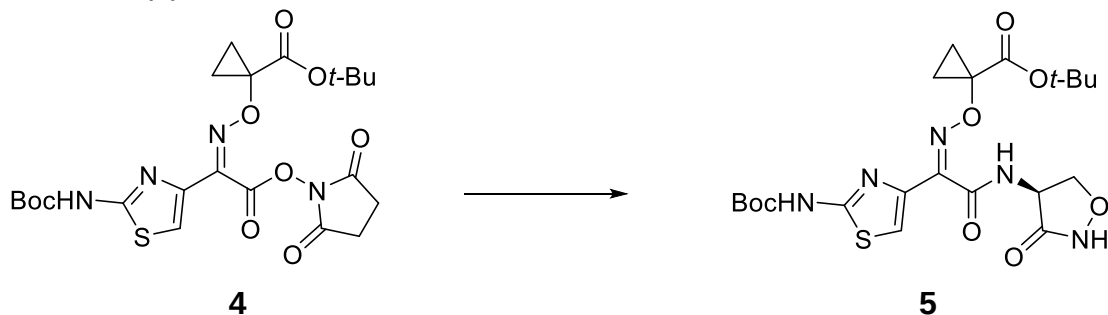


A una mezcla de ácido (2Z)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il){[1-(*tert*-butoxicarbonil)-ciclopropil]oxi}imino)acético **3** (10,93 g, 25,57 mmol) y NHS (3,53 g, 30,67 mmol) en DCM anhidro (120 ml) se añadió lentamente DIC (4,59 ml, 29,64 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se filtró y los sólidos se lavaron con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con una mezcla de metanol (50 ml) y heptano (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a ~10 °C durante 30 minutos adicionales y posteriormente se filtró para producir 1-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **4** (13,50 g, 100 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 2,99-2,83 (m, 4H), 1,54 (s, 9H), 1,51-1,45 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  525,0

Etapa 4: 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**5**)



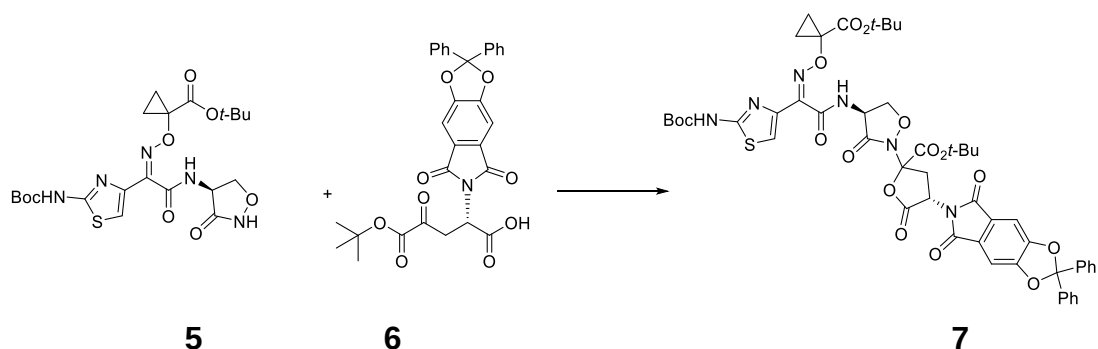
A una solución de 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **4** (13,50 g, 25,57 mmol) y L-cicloserina (3,13 g, 30,66 mmol) en DMF anhidra (140 ml) se añadió DIPEA (5,34 ml, 30,72 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 18 h y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 2,5 % de metanol en DCM, seguido de trituración usando DCM y hexanos para producir 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **5** (5,56 g, 43 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,81 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 9,00 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,90 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 4,58 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,08-3,96 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (s, 9H), 1,34-1,18 (m, 4H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  534,1

Etapa 5: (*4S*)-2-[(*4S*)-4-[[*(2Z)*-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*F*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**7**)

25



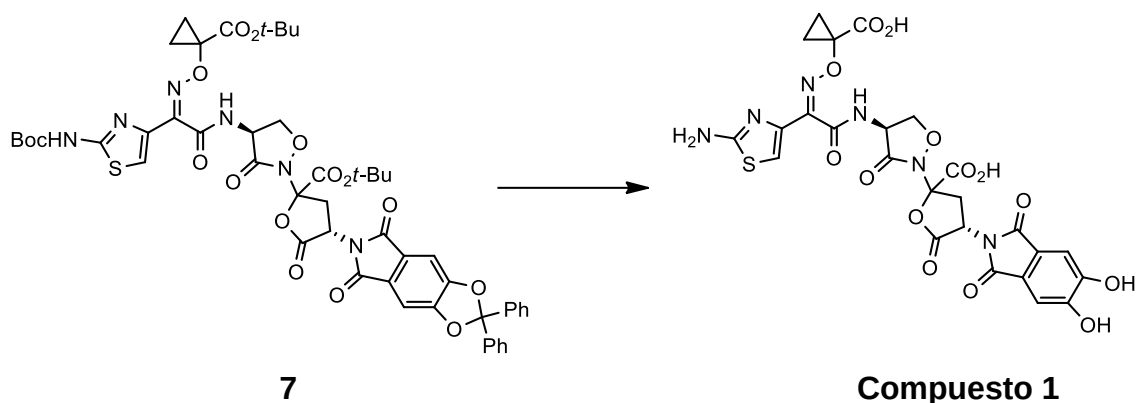
A una solución de ácido 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-

il]amino}etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **5** (1,04 g, 2,03 mmol) y (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (1,10 g, 2,02 mmol, preparado como se describe en J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, págs. 3845-3855) en THF anhidro (60 ml) se añadió DMAP (50 mg, 0,41 mmol), seguido de DCC (585 mg, 2,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se trató con DCM al 30 % en hexanos y los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 35 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2z)*-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **7** (720 mg, 34 %) como una espuma marrón.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,68-8,56 (s, 1H), 8,56-8,26 (m, 1H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,46-7,35 (m, 7H), 7,30 (d,  $J = 1,1$  Hz, 2H), 5,38 (m, 1H), 5,21-4,81 (m, 2H), 4,40-4,19 (m, 1H), 3,70-3,28 (m, 1H), 2,93-2,70 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 21H), 1,46-1,30 (m, 10H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1059,4

Etapa 6: Ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2z)*-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[1-(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*ácido -isoindol-2-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico (**Compuesto 1**, Tabla 1)



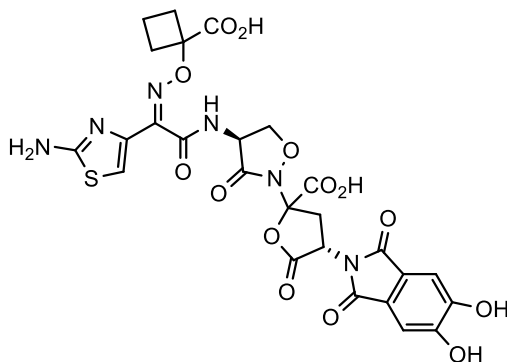
A una solución de (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*F*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxilato de *tert*-butilo **7** (562 mg, 0,54 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se añadió gota a gota una solución de BCl<sub>3</sub> (1,0 M en DCM, 4,34 ml, 4,34 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre -50 °C y -35 °C durante 2,5 h. Después se añadió a la mezcla de reacción una mezcla de NaHCO<sub>3</sub> (873 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (273,5 mg) disuelto en agua (47 ml) a -50 °C. El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea resultante se agitó de 0 a 5 °C hasta que la fase acuosa se descongeló (~40 min) y las fases se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se filtró usando un filtro de jeringa de 1,0 µm y se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y un gradiente de 0 a 30 % de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar el **Compuesto 1** (182 mg, 51 %) como un sólido blanquecino.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,25 (s, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 5,45-5,18 (m, 1H), 5,18-5,02 (m, 1H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,60-3,24 (m, 1H), 2,92-2,65 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,45-1,33 (m, 2H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 661,1

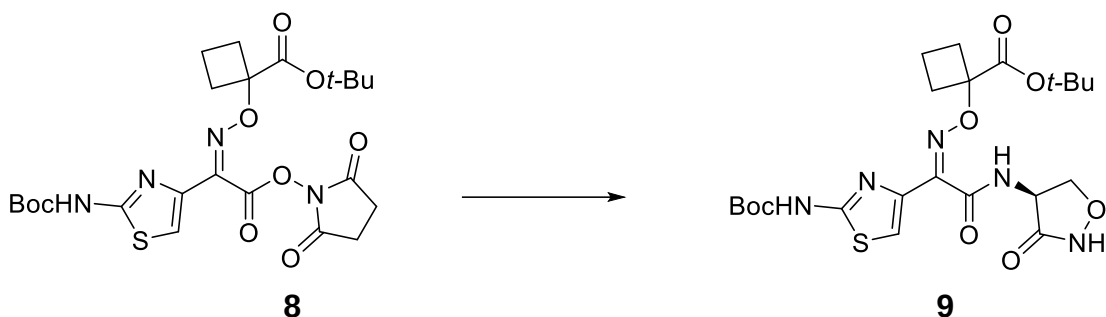
## 25 Ejemplo 2

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclobutil)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2hácido -isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico (**Compuesto 4**, Tabla 1)



### Compuesto 4

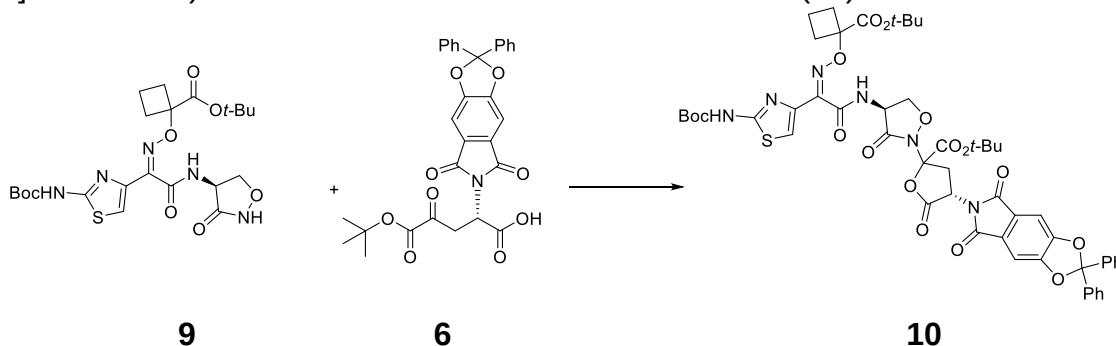
Etapa 1: 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo (9)



A una solución agitada de 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[*(2,5*-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi]ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo **8** (11,0 g, 20,42 mmol) preparado como se describe en el documento WO 2012/073138) y L-cicloserina (2,5 g, 24,51 mmol) en DMF anhidra (110 ml) se añadió DIPEA (4,23 ml, 24,51 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante la noche y luego se concentró hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 3 % de MeOH en DCM y proporcionó 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo **9** (4,5 g, 42 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,83 (s, 1H), 11,59 (s, 1H), 9,10 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,60 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,12-4,03 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,94-1,70 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

Etapa 2: (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*F*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**10**)



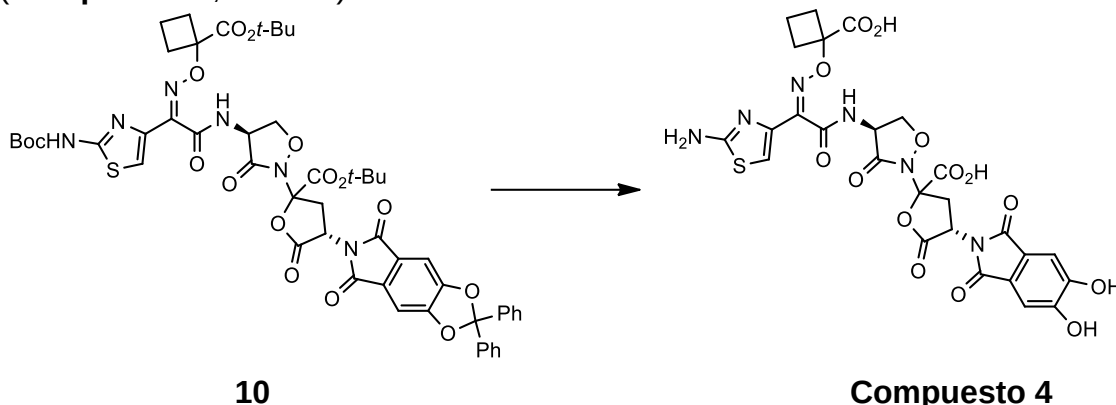
A una solución agitada de 1-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil]oxi]imino)acetil]amino}etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **9** (1,0 g, 1,84 mmol) y ácido (2S)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*F*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (1,06 g, 2,02 mmol, preparado como se describe en J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, págs. 3845-3855) en DCM anhidro (30 ml) se añadió DCC (0,53 g, 2,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se filtró para eliminar los sólidos precipitados. El filtrado se concentró hasta sequedad a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 35 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*F*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **10** (1,0 g, 57 %) como un sólido de color gris.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33-8,25 (s, 1H), 7,57-7,49 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 7,30 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 5,44-5,31 (m, 1H), 5,19-4,95 (m, 1H), 4,94-4,81 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,49-3,24 (m, 1H), 2,94-2,74 (m, 1H), 2,65-2,43 (m, 4H), 2,14-1,90 (m, 2H), 1,58-1,50 (m, 18H), 1,48 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  1073,4

Etapa 3: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil]oxi]imino]acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-

dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*ácido -isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico  
(**Compuesto 4**, Tabla 1)



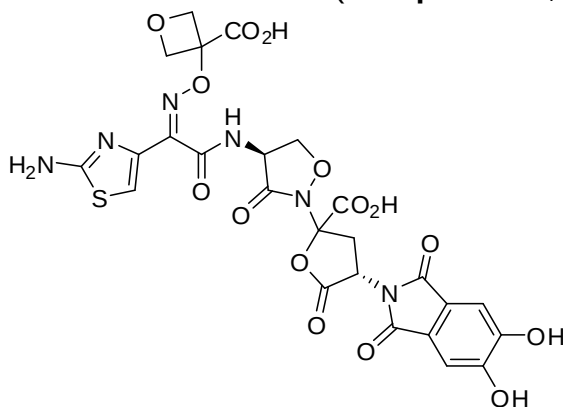
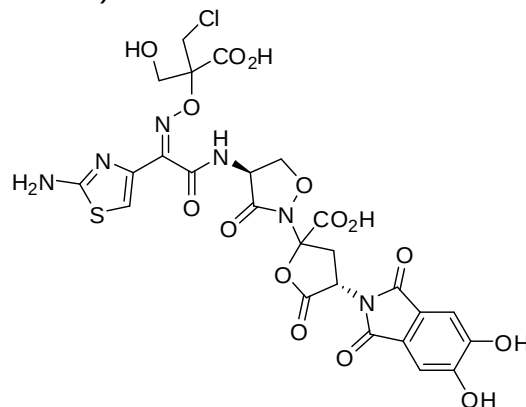
Una solución agitada de (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclobutil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxilato de *tert*-butilo **10** (300 mg, 0,28 mmol) en DCM anhidra (10 ml) se enfrió a -50 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos, una solución de BCl<sub>3</sub> en DCM (1,0 M, 2,28 ml, 2,28 mmol) se añadió gota a gota durante 10 minutos manteniendo la temperatura externa a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -50 °C a -40 °C durante 2,5 h y luego se añadieron 25,2 ml de una solución tampón (preparada disolviendo 776 mg de NaHCO<sub>3</sub> y 243 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 42 ml de agua desionizada) a -50 °C. El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea resultante se agitó de 0 a 5 °C hasta que la fase acuosa se descongeló (~30 min) y las fases se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se filtró usando un filtro de jeringa de 1,0 µm y se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y un gradiente de 0 a 30 % de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar **Compuesto 4** (105 mg, 55 %) como un sólido de color amarillo pálido.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,43 (s, 2H), 7,29 (s, 1H), 5,62-5,52 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,58-2,41 (m, 2H), 2,21-1,96 (m, 2H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 675

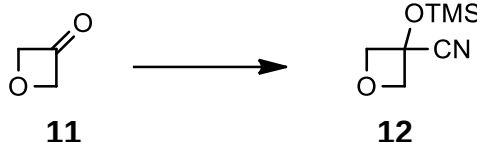
### Ejemplo 3

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(3-carboxioxetan-3-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 5**, Tabla 1) y ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxi-1-cloro-3-hidroxiopropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 6**, Tabla 1)

**Compuesto 5****Compuesto 6**

10

Etapas 1: 3-[(trimetilsilil)oxi]oxetano-3-carbonitrilo (**12**)



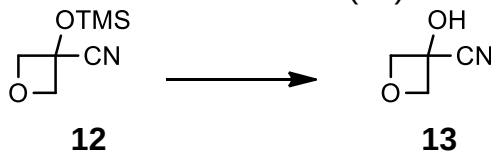
15

A  $\text{LiClO}_4$  (14,70 g, 138,18 mmol) se añadió oxetan-3-ona **11** (8,10 ml, 138,18 mmol), seguido de  $\text{TMSCN}$  (22,0 ml, 175,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El 3-[(trimetilsilil)oxi]oxetano-3-carbonitrilo bruto **12** (22,05 g, 93 %) se obtuvo como un aceite marrón y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,95-4,84 (s, 2H), 4,78-4,64 (m, 2H), 0,43-0,20 (s, 9H).

Etapas 2: 3-hidroxioxetano-3-carbonitrilo (**13**)



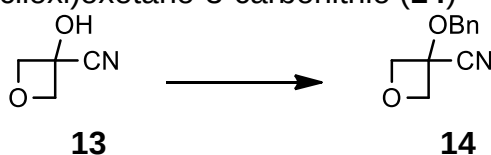
25

A una solución agitada de 3-[(trimetilsilil)oxi]oxetano-3-carbonitrilo **12**

(22,05 g, 128,74 mmol) en THF (130 ml) se añadió lentamente a una solución de HCl 2 M (130 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, luego se saturó con NaCl sólido y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró usando DCM y hexanos para proporcionar 3-hidroxioxetano-3-carbonitrilo. **13** (11,12 g, 87 %) como un producto blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,48 (s, 1H), 4,96-4,71 (m, 2H), 4,68-4,38 (m, 2H).

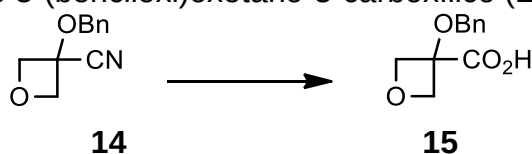
10 Etapa 3: 3-(benciloxi)oxetano-3-carbonitrilo (**14**)



A una solución de 3-hidroxioxetano-3-carbonitrilo **13** (6,69 g, 67,51 mmol) en THF (200 ml) se añadió NaOH (polvo, 8,10 g, 202,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, luego se enfrió a 5-10 °C (baño de agua fría) y se añadió bromuro de bencilo (12,05 ml, 101,31 mmol) seguido de *n*-Bu $_4$ NI (2,50 g, 6,77 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 19 h. Luego se detuvo la reacción con agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 8 % de acetato de etilo en hexanos. El producto obtenido se trituró con hexanos para dar 3-(benciloxi)oxetano-3-carbonitrilo puro **14** (2,61 g, 20 %) como un sólido cristalino blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl $_3$ )  $\delta$  7,51-7,32 (s, 5H), 4,85 (d,  $J$  = 8,1 Hz, 2H), 4,74-4,61 (m, 4H).

Etapa 4: Ácido 3-(benciloxi)oxetano-3-carboxílico (**15**)



A una solución de 3-(benciloxi)oxetano-3-carbonitrilo **14** (5,51 g, 29,12 mmol) en MeOH (60 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (2 M, 29,2 ml). La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo durante

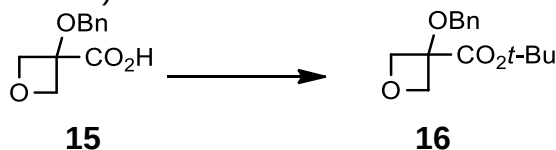
6 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar el MeOH. La solución acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH ~2 usando una solución acuosa de HCl 1 M. El sólido blanco precipitado se recogió por filtración y luego se disolvió con MeOH al 10 % en DCM. La solución

5 resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-(benciloxi)oxetano-3-carboxílico **15** (5,30 g, 87 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,42 (s a, 1H), 7,46-7,19 (m, 5H), 4,76 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 2H), 4,59 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2H), 4,47 (s, 2H).

10 MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-1]^-$  207,0

Etapa 5: 3-(benciloxi)oxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**16**)



A una solución agitada de ácido 3-(benciloxi)oxetano-3-carboxílico **15** (5,30 g, 25,46 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió lentamente *N,n'*-diisopropilcarbamiato de *terc*-butilo (15 ml, 57,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trató con DCM al 25 % en hexanos y filtrado. El filtrado se concentró al vacío y la

15

mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 8 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(benciloxi)oxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo **16** (5,65 g, 84 %) como un sólido blanco.

20

RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,30 (s, 5H), 4,92-4,87 (m, 2H), 4,76-4,71 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 1,58 (s, 9H).

25

Etapa 6: 3-hidroxioxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**17**)



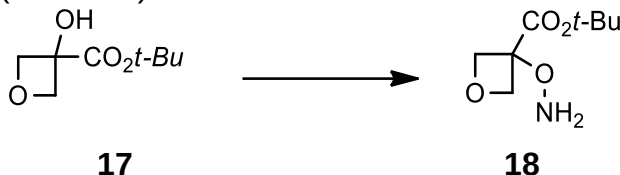
A una solución de 3-(benciloxi)oxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo **16** (5,65 g, 21,38 mmol) en una mezcla de acetato de etilo y MeOH (1:1, 120 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  (20 % en peso, 1,30 g). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno tres veces, luego se agitó a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (50 psi) durante 5 h y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado

30

se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-hidroxioxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo **17** (3,31 g, 89 %) como un sólido blanco.

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,88 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,75 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 1,60 (s, 9H).

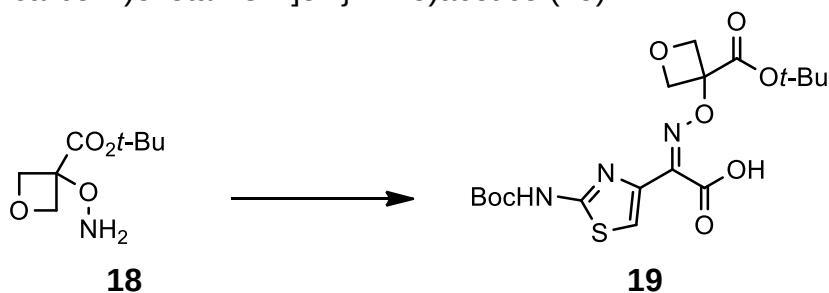
Etapla 7: 3-(aminooxi)oxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**18**)



- 10 A una solución de 3-hidroxioxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo **17** (3,31 g, 19,0 mmol) y O-difenilfosfinilhidroxilamina (5,32 g, 22,81 mmol) en THF anhidro (90 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (2,19 g, 22,79 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-5 °C durante 2 h, luego se añadieron salmuera (50 ml) y hexanos (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 15-25 °C durante
- 15 30 min. Los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo al 30 % en hexanos. Se separaron las dos capas del filtrado bifásico y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se
- 20 trató con hexanos, la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-(aminooxi)oxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo **18** (3,41 g, 95 %) como un sólido amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,88 (dd, *J* = 7,2, 0,8 Hz, 2H), 4,76-4,64 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 9H).

- 25 Etapa 8: ácido (2*Z*)-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}([3-(*terc*-butoxicarbonil)oxetan-3-il]oxi)imino)acético (**19**)



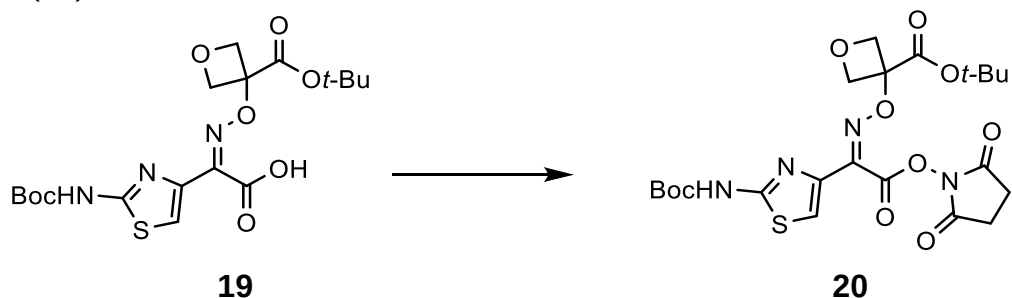
A una solución de 3-(aminooxi)oxetano-3-carboxilato de *terc*-butilo **18**

(3,41 g, 18,02 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético (4,46 g, 16,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después se añadieron agua (100 ml) y una solución acuosa de HCl (0,1 M, 100 ml) y la  
 5 mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trató con éter dietílico al 5 % en hexanos y la suspensión resultante se agitó durante 1 h y luego se filtró para proporcionar ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[3-(*tert*-  
 10 butoxicarbonil)oxetan-3-il]oxi}imino)acético **19** (6,96 g, 96 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,81 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 4,95-4,78 (m, 2H), 4,76-4,54 (m, 2H), 1,60-1,43 (m, 9H), 1,41 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  443,8

15 Etapa 9: 3-{[(*Z*)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi}oxetan-3-carboxilato de *tert*-butilo (**20**)

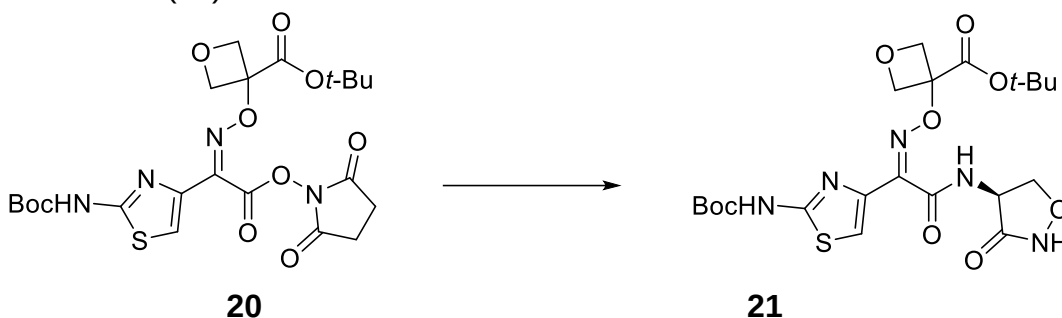


20 A una solución de ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[3-(*tert*-butoxicarbonil)oxetan-3-il]oxi}imino)acético **19** (6,96 g, 15,69 mmol) y NHS (2,17 g, 18,85 mmol) en DCM anhidro (80 ml) se añadió lentamente DIC (2,82 ml, 18,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 min y luego a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión  
 25 resultante se filtró y el sólido se aclaró con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con una mezcla de metanol (20 ml) y *n*-heptano (20 ml). La mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a ~10 °C durante 30 min y posteriormente se filtró para producir 3-  
 30 {[(*Z*)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi}oxetano-3-carboxilato de *tert*-butilo **20** (7,69 g, 91 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (s a, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,09-5,03 (m, 2H), 4,94-4,88 (m, 2H), 3,05-2,77 (m, 4H), 1,65-1,53 (m, 9H), 1,53-1,47 (m, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  541,1

5 Etapa 10: 3- $\{[(Z)-(1-(2-[(\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino}]-1,3\text{-tiazol-4-il})-2\text{-oxo-2-}[(4S)\text{-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}]\text{amino})\text{etiliden})\text{amino}]\text{oxi}\}\text{oxetan-3-carboxilato de } \text{terc-butilo}$  (**21**)

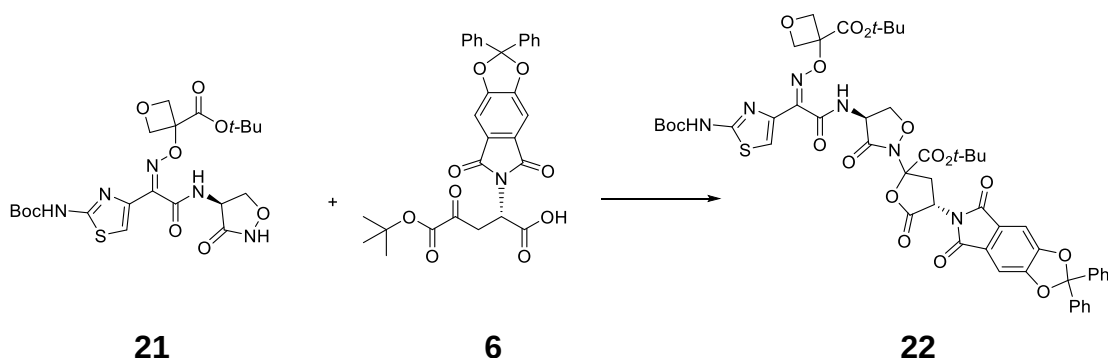


10 A una mezcla de 3- $\{[(Z)-(1-(2-[(\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino}]-1,3\text{-tiazol-4-il})-2\text{-oxo-2-}[(2,5\text{-dioxopirrolidin-1-il})\text{oxi}]-2\text{-oxoetiliden})\text{amino}]\text{oxi}\}\text{oxetan-3-carboxilato de } \text{terc-butilo}$  **20** (7,69 g, 14,23 mmol) y L-cicloserina (1,74 g, 17,05 mmol) en DMF anhidra (80 ml) se añadió DIPEA (2,97 ml, 17,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. La mezcla  
 15 cruda se sometió a purificación por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 2,5 % de metanol en DCM. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y el residuo se purificó adicionalmente mediante trituración usando éter dietílico y hexanos para proporcionar  
 20 3- $\{[(Z)-(1-(2-[(\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino}]-1,3\text{-tiazol-4-il})-2\text{-oxo-2-}[(4S)\text{-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}]\text{amino})\text{etiliden})\text{amino}]\text{oxi}\}\text{oxetan-3-carboxilato de } \text{terc-butilo}$  **21** (2,37 g, 32 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  11,85 (s, 1H), 11,63 (s, 1H), 9,26 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,81 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 4,62 (dd,  $J = 12,3, 7,4$  Hz, 3H), 4,10 (t,  $J = 9,1$  Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

25 MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  528,0

Etapa 11: (4S)-2- $\{[(4S)\text{-4-}\{[(2Z)\text{-2-}\{2-[(\text{terc-butoxicarbonil})\text{amino}]-1,3\text{-tiazol-4-il})-2-}\{[3-(\text{terc-butoxicarbonil})\text{oxetan-3-il}]\text{oxi}\}]\text{imino}\}\text{acetil}\}\text{amino}\}\text{-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il}\}\text{-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxilato de } \text{terc-butilo}$  (**22**)



A una mezcla agitada de 3-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-

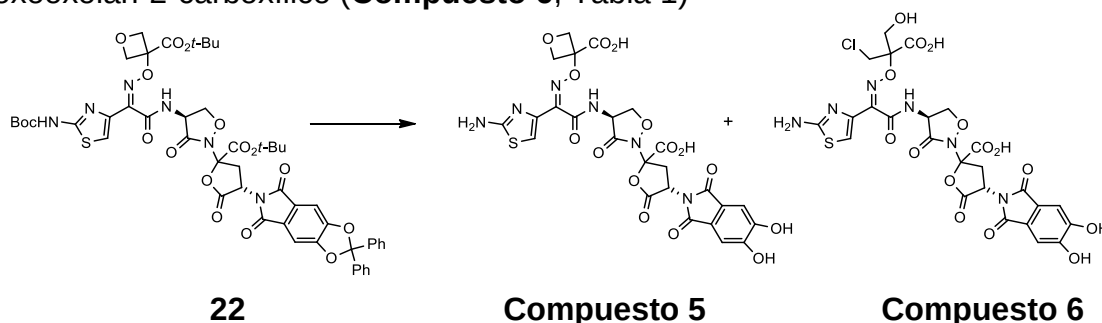
il]amino}etiliden)amino]oxi]oexetan-3-carboxilato de *tert*-butilo **21** (444 mg, 0,84 mmol) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (457 mg, 0,84 mmol, preparado como se describe en J. Med. Chem., 2014, Vol. 57, págs. 3845-3855) en THF anhidro (17 ml) se añadió DMAP (21 mg, 0,17 mmol), seguido de DCC (243 mg, 1,18 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trató con DCM al 30 % en hexanos. Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (*4S*)-2-[(*4S*)-4-[[*(2Z)*-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-(*tert*-butoxicarbonil)oxetan-3-il]oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **22** (550 mg, 62 %) como una espuma marrón.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,46 (s a, 1H), 8,13-7,91 (m, 1H), 7,63-7,52 (m, 4H), 7,47-7,38 (m, 7H), 7,33 (d,  $J = 1,6$  Hz, 2H), 5,38 (m, 1H), 5,25-4,86 (m, 6H), 4,39-4,20 (m, 1H), 3,75-3,24 (m, 1H), 2,93-2,72 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 27H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1075,4

Etapa 12: Ácido (*4S*)-2-[(*4S*)-4-[[*(2Z)*-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[3-carboxioxetan-3-il]oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 5**, Tabla 1) y ácido (*4S*)-2-[(*4S*)-4-[[*(2Z)*-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-carboxi-1-cloro-3-hidroxiopropan-2-il]oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-

oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 6**, Tabla 1)



- 5 A una solución de (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-({[3-(*tert*-butoxicarbonil)oxetan-3-il]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-
- 10 [1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxilato de *tert*-butilo **22** (150 mg, 0,14 mmol) en DCM anhidro (7 ml) se añadió gota a gota una solución de BCl<sub>3</sub> (1,0 M en DCM, 1,14 ml, 1,14 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2,5 h y luego se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (233 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (73 mg) disueltos en agua (12,6 ml) a -78 °C. El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea resultante se agitó de 0 a 5 °C hasta que la fase acuosa se descongeló (~30 min) y las fases se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se filtró usando un filtro de jeringa de 1,0 µm y se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y un gradiente de 0 a 30 % de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua. Las fracciones que contenían productos puros se liofilizaron para proporcionar el **Compuesto 5**
- 15 (8,5 mg, 9 %) y el **Compuesto 6** (38 mg, 19 %) como sólidos blanquecinos.
- 20

Para el **Compuesto 5**:

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 10,05 (s, 2H), 10,01-9,95 (m, 1H), 8,23-8,05 (m, 1H), 8,02-7,88 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,65-7,49 (m, 3H), 7,14-7,05 (m, 1H), 6,38-6,10 (m, 1H), 5,76-5,52 (m, 1H).

