



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 294 035**

(51) Int. Cl.:

C07D 477/20 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01979010 .4**

(86) Fecha de presentación : **06.11.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1340756**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.09.2003**

(54) Título: **Nuevos compuestos de β -lactama y su procedimiento de producción.**

(30) Prioridad: **08.11.2000 JP 2000-341063**
24.04.2001 JP 2001-126296
10.09.2001 JP 2001-273615

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2008

(73) Titular/es: **Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.**
6-8, Dosho-machi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka-fu, JP

(72) Inventor/es: **Sunagawa, Makoto;**
Kubota, Katsumi;
Itoh, Masanori y
Goetschi, Erwin

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Nuevos compuestos de β -lactama y su procedimiento de producción.

La presente invención se refiere a un compuesto β -lactámico novedoso representado por la fórmula [1] como se describe más abajo.

La presente invención se refiere adicionalmente a un procedimiento para producir el compuesto β -lactámico de la presente invención y a los intermedios empleados en este procedimiento. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica y un agente antibacteriano que contiene el compuesto β -lactámico de la presente invención así como al uso del compuesto β -lactámico de la presente invención para la preparación de un medicamento.

Mediante la amplia aplicación clínica de las cefalosporinas de tercera generación, las bacterias Gram-positivas han empezado a ser aisladas frecuentemente. Particularmente, se ha aislado más frecuentemente *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (más adelante, abreviado como MRSA), y se ha convertido en un grave problema en el campo clínico, puesto que las enfermedades infecciosas ocasionadas por el MRSA son difíciles de tratar. Si bien la vancomicina se ha utilizado ampliamente para las enfermedades infecciosas ocasionadas por MRSA en estos días, tiene el defecto de la dificultad de administración debido a sus efectos secundarios, y adicionalmente se supone que las bacterias resistentes a los glicopéptidos aumentarán en el futuro mediante su administración. Por otra parte, se ha informado recientemente sobre el aumento del aislamiento de Estafilococos resistentes a la meticilina y coagulasa negativos (MRCNS). En estas circunstancias, se ha deseado desarrollar un medicamento más seguro que tenga actividades anti-MRSA y anti-MRCNS excelentes.

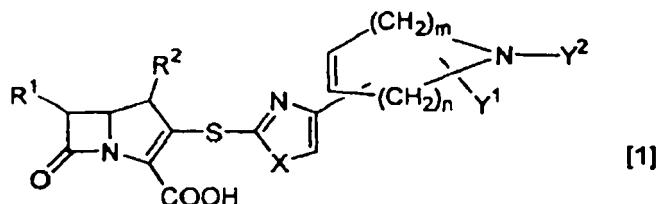
EP-A-0 934 942 se refiere a ciertos compuestos β -lactámicos y a un procedimiento para su preparación.

Un objeto de la presente invención es proporcionar un antibiótico β -lactámico que tenga una actividad antibacteriana excelente contra bacterias Gram-positivas, especialmente contra MRSA y MRCNS.

Los autores de la presente invención han estudiado intensamente, y han encontrado que un compuesto de la siguiente fórmula [1] muestra un potente efecto sobre bacterias Gram-positivas, y muestra una actividad antibacteriana excelente especialmente contra MRSA y MRCNS, y han completado la presente invención.

Esto es, la presente invención se refiere a

(1) un compuesto β -lactámico de la siguiente fórmula [1];



donde R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino (NH); m y n son independientemente un entero de 0 a 4 y la suma de m y n es de 0 a 4, Y^1 es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo alquil(inferior)oxi, un grupo alquil(inferior)amino, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamilo sustituido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, Y^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^4$ (donde R^3 y R^4 son independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^3 y R^4 se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros), siempre que puedan estar presentes de 1 a 4 Y^1 en el mismo anillo y puedan estar presentes 2 Y^1 en el mismo átomo de carbono,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

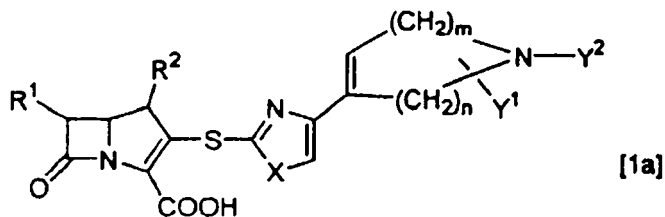
(2) el compuesto β -lactámico según el apartado (1) anterior, donde la suma de m y n es 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

(3) el compuesto β -lactámico según el apartado (1) anterior, donde la suma de m y n es 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

(4) el compuesto β -lactámico según el apartado (1) anterior donde el compuesto β -lactámico es un compuesto β -lactámico de la siguiente fórmula [1a];



donde R^1 , R^2 , X, m, n, Y^1 e Y^2 se definen como antes,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

(5) el compuesto β -lactámico según el apartado (4) anterior, donde la suma de m y n es 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

(6) el compuesto β -lactámico según el apartado (4) anterior, donde la suma de m y n es 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

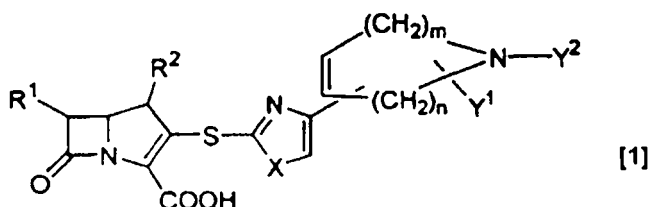
(7) el compuesto β -lactámico según cualquier apartado (1) a (6) anterior, donde X es un átomo de azufre,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

(8) el compuesto β -lactámico según uno cualquiera de los apartados (1) a (7) anteriores, donde R^1 es un grupo 1-(R)-hidroxietilo,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo,

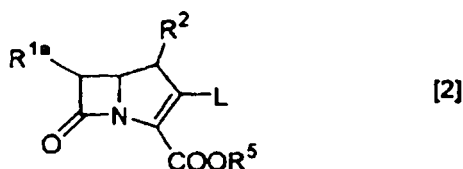
(9) un procedimiento para producir un compuesto β -lactámico de fórmula [1]:



donde R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino; m y n son independientemente un entero de 0 a 4 y la suma de m y n es de 0 a 4, Y^1 es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo alquil(inferior) oxi, un grupo alquil(inferior)amino, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, Y^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^4$ (donde R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^3 y R^4 se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros), siempre que puedan estar presentes de 1 a 4 Y^1 en el mismo anillo y puedan estar presentes 2 Y^1 en el mismo átomo de carbono,

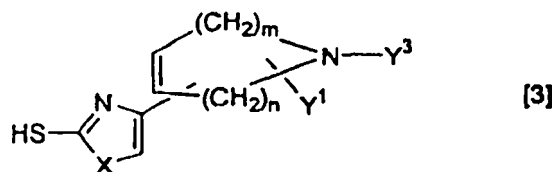
o una sal del mismo, que comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula [2]:



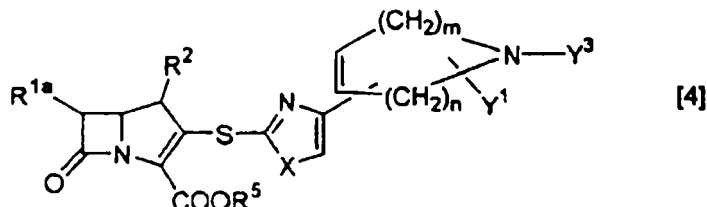
donde R^{1a} es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector, R^2 se define como antes, R^5 es un grupo protector de un grupo carboxilo, y L es un éster activo de un grupo hidroxilo,

con un compuesto de fórmula [3]:



donde m, n, X e Y^1 se definen como antes, e Y^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^{4a}$ (donde R^3 se define como antes, y R^{4a} son átomos de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o un grupo protector de un grupo imidoilo, o R^3 y R^{4a} se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros),

en presencia de una base, o hacer reaccionar el compuesto de fórmula [2] con un tiolato del compuesto de fórmula [3] para producir un compuesto de fórmula [4]:



donde R^{1a} , R^2 , R^5 , m, n, X, Y^1 e Y^3 se definen como antes,

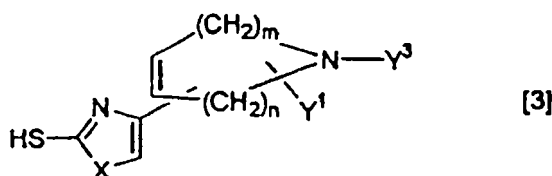
seguido de una combinación apropiada de reacciones que se seleccionan apropiadamente entre la eliminación del grupo protector de un grupo hidroxilo para R^{1a} e Y^1 , la eliminación del grupo protector de un grupo amino para Y^3 , la eliminación del grupo protector de un grupo amino para Y^1 , la reacción de imidoilación opcionalmente subsiguiente de un grupo amino del cual se eliminó el grupo protector para Y^3 , o la eliminación del grupo protector de un grupo imidoilo para Y^3 y la eliminación del grupo protector de un grupo carboxilo para R^5 e Y^1 ,

(10) una composición farmacéutica que contiene el compuesto β -lactámico mostrado en uno cualquiera de los apartados (1) a (8) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo, y

(11) un agente antibacteriano que contiene el compuesto β -lactámico mostrado en uno cualquiera de los apartados (1) a (8) anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

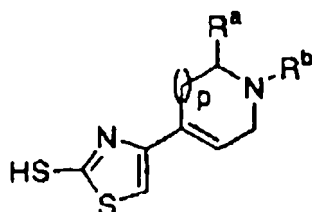
La presente invención se refiere adicionalmente al uso del compuesto β -lactámico de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo para la preparación de un medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula:



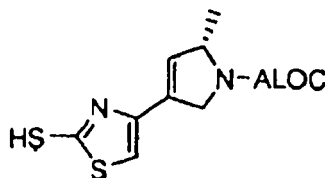
donde m, n, X e Y^1 se definen como en el compuesto β -lactámico de la presente invención, e Y^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^{4a}$ (donde R^3 se define como en el compuesto β -lactámico de la presente invención, y R^{4a} es un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o un grupo protector de un grupo imidoilo, o R^3 y R^{4a} se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros);

un compuesto de la siguiente fórmula:



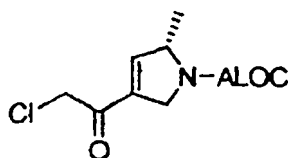
donde R^a es un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, R^b es un grupo protector de un grupo amino y p es un entero de 0 o 1;

un compuesto de la siguiente fórmula:



donde ALOC es aliloxycarbonilo; y

un compuesto de la siguiente fórmula:



donde ALOC es aliloxycarbonilo.

El grupo alquilo inferior en la presente invención es un grupo alquilo C_1 - C_6 de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

El grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo incluye aquellos que tienen 1 a 6 átomos de carbonos, por ejemplo, hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxil-1-metiletilo, 1-hidroxipropilo, y 2-hidroxipropilo. El grupo alcoxi inferior es un grupo alquil(C_1 - C_6)oxi, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, t-butoxi, n-pentoxi y n-hexoxi. El grupo alquil(inferior)amino es un grupo amino sustituido con un grupo alquilo C_1 - C_6 de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino, t-butilamino, n-pentilamino, n-hexilamino, metilo etilamino, dimetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, di(isopropil)amino, di(n-butil)amino, di(n-pentil)amino y di(n-hexil)amino. El átomo de halógeno incluye un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. El heteroanillo de 5 a 7 miembros incluye, por ejemplo un anillo de 3,4-dihidro-2-H-pirrol, un anillo de 2,3,4,5-tetrahidropiridina, un anillo de 3,4,5,6-tetrahidro-2-H-azepina, etc. El sustituyente de grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquil(inferior)tio, un grupo alquil(inferior)sulfinilo, un grupo alquil(inferior)sulfonilo, un grupo alquil(inferior)carbonilo, un grupo alquil(inferior)-carbonilo, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, $-NR^{6a}R^7$ (donde R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o R^6 y R^7 se puede combinar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-7 miembros tal como pirrolidina, piperidina, azepano, morfolina, piperazina, o a N-alquil(inferior)piperazina), $-CONR^{6a}R^7$ (donde R^6 y R^7 se definen como antes), $-NR^{6a}COR^{7a}$ (donde R^{6a} y R^{7a} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), $-OCONR^{6a}R^7$ (donde R^6 y R^7 se definen como antes), $-SO_2NR^{6a}R^7$ (donde R^6 y R^7 se definen como antes), $-NR^{6a}SO_2NR^{6a}R^7$ (donde R^{6a} , R^6 y R^7 se definen como antes), $-NR^{6a}CONR^{6a}R^7$ (donde R^{6a} , R^6 y R^7 se definen como antes), o $-COOCH_2OCOR^8$ (donde R^8 es un grupo alquilo inferior). Estos sustituyentes pueden estar protegidos con un grupo protector adecuado. Las posiciones sustituidas no están limitadas en tanto que sean químicamente posibles, pero son posibles uno o más sustituyentes.

ES 2 294 035 T3

El grupo alquil(inferior)carbonilo es un grupo alquil(C₂-C₇)carbonilo de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, t-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo y n-hexilcarbonilo. El grupo alquil(inferior)carboniloxi es un grupo alquil(C₂-C₇)carboniloxi de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, n-propilcarboniloxi, isopropilcarboniloxi, n-butilcarboniloxi, isobutilcarboniloxi, t-butilcarboniloxi, n-pentilcarboniloxi y n-hexilcarboniloxi.

El grupo alcoxi(inferior)carbonilo es un grupo alcoxi(C₂-C₇)carbonilo de cadena lineal o cadena ramificada, por ejemplo metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo, t-butoxycarbonilo, n-pentoxycarbonilo y n-hexoxycarbonilo.

La porción alquilo inferior de un grupo alquil(inferior)tio, un grupo alquil(inferior)sulfinilo y un grupo alquil(inferior)sulfonilo es un grupo alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo y n-hexilo.

El sustituyente de un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente es uno o dos grupos alquilo inferiores, pirrolidina, piperidina, o azepano, que está formado por un átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo.

El sustituyente del grupo amino sustituido opcionalmente es uno o dos grupos alquilo inferiores, o el grupo amino sustituido es pirrolidina, piperidina, o azepano, que está formado por un átomo de nitrógeno del grupo amino.

El sustituyente del grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente incluye, por ejemplo, un grupo alquilo inferior, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquil(inferior)carbonilo, un grupo alquil(inferior)carboniloxi, un grupo alquil(inferior)oxycarbonilo, un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, y un grupo ciano.

El grupo protector para un grupo carboxilo es un grupo alquilo inferior de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., metilo, etilo, isopropilo, t-butilo, etc.), un grupo halogenoalquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., 2-yodoetilo, 2,2,2-tricloroetilo), un grupo alcoximetilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., metoximetilo, etoximetilo, isobutoximetilo), un grupo aciloximetilo alifático inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., acetoximetilo, propioniloximetilo, butiriloximetilo, pivaloiloximetilo), un grupo 1-alcoxi(C₁-C₅)carboniloxietilo inferior (p. ej., 1-etoxycarboniloxietilo), un grupo aralquilo sustituido o no sustituido (p. ej., bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo), un grupo alquenilo inferior que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (p. ej., alilo, 3-metilalilo), un grupo benzhidrido, o un grupo ftalidilo.

El grupo protector para un grupo hidroxilo o un grupo amino es un grupo alcoxi(inferior)carbonilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., t-butiloxycarbonilo), un grupo halogenoalcoxicarbonilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., 2-yodoetiloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetiloxycarbonilo), un grupo alquenil(inferior)-oxycarbonilo sustituido o no sustituido que tiene de 3 a 7 átomos de carbono (p. ej., aliloxycarbonilo), un grupo aralquilo oxycarbonilo sustituido o no sustituido (p. ej., benciloxycarbonilo, p-metoxibenciloxycarbonilo, o-nitrobenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxycarbonilo), o un grupo trialkilsililo (p. ej., trimetilsililo, trietilsililo, t-butildimetilsililo).

Los sustituyentes preferibles de Y¹ en el compuesto β-lactámico de fórmula [1a] son un grupo alquilo C₁-C₃ tal como metilo, etilo, isopropilo, etc., hidroximetilo, clorometilo, fluorometilo, metoximetilo, carbamoiloximetilo, ureidometilo, sulfamoilmetilo, sulfamoilaminometilo, carbamoilo, etc., y los sustituyentes preferibles de Y² son preferiblemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₃ tal como metilo, etilo, isopropilo, etc., iminometilo (-CH=NH), -C(CH₃)=NH, etc.

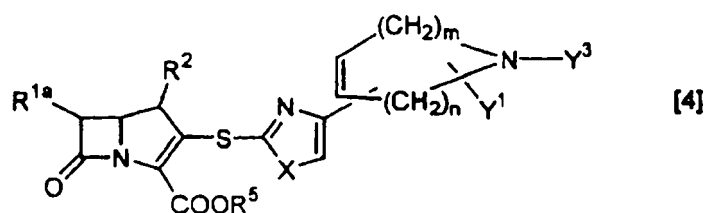
La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula [1] anterior es una sal no tóxica convencional. Tales sales incluyen, como una sal con un ácido carboxílico intramolecular, una sal con una base inorgánica tal como sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, una sal con una base orgánica tal como trietilamonio, piridinio, diisopropilamonio, o estando formada la sal intramolecular con un catión en la cadena lateral 3 tal como un ión amonio cuaternario. En cuanto a la sal con una base intramolecular, se puede ilustrar una sal con un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, o una sal con un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico.

El éster no tóxico de fórmula [1] es un éster con acetoximetilo, pivaloiloximetilo, 1-(etoxycarboniloxi)-etilo, o ftalidilo.

El compuesto β-lactámico de fórmula [1], o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo pueden estar en forma de su anhídrido, su hidrato, o su solvato.

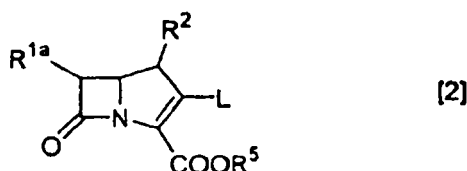
El procedimiento para producir el presente compuesto se ilustra con más detalle más abajo.

El compuesto de fórmula [4]:

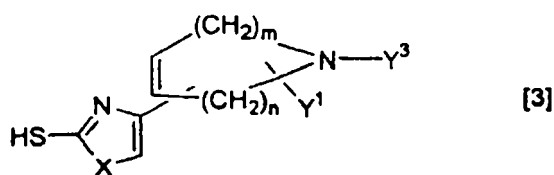


donde R^{1a} , R^2 , R^5 , m , n , X , Y^1 e Y^3 se definen como antes,

se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula [2]:



donde R^{1a} , R^2 , R^5 y L se definen como antes, con un compuesto de fórmula [3]:



donde m , n , X , Y^1 e Y^3 se definen como antes,

en presencia de una base, o haciendo reaccionar un compuesto de fórmula [2] con un tiolato sal del compuesto de fórmula [3] en un disolvente inerte.

El éster activo de un grupo hidroxilo es un éster de ácido bencenosulfónico, éster de ácido p-toluenosulfónico, éster de ácido p-nitrobencenosulfónico, éster de ácido p-bromobencenosulfónico, un éster de ácido alcano(inferior)sulfónico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., éster de ácido metanosulfónico, éster de ácido etanosulfónico, etc.), un éster de ácido halogenoalcenosulfónico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono (p. ej., éster de ácido trifluorometanosulfónico, etc.), éster de ácido difenilfosfórico, o un compuesto haluro tal como cloruro, bromuro, yoduro que es un éster con un haluro de hidrógeno. El éster reactivo preferible de un grupo hidroxilo puede ser éster de ácido p-toluenosulfónico, éster de ácido metanosulfónico, éster de ácido trifluorometanosulfónico, y éster de ácido difenilfosfórico.

El disolvente inerte, que se utiliza en la reacción entre el compuesto [2] y el compuesto [3] en presencia de una base para producir el compuesto [4], incluye, por ejemplo, dioxano, tetrahydrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, benceno, tolueno, hexametilfosforamida, o una mezcla de estos disolventes.

La base incluye, por ejemplo, una base inorgánica tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, o una base orgánica tal como piridina, dimetilaminopiridina, trietilamina, diisopropiletamina, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU). Una especialmente preferible es DBU. La base se debe utilizar en una cantidad suficiente para llevar a cabo la reacción, y se utiliza usualmente en una cantidad de 1 a 3 equivalentes, con respecto a la cantidad del compuesto de mercaptano [3].

El compuesto de mercaptano [3] se debe utilizar en una cantidad suficiente para llevar a cabo la reacción, y se puede utilizar en una cantidad en gran exceso, pero se utiliza usualmente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, con respecto a la cantidad del compuesto [2].

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -78°C a $+60^{\circ}\text{C}$, preferiblemente a una temperatura de -40°C a $+40^{\circ}\text{C}$. Además, una vez que ha finalizado la reacción completamente, el producto obtenido de este modo se aísla mediante una técnica convencional de química orgánica.

El disolvente inerte, que se utiliza en la reacción entre el compuesto [2] y una sal tiolato del compuesto [3] para producir el compuesto [4], incluye, por ejemplo, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, acetonitrilo, benceno, tolueno, hexametilfosforamida, o una mezcla de estos disolventes.

En la reacción anterior, la sal tiolato se debe utilizar en una cantidad suficiente para llevar a cabo la reacción, y se puede utilizar en una cantidad en gran exceso, pero se utiliza usualmente en una cantidad de 1 a 2 equivalentes, con respecto a la cantidad del compuesto [2].

La reacción se lleva a cabo a una temperatura de -78°C a $+60^{\circ}\text{C}$, more preferiblemente a una temperatura de -40°C a $+40^{\circ}\text{C}$. Una vez que ha finalizado la reacción completamente, el producto obtenido de este modo se aísla mediante una técnica convencional de química orgánica.