- 25 No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 677,1

Para el **Compuesto 6**:

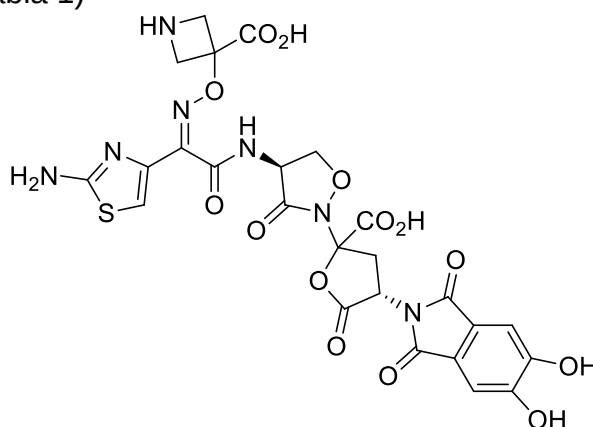
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 10,05 (s, 2H), 9,98 (s, 1H), 8,28-8,03 (m, 1H), 8,03-7,83 (m, 1H), 7,60-7,46 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 1H), 6,89-6,72 (m, 5H), 6,38-6,07 (m, 1H), 5,75-5,49 (m, 1H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

30

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 713,0

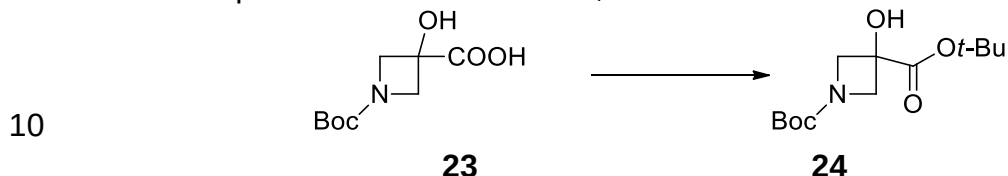
#### Ejemplo 4

Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)azetidina-3-carboxílico  
(**Compuesto 7**, Tabla 1)



#### Compuesto 7

Etapas 1: 3-hidroxiazetidina-1,3-dicarboxilato de *terc*-butilo (**24**)

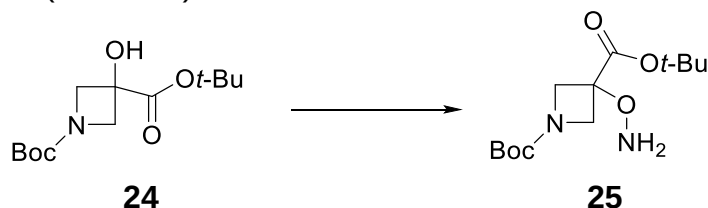


A una solución de ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-hidroxiazetidina-3-carboxílico **23** (4,33 g, 19,93 mmol, preparado como se describe en el documento WO2013/96771 A1) en THF anhidro (100 ml) se añadió *N,N'*-diisopropilcarbamidato de *terc*-butilo (7,4 ml, ~39,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se lavaron con THF. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se trató con una mezcla de DCM y hexanos (1:1, 100 ml). La mezcla resultante se agitó a ~5 °C durante 10 minutos, el sólido se separó por filtración y se lavó con una mezcla de DCM y hexanos (1:1, 20 ml). El filtrado se recogió, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-hidroxiazetidina-1,3-dicarboxilato de *terc*-butilo **24** como un sólido blanquecino (4,35 g, rendimiento del 80 %).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,21 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,97 (d, J = 13,7

Hz, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

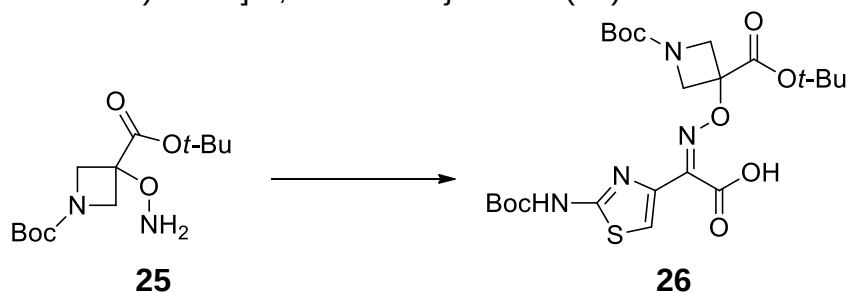
Etapa 2: 3-(aminooxi)azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo (**25**)



5 A una solución de 3-hidroxiazetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo **24** (4,33 g, 15,84 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió O-difenilfosfinilhidroxilamina (4,43 g, 19,0 mmol). La mezcla heterogénea resultante se enfrió a 0 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (1,83 g, 19,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se añadió  
10 una solución acuosa de NaCl al 5 % (200 ml) y la mezcla se agitó a 10-15 °C durante 30 min. Después, se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se  
15 filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(aminooxi)azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo **25** como un aceite amarillo espeso (4,08 g, rendimiento del 89 %).

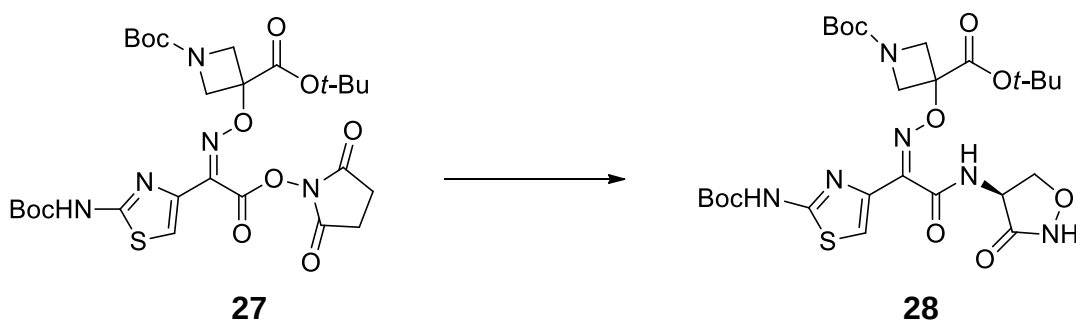
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,15 (d, J = 9,5 Hz, 2H), 3,94 (d, J = 9,54 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 9H).

20 Etapa 3: Ácido (2Z)-({[1,3-bis(*terc*-butoxicarbonil)azetidín-3-il]oxi}imino){2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}acético (**26**)



25 A una solución de 3-(aminooxi)azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo **25** (3,97 g, 13,77 mmol) en MeOH anhidro (40 ml) se añadió ácido 2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-il)-2-oxoacético (3,41 g, 12,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó la mayor parte del metanol a presión reducida y el residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución diluida de HCl (100 ml de agua



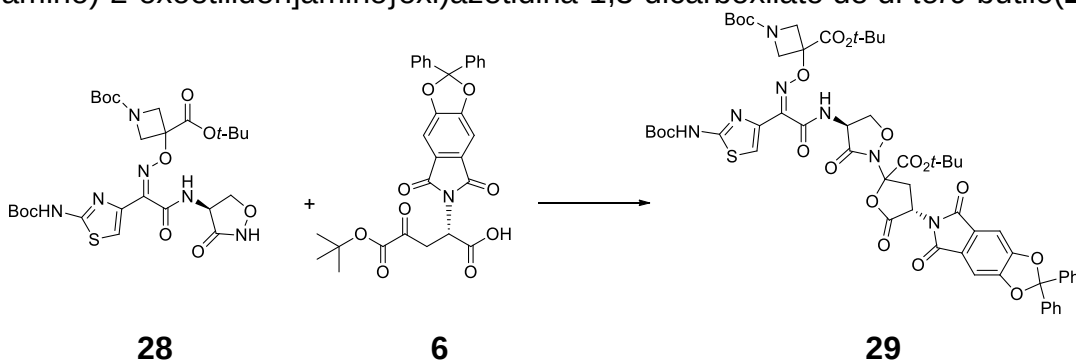


A una mezcla de 3-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxoetiliden)amino]oxi]azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*tert*-butilo **27** (8,4 g, 13,1 mmol) y L-cicloserina (1,60 g, 15,7 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadió DIPEA (2,7 ml, 15,7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción heterogénea se agitó a 45 °C en atmósfera de nitrógeno durante 18 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetonitrilo al 30 % en DCM y luego MeOH al 2 % en una mezcla de acetonitrilo al 30 %-DCM como eluyente para proporcionar 3-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*tert*-butilo **28** como un sólido blanco (3,1 g, rendimiento del 37%).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,45 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,92 (s a, 1H), 4,63-4,60 (m, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,01-3,85 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

MS (ESI) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 627,0

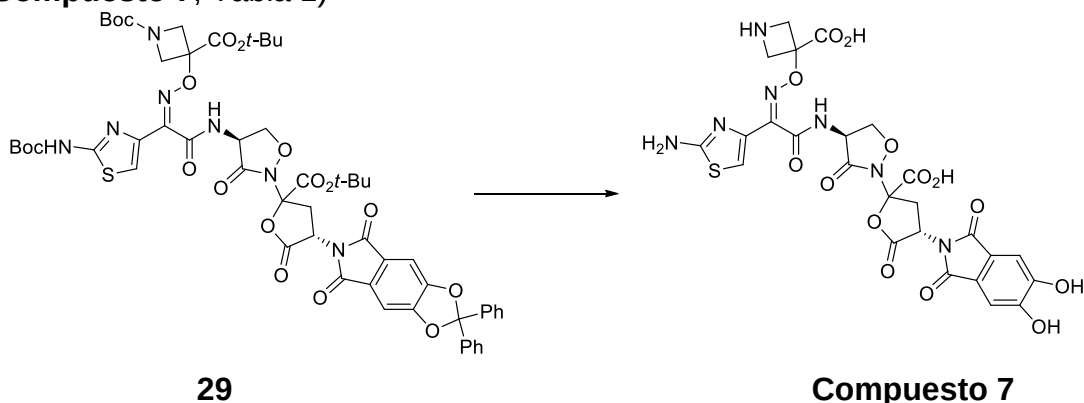
Etapas 6: 3-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[*(4S)*-2-[(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi]azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*tert*-butilo (**29**)



Una mezcla de ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (1,09 g, 2,0 mmol, preparado como se describe en *J. Med. Chem.*, 2014, Vol. 57, págs. 3845-3855) y 3-{{[(*Z*)-(1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-  
 5 {[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo **28** (1,25 g, 2,0 mmol) en THF anhidro (30 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (50 mg, 0,40 mmol) seguido de DCC (0,58 g, 2,80 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 5-10 °C durante 1 h y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró a  
 10 presión reducida a 25 °C y el residuo se recogió en DCM al 40 % en hexanos (25 ml). Los sólidos precipitados se separaron por filtración, se lavaron con DCM al 30 % en hexanos (25 ml) y luego con hexanos. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 35 % de acetato de etilo en hexanos para  
 15 proporcionar 3-({[(*Z*)-[1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi}azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo **29** como un sólido espumoso blanquecino (1,44 g, rendimiento del 62 %).

20 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,03 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,58-7,53 (m, 4H), 7,47-7,40 (m, 6H), 7,35-7,31 (m, 2H), 5,42-5,34 (m, 1H), 5,05-4,85 (m, 1H), 4,42-4,19 (m, 5H), 3,55-3,25 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,00-1,91 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,59 (m, 9H), 1,56 (m, 9H), 1,53 (m, 9H), 1,48 (m, 9H).

Etapa 7: Ácido 3-({[(*Z*)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi}azetidina-3-carboxílico  
 25 (**Compuesto 7**, Tabla 1)



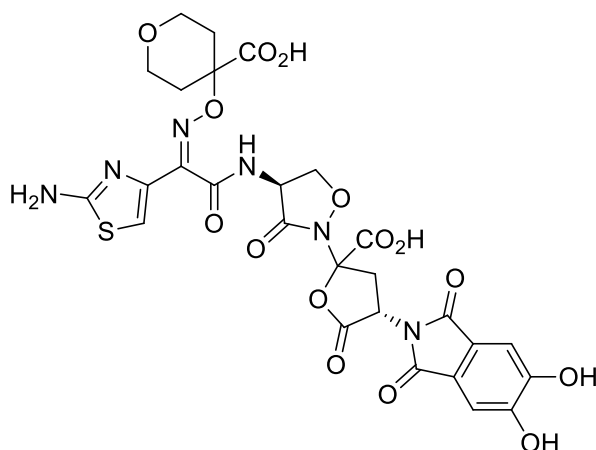
A una solución de 3-((Z)-[1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)azetidina-1,3-dicarboxilato de di-*terc*-butilo **29** (240 mg, 0,21 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 1,7 ml, 1,7 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -50 a -35 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C y se inactivó mediante la adición de 18,3 ml de una solución tampón (preparada disolviendo 776 mg de NaHCO<sub>3</sub> y 243 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 42 ml de agua). El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea resultante se agitó de 0 a 5 °C hasta que la fase acuosa se descongeló (~30 min) y las fases se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se filtró usando un filtro de jeringa de 1,0 µm y se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y un gradiente de 0 a 30 % de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua. Las fracciones que contenían producto puro se liofilizaron para proporcionar el **Compuesto 7** (40,5 mg, 29 %) como un sólido espumoso de color amarillo pálido.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN): δ 7,53 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 5,73-5,58 (m, 1H), 5,51-5,37 (m, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 3H), 4,55-4,45 (m, 2H), 3,68-3,53 (m, 1H), 3,07-2,94 (m, 1H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 676,1

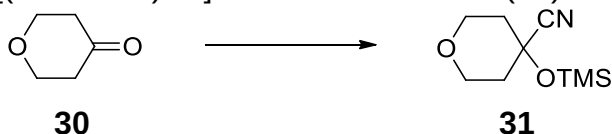
### Ejemplo 5

Ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico (**Compuesto 8**, Tabla 1)



### Compuesto 8

Etapa 1: 4-[(trimetilsilil)oxi]oxano-4-carbonitrilo (**31**)



5

A  $\text{LiClO}_4$  (11,57 g, 108,75 mmol) se añadió oxan-4-ona **30** (10,0 ml, 108,29 mmol) seguido de  $\text{TMSCN}$  (17,20 ml, 137,48 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. Luego la mezcla de reacción se diluyó con DCM y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El 4-[(trimetilsilil)oxi]oxano-4-carbonitrilo bruto **31** (20,69 g, 96 %) se obtuvo como un aceite incoloro y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

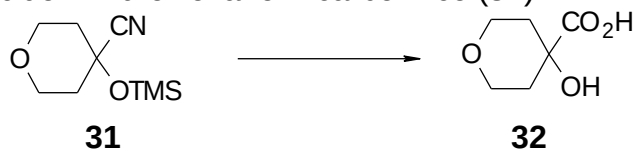
10

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,95-3,85 (s, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H), 1,90-1,81 (m, 2H), 0,48-0,08 (m, 9H).

15

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  200,1

Etapa 2: Ácido 4-hidroxioxano-4-carboxílico (**32**)



20

Una mezcla agitada de 4-[(trimetilsilil)oxi]oxano-4-carbonitrilo **31** (20,69 g, 103,80 mmol) y  $\text{AcOH}$  glacial (45 ml) se enfrió a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota  $\text{HCl}$  concentrado (37 %, 45 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , luego se eliminó el baño de enfriamiento y la mezcla resultante se calentó a  $90^\circ\text{C}$  durante 4 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (80 ml) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 120 ml). Después, la capa acuosa se saturó con  $\text{NaCl}$  sólido y se extrajo

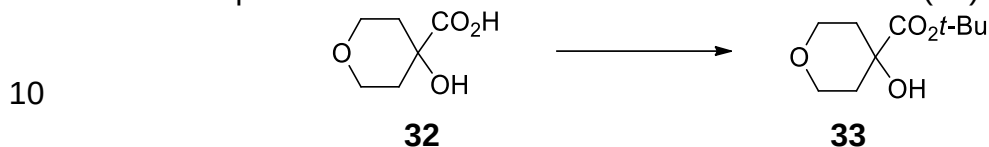
25

adicionalmente con acetato de etilo (4 x 120 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. Se eliminaron trazas de disolventes mediante coevaporación con tolueno para proporcionar ácido 4-hidroxioxano-4-carboxílico **32** (15,05 g, 99 %) como un sólido de color marrón claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5,26 (s a, 1H), 3,68-3,56 (m, 4H), 1,96-1,79 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H).

MS (ESI) m/z:  $[\text{M}-1]^-$  145,0

Etapla 3: 4-hidroxioxano-4-carboxilato de *tert*-butilo (**33**)

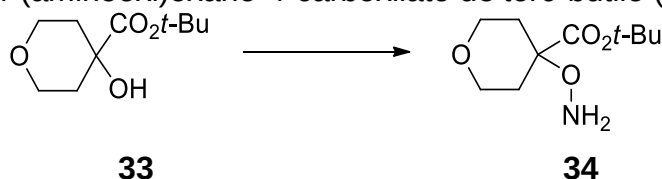


A una solución de ácido 4-hidroxioxano-4-carboxílico **32** (8,08 g, 55,29 mmol) en THF anhidro (150 ml) se añadió lentamente *N,N'*-diisopropilcarbamidato de *tert*-butilo (32 ml, 122,9 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min, a continuación se retiró el baño de enfriamiento y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción de la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con 30 % de DCM en hexanos y el subproducto de urea se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-hidroxioxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **33** (9,42 g, 84 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,88-3,74 (s, 4H), 3,16 (s, 1H), 2,16-2,03 (m, 2H), 1,53-1,43 (m, 11H).

MS (ESI) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  225,1

Etapla 4: 4-(aminooxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo (**34**)

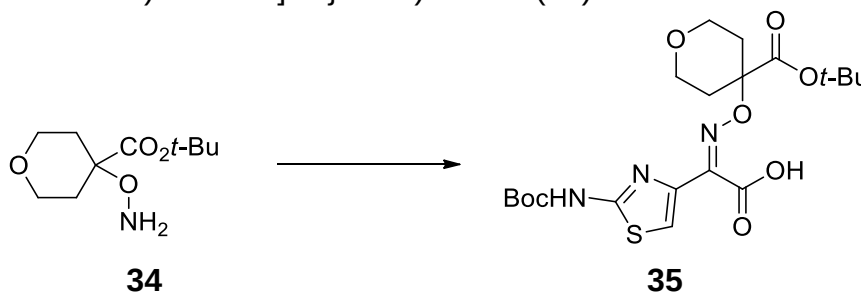


A una mezcla de 4-hidroxioxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **33** (5,00 g, 24,72 mmol) y *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (8,65 g, 37,09 mmol) en THF anhidro (120 ml) se añadió *tert*-butóxido de sodio (3,56 g, 37,08 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-10 °C durante 6 h. Luego se añadió salmuera (65 ml)

seguida de hexanos (40 ml) y la mezcla resultante se agitó a 15-25 °C durante 30 min. Se separaron las dos capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-(aminooxi)oxano-4-carboxilato de *terc*-butilo **34** (4,14 g, 77 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,57 (s a, 2H), 3,79-3,62 (m, 4H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,94-1,83 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapas 5: ácido (2Z)-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[4-(*terc*-butoxicarbonil)oxan-4-il]oxi}imino)acético (**35**)

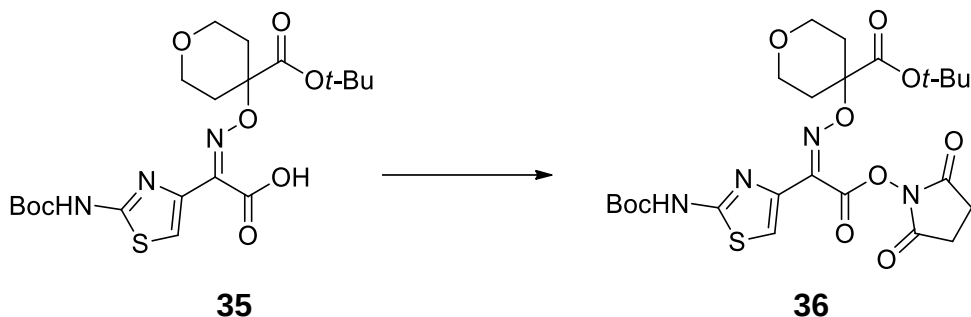


A una solución de 4-(aminooxi)oxano-4-carboxilato de *terc*-butilo **34** (4,12 g, 18,96 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió ácido 2-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)tiazol-4-il)-2-oxoacético (4,70 g, 17,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, después se añadieron agua (75 ml) y solución acuosa de HCl (0,1 M, 80 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró usando éter dietílico al 5 % en hexanos para proporcionar ácido (2Z)-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[4-(*terc*-butoxicarbonil)oxan-4-il]oxi}imino)acético **35** (7,94 g, 98 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,76 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 3,69-3,48 (m, 4H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  472,1

Etapas 6: 4-[[[(Z)-(1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi]oxano-4-carboxilato de *terc*-butilo (**36**)

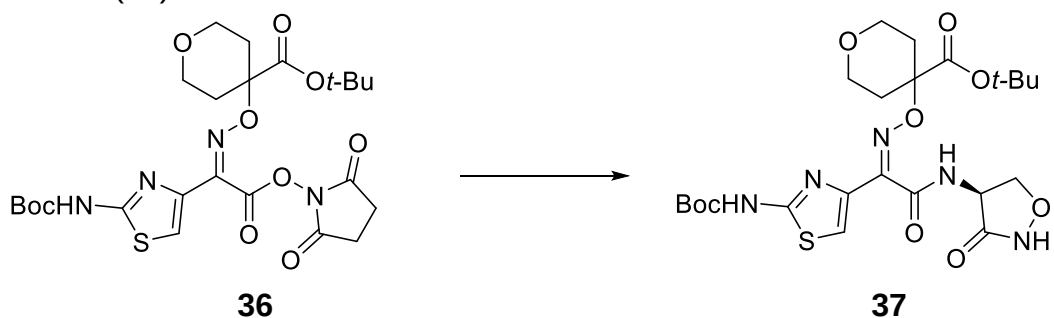


A una mezcla de ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}({[4-(*tert*-butoxicarbonil)oxan-4-il]oxi}imino)acético **35** (7,94 g, 16,84 mmol) y NHS (2,33 g, 20,24 mmol) en DCM anhidro (90 ml) se añadió lentamente DIC (3,03 ml, 19,57 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 3 h. Los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se lavaron con DCM. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en una mezcla de metanol (20 ml) y *n*-heptano (20 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego a ~10 °C durante 30 minutos adicionales y se filtró para producir 4-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxoetiliden)amino]oxi]oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **36** (8,83 g, 92 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (s a, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,92-3,67 (m, 4H), 3,06-2,77 (m, 4H), 2,29-2,06 (m, 4H), 1,53 (s, 9H), 1,43 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  569,0

Etapas 7: 4-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo (**37**)



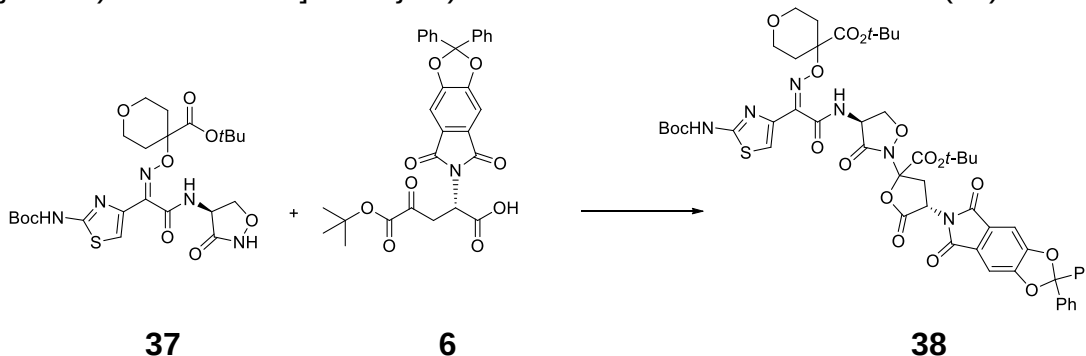
A una mezcla de 4-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **36** (8,83 g, 15,53 mmol) y L-cicloserina (1,91 g, 18,67 mmol) en DMF

anhidra (75 ml) se añadió DIPEA (3,25 ml, 18,66 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 45 °C durante 18 h y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 30 % de acetonitrilo en DCM, seguido de un gradiente de 0 a 2 % de metanol en una mezcla de 30 % de acetonitrilo en DCM para producir 4-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **37** (3,16 g, 37 %) como un sólido espumoso de color blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,69 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 9,05 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,82 (s a, 1H), 4,49 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 3,97 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 3,66-3,38 (m, 4H), 1,91-1,66 (m, 4H), 1,35 (s, 9H), 1,28 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  556,0

Etapas 8: 4-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden)amino]oxi}oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo (**38**)



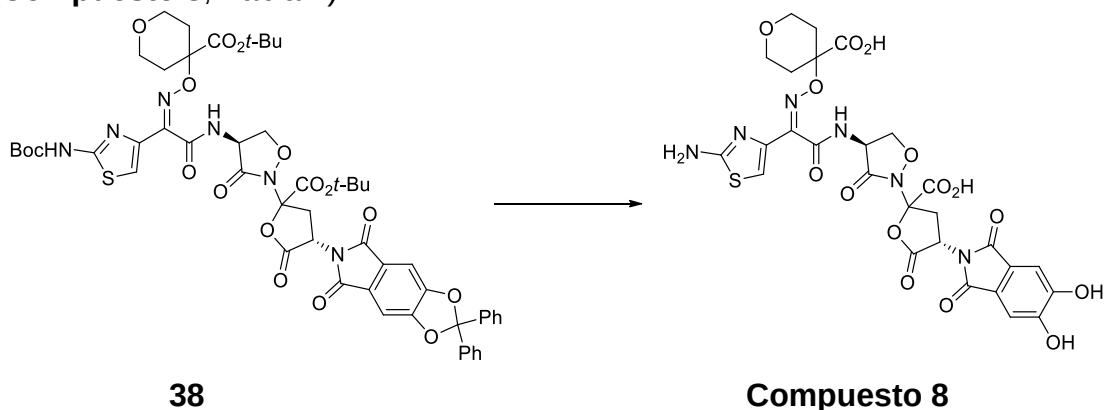
A una solución de ácido 4-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **37** (556 mg, 1,00 mmol) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (571 mg, 1,05 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió DMAP (25 mg, 0,20 mmol), seguido de DCC (289 mg, 1,40 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Luego la mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se trató con DCM al 30 % en hexanos y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10

a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **38** (756 mg, 70 %) como un sólido espumoso blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,23-7,96 (s, 2H), 7,58-7,49 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,30 (s, 2H), 5,42-5,31 (m, 1H), 5,22-4,83 (m, 2H), 4,38-4,16 (m, 1H), 3,92-3,65 (m, 4H), 3,63-3,24 (m, 1H), 2,91-2,69 (m, 1H), 2,31-2,07 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 18H), 1,48-1,34 (m, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  1103,4

Etapa 9: Ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico (**Compuesto 8**, Tabla 1)



A una solución de 4-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **38** (100 mg, 0,092 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 0,74 ml, 0,74 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C a -35 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C y se añadió una solución de  $\text{NaHCO}_3$  (152 mg) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (48 mg) en agua (8,2 ml) a -50 °C. El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea resultante se agitó de 0 a 5 °C hasta que la fase acuosa se descongeló (~20 min) y las fases se separaron cuidadosamente. La capa acuosa se filtró usando un filtro de jeringa de 1,0  $\mu\text{m}$  y se sometió

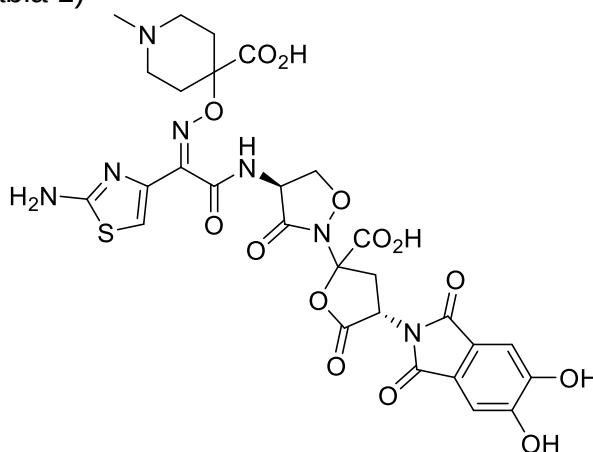
inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y un gradiente de 0 a 30 % de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua. Las fracciones que contenían producto puro se liofilizaron hasta proporcionar el **Compuesto 8** (46 mg, 71 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,20-7,09 (m, 1H), 5,46-5,24 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 1H), 3,83-3,73 (m, 2H), 3,64-3,26 (m, 3H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,18-1,99 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  705,1

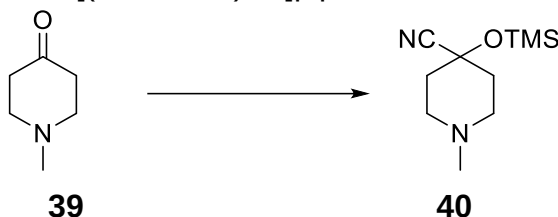
### Ejemplo 6

Ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxílico (**Compuesto 9**, Tabla 1)



### Compuesto 9

Etapla 1: 1-metil-4-[(trimetilsilil)oxi]piperidin-4-carbonitrilo (**40**)

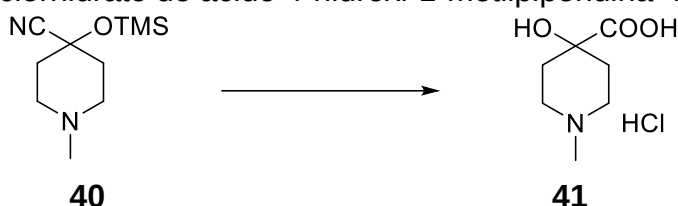


A una solución agitada de 1-metilpiperidin-4-ona (**39**) (11,0 ml, 90,0 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió cianuro de trimetilsililo (12,4 ml, 99,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 5 horas en atmósfera de nitrógeno, luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se

agitó durante la noche. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar 1-metil-4-((trimetilsilil)oxi)piperidin-4-carbonitrilo **40** como un aceite de color marrón (20,64 g, rendimiento cuantitativo) que se usó directamente en la siguiente etapa.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,76-2,54 (m, 2H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,93-1,79 (m, 2H), 0,22 (s, 9H).

Etapa 2: clorhidrato de ácido 4-hidroxi-1-metilpiperidina-4-carboxílico (**41**)

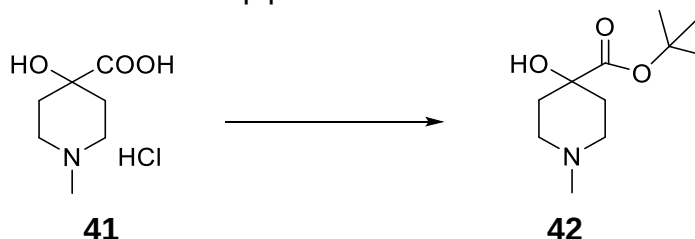


Una mezcla de 1-metil-4-((trimetilsilil)oxi)piperidin-4-carbonitrilo **40** (20,64 g, ~90 mmol) y ácido acético glacial (50 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico concentrado (50 ml) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío. El producto bruto se trituroó con acetato de etilo (3 x 75 ml), se filtró y se secó a alto vacío para proporcionar clorhidrato del ácido 4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-carboxílico (**41**) como un sólido de color marrón claro (24,1 g, bruto) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,39-3,36 (m, 2H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,22-2,14 (m, 2H), 1,97-1,85 (m, 2H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  160,2

Etapa 3: 4-hidroxi-1-metilpiperidina-4-carboxilato de *tert*-butilo (**42**)



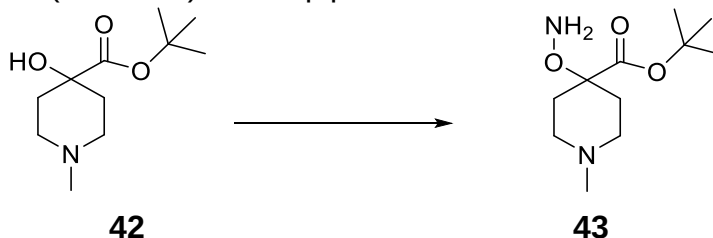
A una suspensión agitada de clorhidrato de ácido 4-hidroxi-1-metilpiperidin-4-carboxílico **41** (12,01 g, bruto, ~45 mmol) en THF anhidro

(200 ml) se añadió trietilamina (12,5 ml, 90 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y luego se añadió *N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *tert*-butilo (preparado como se describe en el documento EP2471792A1, 27 ml, ~135 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, se añadió *N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *tert*-butilo adicional (20 ml) y se continuó la agitación durante otras 24 h. El sólido precipitado se eliminó mediante filtración, se lavó con THF y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. El residuo se recogió en una mezcla de DCM y hexanos (1:1, 200 ml) y la suspensión resultante se enfrió usando un baño de agua helada durante 10 minutos. El sólido se separó por filtración y se lavó con una mezcla de DCM y hexanos (1:1, 50 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0-6 % de metanol en DCM seguido de una solución de amoníaco metanólico al 6 % (7 N) en DCM como eluyentes para proporcionar 4-hidroxi-1-metilpiperidina-4-carboxilato de *tert*-butilo **42** (5,41 g, rendimiento del 56 %) como un sólido de color marrón claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,18-3,06 (m, 1H), 2,71-2,69 (m, 2H), 2,37-2,33 (m, 5H), 2,10 (td,  $J = 12,9, 4,4$  Hz, 2H), 1,58 (dd,  $J = 13,6, 2,6$  Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  216,2

Etapas 4: 4-(aminooxi)-1-metilpiperidina-4-carboxilato de *tert*-butilo (**43**)



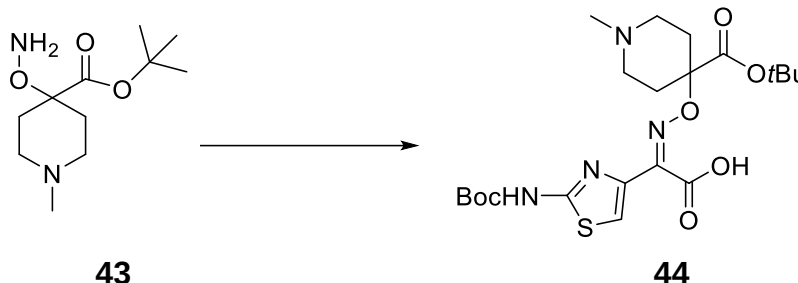
A una solución de 4-hidroxi-1-metilpiperidina-4-carboxilato de *tert*-butilo **42** (4,89 g, 22,7 mmol) en THF anhidro (300 ml) se añadió *tert*-butóxido de sodio (3,27 g, 34,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadió *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (6,35 g, 27,2 mmol) y la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A continuación se añadieron porciones adicionales de *tert*-butóxido de sodio (1,63 g, 17,0 mmol) y *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (3,17 g, 13,6 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante la noche. La adición

de *tert*-butóxido de sodio (1,63 g, 17,0 mmol) y O-difenilfosfinilhidroxilamina (3,17 g, 13,6 mmol) se repitió una vez más y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h para completar la reacción. La mayor parte del THF se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (300 ml). Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml), la fase orgánica se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se pasó a través de una capa de gel de sílice eluyendo con una solución de amoníaco metanólico al 6 % (7 N) en DCM para proporcionar 4-(aminooxi)-1-metilpiperidina-4-carboxilato de *tert*-butilo **43** (2,32 g, crudo) como un líquido de color marrón.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,28 (s, 2H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  231,2

Etapa 5: Ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpiperidin-4-il]oxi}imino)acético (**44**)

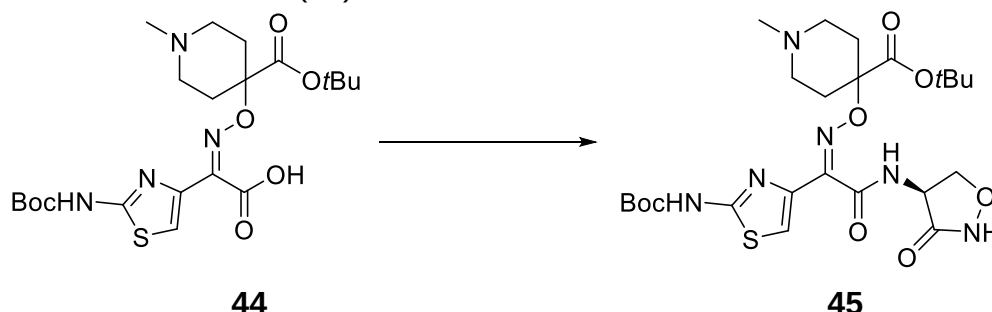


A una solución de 4-(aminooxi)-1-metilpiperidina-4-carboxilato de *tert*-butilo **43** (2,33 g, 10,14 mmol) en MeOH anhidro (40 ml) se añadió ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético (1,38 g, 5,07 mmol) seguido de ácido acético glacial (0,3 ml, 5,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y a continuación se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando ácido fórmico al 0,1 % en agua y acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1 % como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpiperidin-4-il]oxi}imino)acético **44** (1,27 g, 52 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  11,66 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,14-2,91 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,13-1,99 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,41 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  485,6 y  $[\text{M}-1]^-$  483,4

Etapa 6: 4-[[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]-1-metilpiperidin-4-carboxilato de *tert*-butilo (**45**)



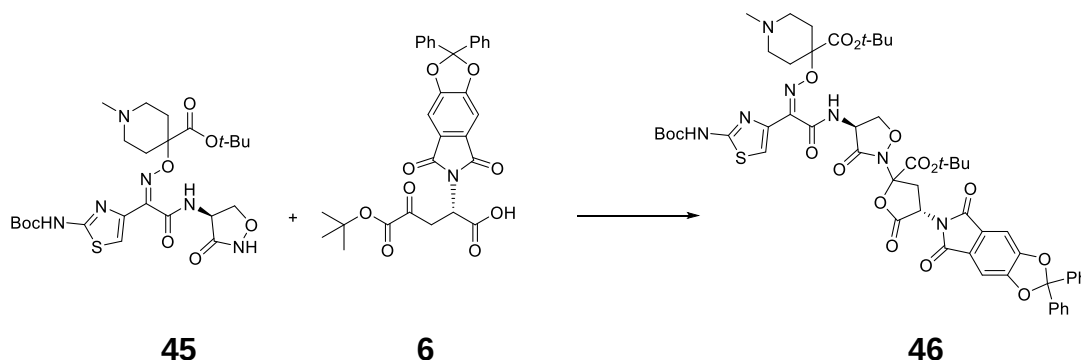
5 **44** **45**

A una suspensión de ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[[4-(*tert*-butoxicarbonil)-1-metilpiperidin-4-il]oxi]imino}acético **44** (0,73 g, 1,51 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió HATU (0,57 g, 1,51 mmol) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 14 h. Después, se añadió DMF anhidra (15 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,05 ml, 6,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de la adición de L-cicloserina (0,23 g, 2,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando ácido fórmico al 0,1 % en agua y acetonitrilo de ácido fórmico al 0,1 % como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar 4-[[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]-1-metilpiperidin-4-carboxilato de *tert*-butilo **45** (702 mg, 76 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,77-11,66 (m, 2H), 9,28 (d,  $J$  = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,97 (c,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 4,61 (t,  $J$  = 8,5 Hz, 1H), 4,08 (t,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 3,25-2,99 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,17-2,07 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,40 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  569,2

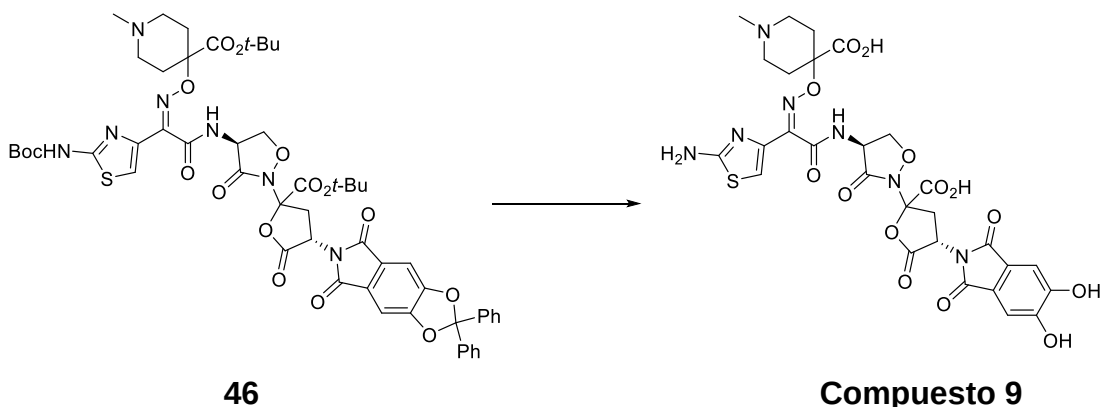
Etapa 7: 4-[[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi)-1-metilpiperidine-4-carboxilato de *tert*-butilo (**46**)



A una mezcla agitada de 4-{{(Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-oxo-2-[[4(S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino}oxi}-1-metilpiperidin-4-carboxilato de *tert*-butilo **45** (455 mg, 0,80 mmol) y ácido (2S)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (435 mg, 0,80 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió DMAP (50 mg, 0,40 mmol), seguido de DCC (231 mg, 1,12 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida a 25 °C y el residuo se disolvió en DCM (15 ml). Luego se añadieron hexanos (15 ml), los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se lavaron secuencialmente con DCM al 50 % en hexanos (25 ml) y hexanos. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5 % de MeOH en DCM como eluyente para proporcionar 4-{{(Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-{{(4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxilato de *tert*-butilo **46** (435 mg, 50 %) como un sólido de color beige.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,53 (dd,  $J = 5,5, 2,7$  Hz, 4H), 7,40 (t,  $J = 3,1$  Hz, 6H), 7,33-7,29 (m, 3H), 5,39 (td,  $J = 10,0, 4,0$  Hz, 1H), 5,25-5,03 (m, 1H), 4,86-4,73 (m, 1H), 4,41-4,24 (m, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 5H), 2,52-2,42 (m, 4H), 1,54 (m, 18H), 1,44 (s, 9H).

Etapas 8: Ácido 4-{{(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxílico (**Compuesto 9**, Tabla 1)



A una solución de 4-(((Z)-[1-(2-((*tert*-butoxicarbonil)amino)-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxilato de *tert*-butilo **46** (422 mg, 0,386 mmol) en DCM anhidro (15 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 3,1 ml, 3,09 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -45 a -35 °C durante 3 h, luego se enfrió a -50 °C y se añadió una solución tampón (34 ml, preparada disolviendo 776 mg de NaHCO<sub>3</sub> y 243 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 42 ml de agua). El baño frío se reemplazó por un baño de agua helada y la mezcla heterogénea se agitó hasta que se descongeló la fase acuosa. Las fases se separaron cuidadosamente y la capa acuosa se sometió inmediatamente a cromatografía de fase inversa C18 usando ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como eluyentes para proporcionar ácido 4-(((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-1-metilpiperidin-4-carboxílico **Compuesto 9** (32 mg, 12 %) un sólido amarillo pálido.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN): δ 7,25 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 5,41 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 5,20-5,08 (m, 1H), 4,74 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,49-3,26 (m, 3H), 3,17-3,01 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 4H), 2,45-2,27 (m, 2H), 2,27-2,07 (m, 2H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

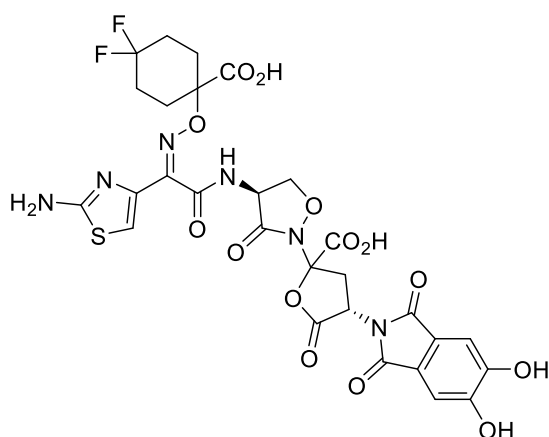
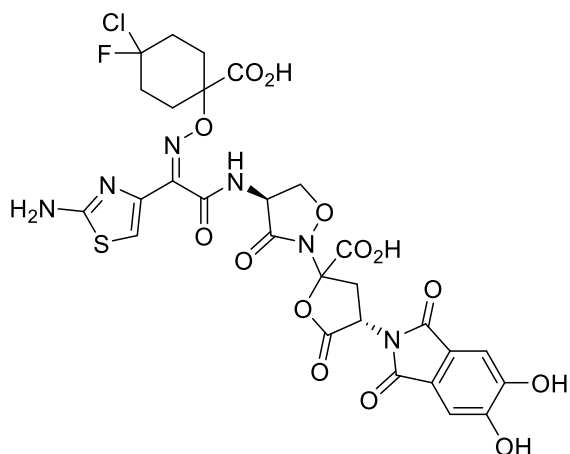
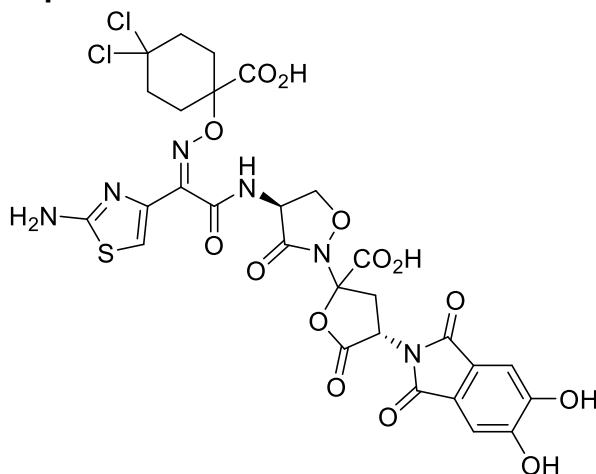
MS (ESI) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 718,1

### Ejemplo 7

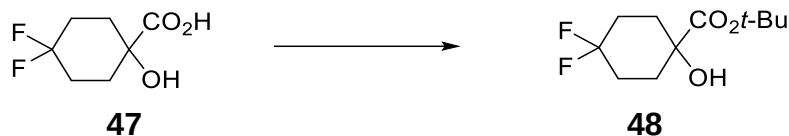
Ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-(((2*Z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((1-carboxi-4,4-difluorociclohexil)oxi]imino)acetil]amino)-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico

(**Compuesto 10**, Tabla 1), Ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[*(1*-carboxi-4-cloro-4-fluorociclohexil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 11**, Tabla 1) y ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*]-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[*(1*-carboxi-4,4-diclorociclohexil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico (**Compuesto 12**, Tabla 1)

10

**Compuesto 10****Compuesto 11****Compuesto 12**

Etapa 1. 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**48**)



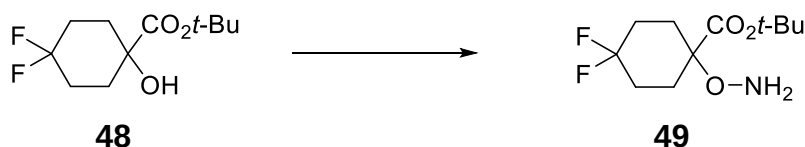
15

A una solución de ácido 4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexano-1-carboxílico **47** (5,19 g, 28,8 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió lentamente *N,N'*-

diisopropilcarbamidato de *tert*-butilo (23 ml, ~90 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 5 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se trató con DCM al 30 % en hexanos y el sólido precipitado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 8 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **48** (5,63 g, 83 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,13 (s, 1H), 2,24-1,97 (m, 6H), 1,75-1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 2: 1-(aminooxi)-4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**49**)

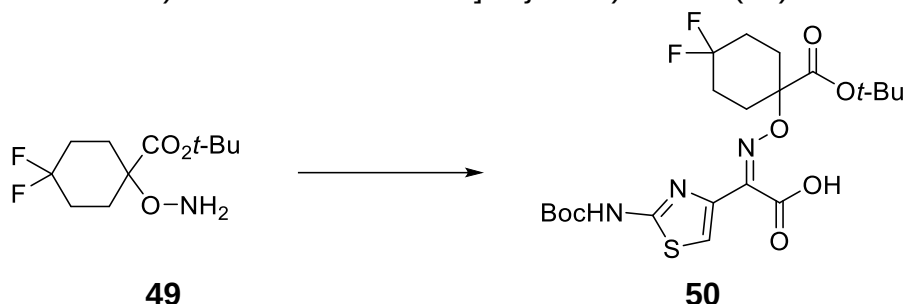


A una mezcla agitada de 4,4-difluoro-1-hidrox ciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **48** (3,03 g, 12,8 mmol) y *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (3,59 g, 15,4 mmol) en THF anhidro (120 ml) se añadió *tert*-butóxido de sodio (1,48 g, 15,4 mmol) a 0-5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0-10 °C durante 1 h y luego se añadió más *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (2,39 g, 10,3 mmol) seguido de *tert*-butóxido de sodio (990 mg, 10,3 mmol) a 0-10 °C. La agitación se continuó a 0-10 °C durante 1 h, se añadieron porciones adicionales de *O*-difenilfosfinilhidroxilamina (1,50 g, 6,43 mmol) y *tert*-butóxido de sodio (620 mg, 6,45 mmol) a 0-10 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Después se añadieron salmuera (40 ml) y hexanos (30 ml) y la mezcla resultante se agitó a 15-25 °C durante 30 min. Se separaron las dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 15 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(aminooxi)-4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **49** (2,99 g, 93 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,34 (s, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 6H), 1,49 (s, 9H).

Etapa 3: Ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}([1-

(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluorociclohexil]oxi}imino)acético (**50**)

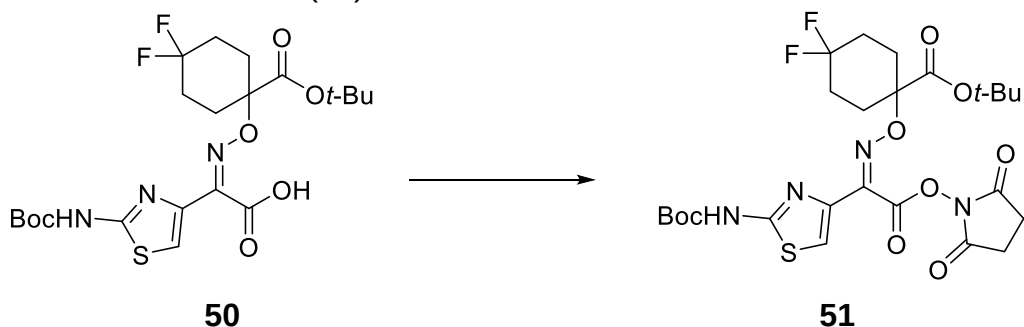


A la solución de 1-(aminooxi)-4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **49** (2,99 g, 11,9 mmol) en MeOH (32 ml) se añadió ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético (2,95 g, 10,83 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y luego se añadió agua (60 ml) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 M, 40 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró usando éter dietílico al 5 % en hexanos para proporcionar ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}([1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluorociclohexil]oxi}imino)acético **50** (5,37 g, 98 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,77 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,98-1,87 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  506,4

Etapas 4: 1-[(*Z*)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(2,5-dioxopirrolidin-1-il)oxi]-2-oxoetiliden)amino]oxi]4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**51**)



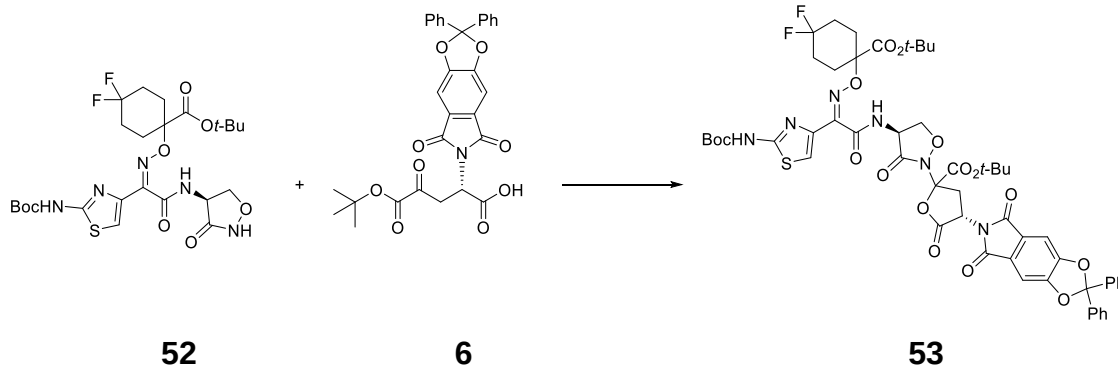
A una mezcla de ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}([1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluorociclohexil]oxi}imino)acético **50** (5,17 g, 10,23 mmol) y N-hidroxisuccinimida (1,41 g, 12,25 mmol) en DCM anhidro (60 ml) se añadió lentamente DIC (1,84 ml, 11,88 mmol) a 0 °C. La mezcla de



$J = 8,0$  Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,58 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,04 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,16-1,82 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  590,2

Etapa 6: (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluorociclohexil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**53**)

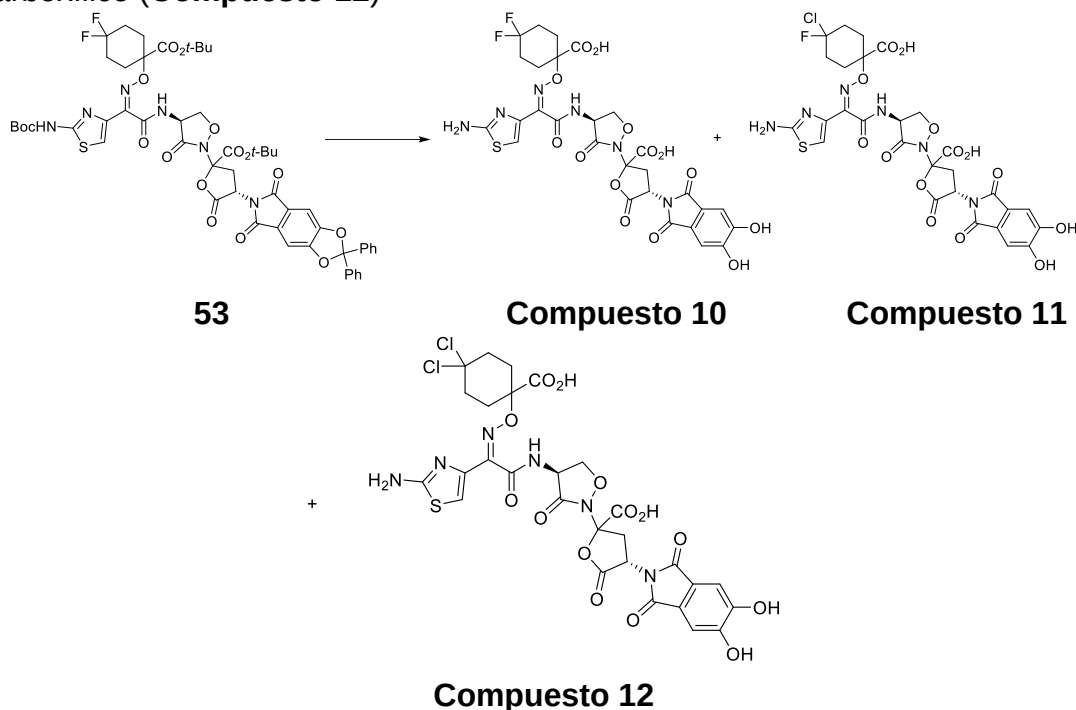


A una mezcla de 1-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi-4,4-difluorociclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **52** (199 mg, 0,34 mmol) y ácido (2S)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (188 mg, 0,35 mmol) en THF anhidro (6 ml) se añadió DMAP (9 mg, 0,074 mmol), seguido de DCC (98 mg, 0,47 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM al 25 % en hexanos. La materia insoluble se eliminó por filtración, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluorociclohexil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**53**) (215 mg, 57 %) como una espuma marrón.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,15-8,09 (s, 2H), 7,55-7,51 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 6H), 7,34 (d,  $J = 3,8$  Hz, 1H), 7,30 (d,  $J = 1,2$  Hz, 2H), 5,36 (td,  $J = 10,1, 3,0$  Hz, 1H), 5,23-4,87 (m, 2H), 4,37-4,18 (m, 1H), 3,66-3,26 (m, 1H), 2,88-2,71

(m, 1H), 2,51-2,31 (m, 2H), 2,18-1,87 (m, 6H), 1,60-1,58 (m, 9H), 1,51-1,49 (m, 9H), 1,48-1,41 (m, 9H).

Etapas 7: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-4,4-difluorociclohexil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 10**), ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-4-cloro-4-fluorociclohexil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 11**) y (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxi-4,4-diclorociclohexil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 12**)



15

A una solución de (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-difluorociclohexil]oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxilato de *tert*-butilo **53** (215 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1 M en DCM, 1,54 ml, 1,54 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C-35 °C durante 2,5 h y luego se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO<sub>3</sub> (314 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (98 mg) en H<sub>2</sub>O (17 ml) a -50 °C. Después, la mezcla se agitó a 0-5 °C

25

(baño de agua helada) durante 20 min y luego a temperatura ambiente hasta que se descongeló la fase acuosa. La suspensión obtenida se filtró a través de un filtro de jeringa de 1,0  $\mu\text{m}$  y las fases se separaron cuidadosamente. La solución acuosa se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C-18 usando un sistema Biotage y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como eluyentes. Las fracciones que contenían productos puros se recogieron y liofilizaron para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxi-4,4-difluorociclohexil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoolano-2-carboxílico **Compuesto 10** (32 mg, 22 %), ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxi-4-cloro-4-fluorociclohexil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoolan-2-carboxílico **Compuesto 11** (41 mg, 28 %) y (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxi-4,4-diclorociclohexil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoolano-2-carboxílico **Compuesto 12** (17 mg, 11 %) como sólidos blanquecinos.

Para el **Compuesto 10** (Tabla 1):

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,11-7,08 (m, 1H), 5,45-5,24 (m, 1H), 5,18-5,09 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,31-4,24 (m, 1H), 3,58-3,26 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,29-1,76 (m, 8H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  739,1

Para el **Compuesto 11** (Tabla 1):

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,12-7,09 (m, 1H), 5,44-5,24 (m, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,57-3,27 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,32-2,05 (m, 8H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  755,0

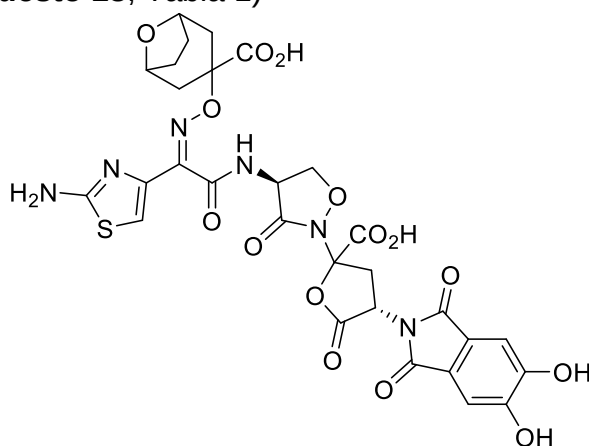
Para el **Compuesto 12** (Tabla 1):

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,10-7,08 (m, 1H), 5,45-5,24 (m, 1H), 5,18-5,08 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,59-3,28 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 1H), 2,46-2,10 (m, 8H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 771,0

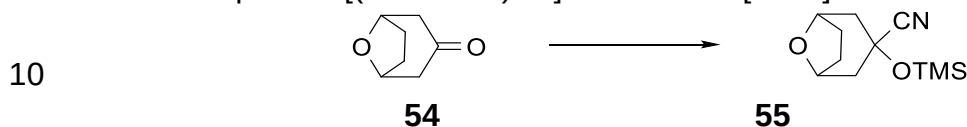
### Ejemplo 8

Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**Compuesto 13**, Tabla 1)



### Compuesto 13

Etapa 1: 3-[(trimetilsilil)oxi]-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo (**55**)



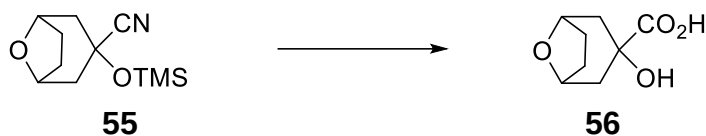
Se colocó yoduro de cinc (174 mg, 0,55 mmol) en un matraz de fondo redondo seco y se secó a alto vacío con calentamiento suave durante 30 minutos. Se añadió una solución de oxabicyclo[3.2.1]octan-3-ona **54** (3,44 g, 27,25 mmol) en DCM anhidro (60 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cianuro de trimetilsililo (4,09 ml, 32,7 mmol) a 0 °C, luego se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en DCM al 10 % en hexanos (75 ml). Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el aceite marrón obtenido se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar 3-((trimetilsilil)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo. **55** (6,41 g, rendimiento cuantitativo).

20

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 4,47-4,43 (m, 2H), 2,38 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,34 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,18 (s, 1H), 2,05-2,02 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H), 0,29 (s, 9H).

25

Etapa 2: ácido 3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**56**)

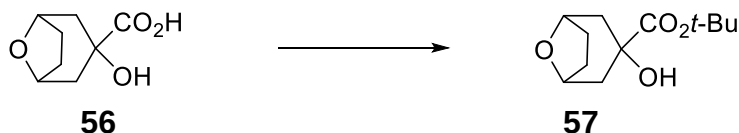


Una mezcla de 3-((trimetilsilil)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carbonitrilo **55** (6,4 g bruto, ~27 mmol) y ácido acético glacial (30 ml) se enfriaron a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico concentrado (30 ml) durante un período de 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 15 minutos, luego a temperatura ambiente durante 15 minutos y posteriormente se agitó y calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y la fase acuosa se saturó usando NaCl sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se secó a alto vacío para producir ácido 3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico **56** (2,43 g, rendimiento del 52 %) como un sólido de color marrón.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,50-12,34 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 2H), 2,07 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 2,03 (d,  $J = 3,4$  Hz, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,54 (s, 1H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-1]^-$  171,0

Etapa 3: 3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**57**)



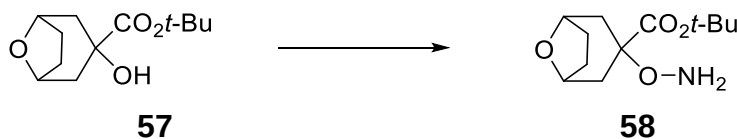
A una solución de ácido 3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico **56** (2,44 g, 14,18 mmol) en THF anhidro (50 ml) se añadió *N,N'*-diisopropilcarbamidato de *terc*-butilo (11,4 ml, 56,72 mmol, preparado como se describe en el documento EP2471792A1) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se lavaron con THF. Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituyó usando una mezcla de DCM y hexanos (1:2, 90 ml) a 0-4 °C, el precipitado se separó por filtración y se lavó con una mezcla de DCM y hexanos (1:2, 50 ml). El filtrado se recogió y se concentró a presión reducida, y el producto bruto se purificó mediante

cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para dar 3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **57** (2,31 g, rendimiento del 71 %) como un sólido amarillo claro.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,48-4,45 (m, 2H), 3,40 (s, 1H), 2,37 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 2,35-2,33 (m, 3H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,59 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 1,55 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 1,49 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}-1]^-$  226,8

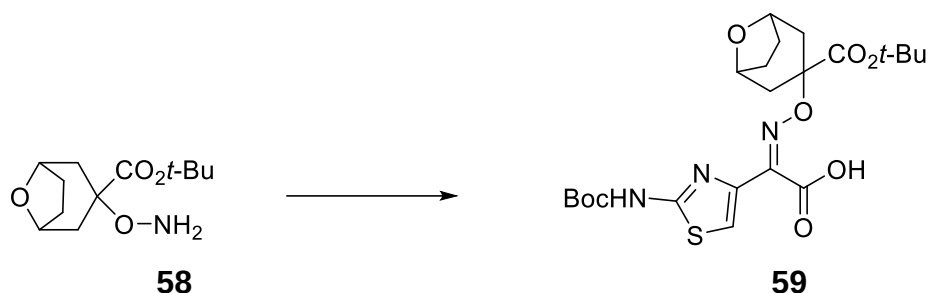
10 Etapa 4: 3-(aminooxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo (**58**)



A una solución de 3-hidroxi-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **57** (1,74 g, 7,62 mmol) en THF anhidro (75 ml) se añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,46 g, 11,43 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min, después se añadió O-difenilfosfinilhidroxilamina (2,67 g, 11,43 mmol) y se continuó agitando a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. Después, se añadió hidruro de sodio adicional (60 % en aceite mineral, 0,23 g, 5,72 mmol) y O-difenilfosfinilhidroxilamina (1,33 g, 5,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Luego se eliminó la mayor parte del THF a presión reducida, se añadió agua (75 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se secó adicionalmente bajo alto vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 30 % de acetato de etilo en hexanos y proporcionó 3-(aminooxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *terc*-butilo **58** (1,06 g, rendimiento del 57 %) como un sólido blanco.

30 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,29 (s a, 2H), 4,42-4,39 (m, 2H), 2,23 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 2,20 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 2,04-1,97 (m, 4H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)

Etapa 5: Ácido (2Z)-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}([3-(*terC*-butoxicarbonil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi)imino)acético (**59**)

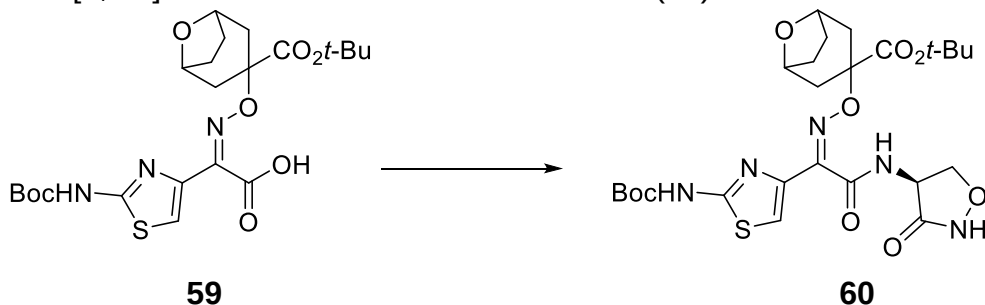


A una solución de 3-(aminooxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **58** (0,42 g, 1,73 mmol) en MeOH anhidro (10 ml) se añadió ácido {2-  
 5 [(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético (0,47 g, 1,73 mmol) y la  
 mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. Después, la  
 mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto bruto se secó  
 adicionalmente a alto vacío para proporcionar ácido (2Z)-{2-[(*tert*-  
*butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[[3-(*tert*-butoxicarbonil)-8-  
 10 oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]imino)acético **59** (0,86 g, 100 %) como un sólido  
 blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,37 (s, 1H), 4,41-4,40 (m, 2H), 2,33-2,23  
 (m, 4H), 2,05-2,00 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,44 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  498,1

15 Etapa 6: 3-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-  
 {[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi-8-  
 oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**60**)



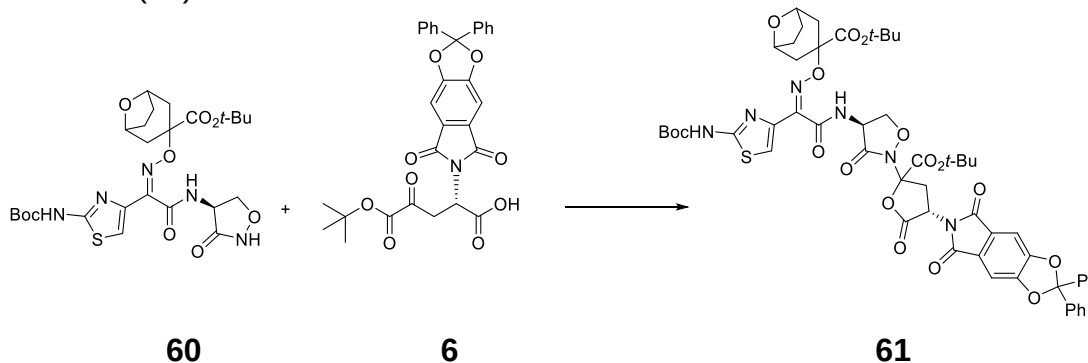
20 A una solución de ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-  
 il}{[[3-(*tert*-butoxicarbonil)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-il]oxi]imino)acético **59**  
 (0,60 g, 1,20 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina  
 (0,31 ml, 1,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente  
 durante 10 minutos. Luego se añadió HATU (0,46 g, 1,20 mmol) y se continuó  
 25 agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Posteriormente, la mezcla de  
 reacción se diluyó con DMF anhidra (8 ml) y se añadió DIPEA (0,84 ml,  
 4,80 mmol) seguido de L-cicloserina (184 mg, 1,80 mmol). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (50 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 3 % de MeOH en DCM para proporcionar 3-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **60** (0,69 g, 98 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  11,84 (s a, 1H), 11,55 (s a, 1H), 9,09 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,59 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,34-4,27 (m, 2H), 4,13 (dd,  $J = 9,9, 8,4$  Hz, 1H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,94-1,89 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,36 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  582,2

Etapla 7: 3-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**61**)

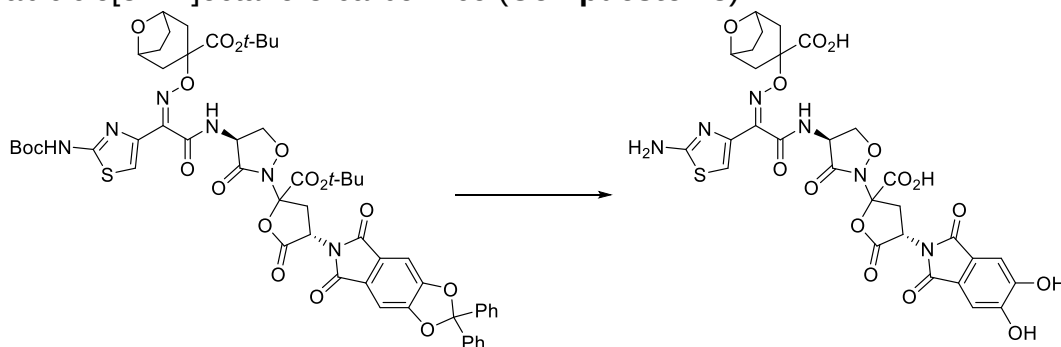


A una mezcla de 3-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **60** (0,38 g, 0,65 mmol) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (0,353 g, 0,65 mmol) en THF anhidro (15 ml), DMAP (16 mg, 0,13 mmol) seguido de DCC (188 mg, 0,91 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se trituró usando DCM al 30 % en hexanos (20 ml)

y los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se aclararon con DCM al 30 % en hexanos (15 ml) y hexanos (15 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **61** (355 mg, 49 %) como un sólido de color canela.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,57-7,54 (m, 4H), 7,45-7,42 (m, 6H), 7,36 (m, 1H), 7,33 (m, 2H), 5,42-5,36 (m, 1H), 5,22-4,89 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,29-4,22 (m, 1H), 3,54-3,47 (m, 1H), 3,43-3,31 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 1H), 2,44-2,28 (m, 4H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,75-1,69 (m, 1H), 1,59-1,42 (m, 27H).