La sal tiolato se prepara haciendo reaccionar el compuesto de mercaptano [3] con una base. La base incluye, por ejemplo, una base inorgánica (p. ej., hidruro de sodio, hidruro de potasio), un alcóxido metálico (p. ej., t-butoxido de potasio, metóxido de sodio), o un amiduro metálico (p. ej., amiduro de sodio, diisopropilamiduro de litio, disilazida de litio).

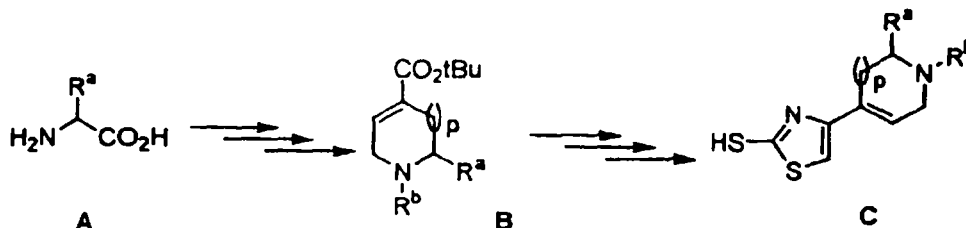
El compuesto β -lactámico de fórmula [1] se obtiene a partir del compuesto [4] de una manera convencional llevando a cabo, opcionalmente combinando o simultáneamente, reacciones tales como la eliminación del grupo protector de un grupo hidroxilo para R^{1a} o Y^1 , la eliminación del grupo protector de un grupo amino para Y^1 , la eliminación del grupo protector de un grupo amino para Y^3 , la subsiguiente reacción de imidoilación del grupo amino del cual se ha eliminado el grupo protector, o la eliminación del grupo protector de un grupo imidoilo para Y^3 y la eliminación grupo protector de un grupo carboxilo para R^5 e Y^1 .

La eliminación de estos grupos protectores se lleva a cabo mediante tratamiento con un ácido, una base, o un agente reductor, y estos métodos son métodos bien conocidos *per se*, como describe, por ejemplo, T. W. Greene: en Protective Groups in Organic Síntesis, J. Wiley & Sons Inc., 1981. El ácido es preferiblemente ácido trifluoroacético, ácido fórmico, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio, etc., o una mezcla de estos ácidos. La base es preferiblemente un carbonato de metal alcalino (p. ej., carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), un sulfuro de metal alcalino (p. ej., sulfuro de sodio, sulfuro de potasio, etc.), o fluoruro de tetrabutilamonio. El método de reducción incluye, por ejemplo, hidrogenación con cinc y ácido acético, hidrógeno y paladio-carbono o platino, etc. También se puede utilizar un compuesto de paladio (0).

El disolvente puede ser cualquiera que no afecte desventajosamente a la reacción, e incluye, por ejemplo, agua, alcoholes (p. ej., metanol, etanol), éteres (p. ej., tetrahidrofurano, dioxano), ácidos grasos (p. ej., ácido acético), o una mezcla de estos disolventes. La reacción se puede suprimir o promover posiblemente disminuyendo o aumentando la temperatura de reacción. La temperatura de reacción preferible se encuentra en el intervalo de -30°C a $+40^{\circ}\text{C}$. Una vez que la reacción ha finalizado completamente, el producto obtenido de este modo se puede aislar mediante una técnica convencional de química orgánica, por ejemplo, neutralizando la mezcla de reacción, sometiéndola a cromatografía en columna sobre una resina de absorción, etc., recogiendo las fracciones que contiene el compuesto deseado, y seguido después de la liofilización del resultante.

Los compuestos de fórmula genérica (2) son conocidos, y se pueden preparar mediante el método descrito en JP 63-55514 B.

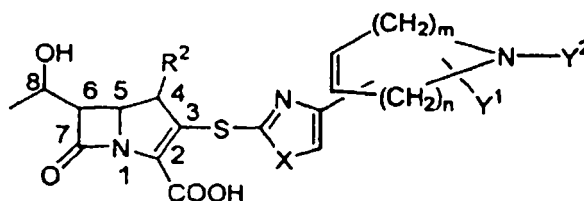
Los compuestos de mercaptano de fórmula genérica (3) se preparan, según el esquema siguiente, cambiándolos al derivado de mercaptotiazol (C) después de preparar un derivado amina cíclico (B) que tiene una porción éster insaturada a partir de un aminoácido apropiado. Si fuera necesario, se prepara un derivado de mercaptotiazol (C) ópticamente activo utilizando un intermedio ópticamente activo.



donde R^a es un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, R^b es un grupo protector de un grupo amino, y p es un entero de 0 o 1.

Cuando se prepara un compuesto B partiendo de un compuesto A, se utiliza el método descrito en JP 1-233270 B. Cuando se prepara un compuesto C partiendo de un compuesto B, el compuesto C se prepara mediante los métodos conocidos tales como K. Hofmann, *Heterocyclic Chemistry* vol. 6 (1953), J. V. Metzger, ídem vol. 34 (1979), I. J. Turchi, ídem vol. 45 (1986), Interscience Publishers, Inc. o A. R. Katritzky, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, vol. 32 (1982), Academic Press o una combinación de los mismos.

El compuesto de la fórmula [1] anteriormente mencionada puede tener isómeros ópticos basados en los átomos de carbono asimétricos de las posiciones 4, 5 y 6 del núcleo de carbapenemo, mostrados en la siguiente fórmula:



y estos isómeros son expresados todos convenientemente sólo por una fórmula. No obstante, no se debe considerar que el alcance de la presente invención está limitado por ello, e incluye todos los isómeros y una mezcla de los isómeros basados en cada uno de los átomos de carbono asimétricos. Además, los isómeros preferibles son aquellos en los que átomo de carbono de la posición 5 tiene una configuración R tal como los compuestos (5R,6R) o los compuestos (5R, 6S) cuando R^2 es un átomo de hidrógeno, y uno en el que el átomo de carbono de la posición 4 tiene una configuración R y el átomo de carbono de la posición 5 tiene una configuración S, tal como los compuestos (4R,5S,6S) o los compuestos (4R,5S,6R), cuando R^2 es un grupo alquilo inferior. Por otra parte, cuando R^1 es un grupo 1-hidroxietilo, el compuesto [1] puede tener isómeros que tienen una configuración R o una configuración S en la posición 8, mostrados en la fórmula anterior, los preferibles son aquellos que tienen una configuración R en la posición 8. Existe un isómero debido a un sustituyente, Y^1 .

Los isómeros que tienen tal configuración se preparan utilizando cada isómero correspondiente de los compuestos de partida [2] y (3).

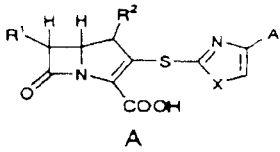
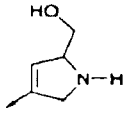
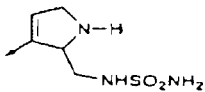
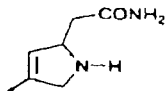
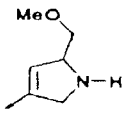
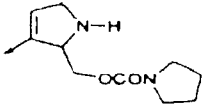
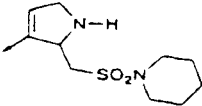
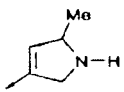
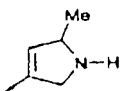
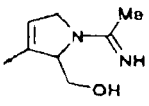
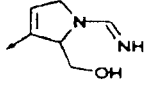
Los presentes compuestos de fórmula [1] son compuestos β -lactámicos novedosos que tienen un grupo azotio que tiene diferentes sustituyentes en la posición 3 del núcleo de carbapenemo, y estos compuestos muestran una actividad antibacteriana excelente, y son útiles como medicamento.

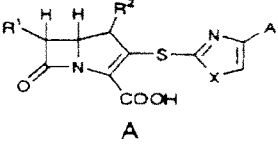
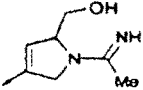
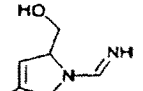
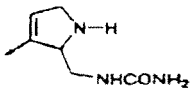
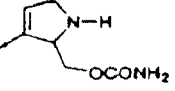
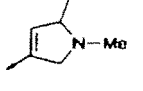
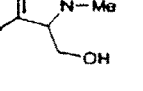
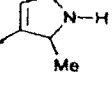
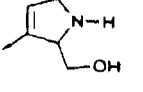
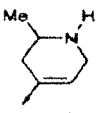
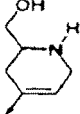
Los compuestos representativos de fórmula [1] obtenidos mediante la presente invención se ilustran en la Tabla 1 siguiente.

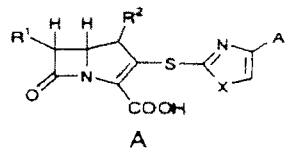
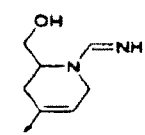
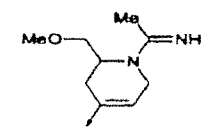
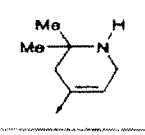
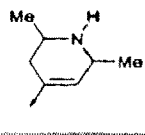
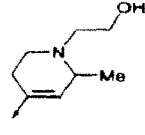
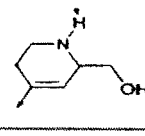
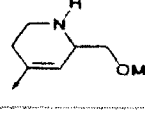
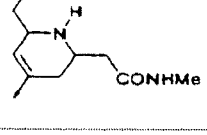
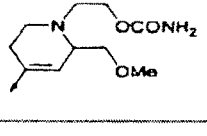
(Tabla pasa a página siguiente)

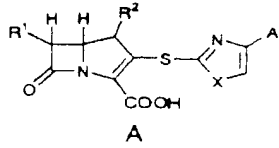
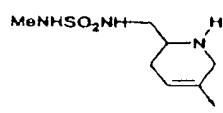
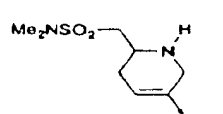
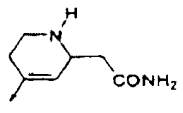
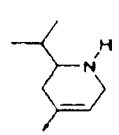
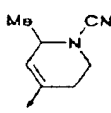
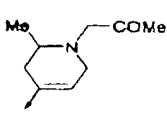
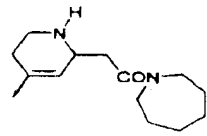
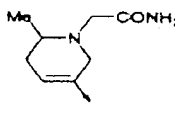
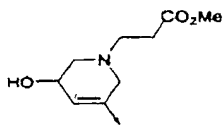
ES 2 294 035 T3

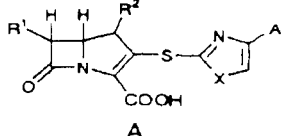
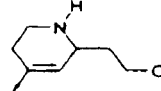
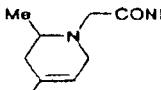
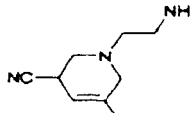
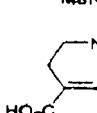
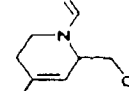
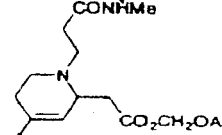
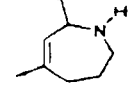
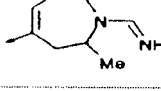
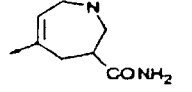
TABLA 1-1

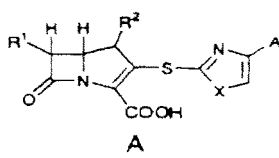
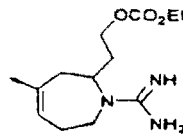
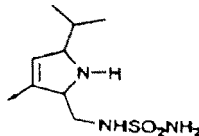
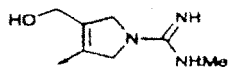
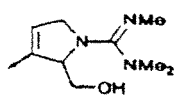
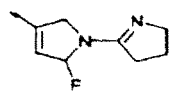
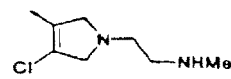
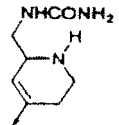
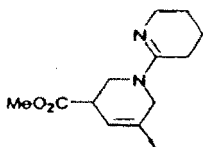
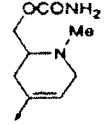
Compuesto	Núm. R^1	R^2	X	 A
1	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
2	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
3	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
4	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
5	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
6	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
7	PH ₂ CH ₃	CH ₃	O	
8	CH ₂ OH	H	NH	
9	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
10	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	

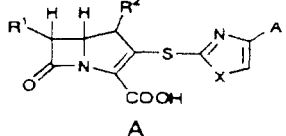
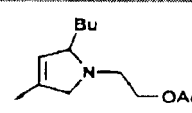
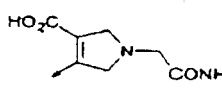
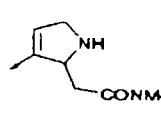
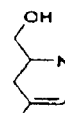
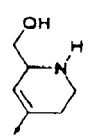
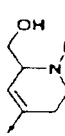
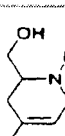
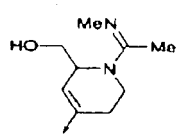
Compuesto	Núm. R ¹	R ²	X	 A
11	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
12	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
13	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
14	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
15	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
16	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
17	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
18	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
19	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
20	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	

5	Compuesto	Núm. R ¹	R ²	X	
10	21	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
15	22	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
20	23	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
25	24	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
30	25	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
35	26	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
40	27	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
45	28	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
50	29	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	

5	Compuesto	Núm. R ¹	R ²	X	
10	30	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
15	31	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
20	32	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
25	33	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
30	34	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
35	35	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
40	36	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
45	37	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
50	38	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	

5	Compuesto	Núm. R ¹	R ²	X	 A
10	39	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
15	40	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
20	41	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
25	42	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
30	43	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
35	44	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
40	45	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
45	46	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	
50	47	CH(OH)CH ₃	CH ₃	S	

Compuesto	Núm. R ¹	R ²	X	 A
48	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
49	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
50	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
51	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
52	CH (OH) CH ₃	CH ₃	NH	
53	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
54	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
55	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
56	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	

Compuesto	Núm. R ¹	R ²	X	
57	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
58	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
59	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
60	CHMe ₂	CH ₃	O	
61	CH ₂ CH ₃	H	NH	
62	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
63	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	
64	CH (OH) CH ₃	CH ₃	S	

Los compuestos enumerados en la Tabla 1 tienen los estereoisómeros descritos antes, y estos compuestos ilustrados incluyen también todos sus isómeros.

Los compuestos β -lactámicos novedosos de la presente invención representados por la fórmula [1] anterior muestran actividades antibacterianas contra una amplia variedad de bacterias patógenas incluyendo bacterias Gram-positivas tales como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, y bacterias Gram-negativas tales como *Escherichia coli*, el género *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, el género *Branhamella*, y muestra especialmente actividades antibacterianas excelentes contra bacterias Gram-positivas, así como contra MRSA y MRCNS.

Adicionalmente el grado de los compuestos [1] de la presente invención es diferente en cada compuesto, pero los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central es más reducido y las propiedades fisicoquímicas del compuesto [1] tales como la solubilidad en agua de las que deberá estar dotado como medicamento, están más mejoradas. Estas propiedades se ilustran como una propiedad característica de la presente invención.

Es bien sabido que la deshidropeptidasa-I (DHP-I), una enzima renal, puede hidrolizar fácilmente los compuestos de carbapenemo derivados de fuentes naturales, pero algunos de los presentes compuestos [1], que son también compuestos de carbapenemo, son estables tras la DHP-I, y se pueden utilizar solos, pero se puede utilizar un inhibidor de la DHP-I junto con el presente compuesto, si fuera necesario.

Cuando se utilizan como agente antibacteriano en el tratamiento de enfermedades infecciosas causadas por bacterias, los presentes compuestos se administran, por ejemplo, oralmente en forma de una tableta, cápsula, polvo, jarabe, etc., o parenteralmente tal como inyección intravenosa, inyección intramuscular, o administración intrarrectal.

Las formas de administración adecuadas mencionadas antes se pueden preparar mezclando un ingrediente activo con un portador, excipiente, aglutinante, estabilizador farmacéuticamente aceptable, convencional, etc. cuando se administran en forma de un inyectable, a esto se le puede añadir un agente, solubilizador, agente isotónico, farmacéuticamente aceptable, etc.

La dosificación del compuesto [1] varía según los síntomas, las edades, los pesos corporales, la forma de administración, la frecuencia de la administración, etc., pero usualmente se encuentra en el intervalo de 100 a 3000 mg por día para un adulto, que se administra una vez o dividida en varias unidades de dosificación. Además, la dosificación del compuesto [1] se puede aumentar o disminuir, si fuera necesario.

La presente invención se ilustra con más detalle mediante los Ejemplos, pero no se debe considerar que está limitada por ellos.

En los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas.

PNB: Grupo p-nitrobencilo

PMB: Grupo p-metoxibencilo

Ph: Grupo fenilo

TMS: Grupo trimetilsililo

TBDMS: Grupo t-butil(dimetil)sililo

ALOC: Grupo (aliloxi)carbonilo

Z: Grupo (benciloxi)carbonilo

Me: Grupo metilo

Et: Grupo etilo

iPr: Grupo isopropilo

t-Bu: Grupo t-butilo

Bn: Grupo bencilo

MOM: Grupo metoximetilo

Ms: Grupo metanosulfonilo

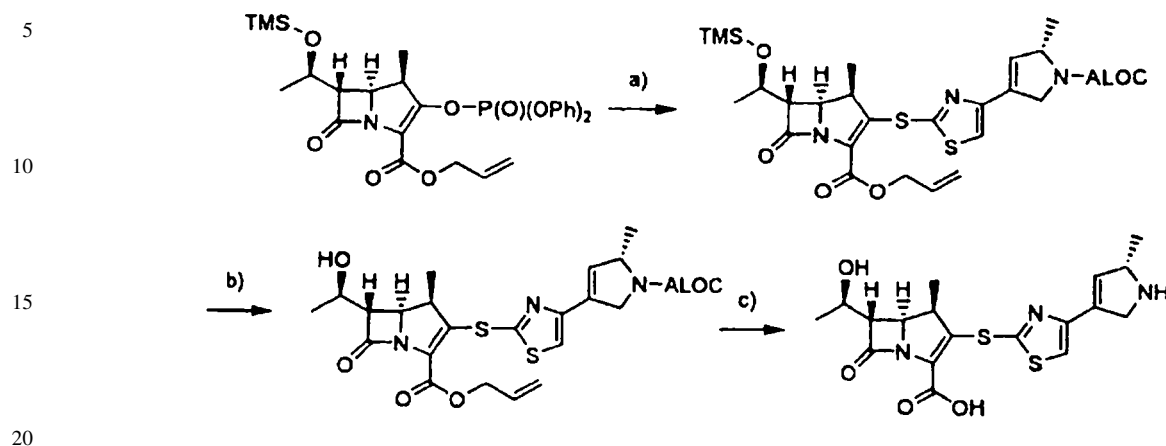
Tf: Grupo trifluorometanosulfonilo

THF: Tetrahidrofurano

DMF: N,N-dimetilformamida

DBU: 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno.

Ejemplo 1



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,20 ml, 0,20 mmoles) se añadió a 0°C a una suspensión de (2S)-2-metil-4-(2-mercapt-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (54 mg, 0,20 mmoles) en THF (0,20 ml)/DMF (0,20 ml) y la mezcla se agitó durante 25 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 0,76 g, 0,40 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 15 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-{(5S)-1-[(aliloxi)carbonil]-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (85 mg, 70%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (9 H, s), 1,06-1,10 (3 H, m), 1,15-1,40 (6 H, m), 3,21-3,24 (1 H, m), 3,40-3,59 (1 H, m), 4,15-4,22 (2 H, m), 4,37-4,85 (7 H, m), 5,15-5,48 (4 H, m), 5,87-6,02 (2 H, m), 6,31-6,36 (1 H, m), 7,09-7,12 (1 H, m).

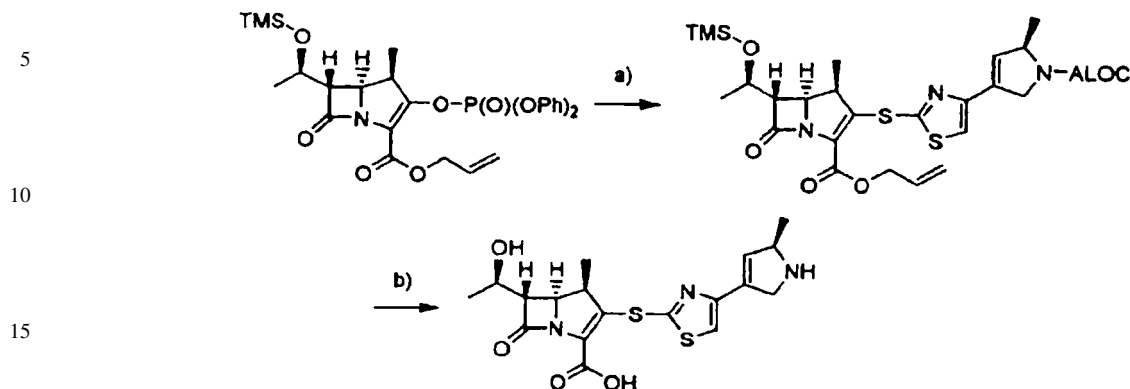
b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-{(5S)-1-[(aliloxi)carbonil]-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (85 mg, 0,14 mmoles) en THF (6 ml) se le añadió a 0°C agua y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1N y se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=1/2) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-{(5S)-1-[(aliloxi)carbonil]-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-6-{(1R)-1-hidroxietil}-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (60 mg, 80%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillento pálido.

c) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-{(5S)-1-[(aliloxi)carbonil]-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-6-{(1R)-1-hidroxietil}-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (70 mg, 0,13 mmoles) en diclorometano (2 ml) se le añadieron ácido acético (19 μl) e hidruro de tributilestano (0,32 ml, 1,2 mmoles) y se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (91 mg, 0,013 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 1-3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-{(1R)-1-hidroxietil}-4-metil-3-[(4-{(5S)-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (26,9 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

IR (KBr) 3406, 2969, 1760, 1599, 1391 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,38(3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,10-3,24 (1 H, m), 3,35 (1 H, dd, $J = 2,6, 6,0$ Hz), 4,05-4,15 (2 H, m), 4,23-4,37 (2 H, m), 6,25 (1 H, s), 7,50 (1 H, s).

Ejemplo 2



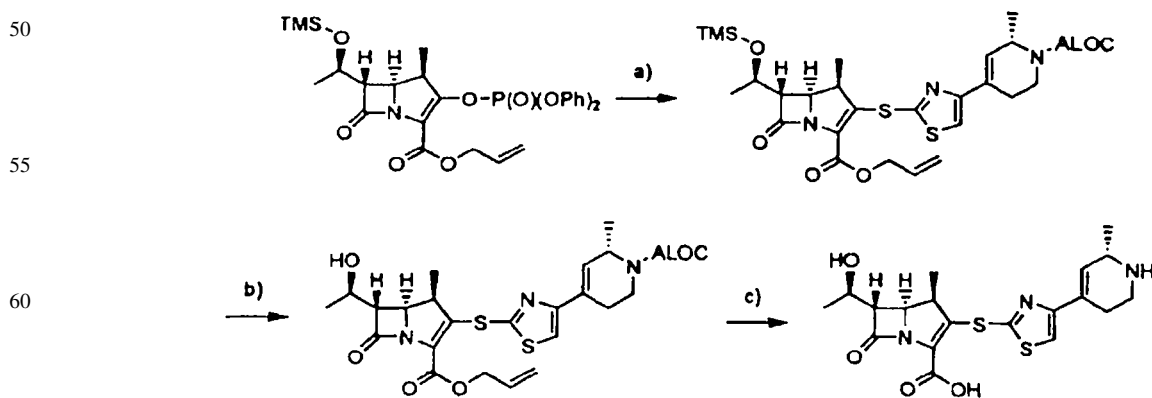
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2R)-2-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo como compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-[(4-((5R)-1-((aliloxi)carbonil)-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-((1R)-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,11 (9 H, s), 1,08-1,12 (3 H, m), 1,22-1,25 (3 H, m), 1,37-1,43 (3 H, m), 3,24 (1H, dd, $J = 6,2, 2,9$ Hz), 3,37-3,58 (1 H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 4,40-4,87 (7 H, m), 5,21-5,50 (4 H, m), 5,91-6,05 (2 H, m), 6,34-6,38 (1H, m), 7,10-7,14 (1 H, m).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-((5R)-1-((aliloxi)carbonil)-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-((1R)-1-((trimetilsilil)oxi)etil)-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (42 mg, 0,070 mmoles) en acetato de etilo (4 ml) se le añadió agua y después ácido clorhídrico 2N y la solución se ajustó a pH 2. Después de agitar durante 10 minutos, se añadió a esto adicionalmente THF y la solución se agitó durante 20 minutos. A la mezcla obtenida se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. A una solución del residuo (37,6 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadieron a 0°C hidruro de tributilestano (0,17 ml), ácido acético (10 μl) y bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (5 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron tampón fosfato (50 mM, pH 7, 25 ml) y diclorometano (20 ml). La capa acuosa se separó y la capa de diclorometano se extrajo dos veces con agua. La capa acuosa combinada se lavó con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 1-3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-((4-((5R)-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-1,3-tiazol-2-il)sulfanil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3 H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,10-3,20 (1 H, m), 3,32 (1 H, dd, $J = 5,9, 2,9$ Hz), 4,03-4,28 (4 H, m), 6,23 (1 H, s ancho), 7,45 (1 H, s).

Ejemplo 3



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 1,26 ml, 1,26 mmoles) se añadió a 0°C a una solución de (6S)-6-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridina carboxilato de alilo (373 mg, 1,26 mmoles) en THF (15 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solu-

ción de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 4,80 g, 2,52 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 60 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir (4R, 5S, 6S)-3-[(4-{(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (590 mg, 76%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9 H, s), 1,06-1,12 (3 H, m), 1,24 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,29-1,32 (3 H, m), 2,37-2,45 (1 H, m), 2,46-2,59 (1 H, m), 3,00-3,12 (1H, m), 3,24 (1H, dd, $J = 6,4, 2,9$ Hz), 3,42-3,61 (1 H, m), 4,16-4,40 (3 H, m), 4,62-4,87 (5 H, m), 5,20-5,50 (4 H, m), 5,90-6,04 (2 H, m), 6,61-6,64 (1 H, m), 7,10-7,13 (1 H, m).

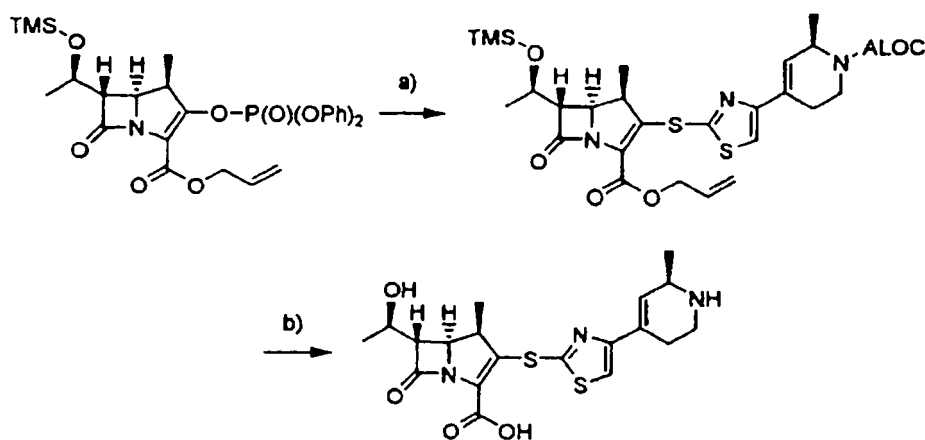
b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-{(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (640 mg, 1,04 mmoles) en THF (30 ml) se le añadió a 0°C agua y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1N y se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo=1/2) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-{(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxi]etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (547 mg, 97%) en forma de una sustancia amorfa de color amarillento pálido.

c) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-{(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxi]etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (270 mg, 0,49 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añadieron ácido acético (73 μl) e hidruro de tributilestano (1,23 ml, 4,6 mmoles) y se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (36 mg, 0,051 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-5% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi]etil]-4-metil-3-[(4-{(6S)-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (151,5 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

IR (KBr) 3409, 2971, 1760, 1596, 1390, 1264, 1148, 1028 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,91(3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,10(3 H, d, $J = 5,7$ Hz), 1,32(3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,58-2,63 (2 H, m), 3,09-3,26 (2 H, m), 3,30-3,34 (1 H, m), 3,42-3,51 (1 H, m), 4,01-4,11 (3 H, m), 6,28 (1 H, s), 7,44 (1 H, s).

Ejemplo 4



a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (6R)-6-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridina carboxilato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-[(4-{(6R)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

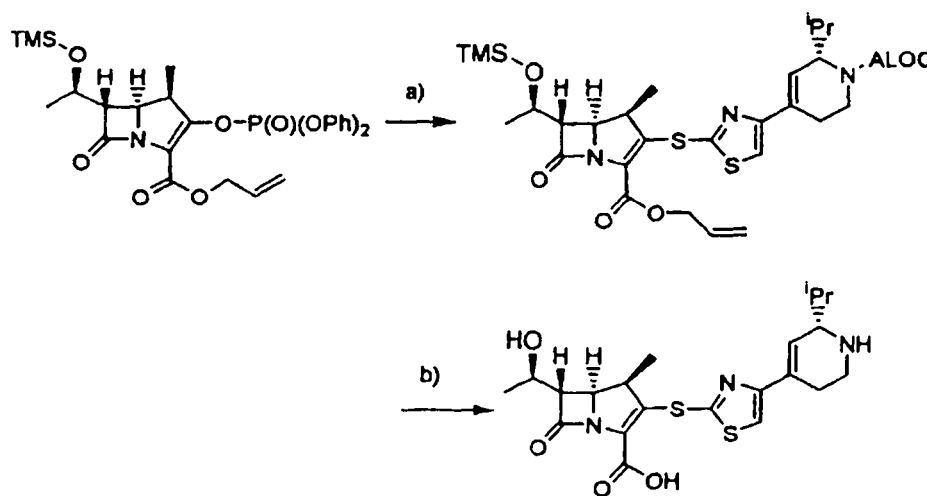
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (9 H, s), 1,04-1,10 (3 H, m), 1,15-1,29 (6 H, m), 2,34-2,57 (2 H, m), 2,96-3,11 (1 H, m), 3,19-3,24 (1 H, m), 3,38-3,58 (1 H, m), 4,13-4,38 (3 H, m), 4,59-4,85 (5 H, m), 5,16-5,48 (4 H, m), 5,85-6,02 (2 H, m), 6,61 (1 H, m), 7,08-7,10 (1 H, m).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-[(4-[(6R)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-[(4-[(6R)-6-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,89-0,91 (3 H, m), 1,09 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,33 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,58-2,67 (2 H, m), 3,07-3,35 (3 H, m), 3,43-3,53 (1 H, m), 4,00-4,12 (3 H, m), 6,28 (1 H, s), 7,44 (1 H, s).

IR (KBr) 3422, 1771 cm^{-1} .

Ejemplo 5



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,62 ml, 0,62 mmoles) se añadió a 0 - 5°C a una solución de (6S)-6-isopropil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3, 6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (202 mg, 0,62 mmoles) en THF (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 2,37 g, 1,2 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1/5 $\rightarrow$ 1/3) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-[(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (0,24 g, 61%).

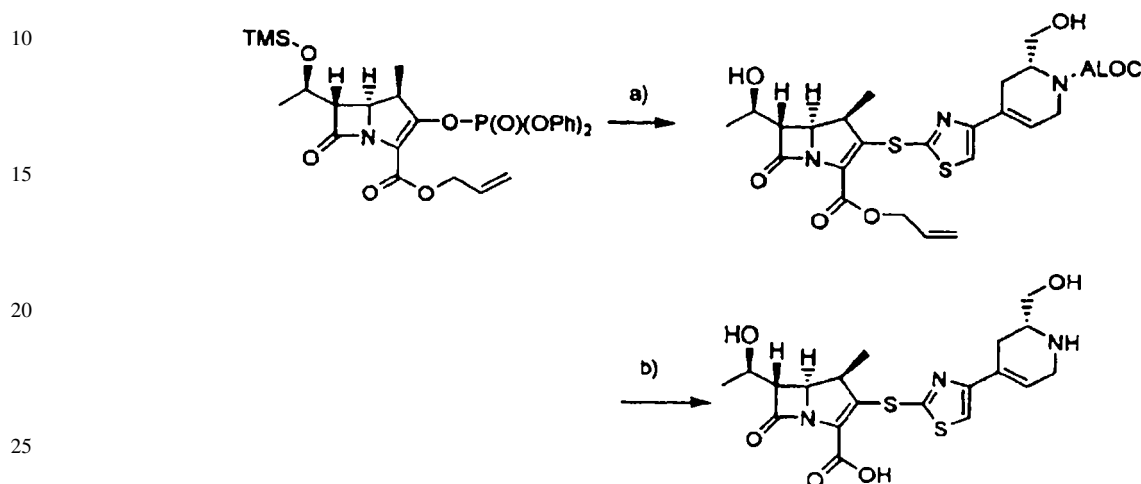
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (9 H, s), 0,88-1,00 (9 H, m), 1,11-1,14 (3 H, m), 1,87 (1 H, sesq, $J = 7,3$ Hz), 2,22-2,48 (2 H, m), 2,88-3,14 (2 H, m), 3,27-3,47 (1 H, m), 3,97-4,77 (8 H, m), 5,06-5,38 (4 H, m), 5,77-5,93 (2 H, m), 6,71 (1 H, s ancho), 6,99 (1 H, s ancho).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-[(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (204 mg, 0,32 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió a 0°C agua y después ácido clorhídrico 1N. La solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo (0,25 g) se disolvió en diclorometano (25 ml). A la solución se le añadieron ácido acético (46 μl , 0,80 mmoles) e hidruro de tributilestano (0,86 ml, 3,2 mmoles) y después se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (22,5 mg, 0,032 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-[(4-[(6S)-6-isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (74,2 mg, pureza 95%, rendimiento 50%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,90-0,95 (9 H, m), 1,09 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,93 (1 H, sesq, $J = 6,6$ Hz), 2,59-2,67 (2 H, m), 3,06-3,23 (2 H, m), 3,29-3,34 (1 H, m), 3,46-3,53 (1 H, m), 3,72-3,77 (1 H, m), 4,04-4,11 (2 H, m), 6,40 (1 H, s), 7,45 (1 H, s).

IR (KBr) 3362, 2968, 1760, 1599, 1390 cm^{-1} .

Ejemplo 6



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,29 ml, 0,29 mmoles) se añadió a 0 - 5°C a una solución de (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (122 mg, 0,29 mmoles) en THF (4,3 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil]oxi)etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 1,09 g, 0,58 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 19 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en THF (5,65 ml). A la solución se le añadieron a 0 - 5°C ácido acético (215 μl) y fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 1,5 ml, 1,5 mmoles). Después de reaccionar durante 20 horas, a la mezcla de reacción se le añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1/3 $\rightarrow$ metanol al 10% en cloroformo) para producir (4R,5S,6S)-3-([4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il]sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (110 mg, 68%).

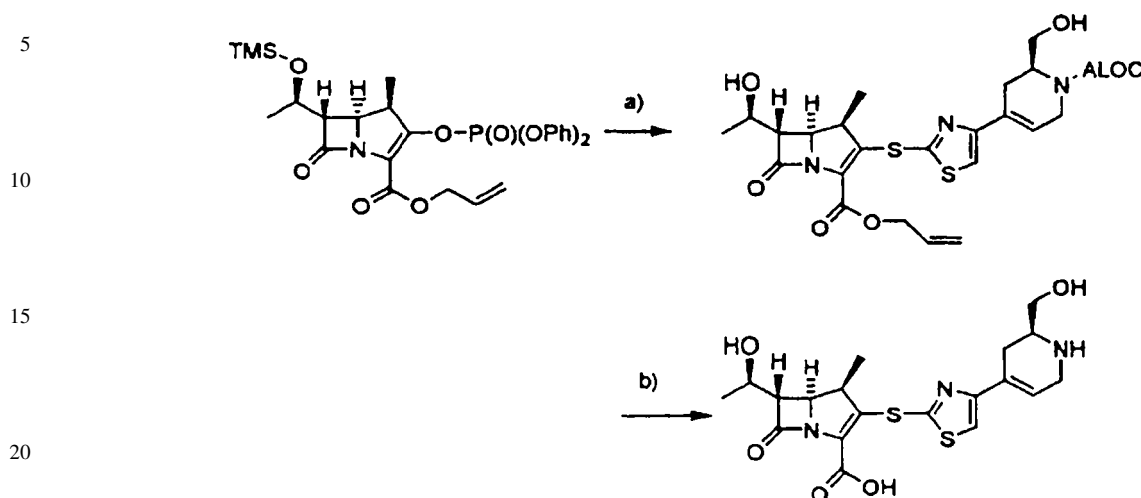
IR (KBr) 3426, 2933, 1772, 1700, 1559, 1457, 1136 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,50 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 2,62-2,73 (1 H, m), 3,25 (1 H, d, $J = 2,8, 7,0$ Hz), 3,45-3,96 (4 H, m), 4,17-4,27 (2 H, m), 4,41-4,86 (6 H, m), 5,19-5,47 (4 H, m), 5,87-6,03 (2 H, m), 6,63 (1 H, s), 7,11 (1 H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-([4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il]sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (110 mg, 0,20 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añadieron ácido acético (28 μl) e hidruro de tributilestano (0,54 ml, 2,6 mmoles) y después se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (14 mg, 0,020 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 1-3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-([4-[(2R)-2-(hidroximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il]sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (51 mg, rendimiento 54%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,09 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,35-2,65 (2 H, m), 3,08-3,18 (1 H, m), 3,30-3,44 (2 H, m), 3,60 (1 H, dd, $J = 6,8, 12,5$ Hz), 3,72-3,82 (3 H, m), 4,03-4,13 (2 H, m), 6,38 (1 H, s), 7,41 (1 H, s).

Ejemplo 7



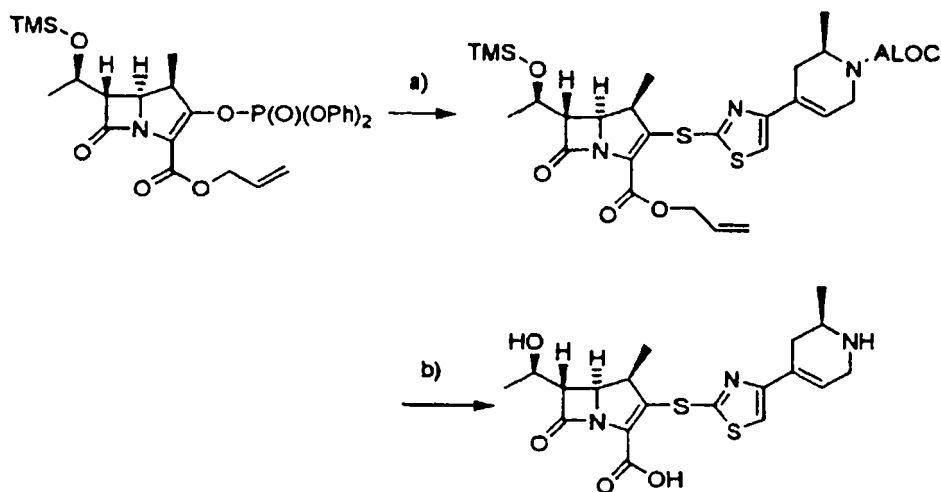
a) Se añadió hidruro de sodio (60% en peso/peso, 13,3 mg, 0,33 mmoles) a 0 - 5°C a una solución de (2S)-2-(hidroximetil)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (pureza 70%, 139 mg, 0,33 mmoles) en una mezcla de THF (1,0 ml) y DMF(0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 1,27 g, 0,67 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la solución se ajustó a un pH 3 a 0-5°C con ácido clorhídrico 1N. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó con cromatografía en capa fina (metanol al 10% en cloroformo) para producir (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (87 mg, 46%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,99 (3 H, d, J = 7,3 Hz), 1,21 (3 H, d, J = 6,0 Hz), 2,38-2,63 (2 H, m), 3,15 (1 H, dd, J = 2,8, 6,8 Hz), 3,37-3,85 (4 H, m), 4,30-4,65 (5 H, m), 4,73 (1 H, dd, J = 5,3, 13,2 Hz), 5,10-5,37 (4 H, m), 5,78-5,93 (2 H, m), 6,54 (1H, s ancho), 7,01 (1H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (28 mg, 0,05 mmoles) en diclorometano (4 ml) se le añadieron ácido acético (7,2 μl) e hidruro de tributilestaño (135 ml, 0,50 mmoles) y después se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (3,5 mg, 0,005 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 1-3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(2S)-2-(hidroximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (3,9 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,91 (3 H, d, J = 7,0 Hz), 1,09 (3 H, d, J = 6,4 Hz), 2,20-2,33 (1 H, m), 2,44-2,53 (1 H, m), 3,08-3,73 (7 H, m), 4,02-4,13 (2 H, m), 6,39 (1 H, s), 7,37 (1 H, s).

Ejemplo 8



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,58 ml, 0,58 mmoles) se añadió a 0-5°C a una solución de (2R)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-3,6-dihidro-1 (2H)-piridinocarboxilato de alilo (172 mg, 0,58 mmoles) en THF (2,0 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 2,21 g, 1,2 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1/4→1/3) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (137 mg, 38%).

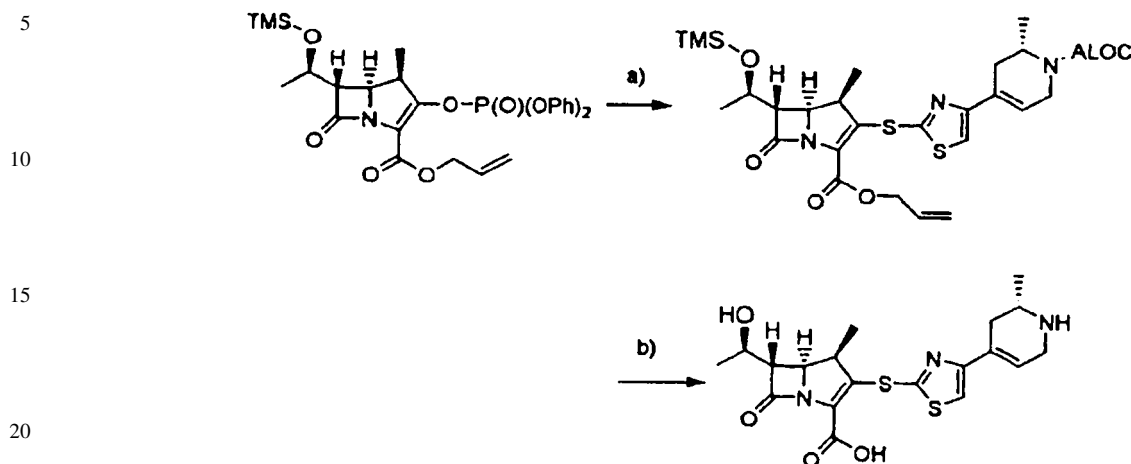
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,10 (9 H, s), 1,07 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,17 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,21 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,28 (1 H, d, $J = 17,2$ Hz), 2,67-2,79 (1 H, m), 3,22 (1 H, dd, $J = 2,7, 6,2$ Hz), 3,56 (1 H, dd, $J = 7,3, 9,9$ Hz), 3,77-3,87 (1 H, m), 4,15-4,23 (2 H, m), 4,42-4,53 (1 H, m), 4,60-4,85 (5 H, m), 5,18-5,48 (4 H, m), 5,88-6,02 (2 H, m), 6,64 (1 H, s ancho), 7,06 (1 H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (137 mg, 0,22 mmoles) en THF (20 ml) se le añadió a 0°C agua y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1N. La solución se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (3 ml). A la solución se le añadieron ácido acético (3 μl) e hidruro de tributilestano (0,59 ml, 22 mmoles) y después se añadió a temperatura ambiente bis (trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (15,6 mg, 0,02 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-4-metil-3-[(4-{(2R)-2-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (59,3 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

IR (KBr) 3428, 2971, 1758, 1602, 1391, 1263 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,91 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,10 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,32 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,30-2,45 (1 H, m), 2,67-2,78 (1 H, m), 3,09-3,18 (1 H, m), 3,31-3,34 (1 H, m), 3,41-3,52 (1 H, m), 3,77 (2 H, s ancho), 4,05-4,13 (2 H, m), 6,35 (1 H, m), 7,42 (1 H, m).