Etapa 8: Ácido 3-(((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**Compuesto 13**)

**61****Compuesto 13**

A una solución de 3-(((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **61** (345 mg, 0,31 mmol) en DCM anhidro (16 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 2,5 ml, 2,50 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -45 a -35 °C durante 3 h, luego se enfrió a -50 °C y se añadieron 31 ml de una solución tampón (preparada disolviendo 776 mg de  $\text{NaHCO}_3$  y 243 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en 42 ml de agua). El

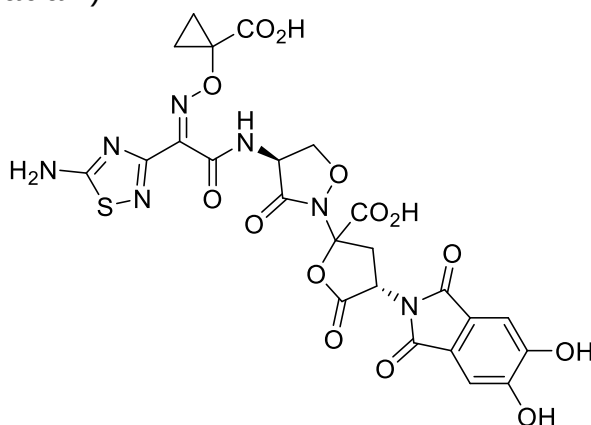
baño frío se reemplazó por un baño de agua helada y la mezcla resultante se agitó hasta que la capa acuosa se descongeló y las fases se separaron. La fase orgánica se eliminó cuidadosamente y la fase acuosa recolectada se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como fases móviles para proporcionar ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico **Compuesto 13** (100 mg, 44 %) como un sólido espumoso de color amarillo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{NC}$ ):  $\delta$  7,25 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 5,16-5,06 (m, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,79-2,68 (m, 1H), 2,32-2,18 (m, 2H), 2,11-2,01 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  731,0

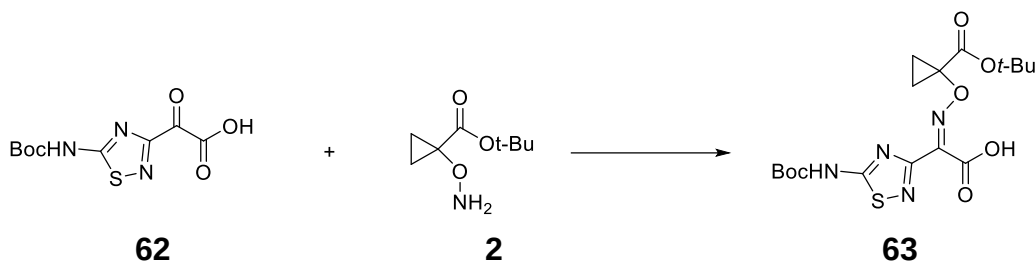
### Ejemplo 9

ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[[[1-carboxiciclopropil]oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 18**, Tabla 1)



### Compuesto 18

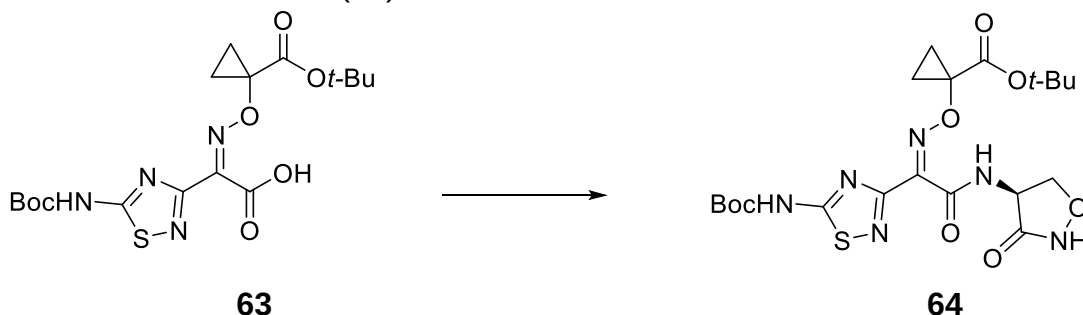
Etapa 1: Ácido (2Z)-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}{[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acético (**63**)



A una solución de 1-(aminooxi)ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **2** (364 mg, 2,10 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, etapa 1) en MeOH anhidro (10 ml) se añadió ácido {5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}(oxo)acético **62** (546 mg, 2,00 mmol, preparado como se describe en el documento WO 2017/155765). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en éter dietílico (50 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución 0,1 M de ácido clorhídrico (33 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar ácido (2Z)-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}([1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi)imino)acético **63** (696 mg, 81 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,62 (s, 1H), 12,51 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,36 (m, 11H), 1,28 (m, 2H).

Etapla 2: 1-[[[(Z)-(1-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiazol-3-il}-2-oxo-2-[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)etiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**64**)

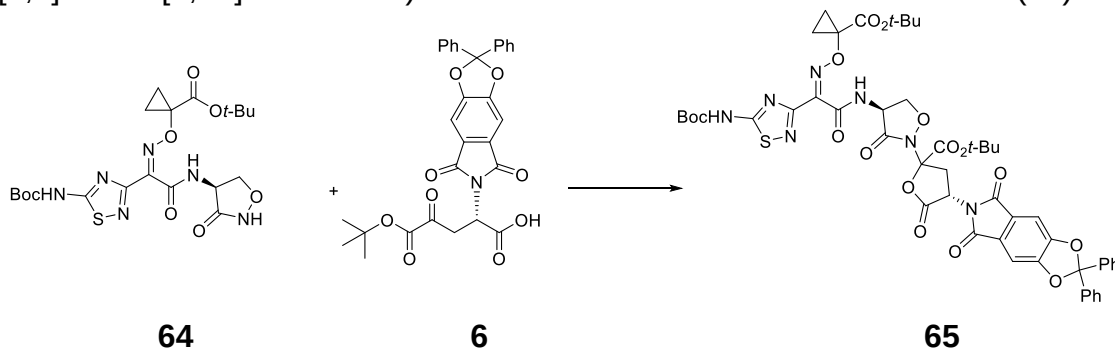


A una solución de ácido (2Z)-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiazol-3-il}([1-(*tert*-butoxicarbonil)-ciclopropil]oxi)imino)acético **63** (514 mg, 1,20 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,31 ml, 1,80 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se añadió HATU (456 mg, 1,20 mmol) y se continuó la agitación

a temperatura ambiente durante 14 h. Después, se añadió DMF anhidra (10 ml) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,84 ml, 4,8 mmol) seguido de L-cicloserina (184 mg, 1,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se recogió en DCM (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 3 % de metanol en DCM para proporcionar 1-[[*(Z)*-(1-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]1,2,4-tiadiazol-3-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **64** (204 mg, 33 %) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 9,07 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,91-4,78 (m, 1H), 4,59 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 3,91 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,38 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 1,24 (m, 2H)

Etapas 3: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*-2-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-2-oxo-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**65**)



Una mezcla agitada de 1-[[*(Z)*-(1-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **64** (196 mg, 0,38 mmol) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (207 mg, 0,38 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DMAP (14 mg, 0,11 mmol), seguido de DCC (110 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, luego a temperatura ambiente durante la noche y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se trató con DCM al 40 % en hexanos (25 ml), los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y se aclararon con DCM al 40 % en hexanos (25 ml) y hexanos (15 ml). Los filtrados se

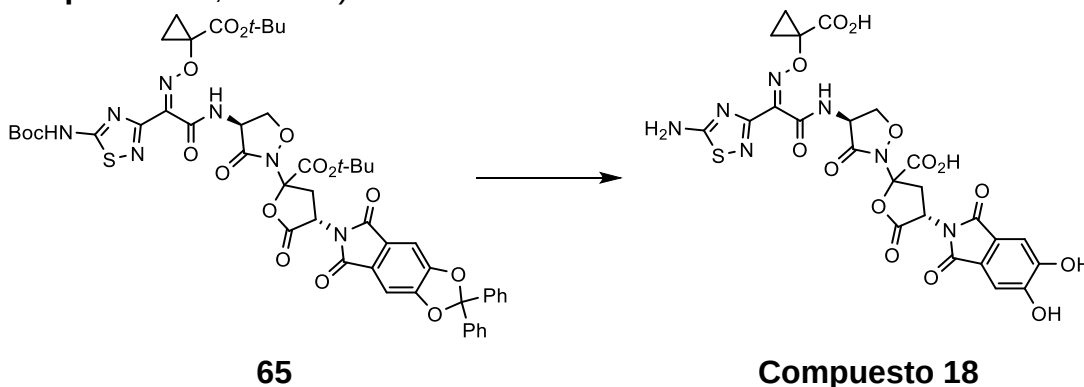
combinaron y se concentraron a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-2-({[1-(*tert*-

5 *butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro- 2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **65** (197 mg, 50 %) como un sólido de color blanco.*

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,56 (s, 1H), 8,18 (dd,  $J = 8,1, 5,0$  Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 4H), 7,41 (c,  $J = 3,3$  Hz, 6H), 7,30 (s, 2H), 5,38 (td,  $J = 10,0, 8,3$  Hz, 1H), 5,16-4,96 (m, 2H), 4,30-4,22 (m, 1H), 3,49-3,29 (m, 1H), 2,88-2,82 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 22H), 1,43 (d,  $J = 2,7$  Hz, 9H).

Etapa 4: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-

15 dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 18**, Tabla 1)



Una solución de (4S)-2-[(S)-4-[(Z)-2-{5-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,2,4-tiadiazol-3-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxoisoxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-

20 *f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **65** (190 mg, 0,183 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se enfrió a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  y se enfrió tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,46 ml, 1,46 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a  $-45\text{ }^\circ\text{C}$  a  $-35\text{ }^\circ\text{C}$  durante 3 h, luego se enfrió a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadieron 16,5 ml de una solución tampón (preparada disolviendo 776 mg de  $\text{NaHCO}_3$  y 243 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en 42 ml de agua). El baño frío se reemplazó

25 por un baño de agua helada y la mezcla resultante se agitó hasta que se descongeló la capa acuosa. La fase orgánica se separó cuidadosamente y la

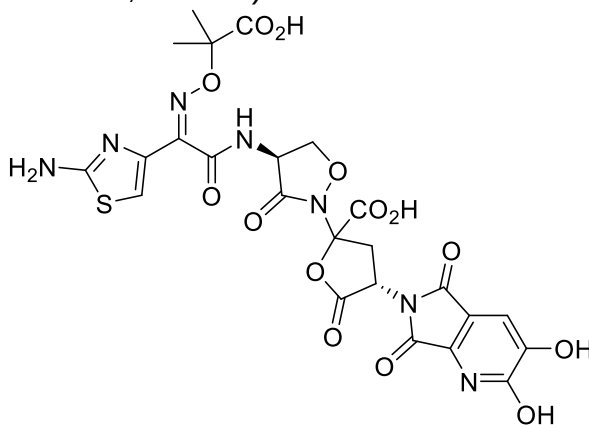
fase acuosa se sometió inmediatamente a cromatografía de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-  
 5 {[(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-  
 dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 18** (50 mg, 41 %) como un sólido espumoso de color amarillo pálido.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{NC}$ ):  $\delta$  7,25 (s, 2H), 5,44-  
 10 5,34 (m, 1H), 5,15-5,04 (m, 1H), 4,73 (c,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,32-4,14 (m, 1H), 3,45-  
 3,31 (m, 1H), 2,91-2,73 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  662,1

### Ejemplo 10

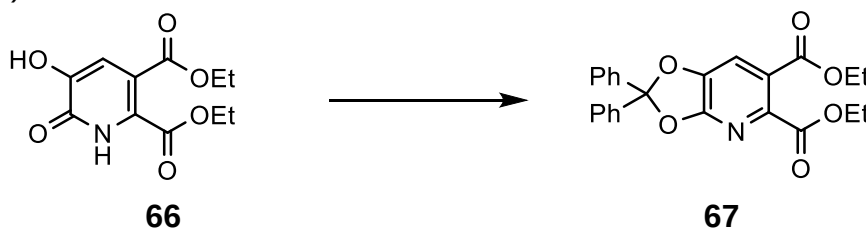
15 Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-  
 dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico (**Compuesto 36**, Tabla 1)



20

### Compuesto 36

Etapa 1: 2,2-difenil-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]piridina-5,6-dicarboxilato de dietilo (**66**)



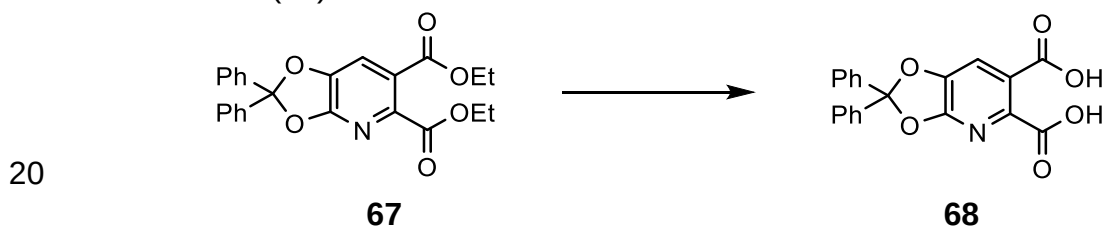
25

Una mezcla agitada de 5-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropiridina-2,3-

dicarboxilato de dietilo **66** (6,83 g, 26,76 mmol, preparado como se describe en el documento US5252538 (A), 1993) y carbonato de potasio (4,07 g, 29,45 mmol) en DMA anhidro (60 ml) se calentó a 100 °C y gota a gota se añadió una solución de 1,1'-(diclorometileno)dibenceno (5,65 ml, 29,43 mmol) en DMA  
 5 (20 ml). Luego la mezcla de reacción se calentó a 170 °C y se agitó a 170 °C durante 20 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla resultante se extrajo con una mezcla de éter dietílico y acetato de etilo (2:1). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a  
 10 presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 16 % de acetato de etilo en hexanos. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante recristalización en éter dietílico y hexanos para proporcionar 2,2-difenil-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]piridina-5,6-dicarboxilato de dietilo **67** (1,66 g, 15 %) era un sólido blanco.

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57-7,53 (s, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 6H), 4,40 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,34 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Etapa 2: Ácido 2,2-difenil-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]piridina-5,6-dicarboxílico(**68**)

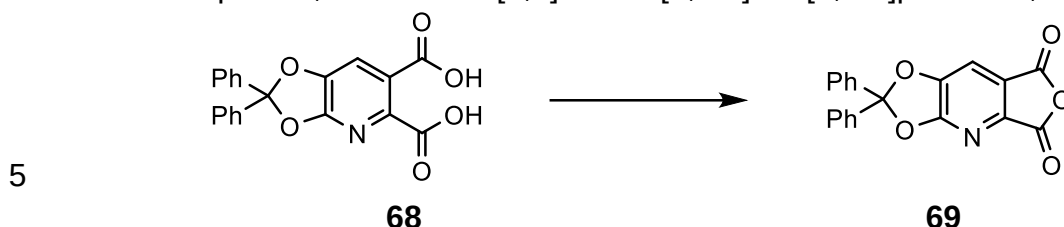


A una suspensión agitada de 2,2-difenil-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]piridina-5,6-dicarboxilato de dietilo **67** (1,75 g, 4,17 mmol) en una mezcla de MeOH, se añadió THF y agua (1:1:1, 30 ml) a una solución de hidróxido de sodio (835 mg, 20,88 mmol, en 10 ml de agua) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción  
 25 se calentó a 80 °C durante 5 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para eliminar THF y MeOH. La fase acuosa se lavó dos veces con éter dietílico, se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH = 1. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados  
 30 se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 2,2-difenil-2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]piridin-5,6-dicarboxílico **68** (1,46 g, 96 %) como un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente

etapa sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,78 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 4H), 7,49-7,45 (m, 6H).

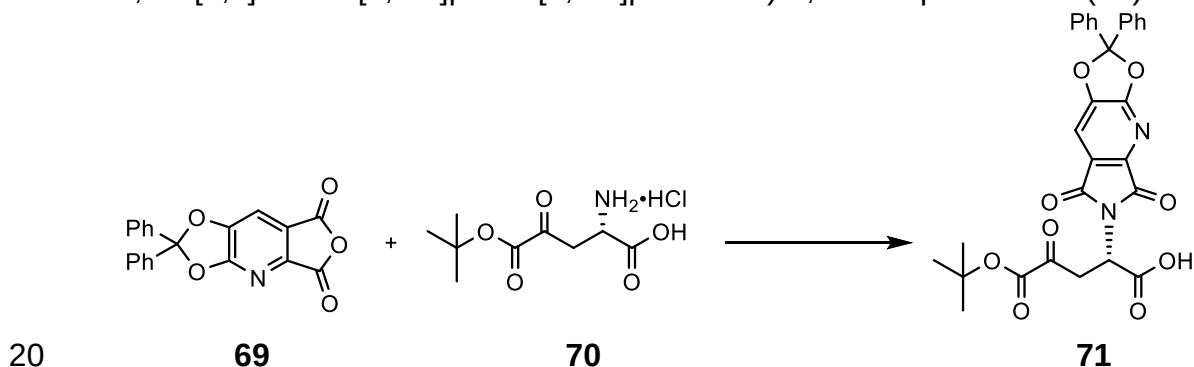
Etapa 3: 2,2-difenil-2H-[1,3]dioxolo[4,5-b]furo[3,4-e]piridina-5,7-diona (**69**)



Se añadió anhídrido acético (16 ml) a ácido 2,2-difenil-2H-[1,3]dioxolo[4,5-b]piridin-5,6-dicarboxílico **68** (1,46 g, 4,02 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó en a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se eliminaron las trazas de volátiles mediante coevaporación con tolueno (3x) y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar 2,2-difenil-2H-[1,3]dioxolo[4,5-b]furo[3,4-e]piridina-5,7-diona **69** (1,27 g, 92 %) como una espuma blanquecina, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,08 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 4H), 7,52-7,49 (m, 6H).

Etapa 4: Ácido (2S)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]pirrolo[3,4-e]piridin-6-il)-4,5-dioxopentanoico (**71**)



A clorhidrato de (2S)-2-amino-5-*tert*-butoxi-4,5-dioxopentanoico **70** (2,03 g, 7,68 mmol, preparado como se describe en *J. Med. Chem.* 2014, 57, 3845-3855) se añadió una solución de 2,2-difenil-2H-[1,3]dioxolo[4,5-b]furo[3,4-*m*]piridina-5,7-diona **69** (bruto, 1,27 g, 3,68 mmol) en piridina anhidra (25 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 90 °C durante 2,5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) y se añadió agua

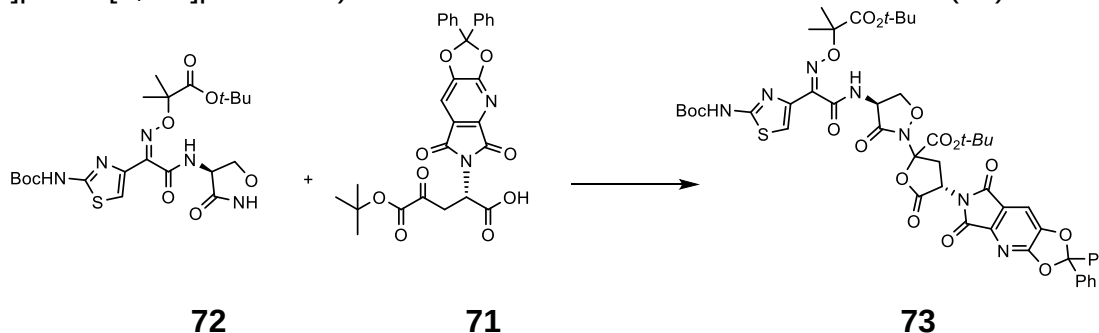
25

(120 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 16 % de acetonitrilo en DCM para proporcionar ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-4,5-dioxopentanoico **71** (390 mg, 19 %) como una espuma marrón.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,93 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 4H), 7,51-7,47 (m, 6H), 5,19-5,16 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 1,44 (s, 9H).

MS (ESI) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 545,2

Etapas 5: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(1-(*terc*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *terc*-butilo (**73**)

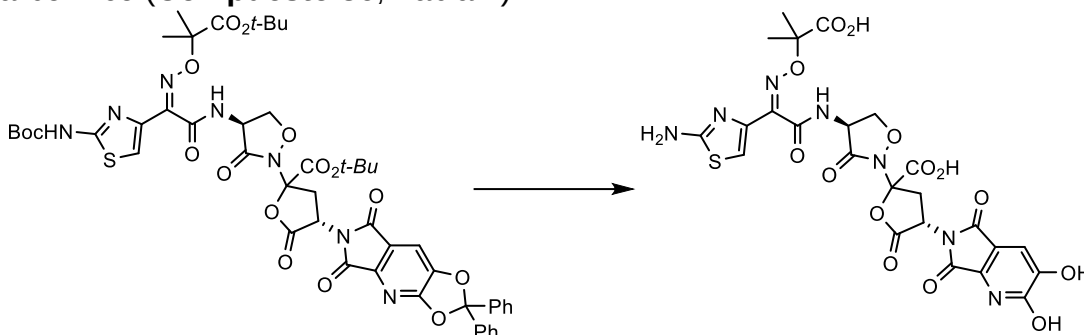


A una mezcla de ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-4,5-dioxopentanoico **71** (390 mg, 0,72 mmol) y 2-[(*Z*)-(1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi)-2-metilpropanoato de *terc*-butilo **72** (368 mg, 0,72 mmol, preparado como se describe en *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 3845-3855) en THF anhidro (20 ml) se añadió DMAP (18 mg, 0,15 mmol), seguido de DCC (207 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM al 30 % en hexanos. Los sólidos precipitados se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 35 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-

{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-{[(1-(*tert*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **73** (375 mg, 50 %) como una espuma marrón.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44-8,39 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 4H), 7,44-7,40 (m, 8H), 5,45-5,39 (m, 1H), 5,18-4,85 (m, 2H), 4,38-4,21 (m, 1H), 3,68-3,33 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 1,66-1,65 (m, 6 H), 1,57-1,55 (m, 9H), 1,54-1,52 (m, 9H), 1,45-1,44 (m, 9H).

Etapa 6: Ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 36**, Tabla 1)

**73****Compuesto 36**

A una solución de (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-{[(1-(*tert*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **73** (100 mg, 0,096 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añadió gota a gota tricloruro de boro (1,0 *M* en DCM, 0,77 ml, 0,77 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -50 °C a -35 °C durante 2,5 h y luego se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (157 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (49 mg) en H<sub>2</sub>O (8,5 ml) a -50 °C. El baño frío se reemplazó por un baño de agua helada y la mezcla se agitó durante 20 min. Después, la mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente hasta que la fase acuosa se descongeló completamente. La mezcla resultante se filtró a través de un filtro de jeringa de 1 mm y la capa orgánica se eliminó cuidadosamente. La fase acuosa se sometió inmediatamente a cromatografía de fase inversa C-18 usando un sistema Biotage y ácido fórmico al 0,1 % en

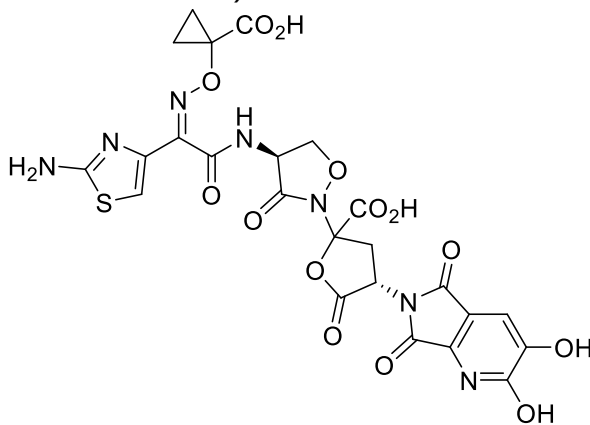
acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico **Compuesto 36** (23 mg, 36 %) como un sólido amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,09-7,08 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,42-5,22 (m, 1H), 5,17-5,08 (m, 1H), 4,76-4,68 (m, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 3,53-3,29 (m, 1H), 2,88-2,64 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 6H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  664,1

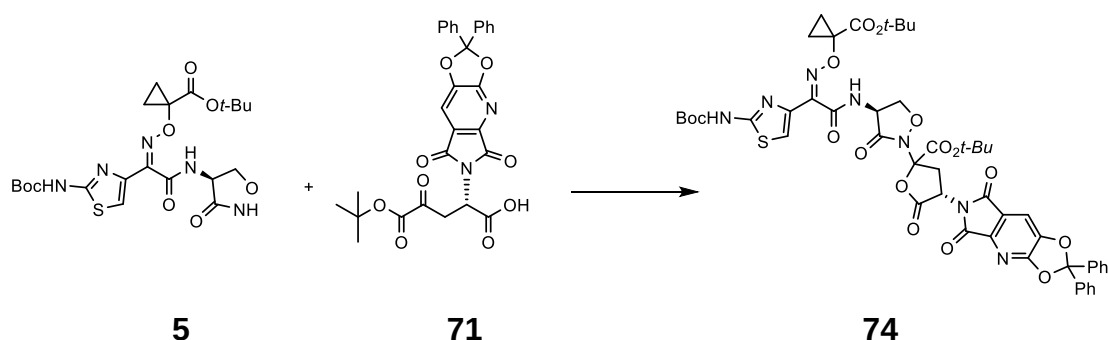
### Ejemplo 11

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico (**Compuesto 3**, Tabla 1)



### Compuesto 3

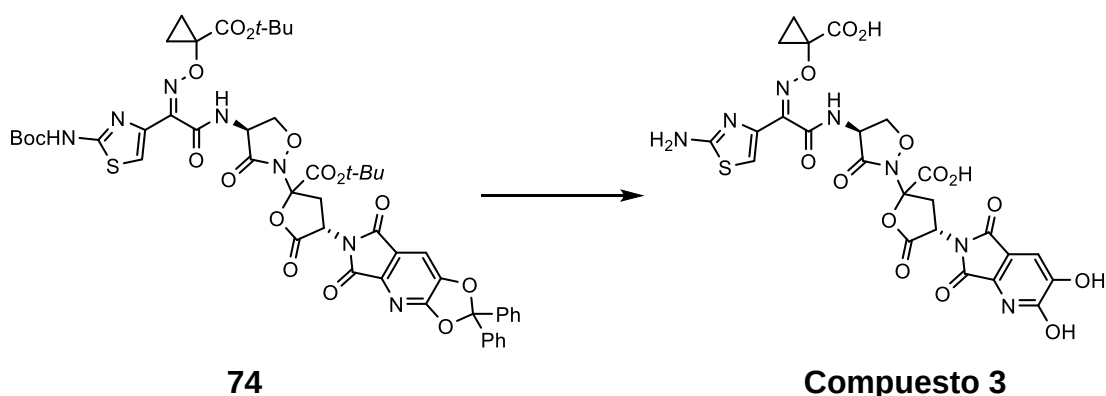
Etapa 1: (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]pirrolo[3,4-e]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**74**)



A una mezcla de ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-4,5-dioxopentanoico **71** (105 mg, 0,2 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 10, Etapa 4) y 1-  
 5 {[(*Z*)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **5** (100 mg, 0,2 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 4) en THF anhidro (2 ml) se añadió DMAP (5 mg, 0,04 mmol), seguido de DCC (56 mg, 0,27 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta  
 10 temperatura ambiente y la agitación se continuó durante 18 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituroó con DCM al 25 % en hexanos. El material insoluble se filtró por filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice  
 15 usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **74** (50 mg, 25 %) como una espuma blanca.

RMN de <sup>1</sup>H (599 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,59 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,20-8,05 (s a, 1H), 7,58-7,52 (m, 4H), 7,43-7,40 (m, 7H), 5,43 (dt, *J* = 19,8, 10,0 Hz, 1H), 5,15-5,12 (m, 1H), 4,90 (dt, *J* = 26,1, 8,4 Hz, 1H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, *J* = 9,8 Hz, 1H), 2,86 (dd, *J* = 13,3, 11,3 Hz, 1H), 1,59-1,57 (m, 9H), 1,55-1,51 (m, 13H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: Ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[*(2Z)*-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico (**Compuesto 3**)



Una solución de (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[[[(1-*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **74** (50 mg, 0,05 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se enfrió a -50 °C y se una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 0,39 ml, 0,39 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -30 °C a -25 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C antes de añadir una solución de NaHCO<sub>3</sub> (75 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (24 mg) en H<sub>2</sub>O (4 ml). La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 20 min a 0-5 °C (baño de agua helada) y luego a temperatura ambiente hasta que se descongeló la fase acuosa. Se dejó que las capas se separaran y la capa orgánica se eliminó con cuidado. Luego, la solución acuosa se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C-18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como fases móviles. Las fracciones que contenían producto puro se recogieron y liofilizaron para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico **Compuesto 3** (8 mg, 25 %) como un sólido amarillo.

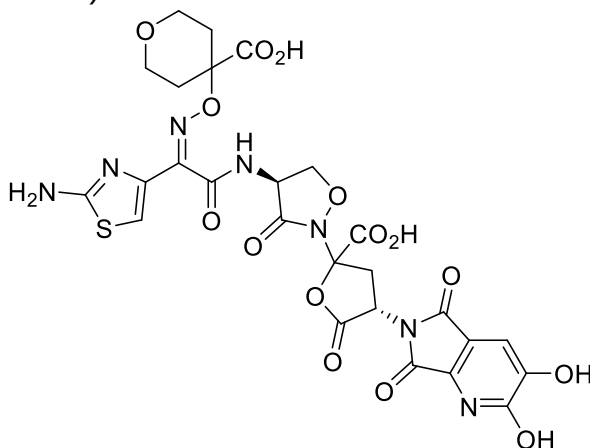
RMN de <sup>1</sup>H (599 MHz; una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,06 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,40-5,16 (m, 1H), 5,14-5,03 (m, 1H), 4,69 (dt, *J* = 17,4, 8,7 Hz, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 3,52-3,26 (m, 1H), 2,87-2,63 (m, 1H), 1,42 (s, 2H), 1,34 (s, 2H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup> 662,0

### Ejemplo 12

ácido 4-((*Z*)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-

dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico  
(**Compuesto 26**, Tabla 1)

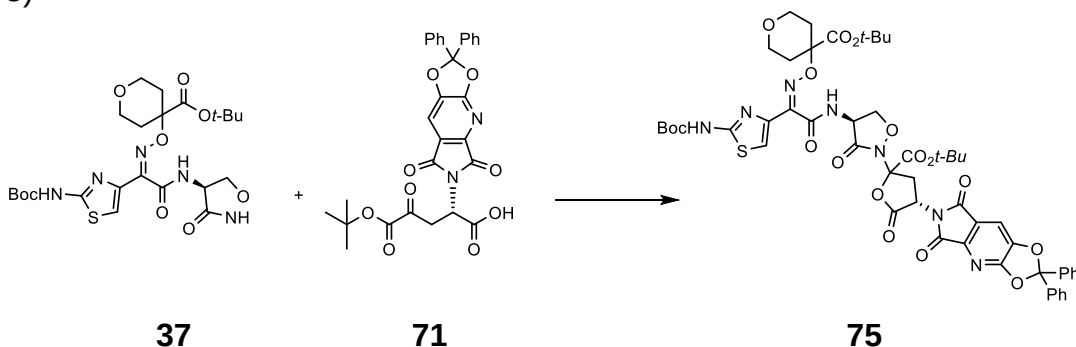


5

### Compuesto 26

Etapa 1: 4-((*Z*)-[1-{2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxycarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo (**75**)

10



37

71

75

A una mezcla de 4-[(*Z*)-1-{2-[(*tert*-butoxycarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il}amino}etiliden)amino]oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **71** (316 mg, 0,58 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 5, Etapa 7) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-4,5-dioxopentanoico **37** (293 mg, 0,53 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 10, Etapa 4) en THF anhidro (9 ml) se añadió DMAP (14 mg, 0,11 mmol), seguido de DCC (153 mg, 0,74 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se concentró y el residuo se trató con DCM al 30 % en hexanos y los sólidos

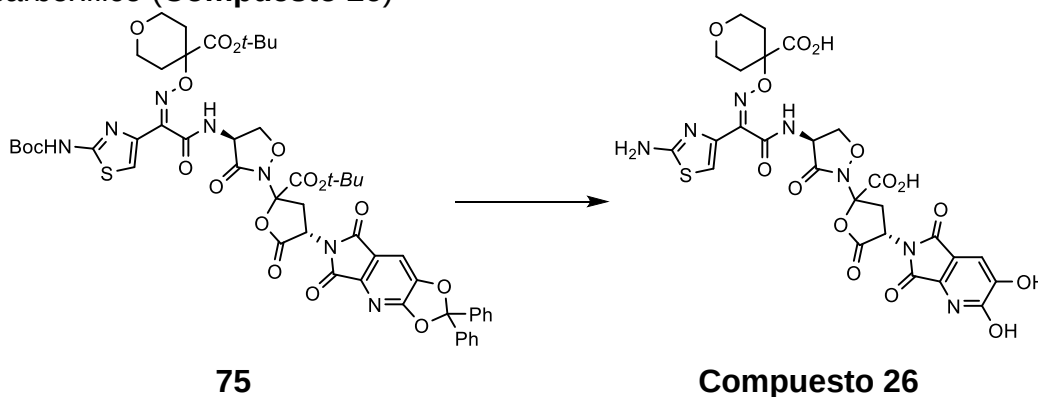
15

20

precipitados se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-  
 5 ((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **75** (238 mg, 42 %) como una espuma de color marrón claro.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26-8,01 (s, 2H), 7,59-7,56 (m, 4H), 7,46-7,42 (m, 7H), 7,37-7,34 (m, 1H), 5,46-4,88 (m, 3H), 4,39-4,21 (m, 1H), 3,89-3,33 (m, 5H), 2,91-2,77 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 9H), 1,56-1,51 (m, 9H), 1,49-1,42 (m, 9H).

Etapa 2: ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxílico (**Compuesto 26**)



A una solución de 4-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-  
 20 2-((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **75** (238 mg, 0,22 mmol) en DCM anhidro (17 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 1,76 ml, 1,76 mmol) a -  
 25 50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -50 °C a -25 °C durante 2,5 h y luego se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (362 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (114,5 mg) en agua (19,6 ml) a -50 °C. La mezcla heterogénea resultante se agitó a 0-5 °C (baño de agua helada) durante 20 min y luego a temperatura ambiente hasta que se descongeló la fase acuosa. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y la

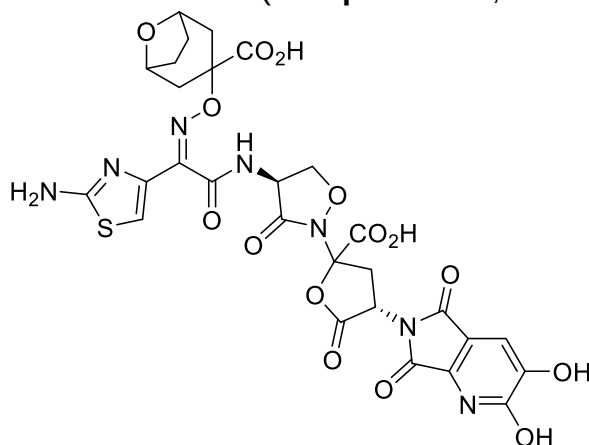
capa orgánica se separó cuidadosamente. Luego, la capa acuosa se sometió a purificación por cromatografía de fase inversa C-18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como fases móviles. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y liofilizaron para proporcionar ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)oxano-4-carboxílico **Compuesto 26** (47 mg, 30 %) como un sólido amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,07-7,06 (m, 2H), 5,39-5,07 (m, 2H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,60-3,28 (m, 3H), 2,86-2,64 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI) m/z:  $[\text{M}+1]^+$  706,0

### 15 Ejemplo 13

Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**Compuesto 27**, Tabla 1)

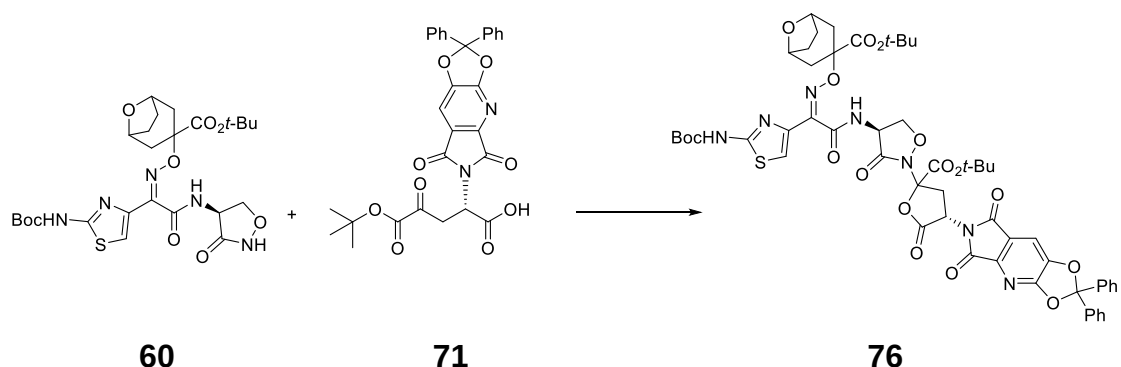


20

### Compuesto 27

Etapa 1: 3-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-((4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]pirrolo[3,4-e]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo-[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**76**)

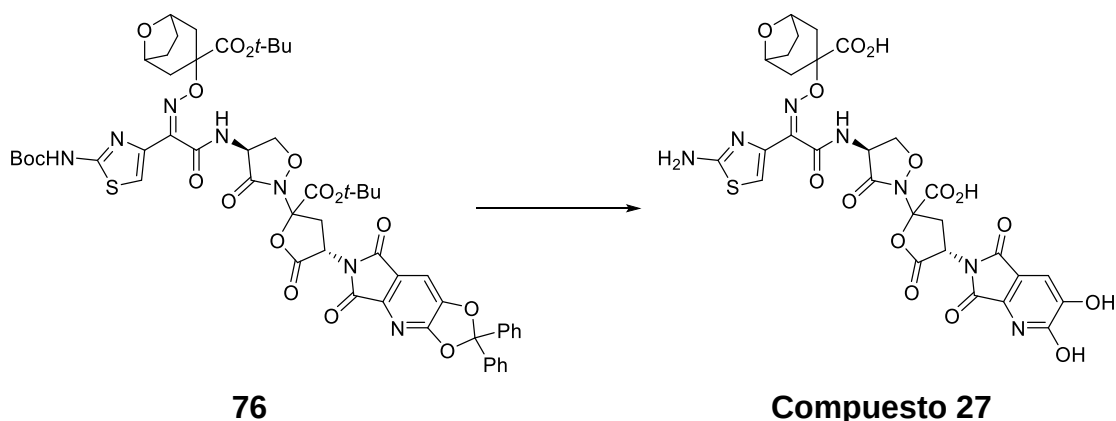
25



A una mezcla de 3-(((Z)-1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[4*S*]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oxano-3-carboxilato de *tert*-butilo **60** (337 mg, 0,62 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 8, Etapa 6) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-4,5-dioxopentanoico **71** (343 mg, 0,59 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 4) en THF (9 ml) se añadió DMAP (15 mg, 0,12 mmol), seguido de DCC (171 mg, 0,83 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después, la mezcla se concentró y el residuo se trituró con DCM al 30 % en hexanos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-(((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **76** (274 mg, 42 %) como una espuma de color marrón claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19-8,01 (s, 2H), 7,60-7,54 (m, 4H), 7,47-7,42 (m, 7H), 7,36 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 5,47-4,89 (m, 3H), 4,50-4,22 (m, 3H), 3,71-3,34 (m, 1H), 2,92-2,79 (m, 1H), 2,44-2,19 (m, 4H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 18H), 1,46-1,44 (m, 9H).