Ejemplo 9



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,30 ml, 0,30 mmoles) se añadió a 0-5°C a una solución de (2S)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (89 mg, 0,30 mmoles) en THF (2,0 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-((1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil)-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 1,2 g, 0,60 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1/4→1/3) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-((2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-((1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil)-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (87 mg, 47%).

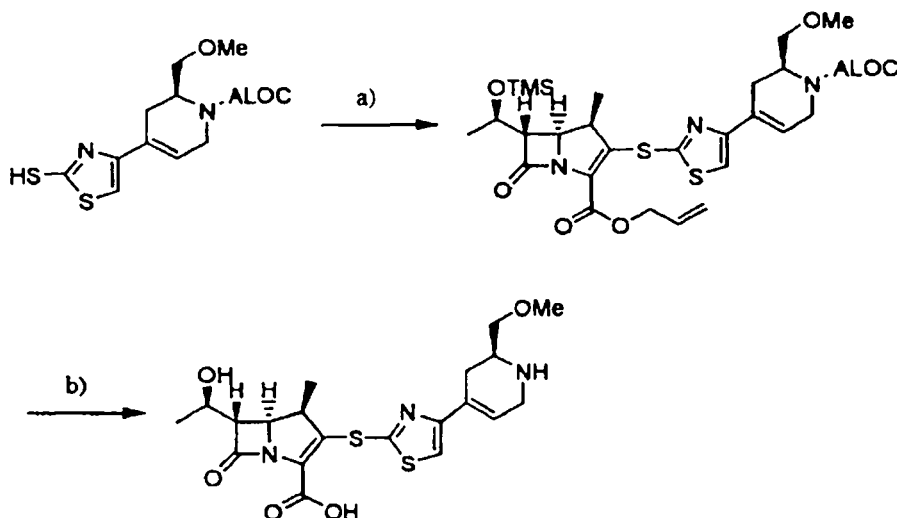
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (9 H, s), 1,10 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,18 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,21 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,28 (1 H, d, $J = 16,3$ Hz), 2,67-2,79 (1 H, m), 3,22 (1 H, dd, $J = 2,9, 6,2$ Hz), 3,46 (1 H, dd, $J = 7,4, 9,9$ Hz), 3,75-3,86 (1 H, m), 4,15-4,23 (2 H, m), 4,42-4,53 (1 H, m), 4,59-4,86 (5 H, m), 5,16-5,48 (4 H, m), 5,88-6,03 (2 H, m), 6,64 (1 H, s ancho), 7,08 (1 H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-((2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-((1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil)-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (87 mg, 0,14 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió a 0°C agua (7 ml) y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1N y se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). A la solución se le añadieron ácido acético (20 μl) e hidruro de tributilestaño (0,38 ml, 1,4 mmoles) y después se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (9,8 mg, 0,014 mmoles). Al cabo de diez minutos la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-[(4-((2S)-2-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (59,3 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

IR (KBr) 3392, 2970, 1758, 1599, 1391, 1263 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,91 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,09 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,26 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,24-2,37 (1 H, m), 2,60-2,71 (1 H, m), 3,07-3,18 (1 H, m), 3,28-3,38 (2 H, m), 3,68 (2 H, s ancho), 4,03-4,10 (2 H, m), 6,35 (1 H, m), 7,39 (1 H, m).

Ejemplo 10



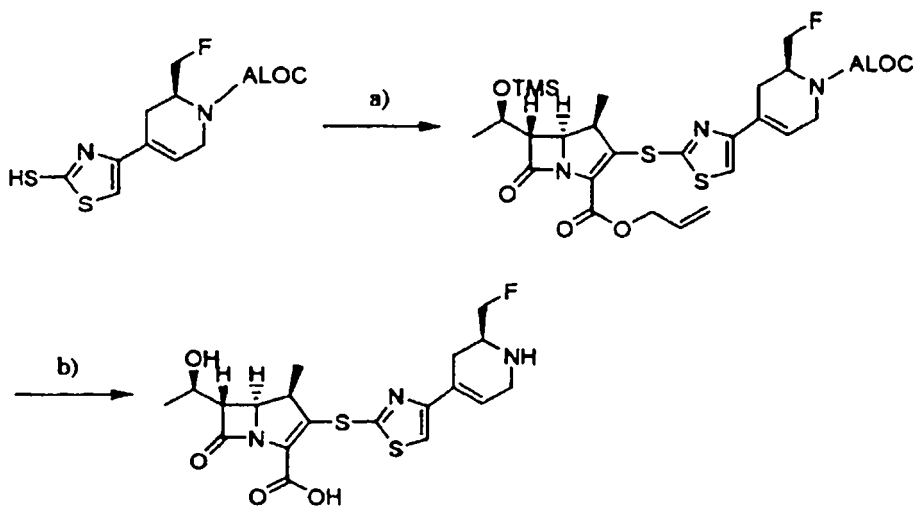
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2S)-2-(metoximetil)-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

1. RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 0,12 (9H, s), 1,09 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,54 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,63-2,73 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J = 6,2, 2,9 Hz), 3,39-3,48 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,50-3,64 (1H, m), 3,70-3,87 (1H, m), 4,18-4,26 (2H, m), 4,48-4,88 (6H, m), 5,20-5,51 (4H, m), 5,90-6,04 (2H, m), 6,68 (1H, s ancho), 7,12 (1H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-[(hidroxietil)-3-({4-[(2S)-2-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato).

RMN H¹ (300 MHz, D₂O) δ 0,91 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,38-2,49 (1H, m), 2,59-2,66 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,30 (3H, s), 3,31-3,33 (1H, m), 3,48-3,65 (3H, m), 3,73 (2H, s ancho), 4,03-4,12 (2H, m), 6,37 (1H, s), 7,40 (1H, s).

Ejemplo 11



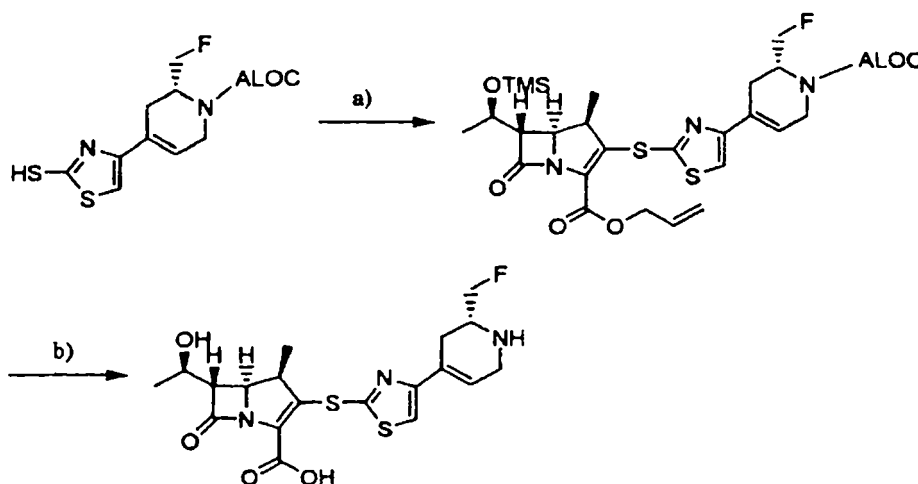
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2S)-2-(fluorometil)-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo en forma de un compuesto tiológico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(fluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,57 (1H, d, J = 16,7 Hz), 2,69-2,80 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J = 6,2, 2,9 Hz), 3,49-3,60 (1H, m), 3,78-3,94 (1H, m), 4,08-4,99 (10H, m), 5,22-5,50 (4H, m), 5,90-6,04 (2H, m), 6,69 (1H, s ancho), 7,14 (1H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(fluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-2-(fluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-(hidroxi)etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,24-2,33 (1H, m), 2,43-2,49 (1H, m), 3,12-3,19 (1H, m), 3,30-3,33 (1H, m), 3,53-3,56 (2H, m), 4,05-4,12 (2H, m), 4,31-4,39 (1H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 6,40-6,43 (1H, m), 7,36 (1H, s).

Ejemplo 12



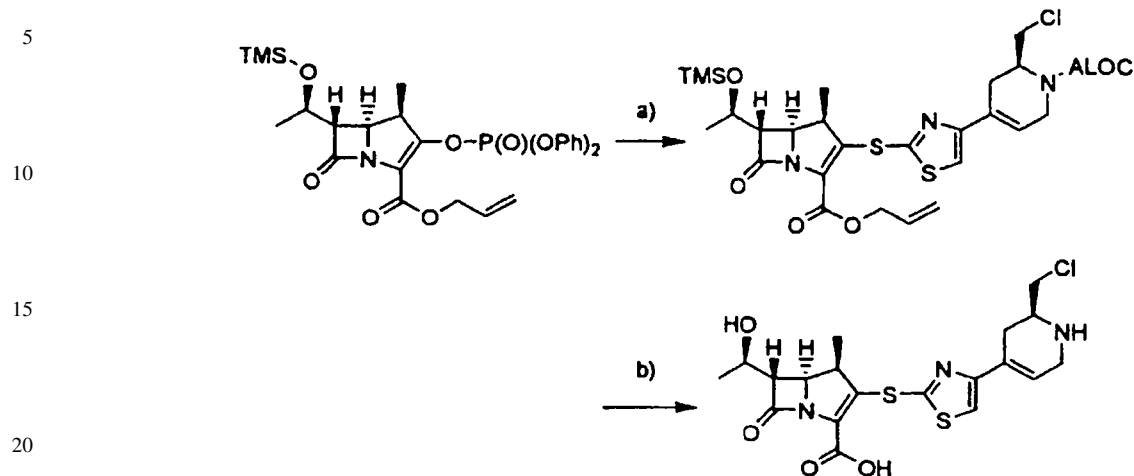
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2R)-2-(fluorometil)-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo en forma de un compuesto tiológico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(fluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,13 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,24 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,57 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69-2,80 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J = 6,2, 2,7 Hz), 3,44-3,59 (1H, m), 3,78-3,94 (1H, m), 4,11-5,00 (10H, m), 5,22-5,50 (4H, m), 5,90-6,05 (2H, m), 6,68 (1H, s ancho), 7,15 (1H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(fluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-2-(fluorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-(hidroxi)etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,2 Hz), 2,38-2,50 (1H, m), 2,55-2,63 (1H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,31-3,34 (1H, m), 3,48-3,62 (1H, m), 3,68-3,72 (2H, m), 4,04-4,12 (2H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,55-4,61 (1H, m), 6,39-6,42 (1H, m), 7,40 (1H, s).

Ejemplo 13



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,19 ml, 0,19 mmoles) se añadió a 0°C a una solución de (2S)-2-(clorometil)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato (64 mg, 0,19 mmoles) en THF (1,0 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 0,74 g, 0,38 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 15 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(clorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (54 mg, 43%).

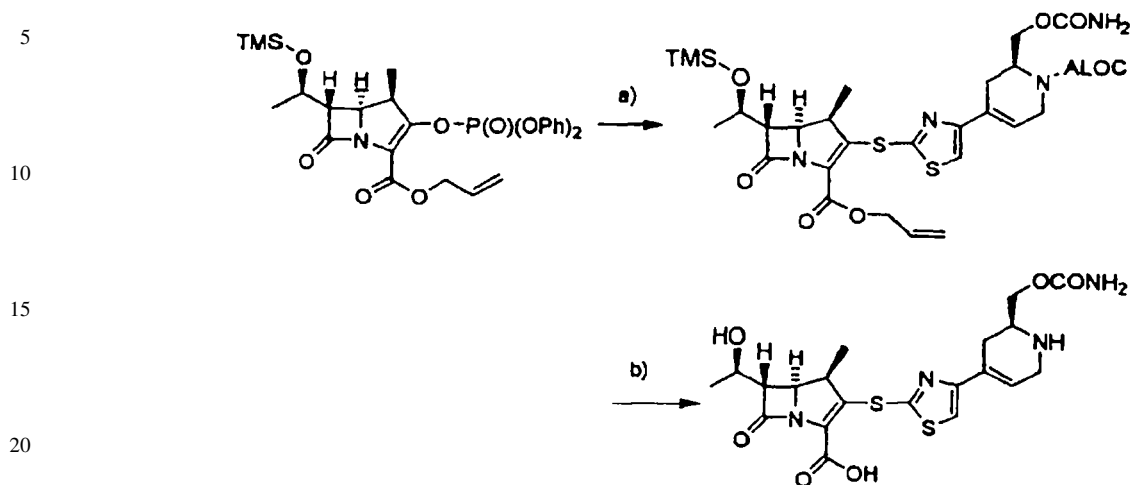
1. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,11 (9 H, s), 1,07 (3 H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,21 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,68-2,75 (2 H, m), 3,22 (1 H, dd, $J = 2,7, 6,4$ Hz), 3,47-3,60 (3 H, m), 3,73-3,90 (1 H, m), 4,15-4,22 (2 H, m), 4,42-4,86 (6 H, m), 5,20-5,35 (3 H, m), 5,45 (1 H, dd, $J = 1,5, 17,2$ Hz), 5,88-6,03 (2 H, m), 6,65 (1 H, s ancho), 7,12 (1 H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(clorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (54 mg, 0,083 mmoles) en THF (4 ml) se le añadió a 0°C agua (7 ml) y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico 1N y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La solución se ajustó a un pH de 7,5 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). A la solución se le añadieron a 0°C ácido acético (12 μl), hidruro de tributilestano (0,23 ml) y bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (5,8 mg, 0,014 mmoles) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron tampón fosfato (50 mM, pH 7, 25 ml) y diclorometano (20 ml). Después de la separación de la capa acuosa, la capa de diclorometano se extrajo con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 1-3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-[(4-[(2S)-2-(clorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (22,5 mg, 46%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

IR (KBr) 3398, 2968, 1760, 1601, 1389, 1264 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,91 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,08 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,67-2,75 (2 H, m), 3,14 (1 H, dd, $J = 7,3, 9,7$ Hz), 3,31 (1 H, dd, $J = 2,8, 5,9$ Hz), 3,75-3,95 (5 H, m), 4,02-4,11 (2 H, m), 6,37 (1 H, m), 7,43 (1 H, m).

Ejemplo 14

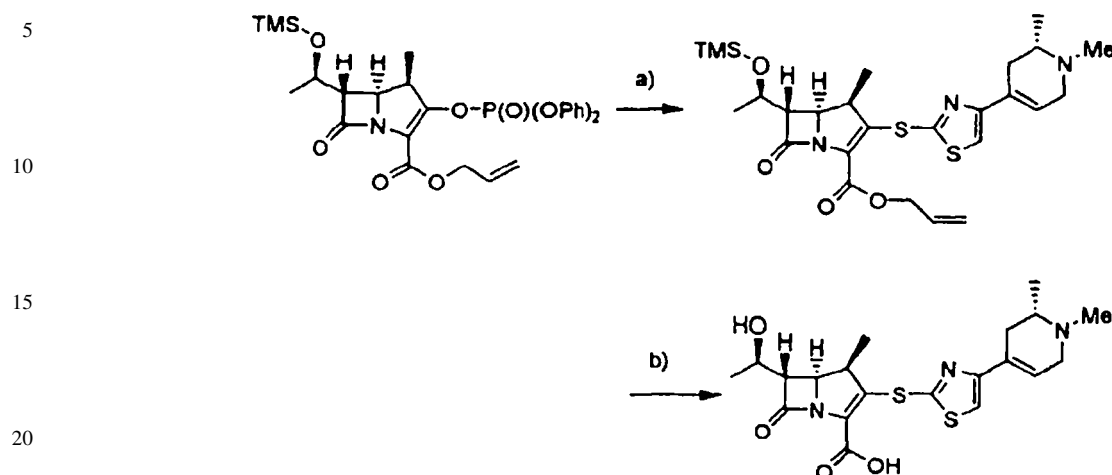


a) Una solución de n-butil litio en hexano (1,56M, 68 ml, 0,11 mmoles) se añadió a -70°C a una solución de (2S)-2-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (37,8 mg, 0,11 mmoles) en THF (1 ml)/DMF (0,5 ml). La mezcla se templó a 0°C y después se agitó durante 15 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 0,42 g, 0,22 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 13 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para producir (4R,5S,6S)-3-[[4-((2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo bruto (154 mg).

A una solución del (4R,5S,6S)-3-[[4-((2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo bruto obtenido de este modo en THF (4 ml) se le añadió a 0°C agua y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 2 con ácido clorhídrico 1N y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La solución se ajustó a un pH 7,5 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml). A la solución se le añadieron a 0°C ácido acético (47 μl), hidruro de tributilestano (0,84 ml) y bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (21,8 mg, 0,014 mmoles) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron tampón fosfato (50 mM, pH 7, 25 ml) y diclorometano (20 ml). Después de la separación de la capa acuosa, la capa de diclorometano se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-3-[[4-((2S)-2-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxi]etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (10,6 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,54-2,80 (2 H, m), 3,15-3,21 (1 H, m), 3,68-3,86 (3 H, m), 4,08-4,38 (5 H, m), 6,41 (1 H, s), 7,46 (1 H, s).

Ejemplo 15



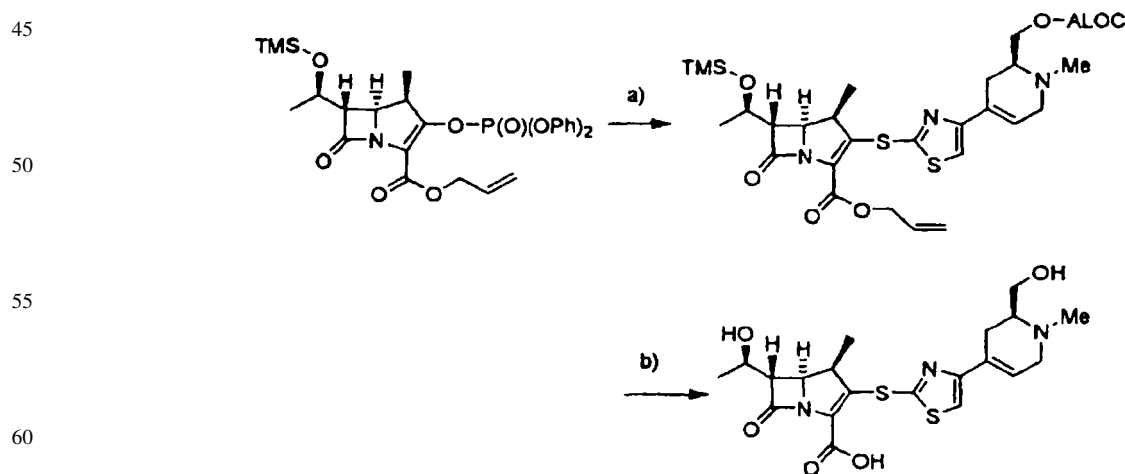
a) De la misma manera que en el Ejemplo 8, utilizando 4-[(2S)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-tiol en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,10 (9 H, s), 1,05 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,21 (6 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,24-2,36 (1 H, m), 2,41 (3 H, s), 2,50-2,61 (1 H, m), 2,69-3,00 (2 H, m), 3,19-3,22 (1 H, m), 3,47-3,53 (1 H, m), 4,15-4,20 (2 H, m), 4,46-4,85 (3 H, m), 5,25 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,44 (1 H, dd, $J = 1,4, 17,0$ Hz), 5,96 (1 H, ddd, $J = 5,1, 10,4, 17,0$ Hz), 6,61 (1 H, s), 7,07 (1 H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 8, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

IR (KBr) 3393, 2970, 1749, 1601, 1393, 1266 cm^{-1} RMN H^1 (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3 H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,13 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,32 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,47-2,58 (1 H, m), 2,74-2,88 (1 H, m), 2,79 (3 H, s), 3,11-3,23 (1 H, m), 3,32-3,38 (1 H, m), 3,75-3,93 (1 H, m), 4,09-4,15 (2 H, m), 6,33 (1 H, s), 7,47 (1 H, s).