Etapa 2: Ácido 3-(((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden)amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**Compuesto 27**)



A una solución de 3-((Z)-[1-(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]pirrolo[3,4-*e*]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden)amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oxano-3-carboxilato de *tert*-butilo **76** (265 mg, 0,24 mmol) en DCM anhidro (17 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 1,91 ml, 1,91 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C-25 °C durante 2,5 h y luego se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (393 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (124 mg) en H<sub>2</sub>O (21,3 ml) a -50 °C. El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea resultante se agitó durante 20 min a 5-10 °C y luego a temperatura ambiente hasta que la fase acuosa se descongeló completamente. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y la capa orgánica se separó cuidadosamente. La solución acuosa se sometió inmediatamente a cromatografía en columna de fase inversa C-18 usando un sistema Biotage y ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como eluyentes. Las fracciones que contenían producto puro se combinaron y liofilizaron para proporcionar ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(2,3-dihidroxi-5,7-dioxo-5,7-dihidro-6*h*-pirrolo[3,4-*b*]piridin-6-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden)amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico **Compuesto 27** (95 mg, 54 %) como un sólido amarillo.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,13-7,11 (m, 1H), 7,07-7,06 (m, 1H), 5,38-5,24 (m, 1H), 5,14-5,07 (m, 1H), 4,74-4,68 (m, 1H), 4,42-4,39 (m, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,48-3,28 (m, 1H), 2,87-2,66 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,83-1,70 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

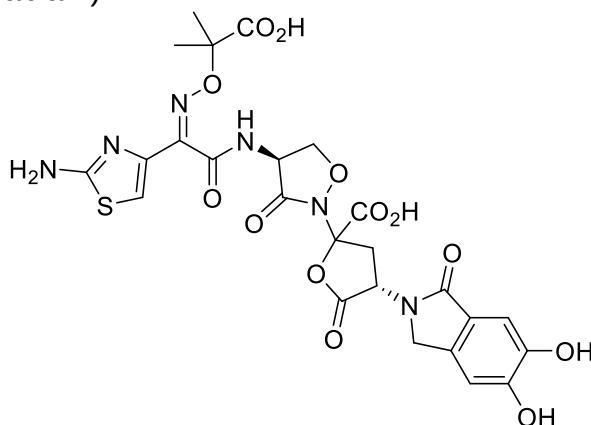
MS (ESI) *m/z*: [M+1]<sup>+</sup> 732,0

**Ejemplo 14**

Ácido

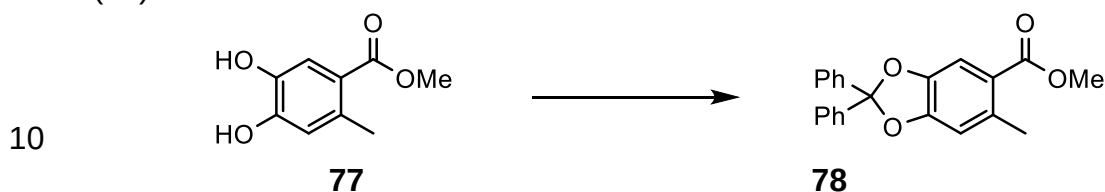
(4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico

5 (Compuesto 35, Tabla 1)

**Compuesto 35**

Etapla 1: 6-metil-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo

(78)

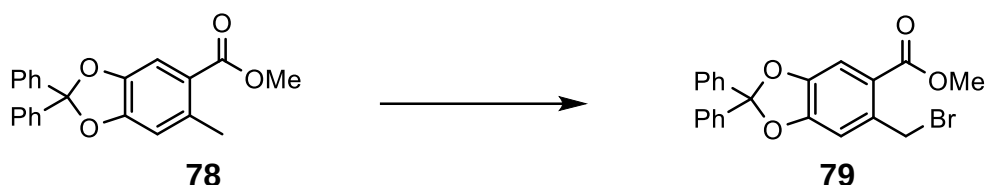


Una mezcla de 4,5-dihidroxi-2-metilbenzoato de metilo. **77** (7,45 g, 40,90 mmol) y 1,1'-(diclorometileno)dibenceno (7,86 ml, 40,94 mmol) se calentaron a 170 °C y se agitaron a 170 °C durante 30 min. Luego se enfrió la mezcla de reacción y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 6 % de acetato de etilo en hexanos, seguido de trituración con hexanos para producir 6-metil-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **78** (12,37 g, 87 %) como un sólido blanco.

20 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54-7,50 (s, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,36-7,32 (m, 6H), 6,72 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 347,1

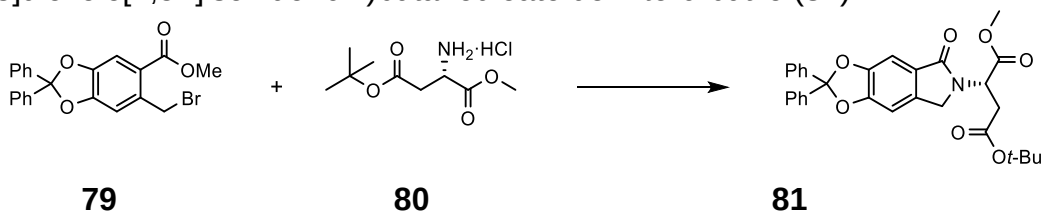
Etapla 2: 6-(bromometil)-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (**79**)



A una mezcla de 6-metil-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **78** (12,37 g, 35,71 mmol) y NBS (7,0 g, 39,33 mmol) en tetracloruro de carbono (120 ml) se añadió AIBN (587 mg, 3,57 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó a 70 °C durante la noche, luego se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo se trituroó con hexanos y el material insoluble se separó por filtración. El filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 4 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-(bromometil)-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **79** (9,83 g, 65 %) como un aceite pegajoso incoloro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56-7,53 (s, 4H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,36 (m, 6H), 6,96 (s, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

Etapas 3: 1-metil(2*S*)-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanodioato de 4-*tert*-butilo (**81**)



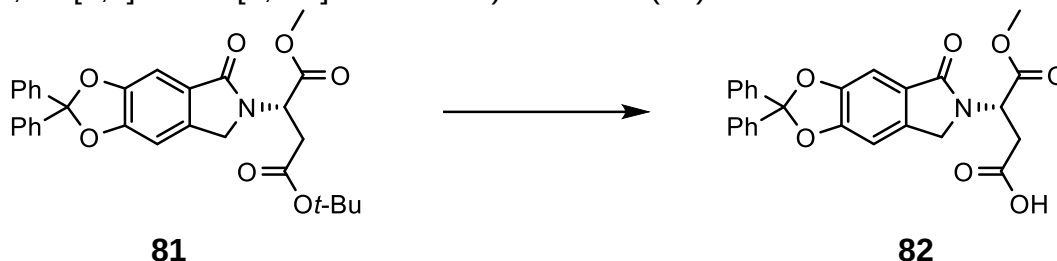
A una mezcla de 6-(bromometil)-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **79** (5,28 g, 12,42 mmol) y clorhidrato de 4-*tert*-butil-1-metil L-aspartato **80** (3,28 g, 13,68 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) se añadió gota a gota DIPEA (4,76 ml, 27,33 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo, se agitó a temperatura de reflujo durante 20 h, a continuación se enfrió y se concentró. El residuo se extrajo con acetato de etilo, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 4 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-metil(2*S*)-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanodioato de 4-*tert*-butilo **81** (5,08 g, 79 %) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59-7,54 (s, 4H), 7,42-7,35 (m, 6H), 7,30

(s, 1H), 6,91 (d,  $J = 0,3$  Hz, 1H), 5,30 (dd,  $J = 8,5, 5,7$  Hz, 1H), 4,45-4,28 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,01-2,84 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  516,2

Etapa 4: Ácido (3*S*)-4-metoxi-4-oxo-3-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*F*]isoindol-6-il)butanoico (**82**)

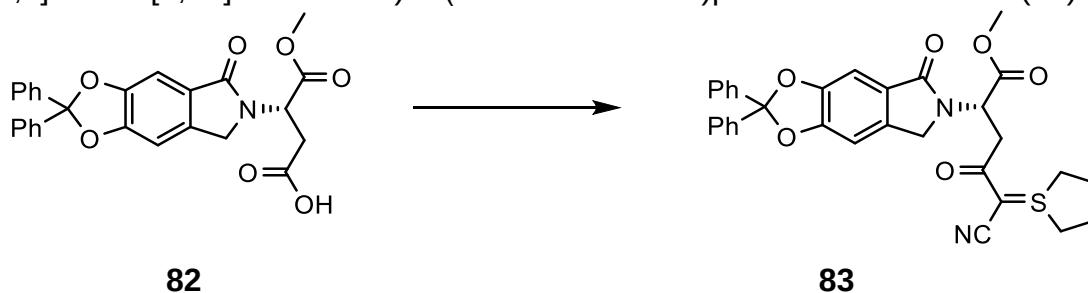


A la solución de 1-metil(2*S*)-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanodioato de 4-*tert*-butilo **81** (245 mg, 0,475 mmol) en DCM anhidro (12 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1,0 *M* en DCM, 0,86 ml, 0,86 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -78 °C y luego se calentó gradualmente hasta -45 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua a -50 °C. La mezcla resultante se agitó hasta que la fase acuosa se descongeló, después, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexanos y el sólido precipitado se recogió mediante filtración y se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar ácido (3*S*)-4-metoxi-4-oxo-3-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanoico **82** (154 mg, 71 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,52 (s a, 1H), 7,54-7,50 (m, 4H), 7,47-7,40 (m, 6H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,08 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,99-2,83 (m, 2H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  460,1

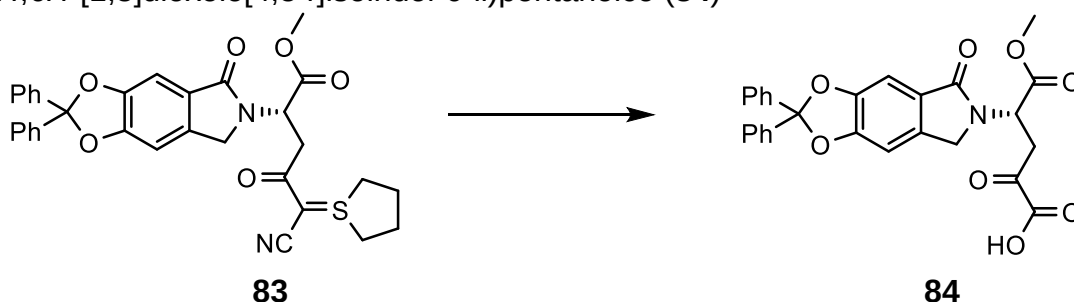
Etapa 5: (2*S*)-5-ciano-4-oxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-(1 $\lambda^4$ -tiolan-1-iliden)pentanoato de metilo (**83**)



A una solución de ácido (3*S*)-4-metoxi-4-oxo-3-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanoico **82** (189 mg, 0,41 mmol) en DMF anhidra (4 ml) se añadió HATU (172 mg, 0,45 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (0,22 ml, 1,26 mmol), seguido de bromuro de 1-(cianometil)tiolan-1-ilo (112 mg, 0,54 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Posteriormente, la reacción se detuvo mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio a 0 °C y la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 40 % de acetona en acetato de etilo para proporcionar (2*S*)-5-ciano-4-oxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-(1 $\lambda^4$ -tiolan-1-iliden)pentanoato **83** (247 mg, cuantitativo) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,59-7,53 (s, 4H), 7,42-7,36 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 6,95-6,91 (m, 1H), 5,55-5,50 (m, 1H), 4,51-4,36 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 3H), 3,55-3,12 (m, 6H), 2,53-2,40 (m, 2H), 2,12-2,00 (m, 2H).

Etapa 6: Ácido (4*S*)-5-metoxi-2,5-dioxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico (**84**)

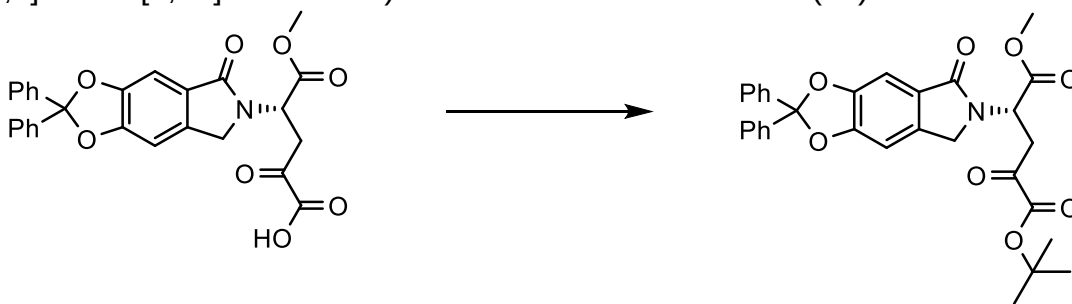


A una solución de (2*S*)-5-ciano-4-oxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-(1 $\lambda^4$ -tiolan-1-iliden)pentanoato de metilo **83** (244 mg, 0,41 mmol) en una mezcla de THF y agua (1:1, 9 ml) se añadió OXONA (264 mg, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se añadió una porción adicional de OXONA (132 mg, 0,43 mmol) y agua (2 ml) y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos

combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (4*S*)-5-metoxi-2,5-dioxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico **84** (220 mg) como una espuma blanca, que se usó en la siguiente etapa.

5 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56-7,53 (s, 4H), 7,39-7,36 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 4,43-4,27 (m, 2H), 3,74 (dd,  $J = 17,8, 6,3$  Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,46 (dd,  $J = 17,8, 7,7$  Hz, 1H).

Etapa 7: 5-metil(4*S*)-2-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanodioato de 1-*terc*-butilo (**85**)

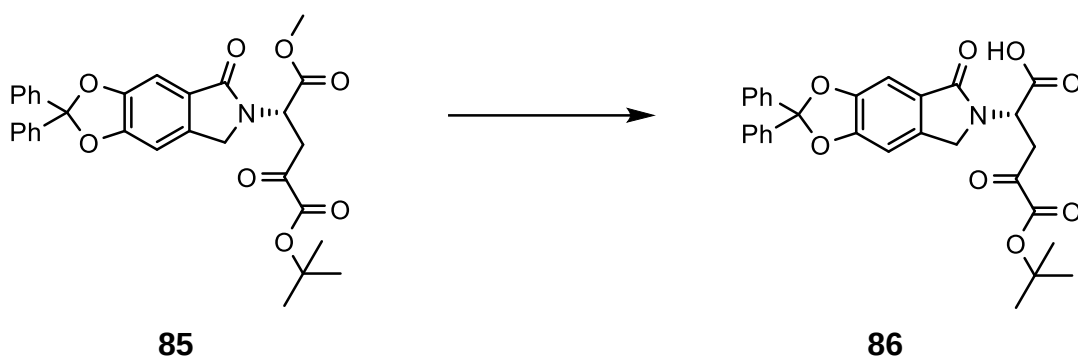
**84****85**

A una solución de ácido (4*S*)-5-metoxi-2,5-dioxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico **84** (220 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió lentamente N,N'-di(propan-2-il)carbamiato de *terc*-butilo (0,4 ml, 1,54 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trituroó con DCM al 25 % en hexanos. El material insoluble se retiró por filtración, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-metil(4*S*)-2-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)butanodioato de 1-*tert*-butilo **85** (181 mg, 81 % en 2 etapas) como un sólido blanco.

25 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,54 (s, 4H), 7,40-7,36 (m, 6H), 7,28 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,24 (dd,  $J = 7,5, 5,6$  Hz, 1H), 4,45 (d,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 4,27 (dd,  $J = 16,5$  Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,63 (dd,  $J = 18,5, 5,6$  Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J = 18,5, 7,5$  Hz, 1H), 1,53 (s, 9H).

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  544,2

30 Etapa 8: Ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi -4,5-dioxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico (**86**)

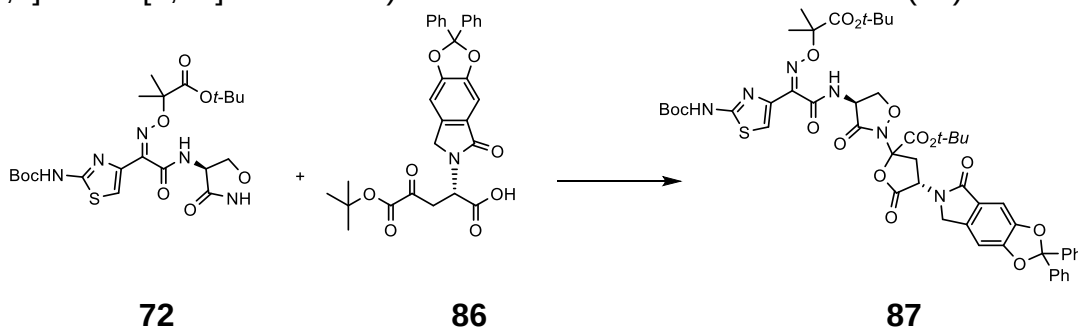


Una solución de 5-metil(4S)-2-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)pentanodioato de 1-*terc*-butilo **85** (181 mg, 0,33 mmol) en una mezcla de THF y agua (1:1, 4 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (14 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min y luego a temperatura ambiente durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 1 M (0,33 ml). La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 30 % en hexanos, seguido de un gradiente de 0 a 5 % de MeOH en DCM para producir ácido (2S)-5-*terc*-butoxi-4,5-dioxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)pentanoico **86** (115 mg, 65 %) como una espuma blanca.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58-7,54 (m, 4H), 7,42-7,36 (m, 6H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 5,63-5,51 (m, 1H), 4,39-4,23 (m, 2H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,63-2,35 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 9H).

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 530,2

Etapa 9: (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(1-*terc*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)oxolano-2-carboxilato de *terc*-butilo (**87**)

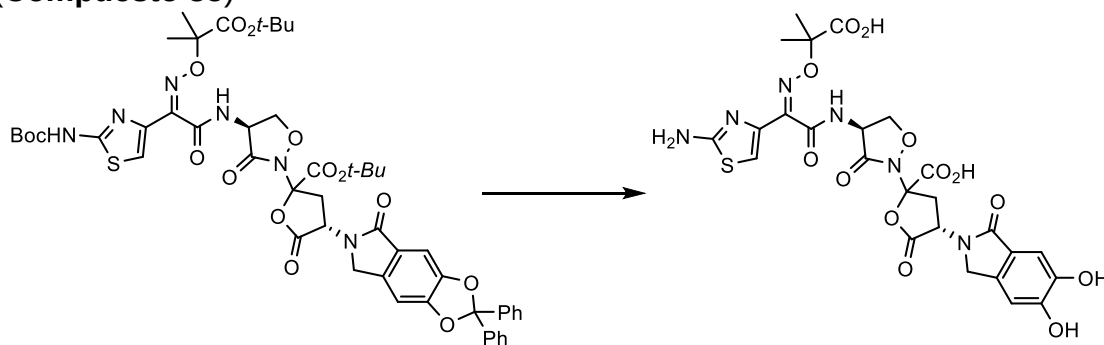


A una mezcla de ácido (2S)-5-*terc-butoxi*-4,5-dioxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)pentanoico **86** (112 mg, 0,21 mmol) y 2-[[[(Z)-(1-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]-2-metilpropanoatode *terc*-butilo **72** (109 mg, 0,21 mmol) en THF anhidro (4 ml) se añadió DMAP (6 mg, 0,049 mmol), seguido de DCC (62 mg, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después se concentró la mezcla y el residuo se trató con DCM al 25 % en hexanos y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[[(1-*terc-butoxi*-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)oxolano-2-carboxilato de *terc-butilo* **87** (132 mg, 61 %) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21-8,18 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 4H), 7,41-7,34 (m, 7H), 7,30-7,29 (m, 1H), 6,92-6,90 (m, 1H), 5,47-5,39 (m, 1H), 5,20-4,85 (m, 2H), 4,34-4,21 (m, 3H), 3,51-3,31 (m, 1H), 2,93-2,49 (m, 1H), 1,61-1,58 (m, 6H), 1,55-1,52 (m, 18H), 1,43 (s, 9H).

Etapla 10: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxo]oxolano-2-carboxílico

#### (Compuesto 35)

**87****Compuesto 35**

Una solución agitada de (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[[(1-*terc-butoxi*-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-

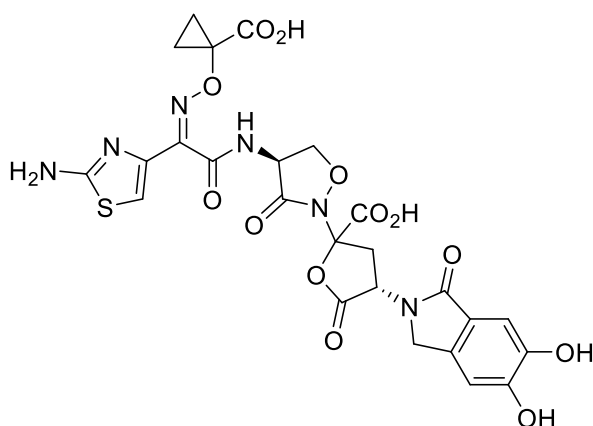
5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)oxolano-2-carboxilato de *terc-butilo* **87** (132 mg, 0,13 mmol) en DCM anhidro (7 ml) se enfrió a -50 °C y se añadió una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,03 ml, 1,03 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C--35 °C durante 2,5 h y luego se enfrió a -50 °C antes de añadir una solución de NaHCO<sub>3</sub> (212 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (67 mg) en agua (11,4 ml). El baño frío se reemplazó por un baño de agua helada y la mezcla heterogénea se agitó a 5-10 °C durante 10 min y luego a temperatura ambiente hasta que se descongeló la capa acuosa. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa y la capa orgánica se eliminó cuidadosamente. Luego, la solución acuosa se sometió inmediatamente a cromatografía de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como fases móviles. Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico **Compuesto 35** (27 mg, 32 %) como un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,15-7,13 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 7,00-6,98 (m, 1H), 5,46-5,08 (m, 2H), 4,77-4,68 (m, 1H), 4,42-4,23 (m, 3H), 3,46-3,32 (m, 1H), 2,91-2,62 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 6H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 649,1

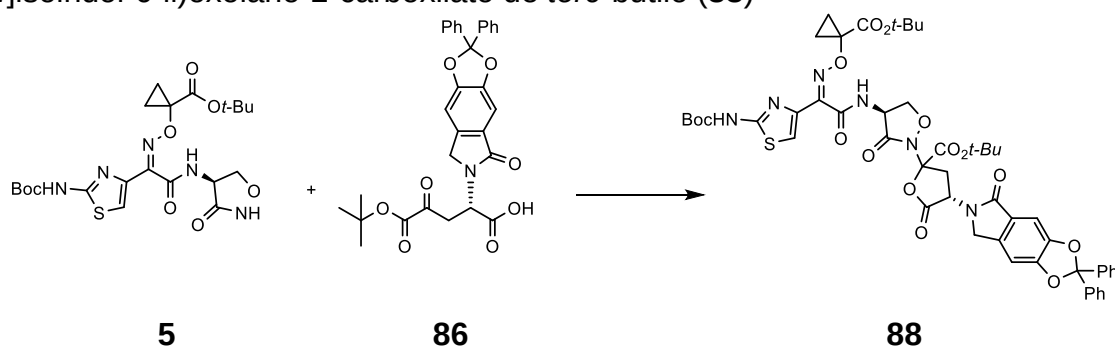
### Ejemplo 15

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico (**Compuesto 28**, Tabla 1)



### Compuesto 28

Etapa 1: (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[[[(1-*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)oxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**88**)

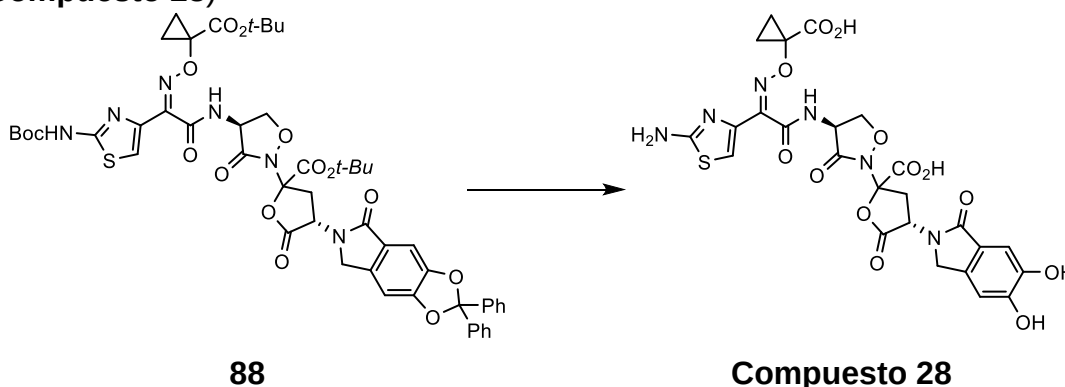


Una mezcla de 1-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **5** (358 mg, 0,70 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 4) y ácido (2S)-5-*tert*-butoxi-4,5-dioxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico **86** (370 mg, 0,70 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 14, Etapa 8) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (17 mg, 0,14 mmol) seguido de DCC (202 mg, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó a 25 °C y el residuo se trituró con DCM al 25 % en hexanos (25 ml). Los sólidos precipitados se separaron por filtración, se lavaron con DCM al 25 % en hexanos (15 ml) y hexanos. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 50 % de acetato de etilo en hexanos como

eluyente para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)oxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **88** (460 mg, 64 % de rendimiento) como un sólido blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,59 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,17 (s a, 1H), 7,60-7,55 (m, 4H), 7,42-7,39 (m, 6H), 7,32 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 5,23-5,17 (m, 1H), 4,94 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,60 (dd,  $J = 14,0, 10,4$  Hz, 1H), 1,58-1,51 (m, 22H), 1,45 (s, 9H).

Etapas 2: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-({[1-(carboxiciclopropil)oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico (**Compuesto 28**)



Una solución de (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)oxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **88** (450 mg, 0,44 mmol) en DCM anhidro (22 ml) se enfrió a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, (3,52 ml, 3,52 mmol) se añadió gota a gota a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó de  $-45$  a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$  durante 2,5 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  y se añadieron 40 ml de una solución tampón (preparada disolviendo 776 mg de  $\text{NaHCO}_3$  y 243 mg de  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  en 42 ml de agua). El baño frío se reemplazó por un baño de agua helada para permitir que la mezcla heterogénea congelada se descongelara y se separara en dos capas. La fase orgánica se eliminó cuidadosamente y la fase acuosa se recogió y se purificó inmediatamente mediante cromatografía de fase inversa

C18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como fases móviles. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar ácido

(4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-

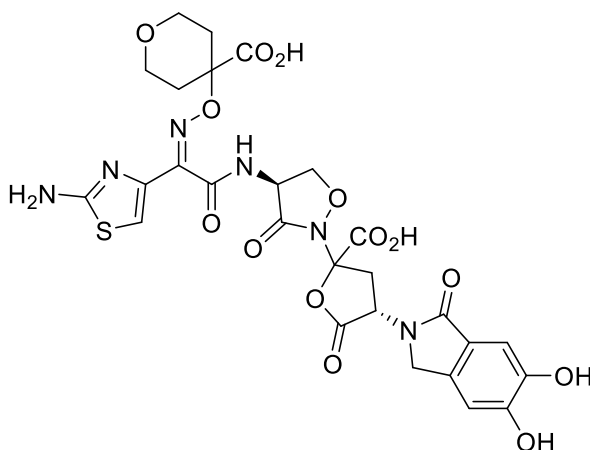
**Compuesto 28** (70 mg, 24 %) en forma de espuma blanquecina.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,12 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,40 (t,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 5,15-5,06 (m, 1H), 4,73-4,64 (m, 1H), 4,35-4,21 (m, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,64 (dd,  $J = 14,2, 11,1$  Hz, 1H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,42-1,37 (m, 2H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  647,0

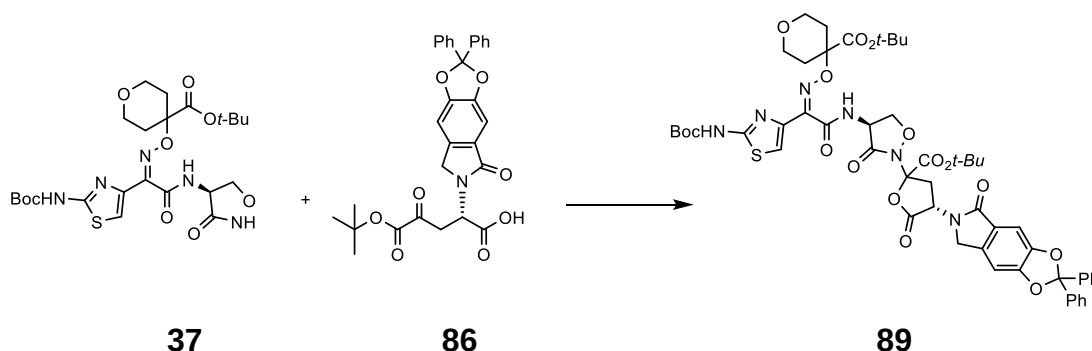
### Ejemplo 16

Ácido 4-([(Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-([(4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi)oxano-4-carboxílico (**Compuesto 29**, Tabla 1)



### Compuesto 29

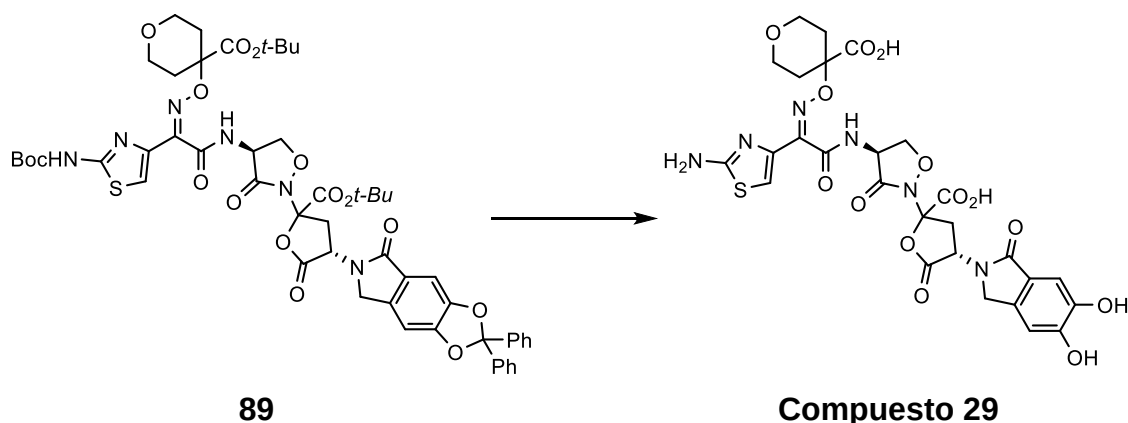
Etapa 1: 4-([(Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-([(4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)oxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo (**89**)



A una mezcla agitada de ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi-4,5-dioxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico **86** (400 mg, 0,76 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 14, Etapa 8) y 4-{[(*Z*)-(1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}oxano-4-carboxilato de *terc*-butilo **37** (420 mg, 0,76 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió DMAP (19 mg, 0,16 mmol), seguido de DCC (219 mg, 1,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después se concentró la mezcla y el residuo se trató con DCM al 50 % en hexanos y los sólidos precipitados se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 20 a 45 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 4-({(*Z*)-[1-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)oxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi}oxano-4-carboxilato de *terc*-butilo **89** (545 mg, 68 %) como una espuma blanca.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14-8,03 (s, 2H), 7,57-7,52 (m, 4H), 7,41-7,36 (m, 6H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,49-5,37 (m, 1H), 5,23-4,84 (m, 2H), 4,36-4,18 (m, 3H), 3,85-3,66 (m, 4H), 3,49-3,29 (m, 1H), 2,92-2,48 (m, 1H), 2,24-2,09 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 18H), 1,44-1,40 (m, 9H).

Etapa 2: Ácido 4-({(*Z*)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo -1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino]oxi}oxano-4-carboxílico (**Compuesto 29**)



A una solución de 4-((Z)-[1-(2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-(5-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)oxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)oxano-4-carboxilato de *tert*-butilo **89** (541 mg, 0,51 mmol) en DCM anhidro (30 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 4,06 ml, 4,06 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a -50 °C-25 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C antes de añadir una solución de NaHCO<sub>3</sub> (835 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (264 mg) en agua (45,2 ml). La mezcla heterogénea resultante se agitó a 5-10 °C (baño de agua helada) durante 10 minutos y luego a temperatura ambiente hasta que la fase acuosa se descongeló y se separaron dos capas. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 1 mm y la capa orgánica se eliminó cuidadosamente. Luego, la solución acuosa se sometió a purificación mediante cromatografía de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes. Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron para producir ácido 4-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)oxano-4-carboxílico **Compuesto 29** (161 mg, 46 %) como un sólido blanco.