Ejemplo 16



a) De la misma manera que en el Ejemplo 8, utilizando [(2S)-1-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-1,2,3,6-tetrahidro-2-piridinil]metilcarbonato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-2-({[(aliloxi)carbonil]oxi}metil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

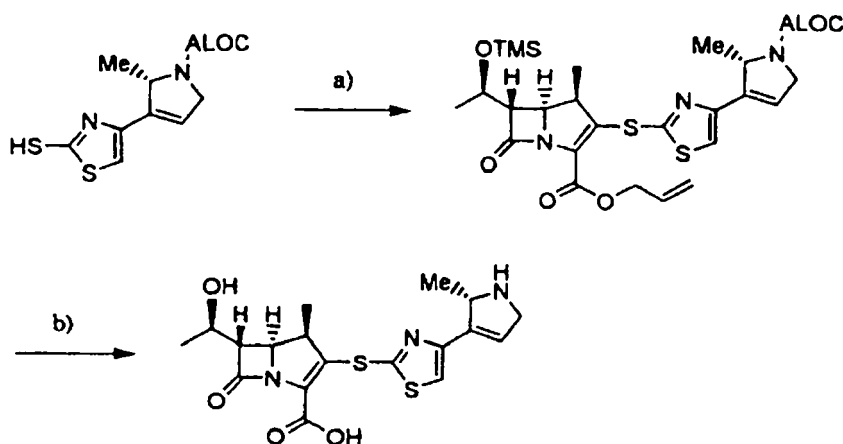
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,10 (9 H, s), 1,07 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,21 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,37-2,65 (2 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,88-3,00 (1 H, m), 3,19-3,29 (2 H, m), 3,37-3,55 (2 H, m), 4,15-4,24 (4 H, m), 4,61-4,85 (4 H, m), 5,17-5,48 (4 H, m), 5,79-6,00 (2 H, m), 6,65 (1 H, s), 7,08 (1 H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 8, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-2-({[(aliloxi)carbonil]oxi}metil-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil}-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-metil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil}-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

IR (KBr) 3489, 1758, 1598, 1393 cm^{-1}

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,13 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,62-2,75 (5 H, m), 3,13-3,22 (1 H, m), 3,28-3,33 (1 H, m), 3,53-3,74 (2 H, m), 3,82-4,16 (5 H, m), 6,33 (1 H, s), 7,48 (1 H, s).

Ejemplo 17



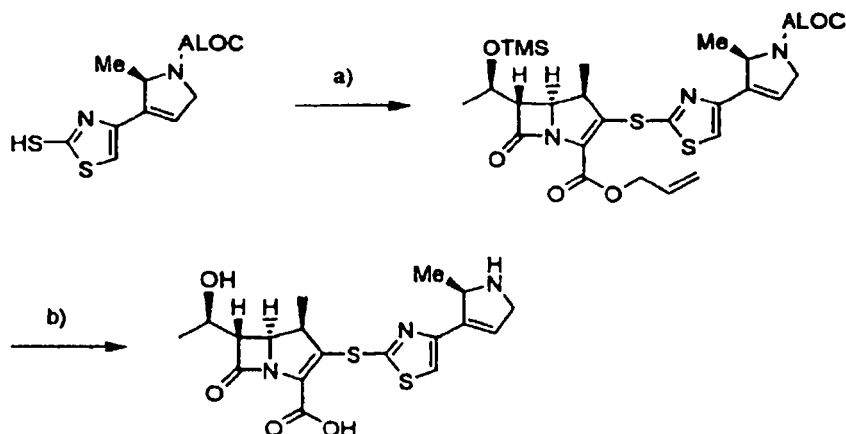
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2S)-2-metil-3-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-[(4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,12 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,44-1,50 (3H, m), 3,25 (1H, dd, $J = 6,0, 2,7$ Hz), 3,42-3,58 (1H, m), 4,12-4,48 (4H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 4,98-5,08 (1H, m), 5,22-5,51 (4H, m), 5,91-6,05 (2H, m), 6,36-6,37 (1H, m), 7,18-7,26 (1H, m).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-[(4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-({4-[(2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]sulfanil}-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,07 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,02-3,12 (1H, m), 3,31 (1H, dd, $J = 6,0, 2,7$ Hz), 3,97-4,13 (4H, m), 6,20 (1H, s), 7,53 (1H, s).

Ejemplo 18



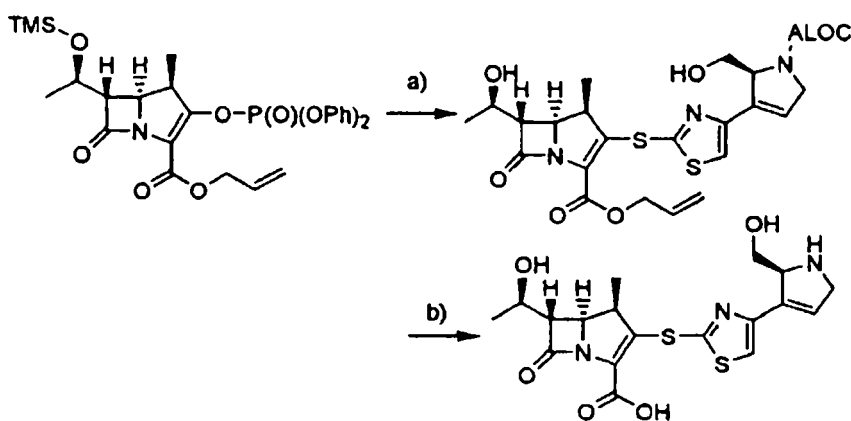
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2R)-2-metil-3-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,07-1,10 (3H, m), 1,23-1,26 (3H, m), 1,44-1,50 (3H, m), 3,23-3,30 (1H, m), 3,53-3,62 (1H, m), 4,12-4,48 (4H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 4,99-5,08 (1H, m), 5,22-5,51 (4H, m), 5,90-6,05 (2H, m), 6,33-6,37 (1H, m), 7,18-7,26 (1H, m).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-[(4-{(2R)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,10 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,36 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,05-3,22 (1H, m), 3,33 (1H, dd, $J = 5,9, 2,7$ Hz), 3,96-4,14 (4H, m), 6,22 (1H, s), 7,53 (1H, s).

Ejemplo 19



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,16 ml, 0,16 mmoles) se añadió a 0-5°C a una solución de (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (67 mg, 0,16 mmoles) en THF (0,3 ml) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoilfosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 0,62 g, 0,32 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1/5 $\rightarrow$ 1/3) para producir una mezcla de un compuesto de acoplamiento y POCA (Sustancia de partida). A la mezcla en THF (2,4 ml) se le añadieron a 0-5°C ácido acético (92 μl) y fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 0,96 ml, 0,96 mmoles). Después de reaccionar durante 20 horas, a la mezcla de reacción

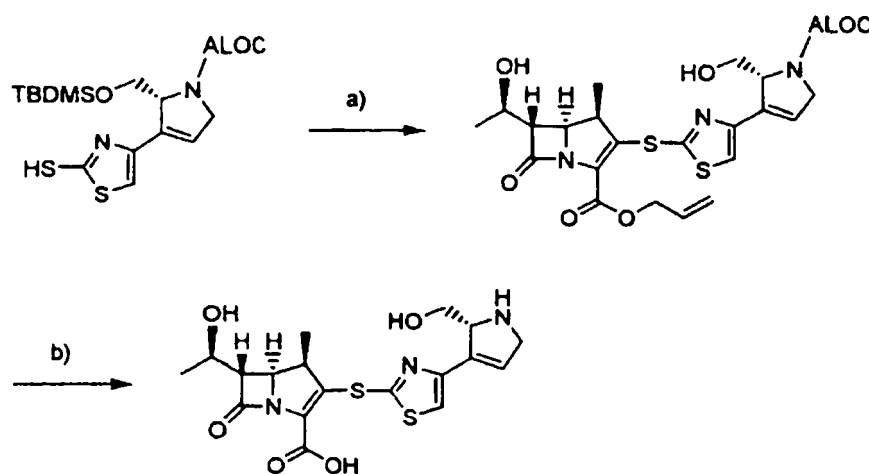
se le añadió agua helada y la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 1/3→metanol al 10%/cloroformo) para producir (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (83 mg, 95%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,32 (3 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,22-3,28 (1 H, m), 3,53-3,64 (1 H, m), 3,72-3,80 (1 H, m), 3,93-4,47 (6 H, m), 4,58-4,88 (4 H, m), 5,12-5,48 (4 H, m), 5,80-6,05 (2 H, m), 6,38 (1 H, s), 7,31 (1 H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (33 mg, 0,06 mmoles) en diclorometano (3 ml) se le añadieron a 0°C ácido acético (8,6 μl , 0,15 mmoles), hidruro de tributilestaño (165 ml, 0,61 mmoles) y bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (4,2 mg, 0,006 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron tampón fosfato (50 mM, pH 7, 25 ml) y diclorometano (5 ml). Después de la separación de la capa acuosa, la capa de diclorometano se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó dos veces con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 1-3% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(2S)-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (12,3 mg, 48%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,10 (3 H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,12-3,19 (1 H, m), 3,30-3,35 (1 H, m), 3,73-4,13 (7 H, m), 6,36 (1 H, s), 7,55 (1 H, s).

Ejemplo 20



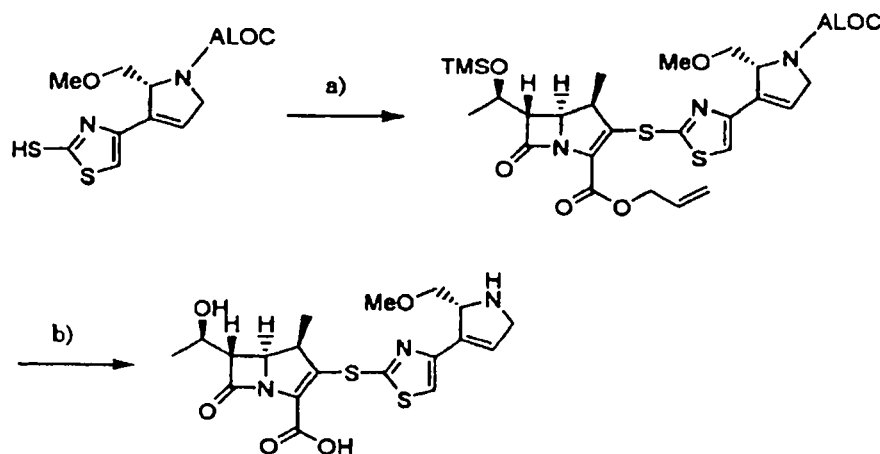
a) De la misma manera que en el Ejemplo 6, utilizando (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-3-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,21 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 3,27 (1H, dd, $J = 6,9, 2,7$ Hz), 3,42-3,60 (1H, m), 3,76-4,50 (7H, m), 4,66-4,89 (4H, m), 5,06-5,50 (5H, m), 5,91-6,05 (2H, m), 6,43-6,46 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 6, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(2R)-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,09 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,05-3,16 (1H, m), 3,32 (1H, dd, $J = 6,0, 2,9$ Hz), 3,81-3,93 (2H, m), 4,03-4,19 (4H, m), 4,87-4,90 (1H, m), 6,36 (1H, s), 7,60 (1H, s).

Ejemplo 21



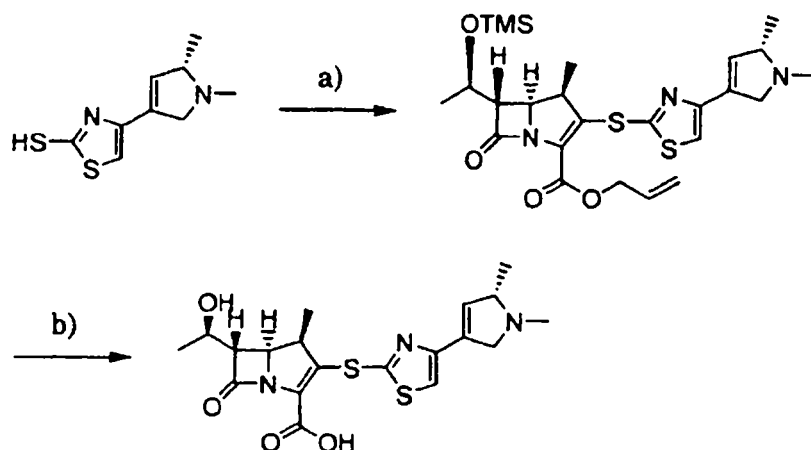
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando (2R)-2-(metoximetil)-3-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,11 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,21-3,30 (4H, m), 3,37-3,53 (1H, m), 3,74-3,93 (2H, m), 4,12-4,49 (4H, m), 4,60-4,89 (4H, m), 5,04-5,09 (1H, m), 5,22-5,51 (4H, m), 5,91-6,05 (2H, m), 6,47 (1H, s), 7,37-7,42 (1H, m).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(2R)-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,09 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,07-3,13 (1H, m), 3,18 (1H, s), 3,31-3,34 (1H, m), 3,66-3,69 (2H, m), 3,97-4,12 (4H, m), 6,34 (1H, s), 7,58 (1H, s).

Ejemplo 22



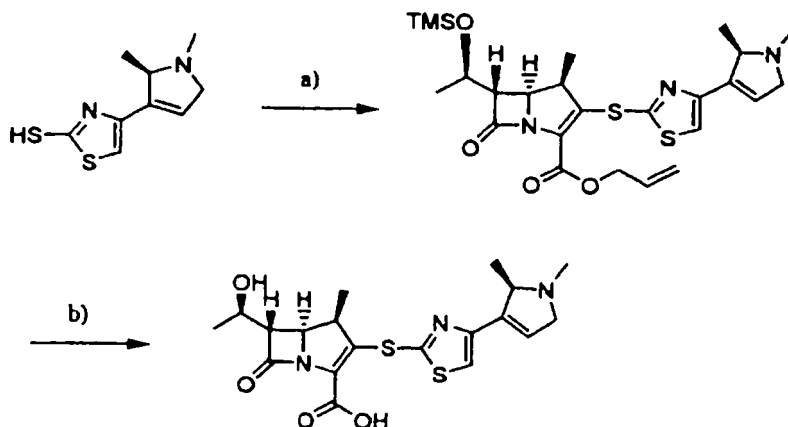
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando 4-[(5S)-1,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-tiol en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(5S)-1,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicciclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,11-0,12 (9H, m), 1,04-1,09 (3H, m), 1,17-1,28 (6H, m), 2,52 (3H, s), 2,55-2,63 (1H, m), 3,21-3,25 (1H, m), 3,49-3,62 (3H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 4,60-4,87 (3H, m), 5,17-5,50 (4H, m), 5,85-6,04 (1H, m), 6,28-6,30 (1H, m), 7,05-7,27 (1H, m).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R, 5S, 6S)-3-({4-[(5S)-1,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-{{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(5S)-1,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,93 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,81 (3H, s), 3,13-3,18 (1H, m), 3,34 (1H, dd, $J = 6,2, 2,8$ Hz), 4,03-4,14 (3H, m), 4,21-4,30 (1H, m), 4,38-4,45 (1H, m), 6,22 (1H, s), 7,47 (1H, s).

Ejemplo 23



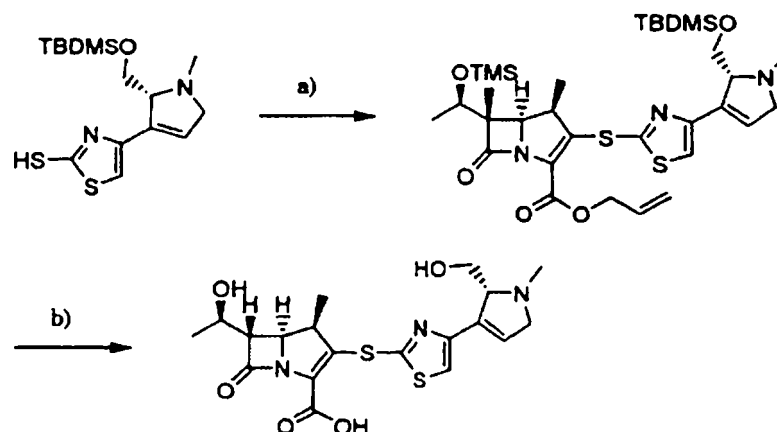
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando 4-[(2R)-1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-ol en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-{{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,11 (9H, s), 1,08 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,25 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,30 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,53 (3H, s), 3,23 (1H, dd, $J = 6,6, 2,7$ Hz), 3,39-3,47 (1H, m), 3,53-3,63 (1H, m), 3,80-3,98 (2H, m), 4,16-4,26 (2H, m), 4,56-4,87 (2H, m), 5,25-5,50 (2H, m), 5,87-6,04 (1H, m), 6,29-6,31 (1H, m), 7,18 (1H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 2, utilizando (4R, 5S, 6S)-3-({4-[(2R)-1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-{{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,37 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,80 (3H, s), 3,13-3,23 (1H, m), 3,35 (1H, dd, $J = 6,0, 2,9$ Hz), 3,84-3,89 (1H, m), 4,06-4,15 (2H, m), 4,21-4,27 (1H, m), 4,45-4,51 (1H, m), 6,21 (1H, s), 7,55 (1H, s).

Ejemplo 24



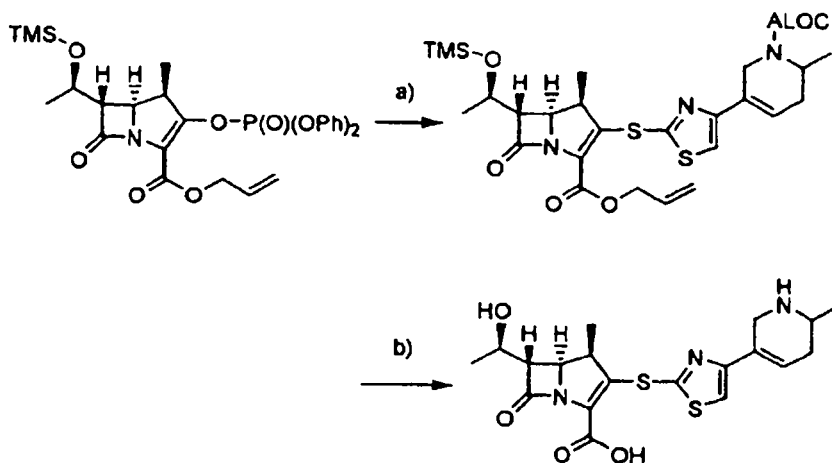
a) De la misma manera que en el Ejemplo 1, utilizando 4-[(2R)-2-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-tiol en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-2-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,03 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,12 (9H, s), 0,86 (9H, s), 1,09 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,59 (3H, s), 3,23 (1H, dd, $J = 6,4, 2,9$ Hz), 3,41-3,58 (2H, m), 3,67-3,97 (4H, m), 4,16-4,26 (2H, m), 4,65-4,88 (2H, m), 5,18-5,51 (2H, m), 5,82-6,04 (1H, m), 6,46 (1H, s), 7,41 (1H, s).

b) Una solución de (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-2-({[t-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (106 mg, 0,16 mmoles) en THF (2,7 ml) se enfrió a 0°C y a la solución se le añadieron ácido acético (0,073 ml, 1,28 mmoles) y fluoruro de tetrabutilamonio en THF (1M, 0,64 ml, 0,64 mmoles). La solución se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y después se dejó estar en un refrigerador durante 63 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y después se sometió a una reacción de desalilación de la misma manera que en el Ejemplo 1c) para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-3-({4-[(2R)-2-hidroximetil-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,98 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,13 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,97 (3H, s), 3,09-3,19 (1H, m), 3,36 (1H, dd, $J = 6,0, 2,9$ Hz), 3,87-4,02 (3H, m), 4,06-4,15 (2H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 6,38 (1H, s), 7,63 (1H, s).

Ejemplo 25



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 1,24 ml, 1,24 mmoles) se añadió a 0°C a una solución de 2-metil-5-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (368 mg, 1,24 mmoles) en THF (2,4 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 4,73 g, 2,5 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 13 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 4/1 $\rightarrow$ 3/1) para producir (4R,5S,6S)-3-[(4-{1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (544 mg, 71%).

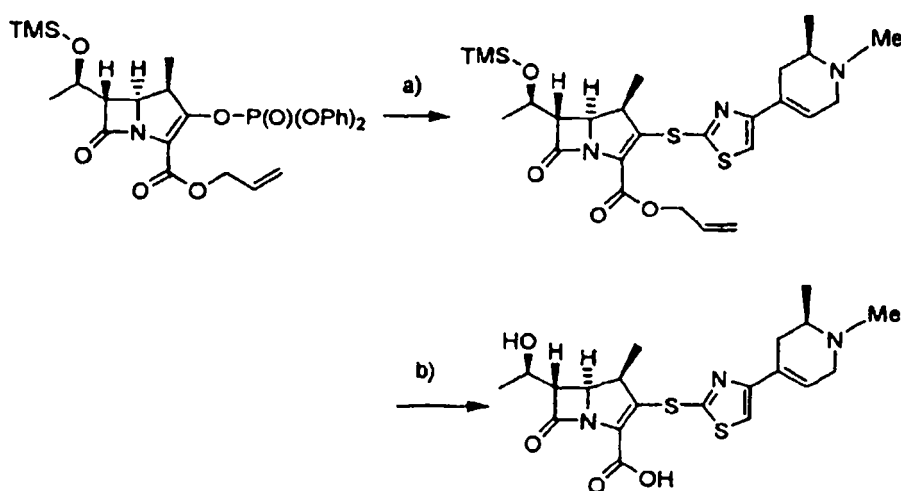
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (9 H, s), 1,06-1,22 (9 H, m), 2,04-2,15 (1 H, m), 2,58-2,70 (1 H, m), 3,22 (1 H, dd, $J = 2,7, 6,0$ Hz), 3,40-3,60 (1 H, m), 3,82-3,93 (1 H, m), 4,13-4,23 (2 H, m), 4,60-4,86 (6 H, m), 5,19-5,33 (3 H, m), 5,45 (1 H, d, $J = 17,0$ Hz), 5,89-6,02 (2 H, m), 6,72 (1 H, s ancho), 7,10 (0,5 H, s), 7,11 (0,5 H, s).

b) A una solución de (4R,5S,6S)-3-[(4-{1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (544 mg, 0,88 mmoles) en THF (4 ml) se le añadió a 0°C agua y después la solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con ácido clorhídrico 1N y se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la solución se ajustó a un pH 7,5. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.

Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). A la solución se le añadieron a 0°C ácido acético (126 μ l), hidruro de tributilestano (2,4 ml, 8,9 mmoles) y bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio (61,8 mg, 0,088 mmoles) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadieron tampón fosfato (50 mM, pH 7, 25 ml) y diclorometano (20 ml). Después de la separación de la capa acuosa, la capa de diclorometano se extrajo dos veces con agua y la capa acuosa se lavó con diclorometano (3 ml). El disolvente orgánico en la capa acuosa se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-[[4-(6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (230 mg, 62%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,90 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,08 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,27 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,16-2,29 (1 H, m), 2,47-2,58 (1 H, m), 3,11 (1 H, dd, $J = 7,3, 9,5$ Hz), 3,30 (1 H, dd, $J = 2,7, 5,9$ Hz), 3,34-3,46 (1 H, m), 3,88-4,10 (4 H, m), 6,50 (1 H, s ancho), 7,36 (1 H, s).

Ejemplo 26



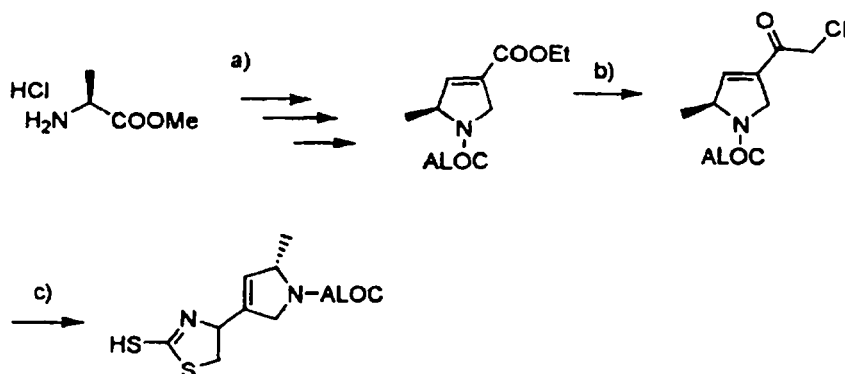
a) De la misma manera que en el Ejemplo 8, utilizando 4-[(2R)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazolo-2-tiol en forma de un compuesto tiólico, se obtuvo (4R, 5S, 6S)-3-({4-[(2R)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

b) De la misma manera que en el Ejemplo 8, utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-9-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1,2-dimetil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Ejemplo de referencia

Un ejemplo del procedimiento para un compuesto mercapto representado por la fórmula [3] se explica más abajo.

Ejemplo de referencia 1



ES 2 294 035 T3

a) Según método para preparar N-(t-butoxicarbonil)-2-metil-4-etoxicarbonil-3-pirrolina (JP 1-233270B), utilizando hidrocloreto de L-alaninato de metilo como compuesto de partida, se obtuvo (2S)-N-(aliloxicarbonil)-2-metil-4-etoxicarbonil-3-pirrolina.

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,40 (6 H, m), 4,24 (2 H, q, $J = 6,9$ Hz), 4,29-4,49 (2 H, m), 4,56-4,84 (3 H, m), 5,23 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,32 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 5,89-6,02 (1 H, m), 6,62-6,67 (1 H, m).

10 b) A una solución de (2S)-N-(aliloxicarbonil)-2-metil-4-etoxicarbonil-3-pirrolina (0,44 g, 1,8 mmoles) y bromoclorometano (0,19 ml, 2,9 mmoles) en THF (3,7 ml) se le añadió a -70°C una solución de n-butil litio en hexano (1,59M, 1,7 ml, 2,7 mmoles). Al cabo de veinte minutos la mezcla se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). A la mezcla se le añadió acetato de etilo y después de la separación de la mezcla con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (2S)-(4-cloroacetil)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (151 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,37-1,42 (3 H, m), 4,30-4,70 (6 H, m), 4,80-4,95 (1 H, m), 5,18-5,24 (1 H, m), 5,26-5,34 (1 H, m), 5,86-5,99 (1 H, m), 6,64-6,68 (1 H, m).

20 IR (KCl) 1683, 1649, 1629, 1404 cm^{-1} .

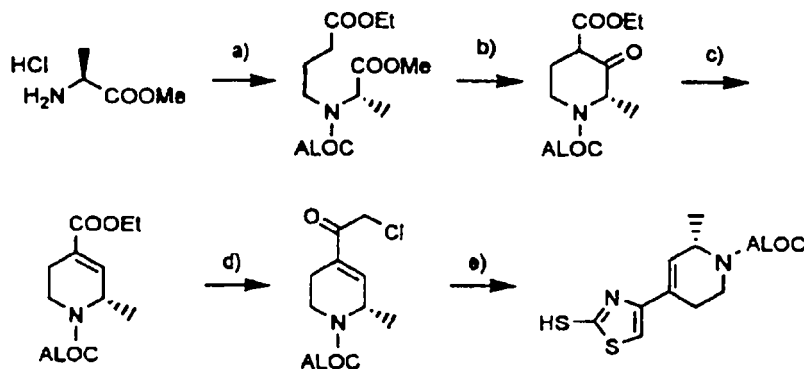
c) A una solución de (2S)-4-(cloroacetil)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (0,15 g, 0,62 mmoles) en metanol (2 ml) se le añadieron a $0-5^\circ\text{C}$ tioisonicotinamida (5 mg) y ditiocarbamato de amonio (82 mg, 0,74 mmoles). La temperatura se elevó a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos, seguido de agitación a $55-60^\circ\text{C}$ durante 1 hora. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con etanol para producir (2S)-2-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (60 mg, 34%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,34-1,39 (3 H, m), 4,32-4,53 (2 H, m), 4,61-4,66 (2 H, m), 4,72-4,85 (1 H, m), 5,22 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,27-5,35 (1 H, m), 5,87-6,09 (2 H, m), 6,37 (0,5 H, s), 6,40 (0,5 H, m).

30

Ejemplo de referencia 2

35



40

45

a) A una suspensión de hidrocloreto de L-alaninato de metilo (100 mg, 0,72 mmoles) en DMF (2,5 ml) se le añadieron carbonato de potasio (500 mg, 3,6 mmoles), potasio yoduro (60 mg, 0,36 mmoles) y éster etílico de ácido 4-bromoláctico (0,103 ml, 0,72 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 60°C durante 2 horas. A la mezcla se le añadió nuevamente 4-bromolactato de etilo (0,103 ml, 0,70 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante más de 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en cloroformo (5 ml). A la solución se le añadieron a temperatura ambiente diisopropiltilamina (0,25 ml, 1,44 mmoles) y cloroformiato de alilo (0,15 ml, 1,42 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de añadir agua a la mezcla de reacción y separar la mezcla con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir N-[(aliloxi)carbonil]-N-(4-etoxi-4-oxobutil)-L-alaninato de metilo (134 mg).

65 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,26 (3 H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,49 (3 H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,80-1,98 (2 H, m), 2,30-2,40 (2 H, m), 3,12-3,27 (1 H, m), 3,38-3,51 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 4,13 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,45-4,62 (3 H, m), 5,18-5,33 (2 H, m), 5,81-6,00 (1 H, m).

b) A una suspensión de t-butoxido de potasio (3,42 g, 30 moles) en THF que se calentó a 60°C se le añadió una solución de N-[(aliloxi)carbonil]-N-(4-etoxi-4-oxobutil)-L-alaninato de metilo (4,60 g, 15 mmoles) en THF (30 ml) y después de agitar durante 1 minuto, la solución de reacción se vertió en una solución acuosa de dihidrogenofosfato de sodio (1M, 50 ml). La solución se ajustó a un pH 2-3 y a esto se le añadió acetato de etilo. Después de separar la mezcla con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (2S)-2-metil-3-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-etilo (2,03 g) y (2S)-2-metil-3-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (1,20 g).

(2S)-2-metil-3-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-etilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,25-2,42 (2H, m), 2,86-3,08 (1H, m), 4,07-4,28 (1H, m), 4,23 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,57-4,72 (3H, m), 5,20-5,34 (2H, m), 5,88-6,00 (1H, m), 12,2 (1H, s).

(2S)-2-metil-3-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,25-2,42 (2H, m), 2,86-3,03 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,07-4,28 (1H, m), 4,57-4,72 (3H, m), 5,20-5,34 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 12,1 (1H, s).

c) A una solución de (2S)-2-metil-3-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-etilo (1,40 g, 5,2 mmoles) en metanol (27 ml) se le añadieron ácido acético (0,36 ml, 6,3 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0,39 g, 6,3 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (2S)-3-hidroxi-2-metil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-etilo (1,36 g). Una solución de este compuesto en diclorometano (24 ml) se enfrió a -30°C y a la solución se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (0,58 ml, 7,5 mmoles), trietilamina (1,4 ml, 10,0 ml) y dimetilaminopiridina (61 mg, 0,50 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos y se vertió en ácido clorhídrico 1N y la solución se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (10 ml) y diclorometano (5 ml). A la solución se le añadió DBU (2,3 ml, 15,4 mmoles) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y después de separar la mezcla con un embudo separador la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (6S)-6-metil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-etilo (825 mg) con un intermedio, un compuesto metanosulfonilado (409 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,23-2,36 (1H, m), 2,40-2,46 (1H, m), 2,80-2,96 (1H, m), 4,14-4,29 (3H, m), 4,57-4,72 (3H, m), 5,20-5,34 (2H, m), 5,87-6,01 (1H, m), 6,82 (1H, s).

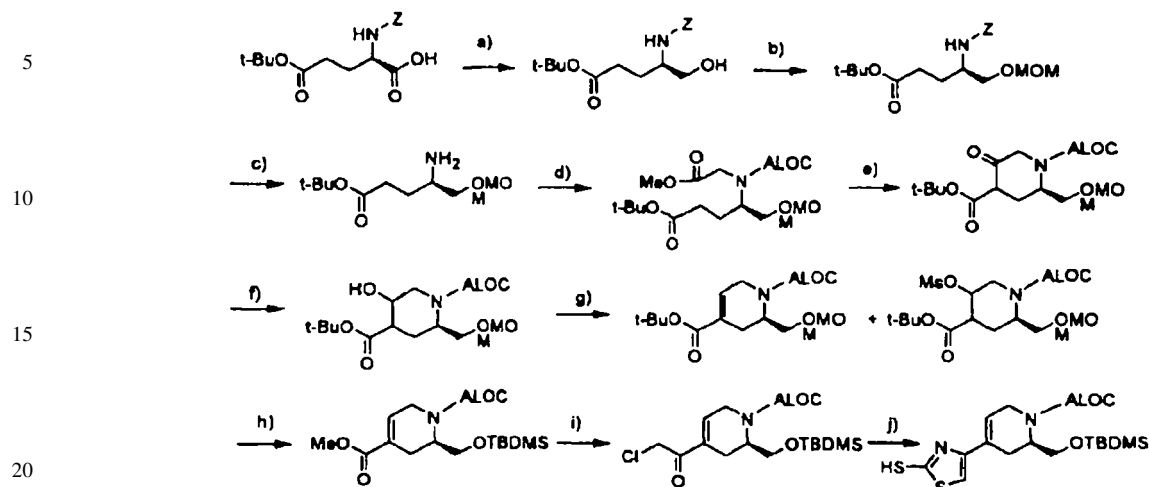
d) A una solución de (6S)-6-metil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-etilo (200 mg, 0,79 mmoles) y bromoclorometano (0,082 ml, 1,3 mmoles) en THF (4 ml) se le añadió a -90°C una solución de n-butil litio en hexano (1,59 M, 0,74 ml, 1,2 mmoles). Al cabo de veinte minutos, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (5 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). A la solución se le añadió acetato de etilo y después de separar la mezcla con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (6S)-4-(cloroacetil)-6-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinodicarboxilato de alilo (167 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, d, J = 7,0 Hz), 2,18-2,31 (1H, m), 2,49-2,56 (1H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 4,16-4,31 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,60-4,64 (2H, m), 4,74-4,83 (1H, m), 5,20-5,34 (2H, m), 5,86-6,02 (1H, m), 6,73 (1H, s).

e) A una solución de (6S)-4-(cloroacetil)-6-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinodicarboxilato de alilo (167 mg, 0,65 mmoles) en metanol (2 ml) se le añadieron a 0-5°C tioisonicotinamida (5 mg) y tiocarbamato de amonio (87 mg, 0,79 mmoles). La temperatura se elevó a la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió etanol (4 ml) y la solución se sometió a reflujo durante 3 horas con agitación. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en una solución acuosa 1 N de hidróxido de sodio. La solución se lavó con éter. La capa acuosa de la solución se ajustó a un pH 2-3 con ácido clorhídrico 6N y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para producir (6S)-6-metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinodicarboxilato de alilo (115 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,20-2,28 (1H, m), 2,38-2,50 (1H, m), 2,83-3,05 (1H, m), 4,25-4,33 (1H, m), 4,60-4,65 (2H, m), 4,66-4,78 (1H, m), 5,21-5,35 (2H, m), 5,89-6,02 (2H, m), 6,40 (1H, s).

Ejemplo de referencia 3



a) A una solución de éster 5-t-butilico de ácido N-(benciloxi)carbonil-D-glutámico (35 g, 102 mmoles) en THF (500 ml) se añadió a -30°C trietilamina (17 ml, 122 mmoles), seguido de adición de cloroformato de etilo (12 ml, 122 mmoles) y la mezcla se agitó a la misma temperatura. Después a la mezcla se le añadió a -30°C una solución de borohidruro de sodio (11,6 g, 306 mmoles) en agua (51 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después la solución se elevó a 0°C y se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la solución se extrajo tres veces con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (210 g) (Hexano/acetato de etilo: 3/2 $\rightarrow$ 1/1) para producir (4R)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-5-hidroxipentanoato de t-butilo (16,5 g, 50%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (9 H, s), 1,67-1,91 (2 H, m), 2,19-2,38 (2 H, m), 2,61 (1 H, s ancho), 3,48-3,70 (3 H, m), 5,06 (2 H, s), 5,17 (1H, s ancho), 7,25-7,36 (5 H, m).

b) A una solución de (4R)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-5-hidroxipentanoato de t-butilo (15,05 g, 46,5 mmoles) en diclorometano (150 ml) se le añadieron enfriando con hielo 4-dimetilaminopiridina (120 mg, 1 mmoles), diisopropiletilamina (26 ml, 150 mmoles) y éter clorometil metílico (12 ml, 150 mmoles), y la mezcla se elevó a la temperatura ambiente. Al cabo de diez horas la mezcla se ajustó a un pH de aproximadamente 3 con agua helada y ácido clorhídrico 1N enfriando en un baño de hielo. Después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y separar la mezcla con un embudo separador, la capa orgánica se lavó una vez con agua y dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para producir (4R)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-5-(metoximetoxi)pentanoato de t-butilo (16,87 g, 99%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9 H, s), 1,75-1,92 (2 H, m), 2,22-2,35 (2 H, m), 3,31 (3 H, s), 3,47-3,58 (2 H, m), 3,75-3,86 (1 H, m), 4,58 (2 H, s), 5,02 (1H, d ancho, $J = 8,1$ Hz), 5,07 (2 H, s), 7,26-7,37 (5 H, m).

c) A una solución de (4R)-4-[[benciloxi]carbonil]amino}-5-(metoximetoxi)pentanoato de t-butilo (16,42 g, 44 mmoles) en metanol (164 ml) se le añadió Pd-C al 10% (1,7 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3,5 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se eliminó a vacío para producir (4R)-4-amino-5-(metoximetoxi)pentanoato de t-butilo (10,87 g, 106%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9 H, s), 1,89 (2 H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,41 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,24-3,33 (2 H, m), 3,36 (3 H, s), 3,53 (1 H, dd, $J = 6,8, 10,1$ Hz), 3,68 (1 H, dd, $J = 3,8, 10,3$ Hz), 4,57-4,83 (5 H, m).

d) A una solución de (4R)-4-amino-5-(metoximetoxi)pentanoato de t-butilo (2,33 g, 10 mmoles) y diisopropiletilamina (2,6 ml, 15 mmoles) en metanol (70 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente bromoacetato de metilo (1,4 ml, 15 mmoles) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora. A esto se le añadieron bromoacetato de metilo adicional (0,5 ml, 5 mmoles) y diisopropiletilamina (0,9 ml, 5 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en cloroformo (50 ml) y a esto se le añadió gota a gota cloroformato de alilo (2,15 ml, 20 mmoles) y después diisopropiletilamina (3,5 ml, 20 mmoles). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora, respectivamente. A esto se le añadió agua enfriando en un baño de hielo. La mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (51 g) (hexano/acetato de etilo: 2/1 $\sim$ hexano/acetato de etilo: 1/1) para producir (4R)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino}-5-(metoximetoxi)pentanoato de t-butilo (3,01 g, 77%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9 H, s), 1,78-1,91 (2 H, m), 2,31-2,37 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 3,62 (2 H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,71 (1,8 H, s), 3,72 (1,2 H, s), 3,99 (2 H, s), 4,22-4,38 (1 H, m), 4,52-4,66 (4 H, m), 5,15-5,35 (2 H, m), 5,81-5,97 (1 H, m).

5 e) A una suspensión de t-butoxido de potasio (299 mg, 2,66 mmoles) en THF (26 ml) se le añadió (4R)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino}-5-(metoximetoxi)pentanoato de t-butilo (0,52 g, 1,33 mmoles) en THF (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Después de enfriar a 0°C , la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido. La solución se ajustó a un pH de aproximadamente 3 y después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, la solución se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución
10 acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (15 g) (Hexano/acetato de etilo: 3/1) para producir (2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (0,26 g, 54%).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (9 H, s), 2,29-2,44 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 3,49-3,76 (3 H, m), 4,31-4,48 (1 H, m), 4,56-4,70 (5 H, m), 5,22 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,31 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 5,94 (1 H, ddd, $J = 5,1, 10,4, 17,2$ Hz), 12,23 (1 H, s).

f) A una solución de (2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,21 g, 3,4 mmoles) en metanol (40 ml) se le añadieron ácido acético (0,235 ml, 4,1 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0,255 g, 4,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y se confirmó si se consumía la sustancia de partida mediante TLC. Cuando quedó sustancia de partida, se añadió a esto metanol (40 ml) para disolver la mezcla de reacción y después se separó de nuevo el disolvente. Se repitió el procedimiento hasta que se consumió la sustancia de partida. Una vez que se consumió la sustancia de partida, el
25 residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 g) para producir (2R)-5-hidroxi-2-[(metoximetoxi)metil]-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,22 g, cuantitativamente).

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (9 H, s), 1,63-1,74 (2 H, m), 2,44-2,56 (1 H, m), 2,61-2,79 (1 H, m), 3,34 (3 H, s), 3,53-3,76 (3 H, m), 4,10-4,36 (1 H, m), 4,41-4,67 (5 H, m), 5,18 (1 H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,28 (1 H, dd, $J = 1,7, 17,2$ Hz), 5,84-5,96 (1 H, m).

g) A una solución de (2R)-5-hidroxi-2-[(metoximetoxi)metil]-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,22 g, 3,4 mmoles) en diclorometano (9,4 ml) se le añadieron a -30°C cloruro de metanosulfonilo (0,4 ml, 5,1 mmoles), trietilamina (0,95 ml, 6,8 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (41,5 mg, 0,34 mmoles), y la mezcla se agitó 0°C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con a cloruro de sodio acuoso saturado, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo se disolvió en tolueno (5 ml) y dicloro-
35 metano (10 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y a esto se le añadió DBU (0,76 ml, 5,1 mmoles). La mezcla se elevó a la temperatura ambiente y se agitó exactamente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 g) (Hexano/acetato de etilo: 2/1) para producir (2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-5-[(metilsulfonil)oxi]-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (0,24 g, 15%) y (2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo
45 (0,79 g, 68%).

(2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-5-[(metilsulfonil)oxi]-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo

50 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9 H, s), 1,79 (1 H, dt, $J = 5,9, 13,4$ Hz), 2,07-2,18 (1 H, m), 2,75-2,87 (1 H, m), 3,03 (3 H, s), 3,34 (3 H, s), 3,57-3,68 (2 H, m), 4,45-4,75 (8 H, m), 5,20 (1 H, dd, $J = 0,9, 10,3$ Hz), 5,29 (1 H, d, $J = 16,9$ Hz), 5,84-5,96 (1 H, m).

(2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo

55 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9 H, s), 2,41-2,47 (2 H, m), 3,30 (3 H, s), 3,43 (2 H, d, $J = 7,9$ Hz), 3,64-3,80 (1 H, m), 4,37-4,80 (6 H, m), 5,19 (1 H, dd, $J = 1,3, 10,4$ Hz), 5,29 (1 H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,87 (1 H, ddt, $J = 5,3, 10,4, 17,2$ Hz), 6,77 (1 H, s ancho).

h) A una solución de (2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,15 g, 3,4 mmoles) en metanol (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico/metanol (50 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. A la mezcla se le añadió tolueno y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron metanol y tolueno, y el disolvente se eliminó de nuevo a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (20 ml) y a la solución se le añadieron a $0-5^\circ\text{C}$ 2,6-lutidina (3,6 ml, 31 mmoles) y triflato de t-butildimetilsililo (4,2 ml, 18 mmoles). Al cabo de una hora se añadió a esto una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se separó con un embudo separador. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida.
65 El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (40 g) (Hexano/acetato de etilo: 1/5) para producir (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (1,09 g, 81%).