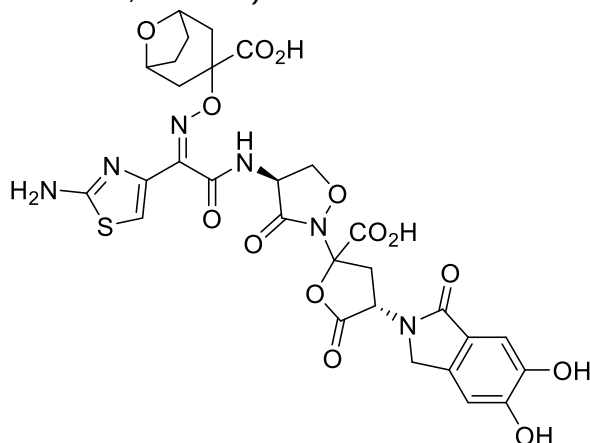
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,13-7,06 (m, 2H), 6,97-6,96 (m, 1H), 5,44-5,06 (m, 2H), 4,76-4,67 (m, 1H), 4,40-4,22 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,44-3,29 (m, 1H), 2,90-2,61 (m, 1H), 2,14-1,96 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 691,0

### Ejemplo 17

Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-(((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-

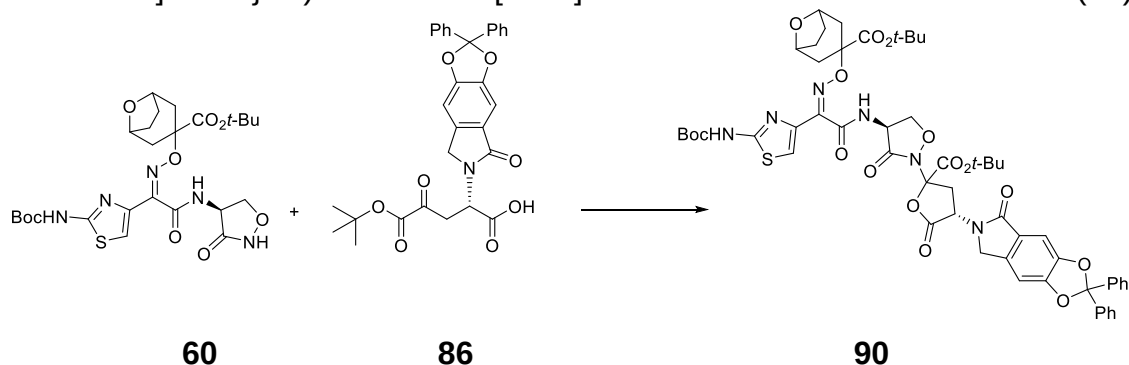
(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**Compuesto 30**, Tabla 1)



5

### Compuesto 30

Etapas 1: 3-({(Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[(4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-(5-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)oxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo (**90**)



10

15

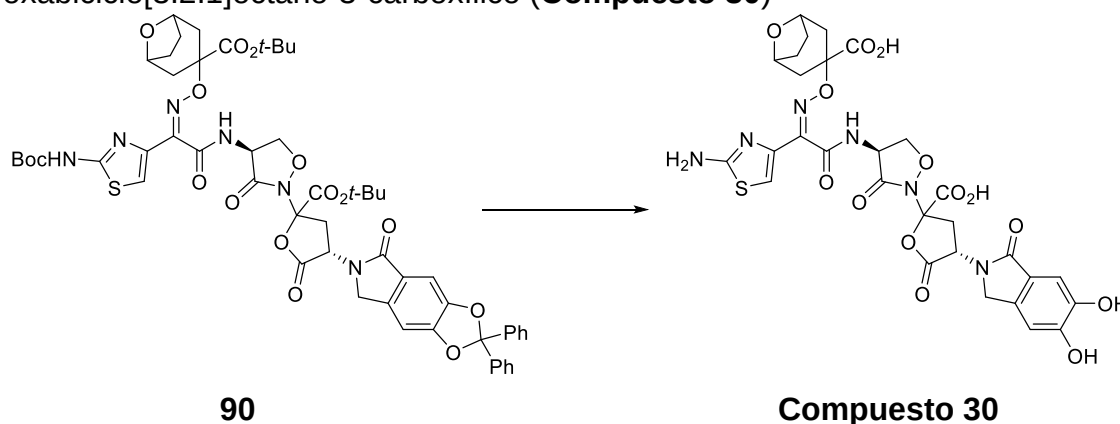
20

A una mezcla de ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-4,5-dioxo-2-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)pentanoico **86** (461 mg, 0,87 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 14, Etapa 8) y 3-[(Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]oxano-3-carboxilato de *tert*-butilo **60** (507 mg, 0,87 mmol, preparado como se describe en el Ejemplo 8, Etapa 6) en THF anhidro (4 ml) se añadió DMAP (21 mg, 0,17 mmol), seguido de DCC (252 mg, 1,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Luego se concentró la mezcla y se trató el residuo con DCM al 25 % en hexanos. Los

sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 3-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-(5-oxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)oxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **90** (460 mg, 48 %) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27-8,25 (m, 1H), 8,06 (d,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 7,64-7,51 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 6H), 7,35 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,51-5,43 (m, 1H), 5,27-5,15 (m,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,97 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,36-4,22 (m, 3H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,58 (dd,  $J = 14,0, 10,4$  Hz, 1H), 2,43-2,25 (m, 4H), 2,03-1,88 (m, 4H), 1,69 (s, 2H), 1,58-1,55 (m, 18H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 2: Ácido 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4*S*)-2-[(4*S*)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico (**Compuesto 30**)



A una solución de 3-((Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-((4*S*)-2-[(4*S*)-2-(*tert*-butoxicarbonil)-5-oxo-4-(5-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)oxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino}oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de *tert*-butilo **90** (338 mg, 0,31 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (solución 1,0 M en DCM, 2,48 ml, 2,48 mmol) a  $-50$  °C. La mezcla de reacción se agitó a  $-30$  °C- $25$  °C durante 2,5 h, luego se enfrió a  $-50$  °C y una solución tampón (preparada disolviendo  $\text{NaHCO}_3$  (514 mg) y  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (163 mg) en 28 ml de agua). El matraz de reacción se transfirió a un

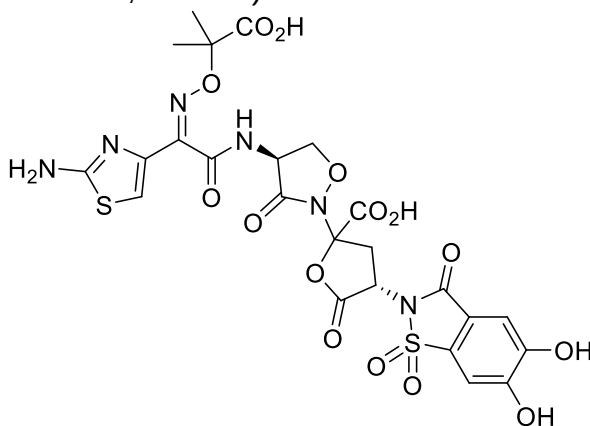
baño de agua helada y la mezcla heterogénea se agitó a 0-5 °C durante 20 min, y luego a temperatura ambiente hasta que la fase acuosa se descongeló completamente y se separaron dos capas. La capa orgánica se eliminó cuidadosamente y la solución acuosa se sometió inmediatamente a purificación mediante cromatografía de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes. Las fracciones puras se combinaron y liofilizaron para proporcionar 3-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-((4S)-2-[(4S)-2-carboxi-4-(5,6-dihidroxi-1-oxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-il]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il)amino)-2-oxoetiliden]amino)oxi)-8-oxabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico **Compuesto 30** (95 mg, 43 %) como un sólido teñido de verde.

RMN de  $^1\text{H}$  (599 MHz; una mezcla de  $\text{D}_2\text{O}$  y  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 5,15-5,08 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 5H), 4,34-4,23 (m, 3H), 3,45-3,28 (m, 1H), 2,89-2,59 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 4H). No se observaron protones intercambiables en  $\text{D}_2\text{O}$ .

MS (ESI)  $m/z$ :  $[\text{M}+1]^+$  717,0

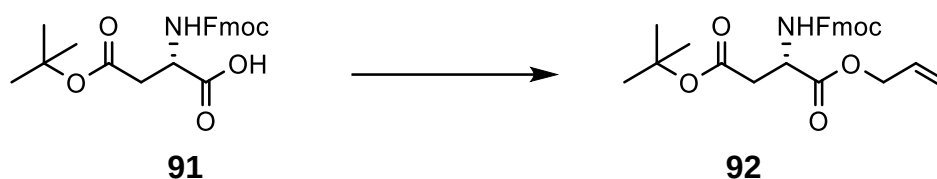
### Ejemplo 18

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2*H*-1λ6,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 37**, Tabla 1)



### Compuesto 37

Etapa 1: 1-(prop-2-en-1-ilo) *N*-[[[(9*H*-fluoren-9-il)metoxi]carbonil]-*L*-aspartato de 4-*terc*-butilo (**92**)



A una solución de bromuro de alilo (16 ml, 184,9 mmol) y DIPEA (12,7 ml, 72,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (75 ml) se le añadió ácido (2*S*)-4-*terc*-butoxi-2-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)amino)-4-oxobutanoico **91** (15,0 g, 36,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a 40 °C durante 4 h, después se enfriaron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en EtOAc y la fase orgánica se lavó consecutivamente con ácido clorhídrico acuoso 0,5 M, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La capa orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 5 % al 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(prop-2-en-1-ilo) *N*-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*L*-aspartato de 4-*terc*-butilo **92** (15,19 g, 92 %) como un sólido blanco.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,80-7,78 (s, 2H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,33 (td,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, 2H), 5,94-5,92 (m, 1H), 5,85-5,82 (m, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,29-5,26 (m, 1H), 4,71-4,64 (m, 3H), 4,46-4,43 (m, 1H), 4,39-4,34 (m, 1H), 4,29-4,26 (m, 1H), 2,98-2,97 (m, 1H), 2,83-2,82 (m, 1H), 1,48-1,46 (m, 9H).

Etapa 2: 1-(prop-2-en-1-il) *L*-aspartato de 4-*terc*-butilo (**93**)

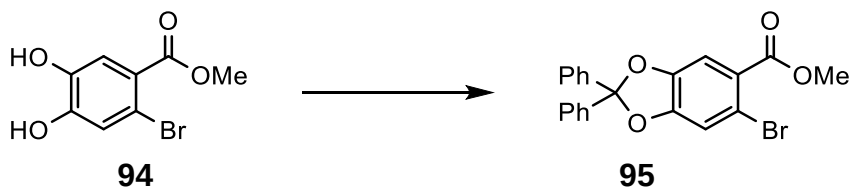


A una solución de 1-(prop-2-en-1-il) *N*-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)-*L*-aspartato de 4-*terc*-butilo **92** (15,19 g, 33,64 mmol) en DCM anhidro (80 ml) se añadió dietilamina (80 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 5 % al 100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(prop-2-en-1-il)*L*-aspartato de 4-*terc*-butilo **93** (7,84 g, cuantitativo) como un aceite de color amarillo claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,95-5,86 (s, 1H), 5,35-5,29 (m, 1H), 5,26-5,23 (m, 1H), 4,67-4,58 (m, 2H), 3,77 (dd,  $J = 6,8, 4,8$  Hz, 1H), 2,69 (cd,  $J = 14,3$ ,

5,8 Hz, 2H), 1,71-1,67 (m, 3H).

Etapa 3: 6-bromo-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (**95**)



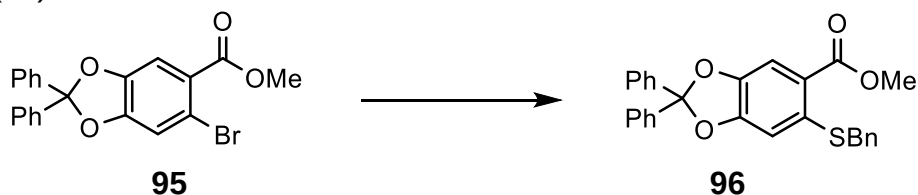
5

Una mezcla de 2-bromo-4,5-dihidroxibenzoato de metilo **94** (9,53 g, 38,58 mmol) y 1,1'-(diclorometileno)dibenceno (7,41 ml, 38,59 mmol) se calentaron a 170 °C y se agitaron a 170 °C durante 50 min. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-bromo-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **95** (15,01 g, 95 %) como un sólido blanco.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,57-7,53 (s, 4H), 7,43-7,39 (m, 7H), 7,18 (s, 1H), 3,90 (s, 3H).

15

Etapa 4: 6-(bencilsulfanil)-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo (**96**)



20

A una suspensión de NaH (60 % en aceite mineral, 1,67 g, 41,75 mmol) en THF anhidro (120 ml) se le añadió gota a gota bencenometanotiol (4,30 ml, 36,63 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. A continuación se añadió 6-bromo-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **95** (14,30 g, 34,77 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se agitó a 45 °C durante 13 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una mezcla de acetato de etilo y hexanos (7:3) y después se añadió agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con una mezcla de acetato de etilo y hexanos (7:3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 8 % de

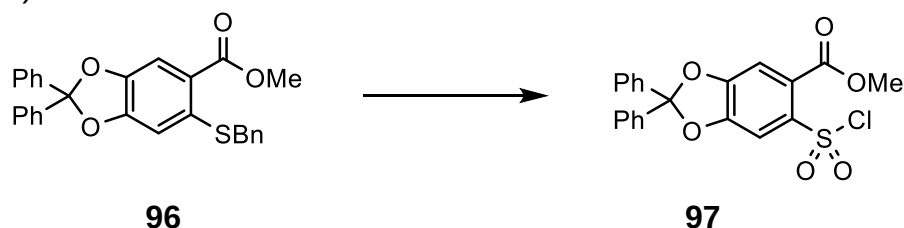
25

30

acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-(bencilsulfanil)-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **96** (7,88 g, 50 %) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,53 (s, 5H), 7,42-7,39 (m, 8H), 7,35-7,25 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 4,12 (d,  $J = 2,4$  Hz, 2H), 3,87 (s, 3H).

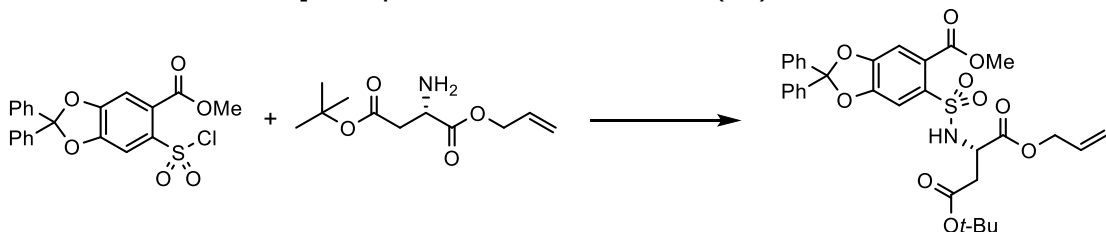
Etapa 5: 6-(clorosulfonil)-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo(**97**)



A una suspensión agitada de 6-(bencilsulfanil)-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **96** (7,88 g, 17,34 mmol) en una mezcla de acetonitrilo (170 ml), se añadió ácido acético (6,3 ml) y agua (4,25 ml). 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-diona (6,84 g, 34,72 mmol) en pequeñas porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó de 0 a 5 °C durante 2 h y luego se concentró al vacío. El residuo se recogió en DCM (110 ml), la solución obtenida se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (110 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla resultante se agitó entre 0 y 5 °C durante 15 min, luego se separó la fase acuosa y la capa orgánica se lavó con salmuera preenfriada (<10 °C). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 10 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 6-(clorosulfonil)-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **97** (7,40 g, 99 %) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64 (s, 1H), 7,56-7,53 (m, 4H), 7,46-7,43 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 3,97 (s, 3H).

Etapa 6: 1-(prop-2-en-1-ilo) N-[6-(metoxycarbonil)-2,2-difenil-2H-1,3-benzodioxol-5-sulfonil]-L-aspartato de 4-*tert*-butilo (**98**)

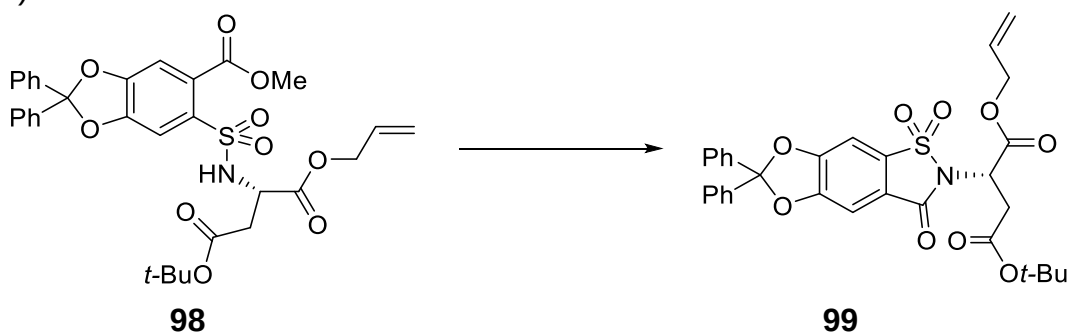


**97****93****98**

Una solución de 6-(clorosulfonil)-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-carboxilato de metilo **97** (7,40 g, 17,17 mmol) en DCM anhidro (150 ml) se enfrió a 0 °C. A continuación se añadieron trietilamina (2,90 ml, 20,81 mmol), una  
 5 solución de 1-(prop-2-en-1-il) L-aspartato de 4-terc-butilo **93** Luego se añadieron secuencialmente (4,33 g, 18,89 mmol) en DCM (25 ml) y DMAP (210 mg, 1,72 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y, a continuación, se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(prop-2-en-1-ilo) *N*-[6-(metoxicarbonil)-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-sulfonil]-L-aspartato de 4-terc-  
 10 butilo **98** (8,43 g, 79 %) como una espuma blanca.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 4H), 7,44-7,41 (m, 7H), 7,27 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 5,64-5,54 (m, 1H), 5,10-5,00 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 2,96 (dd, *J* = 16,9, 4,7 Hz, 1H), 2,82 (dd, *J* = 16,9, 5,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

20 Etapa 7: 1-(prop-2-en-1-ilo) (2*S*)-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-*f*][1,2]benzotiazol-2-il)butanodioato de 4-terc-butilo (**99**)

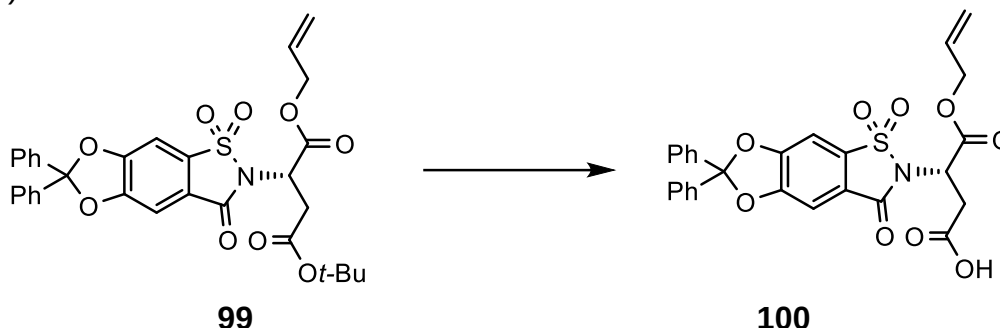


25 A una solución de 1-(prop-2-en-1-ilo) *N*-[6-(metoxicarbonil)-2,2-difenil-2*H*-1,3-benzodioxol-5-sulfonil]-L-aspartato de 4-terc-butilo **98** (9,25 g, 14,83 mmol) en tolueno anhidro (400 ml) se añadieron DMAP (544 mg, 4,45 mmol) y trietilamina (5,80 ml, 41,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura de reflujo durante 120 h, después se enfriaron y se  
 30 concentraron al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y la fase orgánica

se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 15 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(prop-2-en-1-ilo) (2S)-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)butanodioato de 4-*terc*-butilo **99** (6,26 g, 71 %) como una espuma blanquecina.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53-7,51 (s, 4H), 7,43-7,41 (m, 7H), 7,30 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 5,88-5,78 (m, 1H), 5,30-5,24 (m, 2H), 5,20-5,16 (m, 1H), 4,69-4,59 (m, 2H), 3,35 (dd, J = 16,8, 7,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 16,8, 7,1 Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 8: Ácido (3S)-4-oxo-4-[(prop-2-en-1-il)oxi]-3-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)butanoico (**100**)

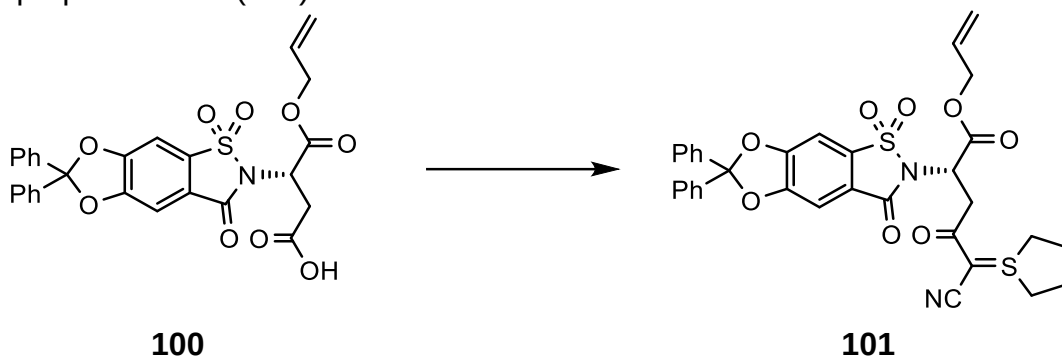


A la solución de 1-(prop-2-en-1-ilo) (2S)-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)butanodioato de 4-*terc*-butilo **99** (1,08 g, 1,83 mmol) en DCM anhidro (42 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 3,29 ml, 3,29 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego a -78 °C a -45 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se añadió agua a -50 °C. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente hasta que las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió inicialmente a purificación mediante cromatografía de fase inversa C18 usando mezclas de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes, y las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto obtenido se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 4 % de metanol en DCM para proporcionar ácido (3S)-4-oxo-

4-[(prop-2-en-1-il)oxi]-3-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)butanoico **100** (395 mg, 40 %) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,52 (s, 4H), 7,48-7,41 (m, 7H), 7,33 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,32-5,27 (m, 2H), 5,23-5,20 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 2H), 3,53 (dd,  $J = 17,1, 7,8$  Hz, 1H), 3,11 (dd,  $J = 17,1, 6,7$  Hz, 1H).

Etapas 9: (2S)-5-ciano-4-oxo-5-(1 $\lambda^4$ -tiolan-1-iliden)-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoato de prop-2-en-1-ilo (**101**)

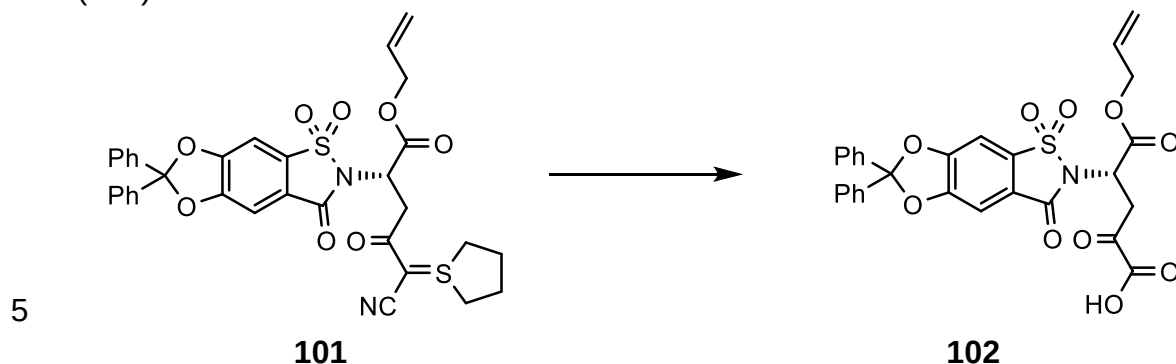


A una solución de ácido (3S)-4-oxo-4-[(prop-2-en-1-il)oxi]-3-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)butanoico **100** (783 mg, 1,46 mmol) en DCM anhidro (14 ml) se añadió HATU (612 mg, 1,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió DIPEA (0,76 ml, 4,36 mmol) seguido de bromuro de 1-(cianometil)tiofan-1-ilo (396 mg, 1,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y luego a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Posteriormente, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 50 % al 100 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (2S)-5-ciano-4-oxo-5-(1 $\lambda^4$ -tiolan-1-iliden)-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoato de prop-2-en-1-ilo **101** (970 mg, bruto) como una espuma blanca.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,52 (s, 4H), 7,47-7,42 (m, 7H), 7,30 (s, 1H), 5,91-5,81 (m, 1H), 5,36 (dd,  $J = 8,1, 5,9$  Hz, 1H), 5,32-5,27 (m, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,71-4,61 (m, 2H), 3,55-3,30 (m, 6H), 2,65-2,56 (m, 2H), 2,10-2,00

(m, 2H).

Etapa 10: Ácido (4S)-2,5-dioxo-5-[(prop-2-en-1-il)oxi]-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoico (**102**)

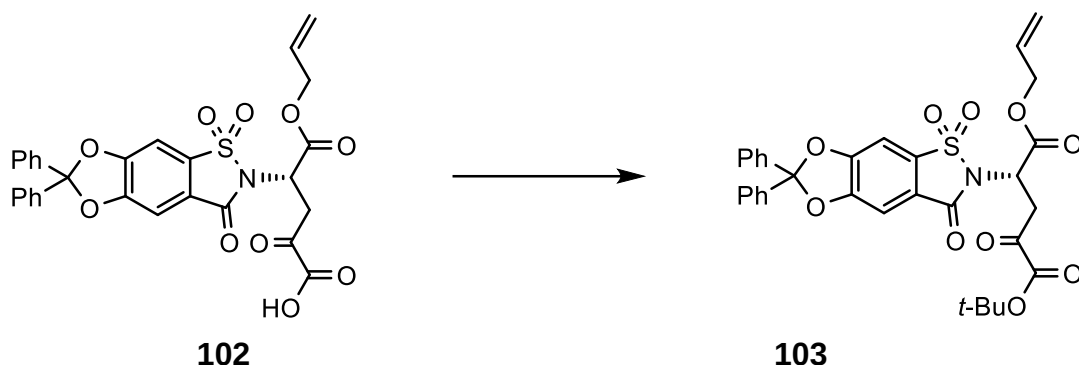


A una solución de (2S)-5-ciano-4-oxo-5-(1 $\lambda^4$ -tiolan-1-iliden)-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoato de prop-2-en-1-ilo **101** (970 mg, ~1,46 mmol) en THF (11 ml) se añadió agua (11 ml), seguido de OXONA (898 mg, 2,92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se añadió OXONA adicional (898 mg, 2,92 mmol) en dos porciones durante 1 h y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. La mayor parte del THF se eliminó a presión reducida y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar ácido (4S)-2,5-dioxo-5-[(prop-2-en-1-il)oxi]-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoico bruto **102** (900 mg, bruto) como una espuma blanca que se usó directamente en la siguiente etapa.

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56-7,53 (s, 4H), 7,47-7,43 (m, 7H), 7,33 (s, 1H), 5,87-5,79 (m, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 5,32-5,22 (m, 2H), 4,72-4,62 (m, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,59-3,52 (m, 1H).

Etapa 11: 5-(prop-2-en-1-ilo) (4S)-2-oxo-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1 $\lambda^6$ -[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanodioato de 1-*terc*-butilo (**103**)

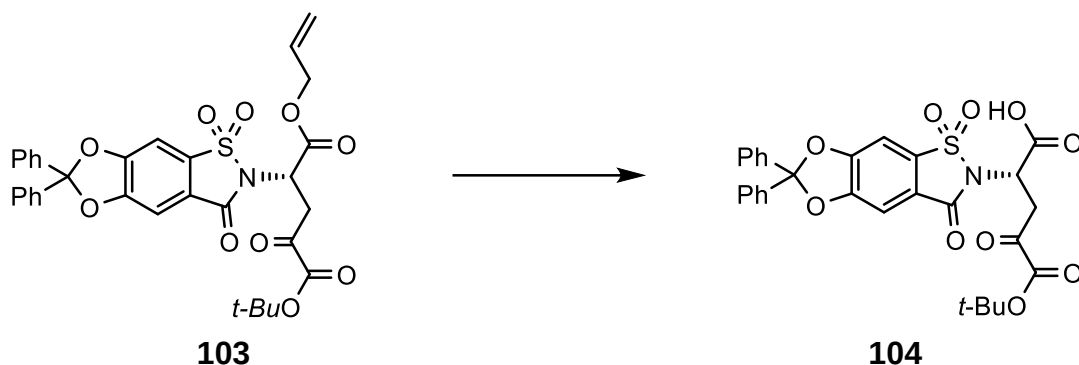
25



A una solución de ácido (4S)-2,5-dioxo-5-[(prop-2-en-1-il)oxi]-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoico **102** (900 mg, bruto) en THF anhidro (10 ml) se añadió lentamente *N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *terc-butilo* (0,38 ml, 1,52 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió *N,N'*-diisopropilcarbamimidato de *terc-butilo* (0,42 ml, 1,68 mmol) en pequeñas porciones durante 2h y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La mayor parte del THF se eliminó a presión reducida y la mezcla se trató con 30 % de DCM. en hexanos. Los sólidos precipitados se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 % a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 5-(prop-2-en-1-ilo) (4S)-2-oxo-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanodioato de 1-*terc*-butilo **103** (341 mg, 38 % en 3 etapas) como una espuma blanca.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53-7,50 (s, 4H), 7,44-7,40 (m, 7H), 7,29 (s, 1H), 5,86-5,77 (m, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 5,29-5,17 (m, 2H), 4,68-4,59 (m, 2H), 3,93 (dd, *J* = 18,4, 7,6 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 18,4, 6,8 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).

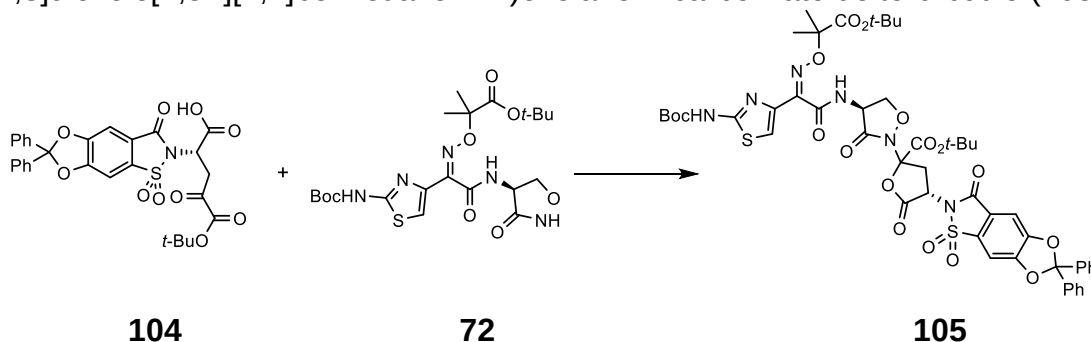
Etapas 12: Ácido (2S)-5-*terc*-butoxi-4,5-dioxo-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoico (**104**)



A una solución de 5-(prop-2-en-1-ilo) (4*S*)-2-oxo-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-*f*][1,2]benzotiazol-2-il)pentanodioato de 1-*terc*-butilo **103** (239 mg, 0,39 mmol) en THF anhidro (7 ml) se añadió morfolina (0,10 ml, 1,14 mmol) a -5 °C. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 min, Se añadió PD(PPh)<sub>3</sub><sub>4</sub> (23 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a -5 °C -0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y la fase orgánica se lavó con HCl 1 M y salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi-4,5-dioxo-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-*f*][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoico **104** (231 mg, bruto) como una espuma amarilla que se usó directamente en la siguiente etapa.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54-7,45 (m, 10H), 5,12 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

Etapa 13: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[2-(2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-*terc*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-*f*][1,2]benzotiazol-2-il)oxolano-2-carboxilato de *terc*-butilo (**105**)

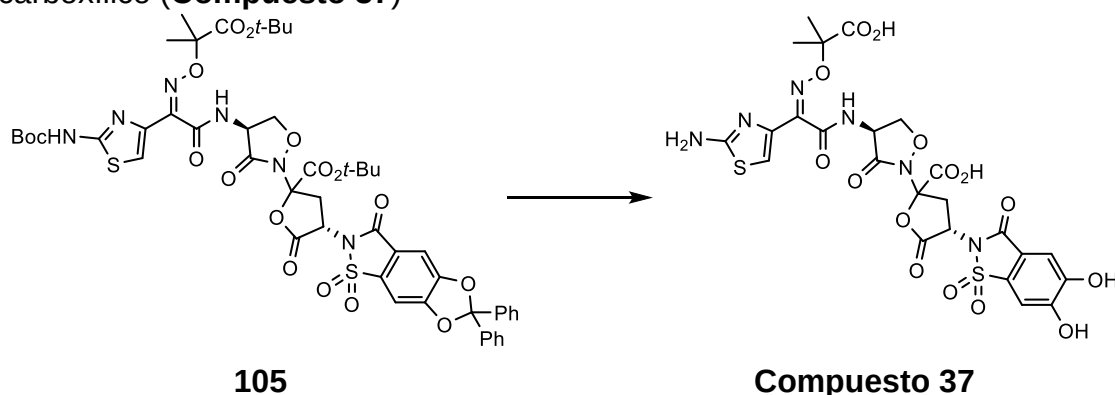


A una mezcla de ácido (2*S*)-5-*terc*-butoxi-4,5-dioxo-2-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2*H*,6*H*-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-*f*][1,2]benzotiazol-2-il)pentanoico **104** (231 mg, bruto) y 2-[[2-(2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-

oxo-2-[[[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi]-2-metilpropanoato de *terc*-butilo **72** (189 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (7 ml) se añadió DMAP (9 mg, 0,074 mmol), seguido de DCC (99 mg, 0,48 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se trató con DCM al 25 % en hexanos. Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 10 % al 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[(1-*terc*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)oxolano-2-carboxilato de *terc*-butilo **105** (209 mg, 53 %) como una espuma de color amarillo claro.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23-8,04 (s, 2H), 7,56-7,51 (m, 4H), 7,47-7,43 (m, 7H), 7,35 (m, 2H), 5,34-4,82 (m, 3H), 4,38-4,21 (m, 1H), 3,78-3,42 (m, 1H), 3,00-2,88 (m, 1H), 1,63-1,60 (m, 6H), 1,58-1,54 (m, 9H), 1,55 (s, 9H), 1,47-1,44 (m, 9H).

Etapa 14: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ<sup>6</sup>,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 37**)



A una solución de (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[(1-*terc*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-5-oxo-4-(1,1,3-trioxo-6,6-difenil-1,3-dihidro-2H,6H-1λ<sup>6</sup>-[1,3]dioxolo[4,5-f][1,2]benzotiazol-2-il)oxolano-2-carboxilato de *terc*-butilo **105** (209 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (7 ml) se añadió gota a gota una solución

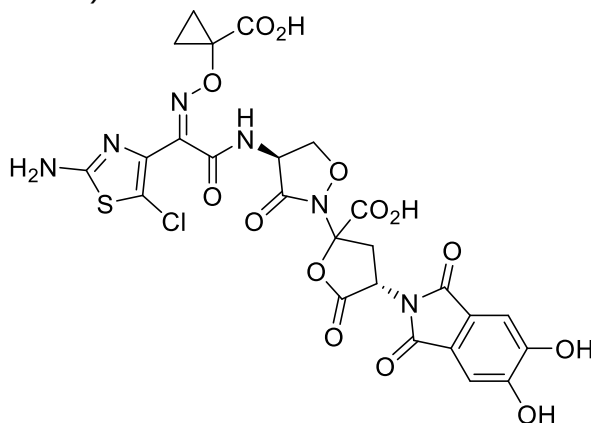
de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,56 ml, 1,56 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -50 °C a -25 °C durante 2,5 h y luego se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (320 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (100 mg) en agua (17,3 ml) a -50 °C. La mezcla se agitó a continuación a 0 °C -5 °C (baño de agua helada) durante 10 min y luego a temperatura ambiente hasta que se descongeló la fase acuosa. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 1mm y la capa orgánica se separó cuidadosamente. Luego, la solución acuosa se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y mezclas de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y liofilizaron para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,1,3-trioxo-1,3-dihidro-2H-1λ<sup>6</sup>,2-benzotiazol-2-il)-5-oxoolano-2-carboxílico **Compuesto 37** (45 mg, 33 %) como un sólido blanquecino.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,43 (s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 5,27-5,07 (m, 2H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,67-3,35 (m, 1H), 2,98-2,78 (m, 1H), 1,48 (s, 6H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 699,0

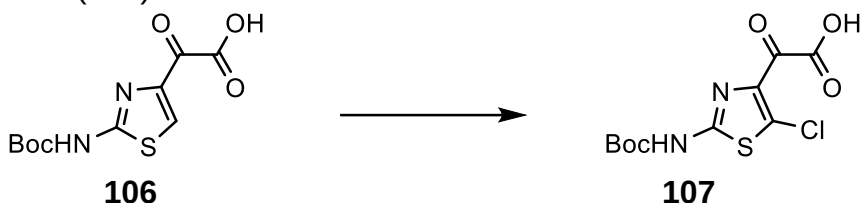
### Ejemplo 19

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro -1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2hácido -isoindol-2-il)-5-oxoolano-2-carboxílico (**Compuesto 24**, Tabla 1)



**Compuesto 24**

Etapa 1: Ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético (**107**)

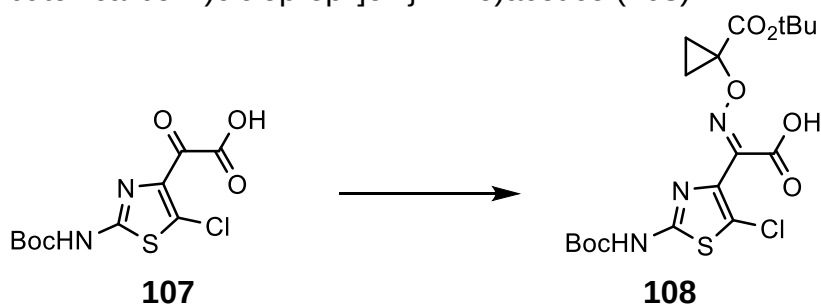


5 A una solución de ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético **106** (5,0 g, 18,4 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (35 ml) se añadió NCS (2,7 g, 20,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a y se agitó a 40 °C durante 6 horas, después se enfrió y se concentró a presión reducida. La mezcla bruta se trituró usando una mezcla de éter dietílico

10 (40 ml) y hexanos (20 ml). El precipitado resultante se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se secó adicionalmente a alto vacío y luego se trituró con hexanos. El polvo blanquecino precipitado se recogió mediante filtración para proporcionar ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético **107** (5,7 g, rendimiento cuantitativo).