ES 2 294 035 T3

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,01 (6 H, s), 0,83 (9 H, s), 2,33-2,46 (1 H, m), 2,47-2,62 (1 H, m), 3,40-3,53 (2 H, m), 3,63-3,92 (1 H, m), 3,73 (3 H, s), 4,33-4,65 (4 H, m), 5,20 (1 H, dd, $J = 1,5, 10,4$ Hz), 5,29 (1 H, d, $J = 16,7$ Hz), 5,92 (1 H, ddt, $J = 5,3, 10,4, 16,7$ Hz), 6,78-6,92 (1 H, m). IR (KBr) ν 2953, 1715, 1417, 1251, 1112 cm^{-1} .

i) A una solución de (2R)-2-([t-butilo (dimetil)silil]oxi)metil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodinicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (0,52 g, 1,39 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió de -90 a -80°C una solución de n-butil litio en hexano (1,59 M, 1,31 ml, 2,1 mmoles) a lo largo de un período de 20 minutos. Después de agitar durante 15 minutos adicionales, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después se añadió acetato de etilo y la mezcla se separó con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 g) para producir (2R)-2-([t-butilo (dimetil)silil]oxi)metil)-4-(cloroacetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de 1-alilo (244 mg, 45%).

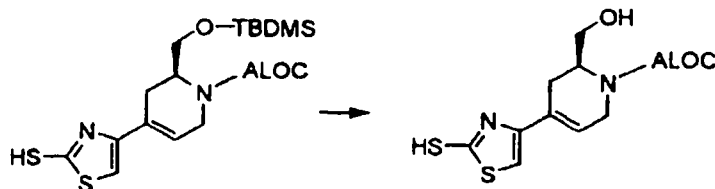
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,02 (6 H, s), 0,82 (9 H, s), 2,23-2,43 (1 H, m), 2,57-2,68 (1 H, m), 3,40-3,53 (2 H, m), 3,63-3,92 (2 H, m), 4,33-4,65 (5 H, m), 5,20 (1 H, dd, $J = 1,3, 12,1$ Hz), 5,29 (1 H, dd, $J = 1,5, 17,2$ Hz), 5,92 (1 H, ddt, $J = 5,3, 12,1, 17,2$ Hz), 6,73-6,85 (1 H, m).

IR (KBr) ν 2954, 2858, 1692, 1650, 1414, 1113 cm^{-1} .

j) A una solución de (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-(cloroacetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de 1-alilo (0,345 g, 0,88 mmoles) en metanol (5 ml) se le añadieron a 0-5°C tioisonicotinamida (5 mg) y ditiocarbamato de amonio (149 mg, 1,35 mmoles). La mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 minutos y después se agitó a 55-60°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (170 mg, 38%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,00 (3 H, s), 0,02 (3 H, s), 0,84 (9 H, s), 2,40-2,57 (2 H, m), 3,45-3,85 (3 H, m), 3,38-3,65 (4 H, m), 5,18-5,35 (2 H, m), 5,88-6,01 (1 H, m), 6,07 (1 H, s ancho), 6,40 (1 H, s).

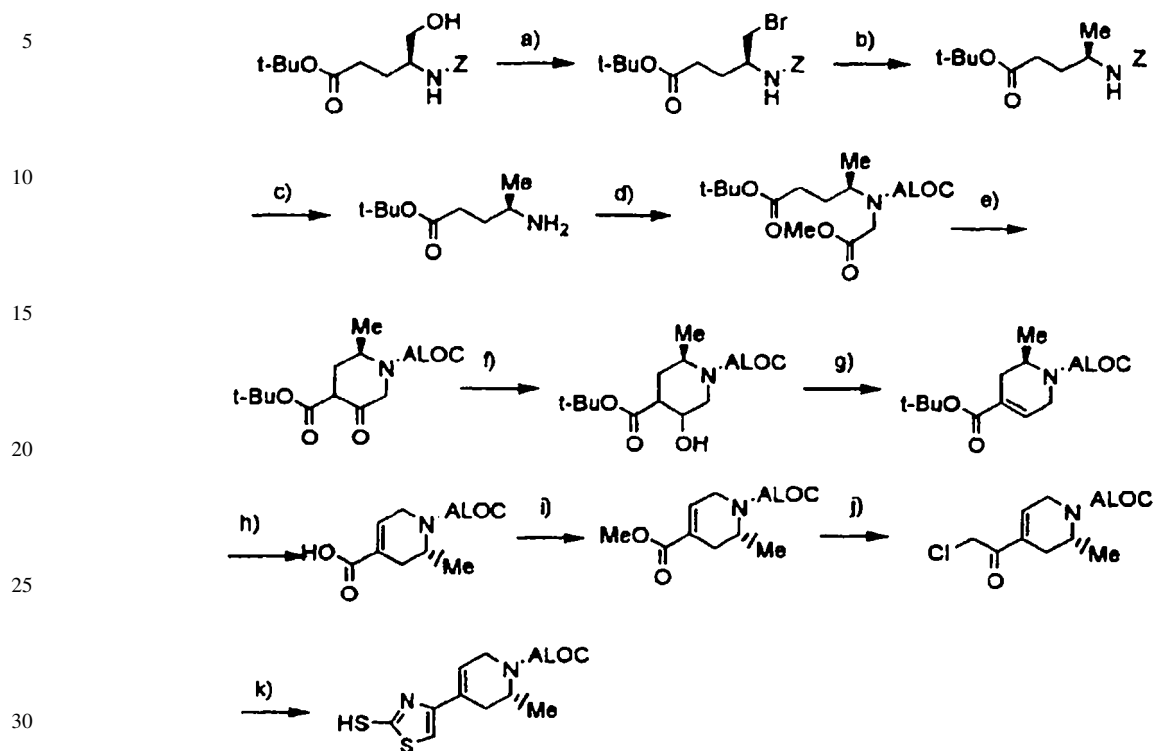
Ejemplo de referencia 4



A una solución de (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (539 mg, 1,30 mmoles) en etanol(40 ml)/THF(3 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (50 ml). Al cabo de cuatro horas el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se alcalinizó añadiendo una solución acuosa 1N de NaOH. A la mezcla se le añadieron acetato de etilo y hexano, y la mezcla se separó con un embudo separador. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 6N, y la mezcla se separó con un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida para producir (2S)-2-(hidroximetil)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (218 mg, 55%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 2,52-2,64 (1 H, m), 3,54-3,93 (3 H, m), 4,38-4,69 (2 H, m), 4,62 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,22 (1 H, dd, $J = 1,1, 10,3$ Hz), 5,30 (1 H, dd, $J = 1,5, 17,2$ Hz), 5,93 (1 H, ddd, $J = 5,7, 10,3, 17,2$ Hz), 6,12 (1 H, s), 6,41 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 5



a) Una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-hidroxipentanoato de t-butilo (5,0 g, 15,5 mmoles) en diclorometano (50 ml) se enfrió a 0°C y a esto se le añadió tetrabromuro de carbono (6,15 g, 18,5 mmoles). A la misma temperatura la trifenilfosfina (5,68 g, 21,7 mmoles) se dividió en cinco porciones y se añadieron a la mezcla de reacción cada 2 minutos y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió éter dietílico y la mezcla se agitó. Tras la separación de los cristales resultantes mediante filtración, el producto filtrado se condensó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-bromopentanoato de t-butilo (4,5 g, 80%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9H, s), 1,84-1,92 (2H, m), 2,23-2,41 (2H, m), 3,50 (1H, dd, $J = 10,4, 3,5$ Hz), 3,57 (1H, dd, $J = 10,4, 4,4$ Hz), 3,86-3,97 (1H, m), 5,04-5,16 (3H, m), 7,27-7,40 (5H, m).

b) A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-bromopentanoato de t-butilo (4,5 g, 11,7 mmoles) e hidruro de tributilestano (6,3 ml, 23,4 mmoles) en tolueno (45 ml) se le añadió 2,2'-azobisisobutironitrilo (0,19 g, 1,2 mmoles) y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua, y la solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pentanoato de t-butilo (3,5 g, 98%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,68-1,79 (2H, m), 2,26-2,31 (2H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 4,63-4,70 (1H, m), 5,04-5,12 (2H, m), 7,30-7,37 (5H, m).

c) A una solución de (4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]pentanoato de t-butilo (3,5 g, 11,4 mmoles) en metanol (35 ml) se le añadió Pd-C (0,7 g) y la mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración y el disolvente se eliminó a vacío para producir (4R)-4-aminopentanoato de t-butilo (2,1 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,08 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,45 (9H, s), 1,53-1,73 (2H, m), 2,20-2,36 (2H, m), 2,86-2,96 (1H, m).

d) Una solución de (4R)-4-aminopentanoato de t-butilo (2,1 g) preparada antes, bromoacetato de metilo (1,6 ml, 16,9 mmoles) y diisopropiletilamina (3,0 ml, 17,2 mmoles) en metanol (60 ml) se agitó a 60°C durante 1 hora. Se añadieron a esto bromoacetato de metilo (0,3 ml, 3,2 mmoles) y diisopropiletilamina (0,6 ml, 3,4 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El

residuo se disolvió en cloroformo (40 ml). A la solución se le añadió cloroformiato de alilo (2,4 ml, 22,6 mmoles) y después diisopropiletilamina (4,0 ml, 23,0 mmoles). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4R)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]pentanoato de t-butilo (3,1 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,13-1,17 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,64-1,74 (2H, m), 2,25-2,39 (2H, m), 3,69-3,94 (5H, m), 4,18-4,37 (1H, m), 4,56-4,64 (2H, m), 5,15-5,35 (2H, m), 5,81-6,00 (1H, m).

e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (4R)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]pentanoato de t-butilo, se obtuvo (2R)-2-metil-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,15 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,51 (9H, s), 2,13 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 2,43-2,52 (1H, m), 3,68 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 4,38 (1H, d, $J = 18,7$ Hz), 4,57-4,62 (3H, m), 5,19-5,35 (2H, m), 5,86-6,00 (1H, m), 12,2 (1H, s).

f) A una solución de (2R)-2-metil-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,93 g, 6,5 mmoles) en metanol (40 ml) se le añadieron ácido acético (0,45 ml, 7,9 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0,49 g, 7,8 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (2R)-5-hidroxi-2-metil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,85 g, 95%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,20 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,47 (9H, s), 1,69-1,87 (2H, m), 2,47-2,56 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 3,23 (1H, s ancho), 3,70-3,87 (1H, m), 4,12-4,28 (1H, m), 4,51 (1H, s ancho), 4,57-4,60 (2H, m), 5,17-5,33 (2H, m), 5,87-6,00 (1H, m).

g) A una solución de (2R)-5-hidroxi-2-metil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,85 g, 6,2 mmoles) en diclorometano (40 ml) se le añadieron a -30°C cloruro de metanosulfonilo y trietilamina, y la mezcla se agitó 0°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de tolueno (5 ml) y diclorometano (10 ml). La solución se enfrió a 0°C y a esto se le añadió DBU. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 g) para producir (2R)-2-metil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,33 g, 76%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,10 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,50 (9H, s), 2,30 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,42-2,53 (1H, m), 3,73 (1H, d, $J = 20,3$ Hz), 4,44 (1H, d, $J = 20,3$ Hz), 4,61-4,67 (3H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,88-6,00 (1H, m), 6,78 (1H, s).

h) A una solución de (2R)-2-metil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (0,64 g, 2,3 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadió ácido clorhídrico/metanol (10 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. A esto se le añadió tolueno y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron metanol y tolueno, y el disolvente se eliminó de nuevo a vacío. El residuo se disolvió en THF (10 ml) y a la solución se le añadió a $0-5^\circ\text{C}$ una solución de trimetilsilildiazometano en hexano (2M, 1,15 ml, 2,3 mmoles). Al cabo de 15 minutos se añadió a esto ácido clorhídrico 1N. A esto se le añadieron acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se separó con un embudo separador. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (20 g) (hexano/acetato de etilo: 1/6 $\rightarrow$ 1/4) para producir (2R)-2-metil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (0,31 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,07 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,33 (1 H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,44-2,56 (1 H, m), 3,70-3,80 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 4,38-4,50 (1 H, m), 4,55-4,70 (3 H, m), 5,20 (1 H, ddd, $J = 1,5, 2,7, 10,4$ Hz), 5,29 (1 H, ddd, $J = 1,7, 3,1, 17,2$ Hz), 5,93 (1 H, ddd, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,87 (1 H, s ancho).

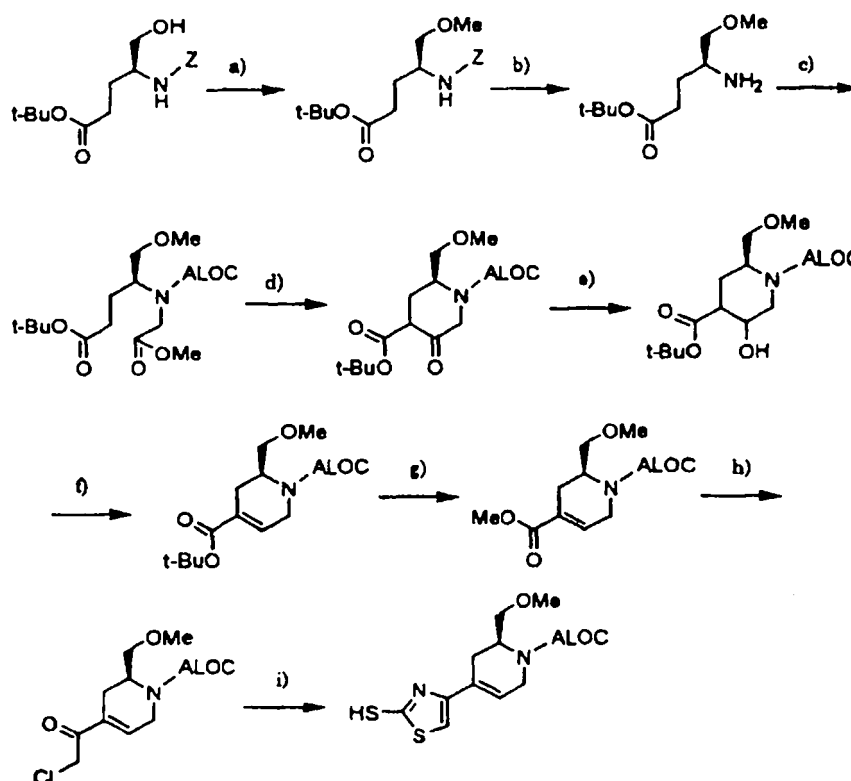
i) A una solución de (2R)-2-metil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (0,30 g, 1,25 mmoles) y bromoclorometano (125 μl) en THF (15 ml) se le añadió de -90 a -80°C una solución de n-butil litio en hexano (1,59M, 1,15 ml) a lo largo de un período de 15 minutos. Después de agitar durante 15 minutos adicionales, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después se añadió a esto acetato de etilo y la mezcla se separó mediante un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (25 g) para producir (2R)-4-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (255 mg, 80%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,06 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,43 (2 H, s ancho), 3,77-3,88 (1 H, m), 4,35-4,7 (6 H, m), 5,21 (1 H, ddd, $J = 1,5, 2,7, 10,4$ Hz), 5,29 (1 H, ddd, $J = 1,7, 2,9, 17,2$ Hz), 5,93 (1 H, ddd, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,81 (1 H, s ancho).

j) A una solución de (2R)-4-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (0,255 g, 1,0 mmoles) en metanol (5 ml) se le añadieron a 0-5°C tioisonicotinamida (5 mg) y ditiocarbamato de amonio (0,22 g, 2,0 mmoles). La mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, se agitó durante 15 minutos y después se agitó a 55-60°C durante 1,5 hora. El disolvente se eliminó a vacío y al residuo se le añadió una solución acuosa 1N de NaOH para alcalinizar la solución. A la solución se le añadieron acetato de etilo y hexano, y la mezcla se separó con un embudo separador. La capa acuosa se aciduló con ácido clorhídrico 6N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío para producir (2R)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (170 mg, 59%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (3 H, d, $J = 6,9$ Hz), 2,05-2,14 (1 H, m), 2,59-2,70 (1 H, m), 3,72-3,84 (1 H, m), 4,43-4,74 (4 H, m), 5,21 (1 H, ddd, $J = 1,5, 2,7, 10,4$ Hz), 5,29 (1 H, ddd, $J = 1,5, 2,9, 17,2$ Hz), 5,93 (1 H, ddd, $J = 5,7, 10,4, 17,2$ Hz), 6,19 (1 H, s ancho), 6,38 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 6



a) A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-hidroxipentanoato de t-butilo (4,0 g, 12,4 mmoles) en acetonitrilo (80 ml) se le añadieron óxido de plata (14,3 g, 61,7 mmoles) y yoduro de metilo (7,7 ml, 124 mmoles), y la mezcla se agitó durante 19 horas. Después de la eliminación de la materia insoluble, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-metoxipentanoato de t-butilo (2,98 g, 71%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9H, s), 1,75-1,91 (2H, m), 2,28-2,33 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,36-3,42 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,99-5,03 (1H, m), 5,09 (2H, s), 7,27-7,37 (5H, m).

b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-metoxipentanoato de t-butilo (2,98 g, 8,8 mmoles), se obtuvo (4S)-4-amino-5-metoxipentanoato de t-butilo (1,88 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,84-1,91 (2H, m), 2,40-2,45 (2H, m), 3,22-3,30 (1H, m), 3,37-3,55 (5H, m), 4,41 (2H, s ancho).

ES 2 294 035 T3

c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.d), utilizando (4S)-4-amino-5-metoxipentanoato de t-butilo (1,88 g), se obtuvo (4S)-4-[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-metoxipentanoato de t-butilo (2,48 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,74-1,92 (2H, m), 2,27-2,33 (2H, m), 3,24-3,25 (3H, m), 3,38-3,53 (2H, m), 3,68-3,73 (3H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 4,20-4,36 (1H, m), 4,54-4,65 (2H, m), 5,16-5,34 (2H, m), 5,81-5,59 (1H, m).

d) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (4S)-4-[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-metoxipentanoato de t-butilo (1,66 g, 4,6 mmoles y 0,82 g, 2,3 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(metoximetil)-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,24 g, 55%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51 (9H, s), 2,28 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 2,39-2,48 (1H, m), 3,27-3,46 (5H, m), 3,60-3,72 (1H, m), 4,34-4,72 (4H, m), 5,20-5,35 (2H, m), 5,88-6,00 (1H, m), 12,2 (1H, s).

e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.f), utilizando (2S)-2-(metoximetil)-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,24 g, 3,8 mmoles), se obtuvo (2S)-5-hidroxi-2-(metoximetil)-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,19 g, 94%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (9H, s), 1,63-1,74 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,69-2,84 (1H, m), 3,08-3,52 (5H, m), 3,70-3,81 (1H, m), 4,20-4,63 (4H, m), 5,17-5,35 (2H, m), 5,86-6,00 (1H, m).

f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.g), utilizando (2S)-5-hidroxi-2-(metoximetil)-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,19 g, 3,6 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(metoximetil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (0,74 g, 66%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,49 (9H, s), 2,41-2,45 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,65-3,79 (1H, m), 4,40-4,82 (4H, m), 5,19-5,36 (2H, m), 5,88-6,00 (1H, m), 6,78 (1H, s).

g) A metanol (19 ml, 470 mmoles) se le añadió a 0°C cloruro de acetilo (12 ml, 169 mmoles) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Esta solución se añadió a una solución de (2S)-2-(metoximetil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (744 mg, 2,4 mmoles) en metanol (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío para producir (2S)-2-(metoximetil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (600 mg, 93%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40-2,56 (2H, m), 3,23-3,40 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,66-3,84 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,42-4,82 (4H, m), 5,20-5,38 (2H, m), 5,89-6,01 (1H, m), 6,89 (1H, s).

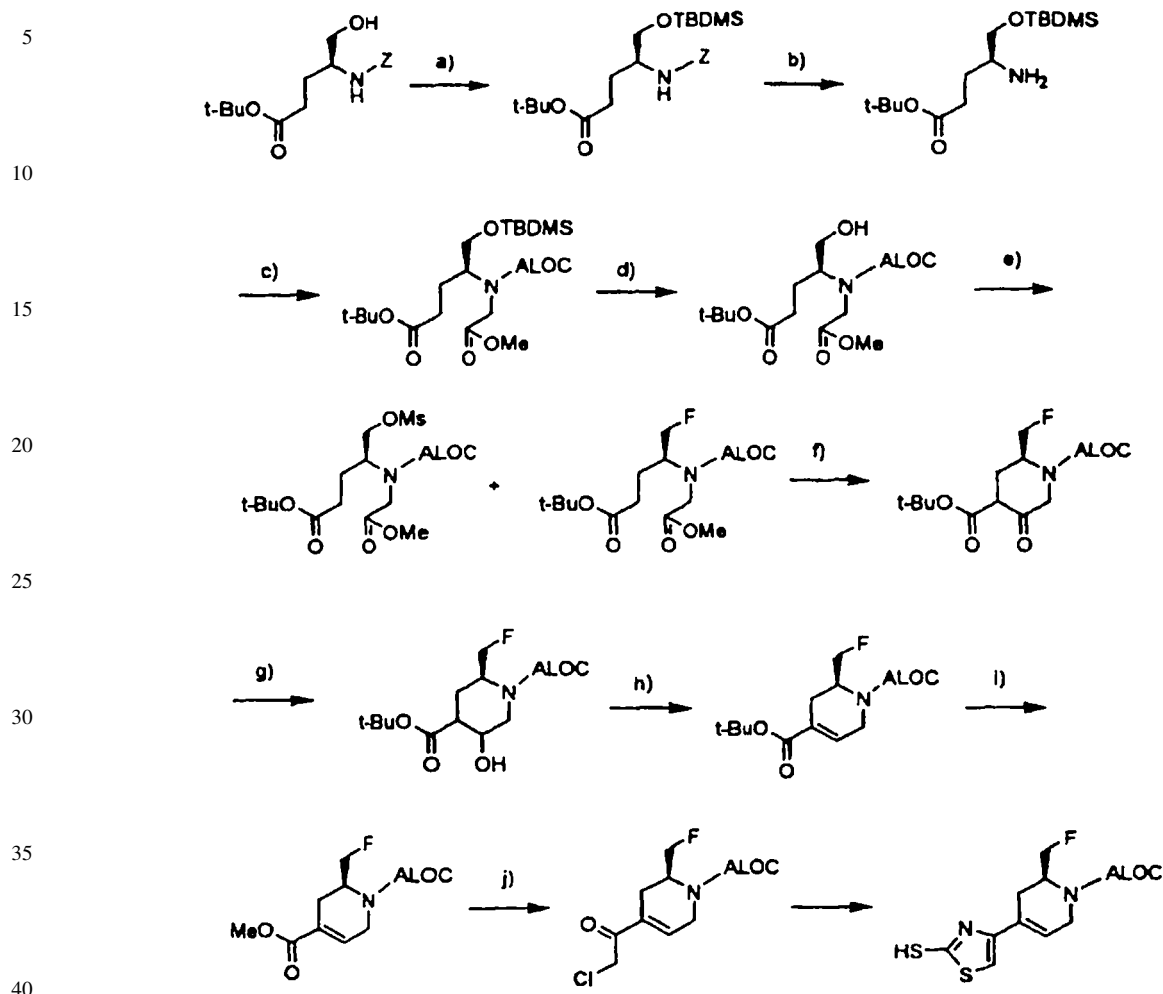
h) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.d), utilizando (2S)-2-(metoximetil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (600 mg, 2,2 mmoles), se obtuvo (2S)-4-(cloroacetil)-2-(metoximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (547 mg, 71%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,18-2,65 (2H, m), 3,21-3,38 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,65-3,90 (2H, m), 4,41 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,43 (1H, d, $J = 14,1$ Hz), 4,50-4,80 (3H, m), 5,20-5,36 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,83 (1H, s).

i) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e), utilizando (2S)-4-(cloroacetil)-2-(metoximetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (547 mg, 1,9 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(metoximetil)-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (286 mg, 46%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,42 (2H, d, $J = 16,8$ Hz), 2,52-2,63 (1H, m), 3,21-3,43 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,65-3,86 (1H, m), 4,43-4,82 (4H, m), 5,21-5,36 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,10 (1H, s ancho), 6,43 (1H, s).