15 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,21 (s, 1H), 1,46 (s, 9H).

Etapa 2: Ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}([1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi)imino)acético (**108**)



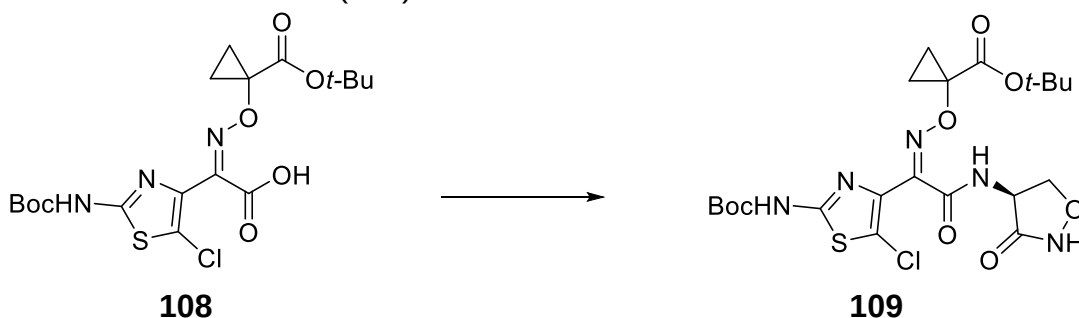
20 A una solución de ácido {2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}(oxo)acético **107** (5,6 g, 18,4 mmol) en metanol (150 ml) se añadió 1-(aminooxi)ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **2** (3,5 g, 20,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se concentró a presión reducida. Las trazas de metanol se coevaporaron con

25 hexano (3 x 50 ml) y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío. El producto bruto se trató con éter dietílico al 5 % en hexanos y la suspensión resultante se agitó durante la noche. El sólido precipitado se recogió por filtración para proporcionar ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}([1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi)imino)acético **108** (8,3 g, 98 %) como un

polvo blanquecino.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,81 (s, 1H), 1,64-1,61 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 11H), 1,48 (s, 9H).

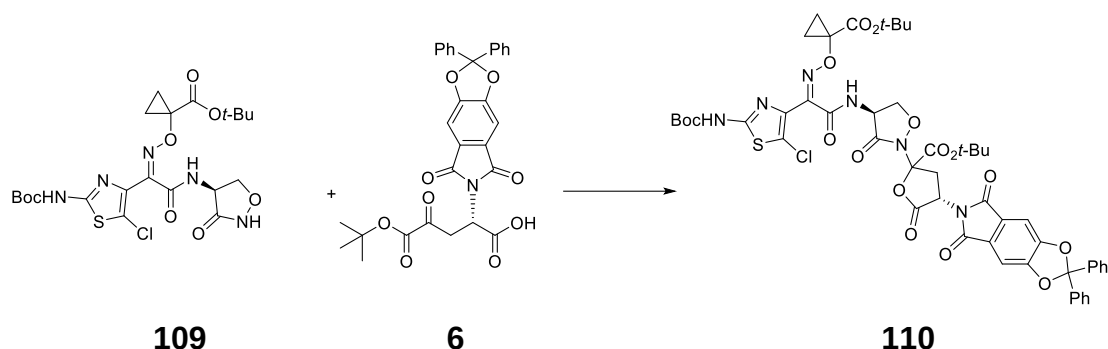
Etapa 3: 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**109**)



A una solución de ácido (*(2Z)*)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-1-[(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acético **108** (8,3 g, 18,0 mmol) en DMF anhidra (100 ml) se añadió DIPEA (4,7 ml, 26,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min, luego se añadió HATU y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 2 h. Luego se diluyó la mezcla de reacción con DMF anhidra (100 ml) y se añadió DIPEA (4,7 ml, 26,9 mmol) seguido de L-cicloserina (2,2 g, 21,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de 0 a 4 % de metanol en DCM para proporcionar 1-[[*(Z)*-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[*(4S)*-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **109** (7,5 g, 76 %) como un sólido blanco amorfo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,04 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 3,95 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,26 (m, 4H).

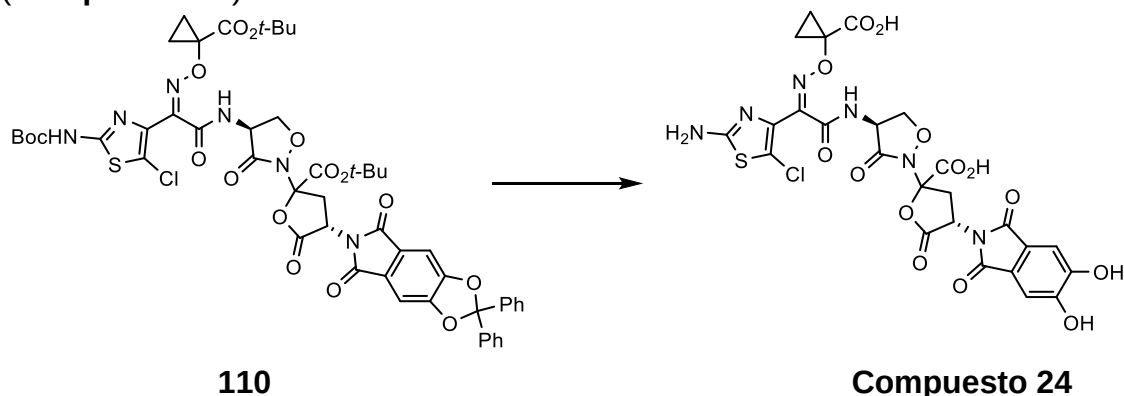
Etapa 4: (*(4S)*)-2-[(*(4S)*)-4-[[*(2Z)*]-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il]-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**110**)



A una mezcla de 1-[[[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi}ciclopropano-1-carboxilato de *tert*-butilo **109** (402 mg, 0,74 mmol) y ácido (2S)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (400 mg, 0,74 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió DMAP (18 mg, 0,15 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 min, luego se añadió DCC (212 mg, 1,0 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Posteriormente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM al 30 % en hexanos (20 ml). Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos, y el producto obtenido se trató con 25 % de acetato de etilo en hexanos (20 ml). Los sólidos separados se eliminaron mediante filtración y el filtrado se concentró para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il]-2-[[1-(*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **110** (450 mg, 57 %) como una espuma blanquecina.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39-8,30 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 4H), 7,43 (t,  $J = 3,2$  Hz, 6H), 7,33 (s, 2H), 5,41 (c,  $J = 10,0$  Hz, 1H), 5,11-4,93 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,49-3,29 (m, 1H), 2,88 (dd,  $J = 13,7, 10,4$  Hz, 1H), 1,63-1,58 (m, 9H), 1,58-1,50 (m, 13H), 1,49-1,44 (m, 9H).

Etapa 5: Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-[[1-carboxiciclopropil]oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2Hácido -isoindol-2-il)-5-oxoxolano-2-carboxílico

**(Compuesto 24)**

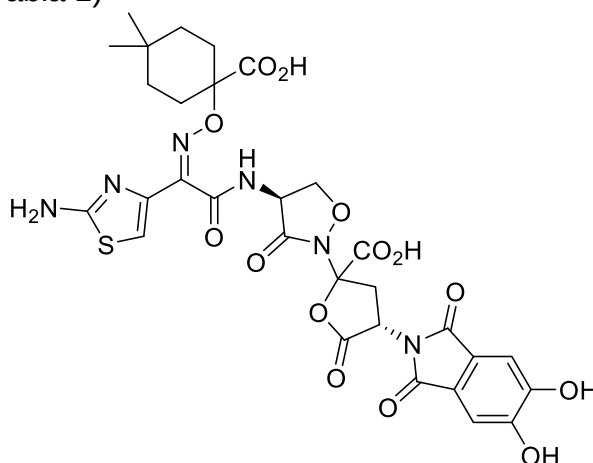
A una solución de (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-cloro-1,3-tiazol-4-il]-2-}[(1-*tert*-butoxicarbonil)ciclopropil]oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxilato de *tert*-butilo **110** (200 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (16 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,49 ml, 1,49 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a -35 °C-30 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C y se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (300 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (100 mg) en agua (16 ml). El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla heterogénea se agitó a 5 °C-10 °C durante 20 min, y luego a temperatura ambiente hasta que la capa acuosa se descongeló y las capas se separaron. La capa orgánica se eliminó cuidadosamente y la solución acuosa se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y mezclas de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como eluyentes. Las fracciones puras se recogieron y liofilizaron para proporcionar ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-il)-2-}[(1-carboxiciclopropil)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico **Compuesto 24** (70 mg, 54 %) como un sólido blanquecino.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CD<sub>3</sub>CN con D<sub>2</sub>O como codisolvente) δ 7,23 (s, 2H), 5,45-5,30 (m, 1H), 5,19-5,01 (m, 1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,59-3,27 (m, 1H), 2,86-2,61 (m, 1H), 1,47 (s, 2H), 1,43 (s, 2H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 695,0

**Ejemplo 20**

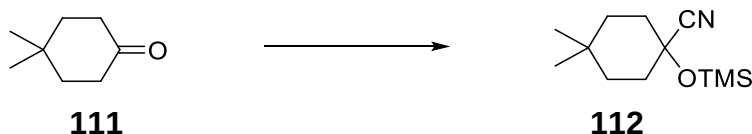
Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[[[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxi-4,4-dimetilciclohexil)oxi]imino}acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 38**, Tabla 1)



5

### Compuesto 38

Etapa 1: 4,4-dimetil-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclohexano-1-carbonitrilo (**112**)



10

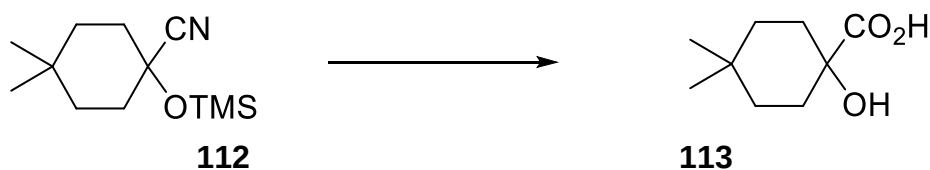
Se colocó yoduro de cinc (160 mg, 0,5 mmol) en un matraz de fondo redondo seco y se secó a alto vacío con calentamiento suave durante 30 minutos. Se añadió una solución de 4,4-dimetilciclohexan-1-ona. **111** (3,16 g, 25,0 mmol) en DCM anhidro (60 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cianuro de trimetilsililo (3,75 ml, 30,0 mmol) a 0 °C, luego se retiró el baño de agua helada, la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró usando DCM al 10 % en hexanos (100 ml). Los sólidos precipitados se eliminaron mediante filtración y el filtrado se recogió y se concentró al vacío para proporcionar 4,4-dimetil-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclohexano-1-carbonitrilo **112** (5,18 g, 92 %) como un aceite de color amarillo claro.

15

20

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,00-1,94 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,47 (t,  $J = 6,2$  Hz, 4H), 0,98 (s, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,26 (s, 9H).

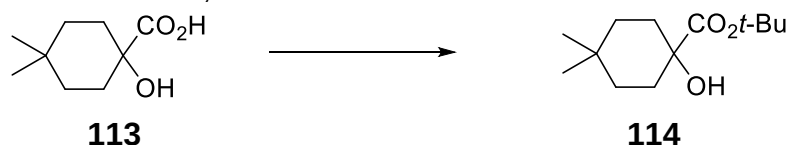
Etapa 2: ácido 1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico (**113**)



Una solución de 4,4-dimetil-1-[(trimetilsilil)oxi]ciclohexano-1-carbonitrilo **112** (5,1 g, 22,6 mmol) en ácido acético glacial (25 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió  
 5 gota a gota HCl concentrado (25 ml) durante un período de 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C durante 4 h. La mezcla resultante se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo  
 10 se secó adicionalmente a alto vacío y luego se recogió en agua (100 ml). La fase acuosa se saturó usando cloruro de sodio sólido y se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico **113** (3,79 g, 97 %) como un sólido amarillo.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12,25 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 4H), 1,13-1,08 (m, 2H), 0,87 (s, 3H), 0,85 (s, 3H).

Etapas 3: 1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**114**)

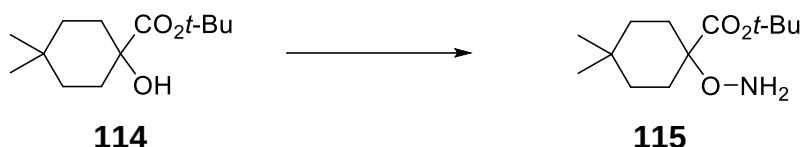


A una solución de ácido 1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxílico **113** (3,71 g, 21,54 mmol) en THF anhidro (100 ml) se añadió *N,N'*-diisopropilcarbamidato de *terc*-butilo (17,3 ml, 86,16 mmol, preparado como se describe en el documento EP2471792A1) y la mezcla de reacción se agitó a  
 25 temperatura ambiente durante 14 h. El sólido separado se separó por filtración y se lavó con THF. Los filtrados combinados se recogieron y concentraron al vacío. El residuo se recogió en una mezcla de DCM y hexanos (1:3, 100 ml) y la suspensión resultante se enfrió en un baño de agua helada durante 10 min. Los precipitados se eliminaron por filtración, se aclararon con DCM y hexanos (1:3,  
 30 30 ml) y los filtrados se combinaron y concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo **114** como un sólido

amarillo (4,12 g, 84 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,96 (s, 1H), 1,92 (td,  $J = 13,1, 4,2$  Hz, 2H), 1,63-1,56 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 11H), 1,31-1,26 (m, 2H), 0,96 (s, 3H), 0,96 (s, 3H).

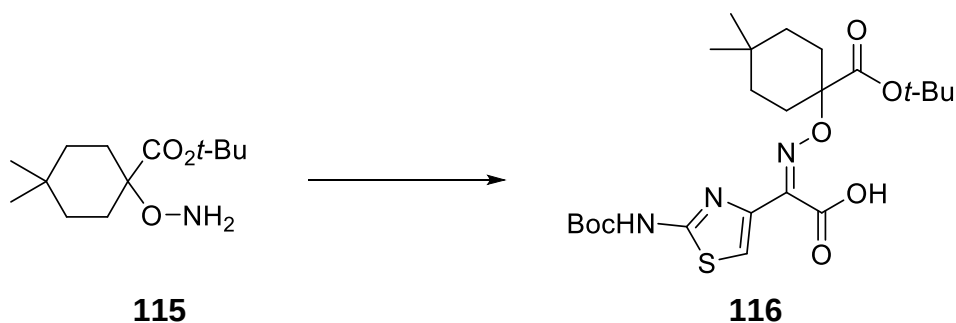
5      Etapa 4: 1-(aminooxi)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**115**)



Una solución de 1-hidroxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo **114** (1,57 g, 6,88 mmol) en THF anhidro (50 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió en pequeñas porciones hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 0,41 g, 10,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Después se añadió O-difenilfosfinilhidroxilamina (2,40 g, 10,32 mmol) a 0 °C y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. Se añadió O-difenilfosfinilhidroxilamina adicional (0,5 g, 2,14 mmol) y se continuó agitando durante 14 h. La mayor parte del THF se eliminó a presión reducida y el residuo se recogió en una solución saturada de cloruro sódico (75 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron y se secaron a alto vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente del 5 % al 15 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-(aminooxi)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *terc*-butilo **115** como un sólido blanquecino (1,11 g, rendimiento del 66 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,26 (s, 2H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,51 (s, 9H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,26-1,20 (m, 2H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H).

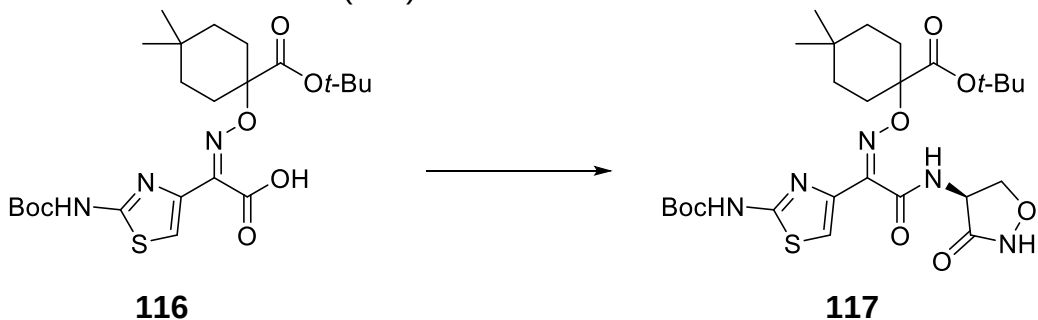
Etapa 5: Ácido (2*Z*)-{2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[1-(*terc*-butoxicarbonil)-4.4-dimetilciclohexil]oxi}imino)acético (**116**)



A una solución d1-(aminooxi)-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **115** (1,06 g, 4,35 mmol) en MeOH anhidro (25 ml) se añadió ácido 2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)thiazol-4-il)-2-oxoacético (1,06 g, 3,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se secó adicionalmente a alto vacío para proporcionar ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-thiazol-4-il}{[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilciclohexil]oxi}imino)acético **116** como un sólido blanco (2,07 g, bruto).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,75 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 1,83-1,80 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,40-1,35 (m, 11H), 1,17-1,13 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,86 (s, 3H).

Etapas 6: 1-[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-thiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[4S]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino]etiliden)amino]oxi-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**117**)



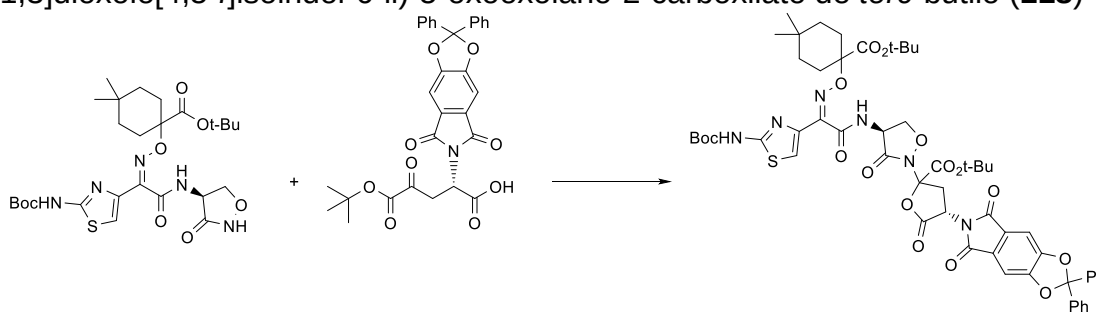
A una solución de ácido (2Z)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-thiazol-4-il}{[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilciclohexil]oxi}imino)acético **116** (1,00 g, 2,00 mmol) en DMF anhidra (10 ml) se añadió DIPEA (0,52 ml, 3,00 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió HATU (0,76 g, 2,00 mmol) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 14 h. Después, se añadieron 15 ml adicionales de DMF anhidra seguido de DIPEA (1,4 ml, 8,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A esta solución se le añadió L-cicloserina (0,30 g,

3,00 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se concentró a presión reducida. Se eliminaron las trazas de DMF mediante coevaporación con tolueno (3 x 10 ml) y el residuo se disolvió en DCM (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 3 % de MeOH en DCM para proporcionar 1-[[[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo

5 **117** como un sólido blanco (1,02 g, 98 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz; DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,78 (s, 1H), 11,57 (s, 1H), 9,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,57 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 4,07 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 1,90-1,71 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,39-1,33 (m, 11H), 1,18-1,06 (m, 2H), 0,87 (s, 6H).

15 Etapa 7: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-[[[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilciclohexil]oxi]imino)acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**118**)



20

**117****6****118**

Una mezcla de 1-[[[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi]-4,4-dimetilciclohexano-1-carboxilato de *tert*-butilo **117** (0,38 g, 0,70 mmol) y (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*F*Ácido

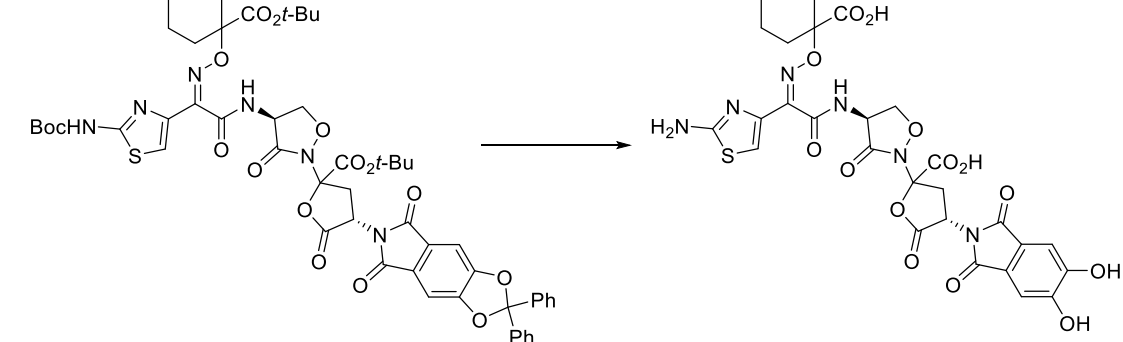
25 ]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (0,407 g, 0,70 mmol) en THF anhidro (20 ml) se enfrió a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DMAP (17 mg, 0,14 mmol) seguido de DCC (0,202 g, 0,98 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Después la mezcla se concentró a 25 °C

30 y el residuo se trituró con DCM al 30 % en hexanos (40 ml). Los sólidos

precipitados se retiraron por filtración, se aclararon con 30 % de DCM en hexanos (15 ml) y hexanos (15 ml). Los filtrados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-

dimetilciclohexil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **118** como un sólido blanquecino (0,363 g, 47 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11-8,00 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 4H), 7,45-7,41 (m, 6H), 7,35-7,32 (m, 3H), 5,42-5,32 (m, 1H), 5,17-4,93 (m, 2H), 4,27-4,21 (m, 1H), 3,44-3,31 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,61-1,57 (s, 9H), 1,57-1,53 (s, 9H), 1,49-1,43 (s, 9H), 1,33-1,24 (m, 4H), 0,99-0,96 (s, 3H), 0,96-0,92 (s, 3H).



**118**

**Compuesto 38**

A una solución de (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[(2*z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-4,4-dimetilciclohexil]oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-

carboxilato de *tert*-butilo **118** (346 mg, 0,312 mmol) en DCM anhidro (16 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1 M en DCM, 2,5 ml, 2,5 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó de -45 a -30 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C y se inactivó mediante usando 30 ml de una solución

tampón (preparada disolviendo 776 mg de NaHCO<sub>3</sub> y 243 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 42 ml de agua). El baño frío se reemplazó por un baño de agua helada y la mezcla se agitó hasta que la capa acuosa se descongeló y se separaron dos capas. La capa de DCM se eliminó cuidadosamente y la fase acuosa se recogió,

5 se filtró y se purificó inmediatamente mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y mezclas de ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo y ácido fórmico al 0,1 % en agua como eluyentes para proporcionar ácido

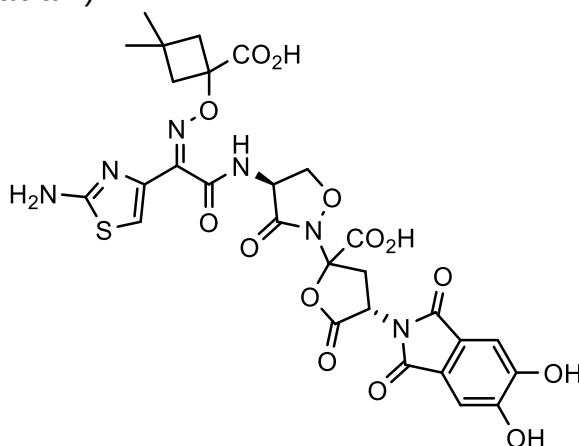
10 **Compuesto 38** como un sólido espumoso de color amarillo pálido con un rendimiento del 35 % (80 mg).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,23 (s, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 5,14-5,04 (m, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 15 1H), 3,35-3,26 (m, 1H), 2,80-2,68 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 4H), 1,35-1,24 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H), 0,88 (s, 3H), 0,84 (s, 3H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 731,2

### Ejemplo 21

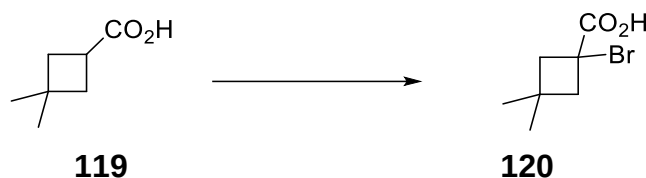
20 (Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(1-carboxi-3,3-dimetilciclobutil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (**Compuesto 14**, Tabla 1)



25

### Compuesto 14

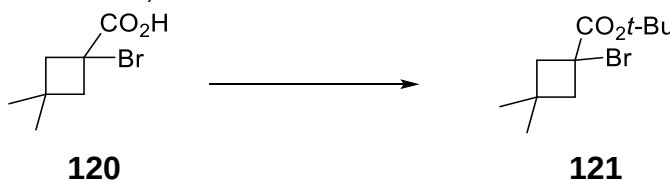
Etapa 1: ácido 1-bromo-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxílico (**120**)



Una mezcla de ácido 3,3-dimetilciclobutano-1-carboxílico **119** (5,0 g, 39,0 mmol) y bromo (3 ml, 58,5 mmol) se colocaron en un matraz a presión de fondo redondo y se colocó  $\text{PBr}_3$  (0,6 ml, 6,5 mmol) se añadió cuidadosamente a temperatura ambiente. Se usó un baño de agua helada durante la adición para controlar la temperatura de la mezcla de reacción. Se selló el matraz de reacción y la mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C durante la noche. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se abrió cuidadosamente el matraz para liberar algo de presión interna acumulada. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con una solución de  $\text{NaHSO}_3$  al 5 % (2 x 30 ml), agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar ácido 1-bromo-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxílico **120** como un sólido blanquecino (8,0 g, rendimiento cuantitativo).

RMN de  $^1\text{H}$  (599 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,89-2,86 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

Etapla 2: 1-bromo-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**121**)

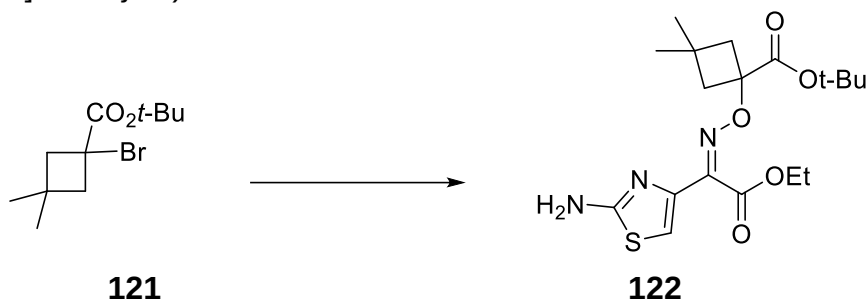


A una mezcla agitada de ácido 1-bromo-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxílico **120** (8,0 g, 36,6 mmol), *t*-BuOH (4,0 g, 54,1 mmol) y DMAP (472 mg, 3,9 mmol) se añadió trietilamina (11,9 ml, 85,0 mmol) seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (11,0 g, 50,2 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 5 días. Después la mezcla de reacción se repartió entre hexanos (150 ml) y agua (50 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl 1 N (2 x 30 ml) y agua (2 x 30 ml) y después se concentraron a presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-bromo-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butilo **121** como líquido incoloro (6,45 g,

63 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,83-2,80 (m, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,04 (s, 3H).

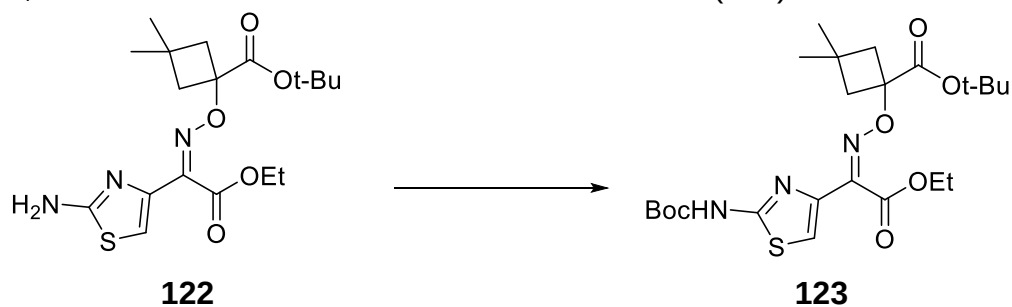
Etapa 3: 1-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**122**)



A una solución de (Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(hidroxiimino)acetato (200 mg, 0,91 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) se le añadió carbonato de potasio (210 mg, 1,5 mmol). ) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 5 min y se añadió 1-bromo-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butilo **121** (200 mg, 0,76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 días, después se enfrió, se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con éter dietílico (8 × 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butilo **122** como un sólido blanquecino (150 mg, 50 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,61 (s, 1H), 6,57-6,57 (m, 2H), 4,41 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,09-2,06 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

Etapa 4: 1-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-etoxi-2-oxoetiliden]amino]oxi)-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc*-butilo (**123**)

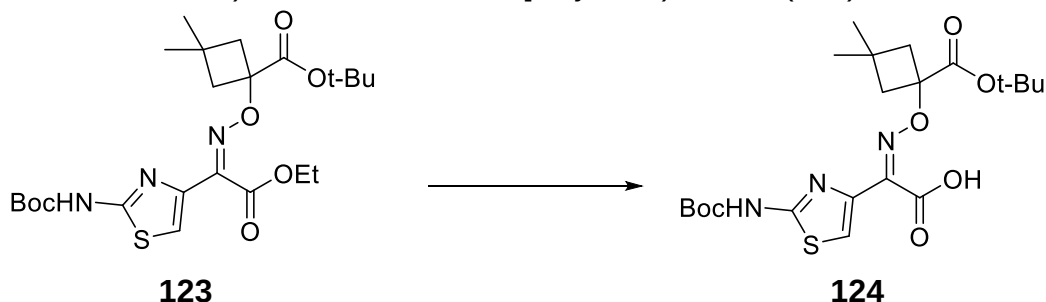


Una solución de 1-((Z)-[1-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-etoxi-2-

oxoetiliden]amino}oxi)-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc-butilo* **122** (1,0 g, 2,5 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadieron TMEDA (0,02 ml, 0,13 mmol) seguido de una solución de dicarbonato de *terc-butilo* (0,577 g, 2,6 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y las trazas de disolvente se eliminaron mediante coevaporación con MeOH (4 x 30 ml). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 20 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-[[[(Z)-(1-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-etoxi-2-oxoetiliden)amino]oxi]-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato DE *terc-butilo* **123** como una espuma blanca (1,20 g, 96 %).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21 (s, 1H), 4,42 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 2,41 (d,  $J = 14,0$  Hz, 2H), 2,11 (d,  $J = 14,0$  Hz, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,45 (s, 9H), 1,37 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

Etapa 5: Ácido (2Z)-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[1-(*terc-butoxicarbonil*)-3,3-dimetilciclobutil]oxi}imino)acético (**124**)

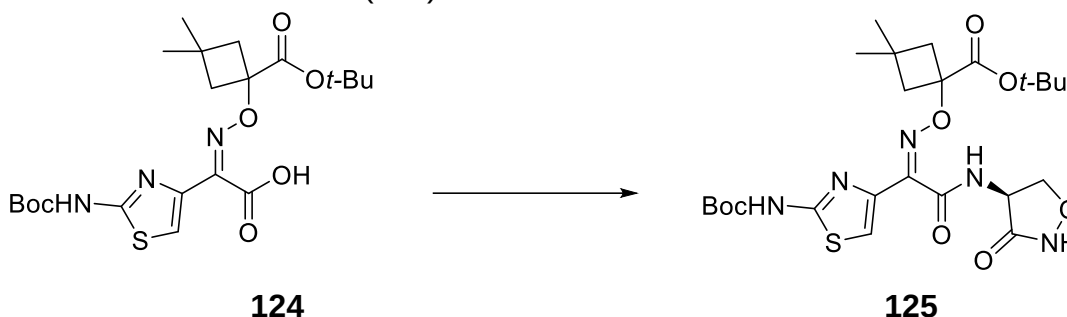


A una solución de 1-[[[(Z)-(1-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-etoxi-2-oxoetiliden)amino]oxi]-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *terc-butilo* **123** (3,2 g, 6,4 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió LiOH monohidrato (0,81 g, 19,3 mmol) en  $\text{H}_2\text{O}$  (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 55 °C durante la noche. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el metanol y el pH de la solución acuosa se acidificó hasta pH ~4 usando HCl 1 N (~20 ml). Luego se extrajo la solución acuosa con acetato de etilo (6 x 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido (2Z)-{2-[(*terc-butoxicarbonil*)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[1-(*terc-butoxicarbonil*)-3,3-dimetilciclobutil]oxi}imino)acético **124** como una espuma blanquecina (3,0 g,

99 %). El producto obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43 (s, 1H), 2,42-2,32 (s, 4H), 1,55 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 1,36-1,35 (m, 2H), 1,31-1,30 (m, 2H), 1,26 (s, 3H), 1,22 (s, 3H).

5 Etapa 6: 1-{[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[4*S*]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo (**125**)

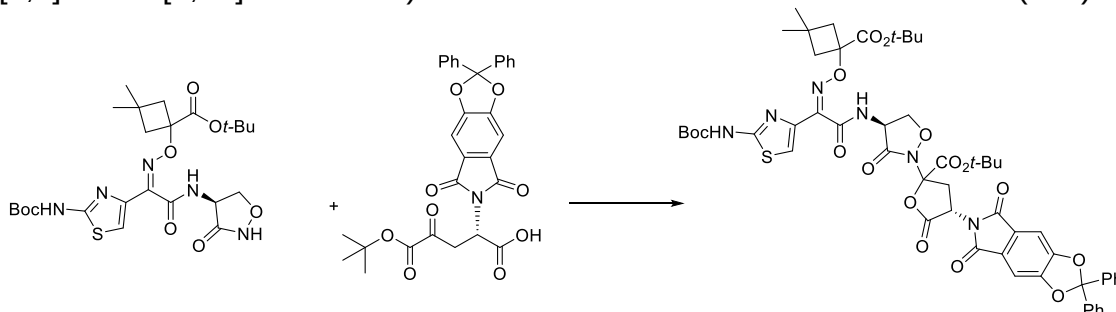


10 A una solución del compuesto ácido (2*Z*)-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}{[1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilciclobutil]oxi}imino)acético **124** (3,0 g, 6,4 mmol) en DMF anhidra (35 ml) se añadieron DIPEA (1,67 ml, 9,6 mmol) y HATU (2,43 g, 6,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y luego se añadieron DIPEA (1,67 ml, 9,6 mmol) y DMF (35 ml) seguido de L-cicloserina (0,783 g, 7,7 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se diluyó con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (6 x 30 ml) y las capas acuosas se combinaron y se volvieron a extraer con éter dietílico (5 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 5 % de metanol en DCM para proporcionar 1-{[(Z)-(1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-oxo-2-[[4*S*]-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo **125** como un sólido blanquecino (1,97 g, 56 %).

20 RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz;  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,85 (s, 1H), 11,60 (s, 1H), 9,15 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,04-4,87 (a,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 4,69-4,56 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,41 (s, 9H), 1,17 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).

30 Etapa 7: (4*S*)-2-[(4*S*)-4-{[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-

4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilciclobutil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (**126**)



5

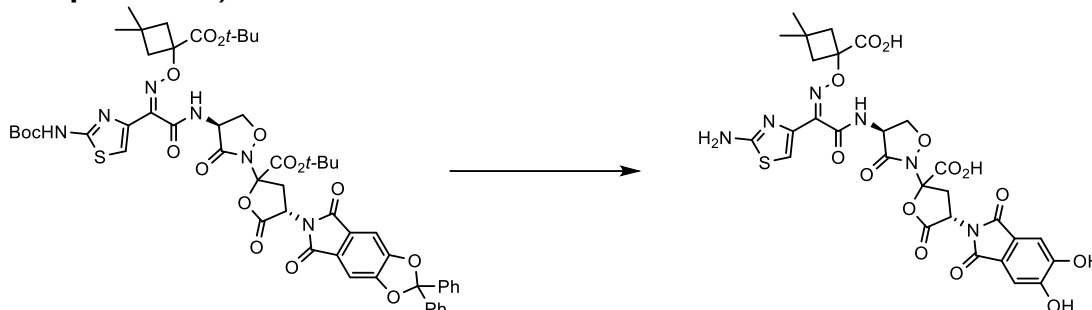
**125****6****126**

Una mezcla de 1-{{(Z)-[1-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-oxo-2-[(4*S*)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}-3,3-dimetilciclobutano-1-carboxilato de *tert*-butilo **125** (408 mg, 0,74 mmol) y ácido (2*S*)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **6** (400 mg, 0,74 mmol) en THF anhidro (10 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió DMAP (18 mg, 0,15 mmol) seguido de DCC (212 mg, 1,0 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con DCM al 30 % en hexanos (20 ml). Los sólidos precipitados se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 0 a 30 % de acetato de etilo en hexanos y el producto obtenido se trituró con 25 % de acetato de etilo en hexanos (20 ml). El precipitado se separó por filtración y el filtrado se concentró para dar (4*S*)-2-[(4*S*)-4-{{(Z)-2-[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilciclobutil]oxi}imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **126** como una espuma blanquecina (520 mg, 65 %).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34-8,27 (m, 1H), 8,12-8,00 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 4H), 7,47-7,42 (m, 6H), 7,34-7,31 (m, 2H), 5,44-5,35 (m, 1H), 5,22-4,99 (m, 1H), 4,99-4,86 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 3,48-3,28 (m, J = 9,8 Hz, 1H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,48-2,26 (m, 4H), 1,60-1,57 (m, 9H), 1,56-1,54 (s, 9H), 1,51-1,48 (m, 9H), 1,27-1,24 (m, 3H), 1,24-1,23 (m, 3H).

Etapa 8: Ácido P(4*S*)-2-[(4*S*)-4-{{(Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-{{[1-

carboxi-3,3-dimetilciclobutil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolan-2-carboxílico  
(**Compuesto 14**)



5

**126****Compuesto 14**

A una solución de (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-({[1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,3-dimetilciclobutil]oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxooxolan-2-carboxilato de *tert*-butilo **126** (200 mg, 0,19 mmol) en DCM anhidro (16 ml) se añadió gota a gota una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,48 ml, 1,48 mmol) a -50 °C. La mezcla de reacción se agitó a -35 °C a -30 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C y se añadió una solución de NaHCO<sub>3</sub> (300 mg) y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (100 mg) en H<sub>2</sub>O (16 ml). El baño frío fue sustituido por un baño de agua helada, la mezcla se agitó durante 30 min y luego a temperatura ambiente hasta que la capa acuosa se descongeló (~ 30 min). Se dejó que las capas se separaran y se eliminó cuidadosamente la fase orgánica. Luego, la solución acuosa se sometió a purificación mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y mezclas de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes. Las fracciones que contenían el producto se recogieron y se liofilizaron para proporcionar ácido (4*S*)-2-[(4*S*)-4-[[[(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[[1-carboxi-3,3-dimetilciclobutil)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxooxolano-2-carboxílico (**Compuesto 14** (55 mg, 42 %) como un sólido blanquecino.

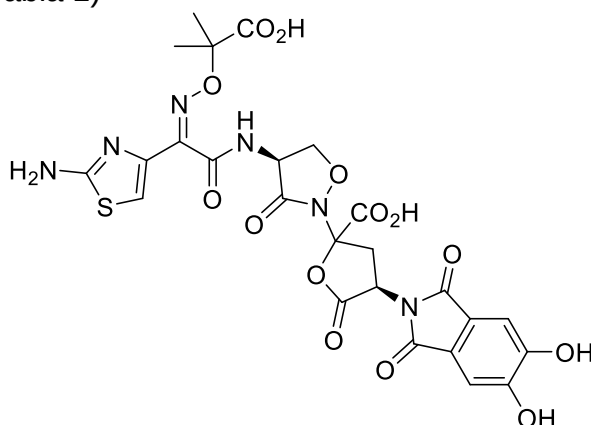
RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz; una mezcla de CD<sub>3</sub>CN con D<sub>2</sub>O) δ 7,23 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,42-5,21 (m, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,77-4,66 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,55-3,24 (m, 1H), 2,87-2,67 (m, 1H), 2,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,09 (s, 3H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

30

MS (ESI)  $m/z$ :  $[M+1]^+$  703,1

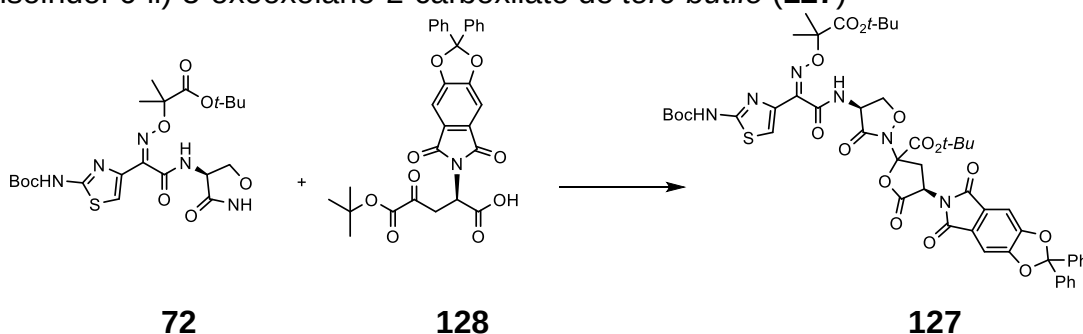
### Ejemplo 22

Ácido (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[[2-carboxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico (Compuesto 40, Tabla 1)



### Compuesto 40

Etapa 1: (4R)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-[2-(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il]-2-[[1-*tert*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino]-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo (127)



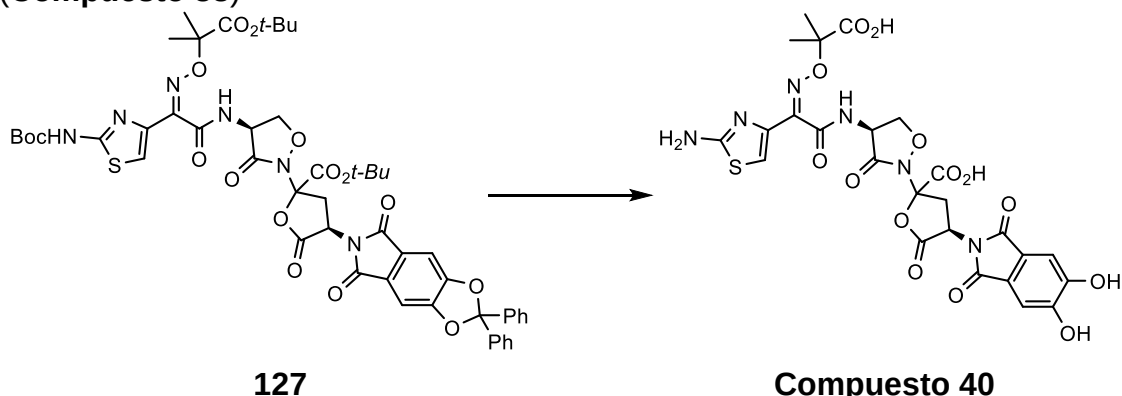
El ácido (2R)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **128** Se preparó de manera similar a la descrita en *J. Med. Chem.*, 2014, 57, 3845-3855, y a partir de 1-metilo N-[(benciloxi)carbonil]-4-oxo-D-glutamato de 5-*tert*-butilo y 2,2-difenil-2H-furo[3,4-f][1,3]benzodioxol-5,7-diona.

A una mezcla de ácido (2R)-5-*tert*-butoxi-2-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2H,6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isoindol-6-il)-4,5-dioxopentanoico **128** (200 mg, 0,37 mmol) y 2-[[2-(1-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il)-2-oxo-2-

{[(4S)-3-oxo-1,2-oxazolidin-4-il]amino}etiliden)amino]oxi}-2-metilpropanoatode  
 terc-butilo **72** (189 mg, 0,37 mmol) en THF anhidro (4 ml) se añadieron DMAP  
 (9 mg, 0,074 mmol) y DCC (107 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó  
 a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a presión  
 5 reducida. El residuo se trituró con DCM al 40 % en hexanos (20 ml) y el sólido  
 separado se separó por filtración y se lavó con hexanos. Los filtrados  
 combinados se concentraron y el producto bruto se purificó mediante  
 cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de 10 a 35 % de  
 acetato de etilo en hexanos para proporcionar (4S)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-  
 10 butoxicarbonil)amino]-1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-  
 il)oxi]imino)acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-  
 dihidro-2*H*,6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de  
*tert*-butilo **127** (174 mg, 45 %) como una espuma marrón claro.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (s a, 1H), 7,52-7,48 (m, 4H), 7,40-  
 15 7,37 (m, 6H), 7,27 (s, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,41-5,28 (m, 1H), 5,15-4,82 (m, 2H),  
 4,24-4,15 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 2H), 2,88-2,76 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,72-  
 1,61 (m, 1H), 1,58 (s, 6H), 1,54 (d, 9H), 1,50 (s, 9H), 1,41 (s, 9H)

Etapas 2: Ácido (4*R*)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-  
 carboxipropan-2-il)oxi]imino]acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-  
 20 dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoxolan-2-carboxílico  
**(Compuesto 38)**



Una solución de (4*R*)-2-[(4S)-4-[(2Z)-2-{2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-  
 25 1,3-tiazol-4-il}-2-({[1-(*tert*-butoxi-2-metil-1-oxopropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-  
 3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,7-dioxo-2,2-difenil-5,7-dihidro-2*H*,6*H*-  
 [1,3]dioxolo[4,5-*f*]isoindol-6-il)-5-oxoxolano-2-carboxilato de *tert*-butilo **127**  
 (170 mg, 0,163 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se enfrió a -50 °C y se añadió  
 una solución de tricloruro de boro (1,0 M en DCM, 1,3 ml, 1,3 mmol) se añadió

gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -50 a 35 °C durante 2,5 h, luego se enfrió a -50 °C antes de 14,3 ml de una solución tampón (preparada disolviendo 776 mg de NaHCO<sub>3</sub> y 243 mg de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en 42 ml de agua). El baño frío se reemplazó por un baño de agua helada y la mezcla heterogénea se agitó hasta que la fase acuosa se descongeló y se separaron dos capas. La capa orgánica se eliminó cuidadosamente y la fase acuosa se purificó inmediatamente mediante cromatografía en columna de fase inversa C18 usando un sistema Biotage y una mezcla de 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo y 0,1 % de ácido fórmico en agua como eluyentes para proporcionar ácido (4*R*)-2-[(4*S*)-4-[(2*Z*)-2-(2-amino-1,3-tiazol-4-il)-2-[(2-carboxipropan-2-il)oxi]imino}acetil]amino}-3-oxo-1,2-oxazolidin-2-il]-4-(5,6-dihidroxi-1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-5-oxoolano-2-carboxílico **Compuesto 40** (40 mg, 37 %) como un sólido amarillo pálido.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, una mezcla de D<sub>2</sub>O y CD<sub>3</sub>CN) δ 7,35 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,54-5,48 (m, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 4,91-4,76 (m, 1H), 4,45-4,30 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 1H), 1,58 (s, 6H). No se observaron protones intercambiables en D<sub>2</sub>O.

MS (ESI) m/z: [M+1]<sup>+</sup> 663,1

### ACTIVIDAD BIOLÓGICA

#### 20 Método para evaluación antibacteriana *in vitro*

##### Aislados bacterianos

Cepas bacterianas gramnegativas y grampositivas utilizadas durante la determinación *in vitro* de la concentración mínima inhibitoria (CMI) se obtuvo de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) o de muestras clínicas. Todas las cepas se caracterizaron genotípicamente y se identificaron los respectivos marcadores de resistencia a los antibióticos para cada cepa. La Tabla 2 a continuación representa las cepas utilizadas y su respectivo marcador de resistencia.

**Tabla 2.** Cepas de bacterias utilizadas para las pruebas *in vitro* de CMI

| Organismo                                           | Pruebas posmoleculares |
|-----------------------------------------------------|------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                      | Tipo silvestre         |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | OXA-181                |
| <i>Enterobacter cloacae</i>                         | AmpC basal             |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC constitutivo      |

| Organismo                                           | Pruebas posmoleculares               |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC constitutivo                    |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | NDM-1                                |
| <i>Escherichia coli</i>                             | Tipo silvestre                       |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Cfreundii_AmpC                |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Ecloacae_AmpC                 |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-26 isogénico                     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-10 isogénico                     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CTX-M-15                             |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-141, Mutación PBP3 (R333insYRIK) |
| <i>Escherichia coli</i>                             | SHV-12                               |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-2                                |
| <i>Escherichia coli</i>                             | Plásmido pSMART vacío                |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>                         | VIM-1, SHV-12                        |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | KPC-2, TEM-1                         |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-3                                |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-48, SHV-1                        |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | SHV-12                               |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-2                                |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | Tipo silvestre                       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | AmpC sobreexpresado                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | OprD negativo                        |
| <i>Serratia marcescens</i>                          | SME-2                                |
| <i>Serratia marcescens</i>                          | AmpC sobreexpresado                  |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                        | Tipo silvestre                       |

### Determinación de la CMI

- Los aislados se subcultivaron en medios apropiados y se almacenaron en leche desnatada a -80 °C. Después de dos subcultivos de stock congelado, las pruebas *in vitro* de susceptibilidad a los antimicrobianos se realizaron utilizando el método de microdilución en caldo del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Brevemente, los cultivos frescos se suspendieron en medios de cultivo para obtener un tamaño de inóculo madre final de  $5 \times 10^7$  unidades formadoras de colonias por mililitro de caldo (UFC/ml). Los compuestos de

prueba se prepararon a una concentración de solución madre igual a 128 µg/ml, luego se diluyó para dar una concentración de trabajo inicial final de 32 µg/ml. Se añadieron 100 µl de las soluciones madre a los primeros pocillos de una placa de 96 pocillos y después se diluyeron usando un método de dilución doble para dar un intervalo de 32-0,025 µg/ml. Luego se añadieron 100 µl de las suspensiones bacterianas a las placas de 96 pocillos para obtener un tamaño de inóculo de trabajo final de  $5 \times 10^5$  UFC/ml. El intervalo de concentración del compuesto final fue de 16-0,0125 µg/ml. Todos los compuestos se probaron en caldo Mueller-Hinton con ajuste de cationes empobrecidos en hierro, y la concentración inhibidora mínima (CIM) se leyó como el primer pocillo en el que el crecimiento se redujo significativamente (un botón <1 mm o turbidez leve) en comparación con el control de crecimiento. Las CMI para los agentes comparadores se determinaron utilizando paneles de microdilución de caldo de 96 pocillos preparados internamente diseñados de forma adaptada.

#### 15 **Determinación de la actividad sinérgica**

Se utilizó el mismo método utilizado para probar la actividad de los compuestos reivindicados para determinar su actividad sinérgica cuando se combinan con un inhibidor de β-lactamasa, excepto que se añadió una concentración fija o una proporción fija de un inhibidor de β-lactamasa a las placas de 96 pocillos. antes de añadir los cultivos de bacterias. La actividad sinérgica se definió como la reducción de la CIM de un compuesto determinado cuando se probó usando el inhibidor de β-lactamasa versus la prueba del compuesto en ausencia de un inhibidor de β-lactamasa.

#### **Resultados de la prueba**

25 Como se muestra en las Tablas 3-6, los compuestos indicados mostraron actividad contra bacterias gramnegativas, incluidas cepas resistentes. Las CMI para los compuestos indicados contra cepas de tipo salvaje de *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter*, *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* osciló entre 0,03 y >16 µg/ml. Los compuestos también fueron activos contra cepas resistentes de *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxitoca* y *Pseudomonas aeruginosa*. La CMI para estas cepas osciló entre <0,015 y >16,0 µg/ml (Tablas 3-6). La CIM de compuestos seleccionados se mejoró mediante el uso de Avibactam. Hubo una reducción de 3 a 4 veces en la CIM debido a la inhibición de la beta-lactamasa por parte de Avibactam (Tablas 7 y 8).

**Tabla 3.** Actividad antibacteriana de los compuestos representativos

| Organismo                                           | Mecanismo de resistencia            | Ceftazidima | Comp. 4 | Comp. 1 | Comp. 40 | Comp. 7 | Comp. 5 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|---------|---------|----------|---------|---------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                      | ATCC 19606                          | 8           | 0,12    | 0,03    | 0,12     | >16     | 0,12    |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | OXA-181                             | 8           | 0,06    | 0,03    | 0,25     | 1       | 0,06    |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | NDM-1                               | >32         | 0,25    | 0,12    | 2        | >16     | 0,25    |
| <i>Escherichia coli</i>                             | ATCC 25922                          | 0,25        | 0,25    | 0,06    | 0,06     | 1       | 0,25    |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Cfreundii_AmpC               | 32          | 0,12    | 0,06    | 0,12     | 1       | 0,25    |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Ecloacae_AmpC                | 32          | 0,06    | 0,03    | 0,06     | 0,5     | 0,06    |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-26 isogénico                    | >32         | 0,06    | 0,0149  | <=0,015  | 0,25    | 0,03    |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-10 isogénico                    | >32         | 0,03    | 0,0149  | 0,03     | 0,12    | 0,03    |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CTX-M-15                            | 4           | 1       | 1       | 2        | 8       | 2       |
| <i>Escherichia coli</i>                             | SHV-12                              | 32          | 1       | 0,5     | 1        | 1       | 1       |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-2                               | >32         | 2       | 1       | 2        | 4       | 4       |
| <i>Escherichia coli</i>                             | Plásmido pSMART vacío               | 0,25        | <=0,015 | 0,06    | <=0,015  | 0,12    | <=0,015 |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>                         | VIM-1, SHV-12                       | >32         | 1       | 0,5     | 0,25     | 8       | 2       |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | KPC-2, TEM-1                        | 1           | <=0,015 | 0,0149  | <=0,015  | 0,12    | <=0,015 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1 | >32         | 0,06    | 0,06    | 0,06     | 0,5     | 0,06    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-3                               | >32         | 0,03    | 0,0149  | 0,03     | 0,5     | 0,03    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-48, SHV-1                       | 0,5         | <=0,015 | 0,0149  | 0,03     | 0,12    | <=0,015 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | SHV-12                              | >32         | 0,03    | 0,0149  | <=0,015  | 0,5     | 0,03    |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-2                               | >32         | 0,06    | 0,12    | <=0,015  | 0,5     | 0,06    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | ATCC 27853                          | 1           | 0,25    | 0,12    | 0,12     | >16     | 0,25    |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | AmpC sobreexpresado                 | 8           | 1       | 0,5     | 8        | >16     | 1       |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | OprD negativo                       | 2           | 1       | 0,12    | 0,12     | >16     | 2       |
| <i>Serratia marcescens</i>                          | SME-2                               | 0,25        | 0,06    | 0,06    | 0,06     | 0,5     | 0,12    |

| Organismo                  | Mecanismo de resistencia | Ceftazidima | Comp. 4 | Comp. 1 | Comp. 40 | Comp. 7 | Comp. 5 |
|----------------------------|--------------------------|-------------|---------|---------|----------|---------|---------|
| <i>Serratia marcescens</i> | AmpC sobreexpresado      | 0,5         | 0,12    | 0,12    | 0,12     | >16     | 0,25    |

**Tabla 4.** Actividad antibacteriana de los compuestos representativos

| Organismo                                           | Mecanismo de resistencia            | Ceftazidima | Comp. 6 | Comp. 8 | Comp. 9 | Comp. 10 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------|---------|---------|---------|----------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                      | ATCC 19606                          | 8           | 0,12    | 0,12    | 2       | 0,12     |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | OXA-181                             | 8           | <=0,015 | 0,0149  | 0,25    | <=0,015  |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | NDM-1                               | >32         | 0,25    | 0,25    | 8       | 2        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | ATCC 25922                          | 0,25        | 0,12    | 0,06    | 0,5     | 0,12     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Cfreundii_AmpC               | 32          | 0,06    | 0,06    | 0,25    | 0,06     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Ecloacae_AmpC                | 32          | 0,06    | 0,03    | 0,25    | 0,03     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-26 isogénico                    | >32         | <=0,015 | 0,0149  | 0,12    | 0,03     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-10 isogénico                    | >32         | <=0,015 | 0,0149  | 0,12    | 0,12     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CTX-M-15                            | 4           | 2       | 2       | 4       | 1        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | SHV-12                              | 32          | 1       | 1       | 2       | 2        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-2                               | >32         | 1       | 1       | 2       | 1        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | Plásmido pSMART vacío               | 0,25        | <=0,015 | 0,06    | 0,12    | <=0,015  |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>                         | VIM-1, SHV-12                       | >32         | 0,5     | 2       | 0,5     | 0,12     |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | KPC-2, TEM-1                        | 1           | <=0,015 | 0,0149  | 0,03    | <=0,015  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1 | >32         | 0,03    | 0,06    | 0,25    | 0,06     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-3                               | >32         | 0,03    | 0,0149  | 0,25    | 0,06     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-48, SHV-1                       | 0,5         | <=0,015 | 0,0149  | 0,12    | <=0,015  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | SHV-12                              | >32         | <=0,015 | 0,0149  | 0,12    | <=0,015  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-2                               | >32         | 0,03    | 0,12    | 0,25    | 0,03     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                       | ATCC 27853                          | 1           | 0,25    | 0,12    | 4       | 0,12     |

| Organismo                     | Mecanismo de resistencia | Ceftazidima | Comp. 6 | Comp. 8 | Comp. 9 | Comp. 10 |
|-------------------------------|--------------------------|-------------|---------|---------|---------|----------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | AmpC sobreexpresado      | 8           | 1       | 0,5     | >16     | 2        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | OprD negativo            | 2           | 2       | 0,12    | >16     | 0,25     |
| <i>Serratia marcescens</i>    | SME-2                    | 0,25        | 0,06    | 0,06    | 0,5     | 0,06     |
| <i>Serratia marcescens</i>    | AmpC sobreexpresado      | 0,5         | 0,12    | 0,06    | 4       | 0,12     |

**Tabla 5.** Actividad antibacteriana de los compuestos representativos

| Organismo                                           | Mecanismo de resistencia            | Comp. 11 | Comp. 12 | Comp. 18 | Comp. 36 | Comp. 35 | Comp. 13 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                      | ATCC 19606                          | 0,25     | 0,25     | 0,25     | 0,12     | 0,25     | 0,12     |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | OXA-181                             | 0,03     | 0,03     | 0,06     | 0,0149   | 0,25     | 0,0149   |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | NDM-1                               | 2        | 2        | 0,5      | 0,25     | 1        | 1        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | ATCC 25922                          | 0,12     | 0,25     | 0,12     | 0,06     | 0,5      | 0,12     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Cfreundii AmpC               | 0,06     | 0,06     | 0,25     | 0,06     | 0,5      | 0,06     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Ecloacae AmpC                | 0,06     | 0,06     | 0,06     | 0,03     | 0,25     | 0,06     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-26 isogénico                    | 0,03     | 0,06     | 0,03     | 0,0149   | 0,12     | 0,03     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-10 isogénico                    | 0,06     | 0,06     | 0,03     | 0,0149   | 0,06     | 0,03     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CTX-M-15                            | 2        | 4        | 1        | 2        | 1        | 4        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | SHV-12                              | 2        | 2        | 1        | 1        | 1        | 2        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-2                               | 1        | 1        | 2        | 1        | 8        | 0,5      |
| <i>Escherichia coli</i>                             | Plásmido pSMART vacío               | <=0,015  | 0,03     | 0,0149   | 0,06     | 0,06     | 0,12     |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>                         | VIM-1, SHV-12                       | 0,12     | 0,5      | 0,5      | 2        | 1        | 0,25     |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | KPC-2, TEM-1                        | <=0,015  | <=0,015  | 0,0149   | 0,0149   | 0,0149   | 0,0149   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1 | 0,12     | 0,12     | 0,12     | 0,06     | 0,5      | 0,12     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-3                               | 0,06     | 0,06     | 0,06     | 0,0149   | 0,25     | 0,06     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-48, SHV-1                       | <=0,015  | <=0,015  | 0,0149   | 0,0149   | 0,03     | 0,0149   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | SHV-12                              | 0,03     | 0,03     | 0,03     | 0,0149   | 0,06     | 0,03     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-2                               | 0,03     | 0,06     | 0,06     | 0,12     | 0,12     | 0,25     |

| Organismo                     | Mecanismo de resistencia | Comp. 11 | Comp. 12 | Comp. 18 | Comp. 36 | Comp. 35 | Comp. 13 |
|-------------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ATCC 27853               | 0,25     | 0,25     | 0,12     | 0,12     | 0,5      | 0,25     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | AmpC sobreexpresado      | 2        | 2        | 1        | 0,5      | 2        | 1        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | OprD negativo            | 0,25     | 0,25     | 0,12     | 0,12     | 0,5      | 0,25     |
| <i>Serratia marcescens</i>    | SME-2                    | 0,06     | 0,12     | 0,06     | 0,06     | 0,25     | 0,25     |
| <i>Serratia marcescens</i>    | AmpC sobreexpresado      | 0,06     | 0,25     | 0,5      | 0,06     | 0,5      | 0,12     |

**Tabla 6.** Actividad antibacteriana de los compuestos representativos

| Organismo                                           | Mecanismo de resistencia            | Comp. 26 | Comp. 29 | Comp. 30 | Comp. 28 | Comp. 27 |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i>                      | ATCC 19606                          | 1        | 0,12     | 0,5      | 0,12     | 1        |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | OXA-181                             | 0,25     | 0,12     | 0,12     | 0,12     | 0,12     |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | NDM-1                               | 2        | 4        | 4        | 2        | 2        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | ATCC 25922                          | 0,5      | 0,5      | 1        | 0,25     | 0,5      |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Cfreundii_AmpC               | 0,5      | 0,25     | 0,25     | 0,5      | 0,25     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | pSMART_Ecloacae_AmpC                | 0,25     | 0,12     | 0,25     | 0,12     | 0,25     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-26 isogénico                    | 0,06     | 0,03     | 0,5      | 0,03     | 0,12     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | TEM-10 isogénico                    | 0,03     | 0,03     | 0,12     | 0,03     | 0,25     |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CTX-M-15                            | 4        | 2        | 8        | 1        | 8        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | SHV-12                              | 4        | 2        | 8        | 0,5      | 8        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-2                               | 4        | 2        | 4        | 8        | 4        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | Plásmido pSMART vacío               | 0,25     | 0,5      | 1        | 0,12     | 0,25     |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>                         | VIM-1, SHV-12                       | 0,25     | 0,25     | 0,12     | 0,12     | 0,12     |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>                           | KPC-2, TEM-1                        | 0,0149   | 0,0149   | 0,03     | 0,0149   | 0,0149   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-163, OXA-1_OXA-30, SHV-1, TEM-1 | 0,12     | 0,25     | 1        | 0,25     | 0,25     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | KPC-3                               | 0,12     | 0,06     | 0,12     | 0,25     | 0,12     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | OXA-48, SHV-1                       | 0,0149   | 0,03     | 0,06     | 0,0149   | 0,03     |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | SHV-12                              | 0,06     | 0,06     | 0,25     | 0,06     | 0,12     |

| Organismo                     | Mecanismo de resistencia | Comp. 26 | Comp. 29 | Comp. 30 | Comp. 28 | Comp. 27 |
|-------------------------------|--------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  | KPC-2                    | 0,0149   | 0,0149   | 0,03     | 0,0149   | 0,06     |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | ATCC 27853               | 2        | 0,5      | 4        | 1        | 4        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | AmpC sobreexpresado      | 4        | 2        | 4        | 2        | 4        |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | OprD negativo            | 2        | 0,5      | 1        | 0,5      | 2        |
| <i>Serratia marcescens</i>    | SME-2                    | 0,5      | 0,25     | 0,5      | 0,12     | 1        |
| <i>Serratia marcescens</i>    | AmpC sobreexpresado      | 0,5      | 0,25     | 0,5      | 0,25     | 0,5      |

**Tabla 7.** CMI contra cepas productoras elevadas de AmpC y CMY-DHA en presencia de Avibactam a 4 µg/ml

| Organismo                                           | Tipo de cefalosporinasa | CAZ <sup>1</sup> solo | CAZ + AVI <sup>2</sup> | Comp. 1 solo | Comp. 1 + AVI | Comp. 8 solo | Comp. 8 + AVI | Comp. 10 solo | Comp. 10 + AVI |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC elevado            | >32                   | 0,5                    | 2            | 0,12          | 2            | 0,12          | 4             | 0,12           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 8                     | 0,12                   | 0,015        | <=0,008       | 0,015        | <=0,008       | 0,015         | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 8                     | 0,06                   | 0,25         | <=0,008       | 0,12         | 0,03          | 0,12          | 0,03           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 8                     | 0,12                   | 0,5          | 0,015         | 0,25         | 0,03          | 0,12          | 0,03           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 4                     | 0,12                   | 0,06         | <=0,008       | 0,03         | <=0,008       | 0,03          | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 16                    | 0,12                   | 0,06         | <=0,008       | 0,06         | <=0,008       | 0,03          | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 16                    | 0,5                    | 0,12         | 0,06          | 0,12         | 0,06          | 0,25          | 0,06           |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | AmpC elevado            | >32                   | 0,25                   | 0,5          | 0,03          | 0,25         | 0,03          | 0,25          | 0,03           |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC elevado            | 16                    | 0,03                   | 0,25         | <=0,008       | 0,12         | <=0,008       | 0,12          | <=0,008        |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC elevado            | 16                    | 0,25                   | 0,5          | 0,06          | 0,5          | 0,06          | 0,5           | 0,06           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 32                    | 0,5                    | 1            | 0,03          | 1            | 0,03          | 0,5           | 0,06           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 32                    | 0,5                    | 0,06         | <=0,008       | 0,06         | <=0,008       | 0,03          | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 8                     | 0,06                   | 0,25         | <=0,008       | 0,25         | <=0,008       | 0,25          | 0,03           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 32                    | 0,12                   | 0,5          | 0,06          | 0,5          | 0,06          | 0,5           | 0,06           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 4                     | <=0,015                | 0,5          | <=0,008       | 0,25         | <=0,008       | 0,25          | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 32                    | 0,12                   | 2            | 0,06          | 1            | 0,06          | 1             | 0,06           |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        | CMY-DHA                 | 16                    | 0,12                   | 1            | 0,5           | 1            | 0,25          | 0,5           | 0,25           |

| Organismo                | Tipo de cefalosporinasa | CAZ <sup>1</sup> solo | CAZ + AVI <sup>2</sup> | Comp. 1 solo | Comp. 1 + AVI | Comp. 8 solo | Comp. 8 + AVI | Comp. 10 solo | Comp. 10 + AVI |
|--------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|--------------|---------------|--------------|---------------|---------------|----------------|
| <i>Escherichia coli</i>  | CMY-DHA                 | >32                   | 0,5                    | 0,25         | <=0,008       | 0,12         | 0,015         | 0,06          | 0,015          |
| <i>Escherichia coli</i>  | CMY-DHA                 | >32                   | 0,25                   | 0,25         | <=0,008       | 0,25         | <=0,008       | 0,12          | 0,015          |
| <i>Proteus mirabilis</i> | CMY-DHA                 | 16                    | 0,12                   | 2            | 0,03          | 4            | 0,5           | 0,12          | 0,5            |

<sup>1</sup> CAZ ceftazidima; <sup>2</sup> AVI Avibactam

**Tabla 8.** CMI contra cepas productoras elevadas de AmpC y CMY-DHA en presencia de Avibactam a 4 µg/ml

| Organismo                                           | Tipo de cefalosporinasa | Comp. 18 solo | Comp. 18 + AVI | Comp. 26 solo | Comp. 26 + AVI | Comp. 28 solo | Comp. 28 + AVI |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC elevado            | 4             | 0,12           | 4             | 0,5            | 8             | 0,5            |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 0,03          | <=0,008        | 0,06          | 0,015          | 0,06          | 0,015          |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 0,25          | <=0,008        | 0,5           | 0,12           | 0,5           | 0,06           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 0,5           | 0,06           | 2             | 0,25           | 1             | 0,03           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 0,06          | <=0,008        | 0,06          | <=0,008        | 0,25          | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 0,06          | <=0,008        | 0,12          | 0,015          | 0,12          | 0,06           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | AmpC elevado            | 0,25          | 0,06           | 0,5           | 0,12           | 1             | 0,25           |
| Complejo de especies de <i>Citrobacter freundii</i> | AmpC elevado            | 1             | 0,03           | 1             | 0,25           | 1             | 0,12           |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC elevado            | 0,25          | <=0,008        | 1             | <=0,008        | 1             | 0,015          |
| Complejo de especies de <i>Enterobacter cloacae</i> | AmpC elevado            | 1             | 0,06           | 2             | 0,25           | 2             | 0,25           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 0,5           | 0,03           | 2             | 0,25           | 4             | 0,12           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 0,12          | <=0,008        | 0,25          | 0,03           | 0,25          | <=0,008        |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 0,25          | 0,03           | 1             | 0,06           | 0,5           | 0,06           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 1             | 0,06           | 2             | 0,5            | 4             | 0,12           |
| <i>Escherichia coli</i>                             | CMY-DHA                 | 0,5           | <=0,008        | 1             | <=0,008        | 1             | <=0,008        |

| <b>Organismo</b>             | <b>Tipo de cefalosporinasa</b> | <b>Comp. 18 solo</b> | <b>Comp. 18 + AVI</b> | <b>Comp. 26 solo</b> | <b>Comp. 26 + AVI</b> | <b>Comp. 28 solo</b> | <b>Comp. 28 + AVI</b> |
|------------------------------|--------------------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| <i>Escherichia coli</i>      | CMY-DHA                        | 2                    | 0,06                  | 8                    | 0,5                   | 8                    | 0,12                  |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | CMY-DHA                        | 1                    | 0,25                  | 4                    | 0,5                   | 2                    | 0,12                  |
| <i>Escherichia coli</i>      | CMY-DHA                        | 0,5                  | 0,015                 | 1                    | 0,06                  | 1                    | 0,015                 |
| <i>Escherichia coli</i>      | CMY-DHA                        | 0,5                  | 0,015                 | 1                    | 0,06                  | 2                    | 0,03                  |
| <i>Proteus mirabilis</i>     | CMY-DHA                        | 1                    | 0,06                  | 4                    | 0,06                  | 2                    | 0,03                  |

<sup>1</sup> CAZ ceftazidima; <sup>2</sup> AVI Avibactam