Ejemplo de referencia 7



a) A una solución de (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-hidroxipentanoato de t-butilo (8,09 g, 25 mmoles) en DMF (100 ml) se le añadieron a 0°C cloruro de t-butildimetilsililo (4,90 g, 32 mmoles) e imidazol (2,21 g, 32 mmoles), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil] amino]-5-{[t-butil(dimetil)silil]oxi}pentanoato de t-butilo (10,4 g, 95%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (6H, s), 0,88 (9H, s), 1,43 (9H, s), 1,74-1,89 (2H, m), 2,28-2,33 (2H, m), 3,60-3,72 (3H, m), 4,95 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 5,09 (2H, s), 7,27-7,37 (5H, m).

b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (4S)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-{[t-butil(dimetil)silil]oxi}pentanoato de t-butilo (10,4 g, 24 mmoles), se obtuvo (4S)-4-amino-5-{[t-butil(dimetil)silil]oxi}pentanoato de t-butilo (7,39 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,09 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,72-1,91 (2H, m), 2,82-2,49 (2H, m), 3,02-3,10 (1H, m), 3,54 (1H, dd, $J = 10,1, 6,5$ Hz), 3,71 (1H, dd, $J = 10,1, 3,9$ Hz), 4,59 (2H, s ancho).

c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.d), utilizando (4S)-4-amino-5-{[t-butil(dimetil)silil]oxi}pentanoato de t-butilo (7,39 g), se obtuvo (4S)-4-[[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-{[t-butil(dimetil)silil]oxi}pentanoato de t-butilo (8,79 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,05 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,44 (9H, s), 1,75-1,89 (2H, m), 2,28-2,36 (2H, m), 3,59-3,82 (5H, m), 3,98-4,01 (2H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 4,54-4,63 (2H, m), 5,14-5,33 (2H, m), 5,80-5,59 (1H, m).

d) A una solución de (4S)-4-[[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-{[t-butil(dimetil)silil]oxi}pentanoato de t-butilo (5,29 g, 1,2 mmoles) en metanol (106 ml) se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico

(0,22 g, 1,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la mezcla se le añadió adicionalmente monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,22 g, 1,2 mmoles) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4S)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-hidroxipentanoato de t-butilo (3,7 g, 93%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,61-1,75 (2H, m), 2,21-2,30 (2H, m), 3,36-3,74 (3H, m), 3,78-3,80 (3H, m), 4,01-4,13 (1H, m), 4,24-4,36 (1H, m), 4,52-4,66 (2H, m), 5,17-5,37 (2H, m), 5,80-6,00 (1H, m).

e) A una solución de (4S)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-hidroxipentanoato de t-butilo (2,38 g, 6,9 mmoles) en diclorometano (72 ml) se le añadieron a 0°C cloruro de metanosulfonilo (0,81 ml, 10,4 mmoles) y trietilamina (1,45 ml, 10,4 mmoles) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío.

El residuo se disolvió en acetonitrilo (72 ml) y a la solución se le añadió una solución de fluoruro de tetrabutylamonio en THF (1M, 13,8 ml, 13,8 mmoles). La mezcla se agitó a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1N, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio en orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (4S)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-[(metilsulfonil)oxi]pentanoato de t-butilo (1,1 g, 38%) y (4S)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-fluoropentanoato de t-butilo (0,47 g, 20%).

(4S)-4-[[Aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-[(metilsulfonil)oxi]pentanoato de t-butilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,75-1,99 (2H, m), 2,32-2,37 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,74-3,75 (3H, m), 3,88-4,03 (2H, m), 4,20-4,42 (3H, m), 4,55-4,71 (2H, m), 5,19-5,35 (2H, m), 5,80-5,99 (1H, m).

(4S)-4-[[Aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-fluoropentanoato de t-butilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 1,75-1,99 (2H, m), 2,31-2,36 (2H, m), 3,69-3,77 (3H, m), 3,88-4,14 (2H, m), 4,20-4,73 (5H, m), 5,18-5,33 (2H, m), 5,80-5,99 (1H, m).

f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (4S)-4-[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-fluoropentanoato de t-butilo (877 mg, 2,5 mmoles), se obtuvo 4-t-butilo (2S)-2-(fluorometil)-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo (460 mg, 55%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,51 (9H, s), 2,34 (1H, d, J = 15,7 Hz), 2,45-2,55 (1H, m), 3,64-3,80 (1H, m), 4,28-4,81 (6H, m), 5,20-5,35 (2H, m), 5,88-6,00 (1H, m), 12,2 (1H, s).

g) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.f), utilizando (2S)-2-(fluorometil)-5-oxo-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (460 mg, 1,5 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(fluorometil)-5-hidroxi-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (400 mg, 86%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (9H, s), 1,67-1,84 (1H, m), 2,09-2,30 (1H, m), 2,42-2,60 (1H, m), 2,70-2,88 (1H, m), 3,11-3,32 (1H, m), 3,70-3,83 (1H, m), 3,96-4,67 (6H, m), 5,21-5,34 (2H, m), 5,88-6,00 (1H, m).

h) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.g), utilizando (2S)-2-(fluorometil)-5-hidroxi-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (400 mg, 1,3 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(fluorometil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (272 mg, 72%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,50 (9H, s), 2,46-2,58 (2H, m), 3,71-3,87 (1H, m), 4,22-4,91 (6H, m), 5,21-5,35 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 6,81 (1H, s ancho).

i) De la misma manera que Ejemplo de referencia 6.g), utilizando (2S)-2-(fluorometil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (272 mg, 0,91 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(fluorometil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (183 mg, 78%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,48-2,60 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,78-3,90 (1H, m), 4,24-4,91 (6H, m), 5,21-5,36 (2H, m), 5,89-6,01 (1H, m), 6,91 (1H, s ancho).

j) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.d), utilizando (2S)-2-(fluorometil)-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (180 mg, 0,70 mmoles), se obtuvo (2S)-4-(cloroacetil)-2-(fluorometil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinodicarboxilato de alilo (127 mg, 66%).

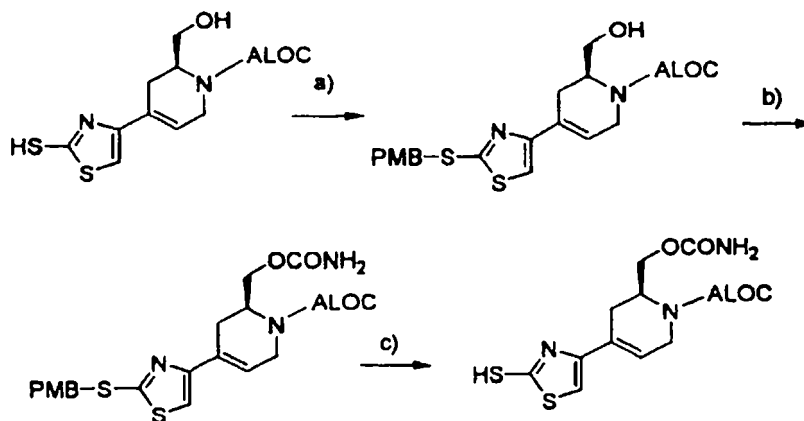
ES 2 294 035 T3

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,44-2,53 (1H, m), 2,64 (1H, d, $J = 17,9$ Hz), 3,87-4,00 (1H, m), 4,18-4,91 (8H, m), 5,21-5,36 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,85 (1H, s ancho).

k) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e), utilizando (2S)-4-(cloroacetil)-2-(fluorometil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (127 mg, 0,46 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(fluorometil)-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (120 mg, 83%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37-2,46 (1H, m), 2,52-2,63 (1H, m), 3,79-3,84 (1H, m), 4,24-4,91 (6H, m), 5,22-5,37 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,13 (1H, s ancho), 6,45 (1H, s).

Ejemplo de referencia 8



a) A una solución de (2S)-2-(hidroximetil)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (218 mg, 0,7 mmoles) en THF (3 ml) se le añadieron a 0-5°C cloruro de 4-metoxibencilo (95 ml, 0,70 mmoles) y trietilamina (98 ml, 0,7 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas y después a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución se le añadieron una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La mezcla se separó con un embudo separador. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y la capa orgánica se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para producir (2S)-2-(hidroximetil)-4-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]-1,3-tiazol-4-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (150 mg, 50%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,40 (1 H, d, $J = 16,7$ Hz), 2,53-2,65 (1 H, m), 3,50-3,80 (3 H, m), 3,69 (3 H, s), 4,29-4,67 (2 H, m), 4,30 (2 H, s), 4,56 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,13 (1 H, dd, $J = 1,5, 10,4$ Hz), 5,23 (1 H, dd, $J = 1,5, 17,2$ Hz), 5,87 (1 H, ddd, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,56 (1 H, s), 6,75 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,81 (1 H, s), 7,21 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz).

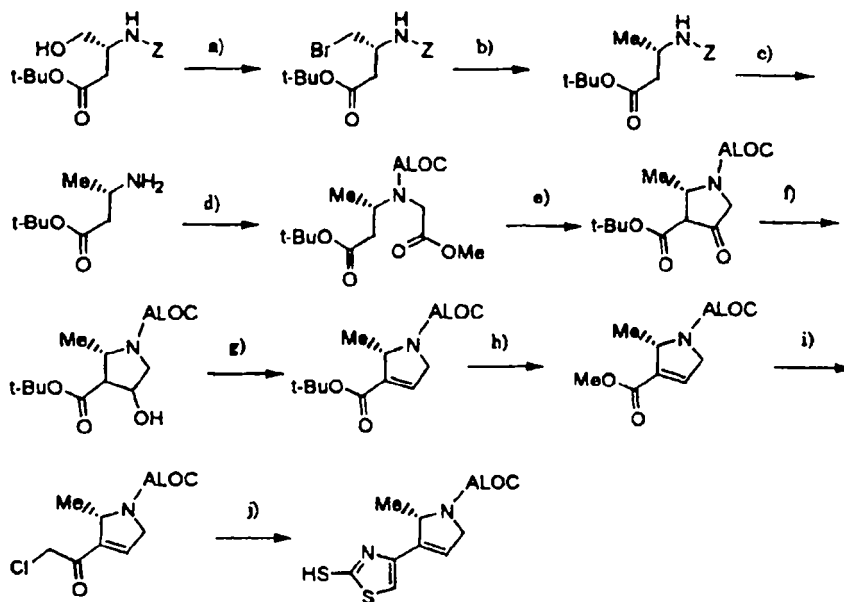
b) A una solución de (2S)-2-(hidroximetil)-4-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]-1,3-tiazol-4-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (75 mg, 0,17 mmoles) en cloroformo (1 ml) se añadió a 0-5°C isocianato de clorosulfonilo (17 ml, 0,20 mmoles). Al cabo de tres horas, se le añadió a esto adicionalmente isocianato de clorosulfonilo (10 ml, 0,11 mmoles). Al cabo de tres horas, a la mezcla se le añadió agua y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución se le añadió acetato de etilo y la solución se separó con un embudo separador. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y la capa orgánica se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para producir (2S)-2-[[aminocarbonil]oxi]metil-4-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]-1,3-tiazol-4-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (74,5 mg, 90%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37-2,45 (1 H, m), 2,61-2,78 (1 H, m), 3,72-4,95 (9 H, m), 3,77 (3 H, s), 4,38 (2 H, s), 5,21 (1 H, dd, $J = 1,3, 10,4$ Hz), 5,31 (1 H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,95 (1 H, ddd, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,64 (1 H, s ancho), 6,83 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,88 (1 H, s), 7,29 (2 H, d, $J = 8,6$ Hz).

c) El (2S)-2-[[aminocarbonil]oxi]metil-4-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]-1,3-tiazol-4-il}-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (74,5 mg, 0,16 mmoles) y anisol (35 ml, 0,32 mmoles) se disolvieron en ácido trifluoroacético (6 ml). Y después se añadió tioisonicotinamida (3 mg) a la solución y la mezcla se sometió a reflujo a 80-90°C. Al cabo de cuatro horas el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió una solución acuosa 1N de NaOH para alcalinizar la solución. A la solución se le añadieron acetato de etilo y hexano, y la solución se separó con un embudo separador. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico 6N y la solución se separó con un embudo separador mediante la adición de acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío para producir (2S)-2-[[aminocarbonil]oxi]metil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (37,3 mg, 67%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 2,21-2,70 (2 H, m), 3,73-4,65 (8 H, m), 4,80 (1 H, s ancho), 5,18 (1 H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,26 (1 H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,88 (1 H, ddd, $J = 5,1, 10,3, 17,2$ Hz), 6,22 (1 H, s ancho), 6,40 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 9



a) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.a), utilizando (3R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-4-hidroxi-butanoato de t-butilo (2,12 g, 6,9 mmoles), se obtuvo t-butilo (3R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-4-bromobutanoato de (2,09 g, 82%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (9H, s), 2,55-2,70 (2H, m), 3,47-3,64 (2H, m), 4,21-4,32 (1H, m), 5,03-5,18 (2H, m), 5,40 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,27-7,43 (5H, m).

b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.b), utilizando (3R)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}-4-bromobutanoato de t-butilo (2,08 g, 5,6 mmoles), se obtuvo (3S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}butanoato de t-butilo (1,45 g, 88%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,44 (9H, s), 2,34-2,51 (2H, m), 4,01-4,14 (1H, m), 5,01-5,17 (2H, m), 5,22-5,33 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m).

c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (3S)-3-{[(benciloxi)carbonil]amino}butanoato de t-butilo (1,45 g, 3,7 mmoles), se obtuvo (3S)-3-aminobutanoato de t-butilo (586 mg, 75%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,11 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,46 (9H, s), 2,22 (1H, dd, $J = 15,5, 8,2$ Hz), 2,32 (1H, dd, $J = 15,5, 4,7$ Hz), 3,28-3,39 (1H, m).

d) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.d), utilizando (3S)-3-aminobutanoato de t-butilo (586 mg, 4,9 mmoles), se obtuvo (3S)-3-[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]butanoato de t-butilo (917 mg, 79%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,28 (3H, m), 1,43 (9H, s), 2,09-2,64 (2H, m), 3,68-3,73 (5H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,55-4,66 (2H, m), 5,15-5,38 (2H, m), 5,80-6,02 (1H, m).

e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.b), utilizando (3S)-3-[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]butanoato de t-butilo (917 mg, 2,9 mmoles), se obtuvo (2S)-2-metil-4-oxo-1,3-pirrolidinodicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (166 mg, 20%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31-1,51 (12H, m), 4,10-4,33 (2H, m), 4,55-4,72 (3H, m), 5,20-5,38 (2H, m), 5,86-6,03 (1H, m), 10,39 (1H, s ancho).

f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.f), utilizando (2S)-2-metil-4-oxo-1,3-pirrolidinodicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (166 mg, 0,59 mmoles), se obtuvo (2S)-4-hidroxi-2-metil-1,3-pirrolidinodicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (127 mg, 76%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43-1,50 (12H, m), 2,38-2,62 (2H, m), 3,27 (1H, dd, $J = 11,2, 7,0$ Hz), 3,95 (1H, s ancho), 4,04 (1H, quint, $J = 6,4$ Hz), 4,39-4,46 (1H, m), 4,55-4,64 (2H, m), 5,18-5,35 (2H, m), 5,87-6,00 (1H, m).

g) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.g), utilizando (2S)-4-hidroxi-2-metil-1,3-pirrolidinodicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (127 mg, 0,45 mmoles), se obtuvo (2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (120 mg, 100%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,40-1,45 (3H, m), 1,50 (9H, s), 4,18-4,41 (2H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 4,73-4,86 (1H, m), 5,20-5,38 (2H, m), 5,89-6,03. (1H, m), 6,60-6,67 (1H, m).

h) De la misma manera que Ejemplo de referencia 6.g) utilizando (2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (120 mg, 0,45 mmoles), se obtuvo (2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (62 mg, 61%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41-1,47 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,21-4,45 (2H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 4,80-4,90 (1H, m), 5,20-5,38 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,69-6,77 (1H, m).

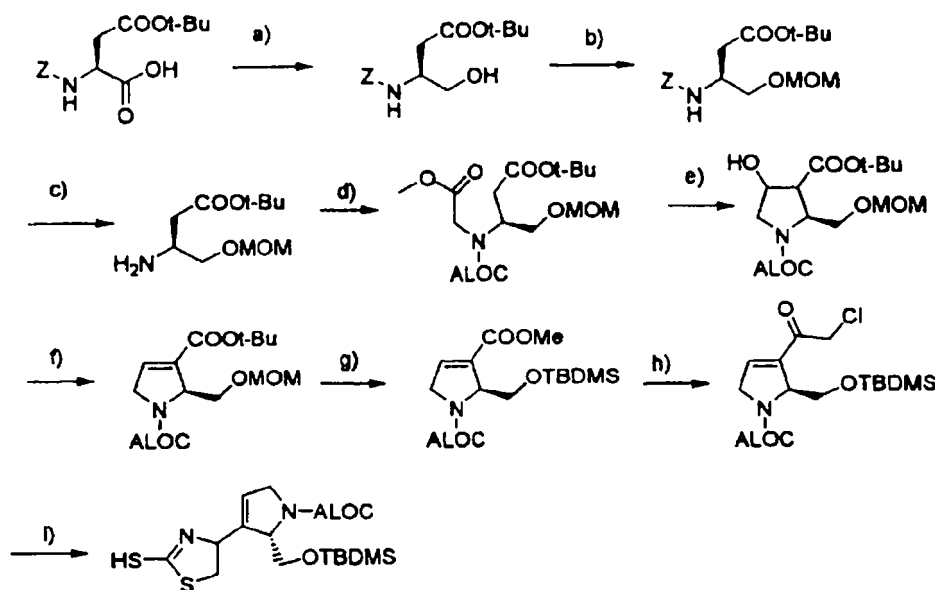
i) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.d), utilizando (2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (62 mg, 0,28 mmoles), se obtuvo (2S)-3-(cloroacetil)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de alilo (37 mg, 55%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,39-1,44 (3H, m), 4,31-4,58 (4H, m), 4,60-4,71 (2H, m), 4,89-5,00 (1H, m), 5,21-5,38 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,67-6,87 (1H, m).

j) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e), utilizando (2S)-3-(cloroacetil)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de alilo (37 mg, 0,15 mmoles), se obtuvo (2S)-2-metil-3-(sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de alilo (36 mg, 84%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,42-1,46 (3H, m), 4,26-4,50 (2H, m), 4,56-4,72 (2H, m), 4,87-5,00 (1H, m), 5,21-5,38 (2H, m), 5,88-6,03 (1H, m), 6,25-6,45 (2H, m).

Ejemplo de referencia 10



a) A una solución de éster 4-t-butilico de ácido N-(benciloxi)carbonil-L-asparágico (35 g, 108 moles) en THF (500 ml) se le añadió a -30°C trietilamina (18 ml, 130 mmoles), y después cloroformiato de etilo (12,5 ml, 130 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura. A la mezcla se le añadió gota a gota a -30°C una solución de borohidruro de sodio (12,3 g, 324 mmoles) en agua y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se elevó a 0°C y después se agitó durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (210 g) (hexano/acetato de etilo=3/2 $\rightarrow$ 1/1) para producir (3S)-3-[(benciloxi)carbonil]amino-4-hidroxitbutanoato de t-butilo (27,1 g, 81%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9 H, s), 2,40-2,62 (3 H, m), 3,69 (2 H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,97-4,07 (1 H, m), 5,08 (2 H, s), 5,48 (1 H, s ancho), 7,27-7,37 (5 H, m).

b) A una solución de (3S)-3-[[[benciloxi]carbonil]amino]-4-hidroxibutanoato de t-butilo (14,26 g, 46,1 mmoles) en diclorometano (190 ml) se le añadieron enfriando con hielo 4-dimetilaminopiridina (0,28 g, 2,3 mmoles), diisopropiletilamina (24 ml, 138 mmoles) y éter clorometil metílico (105 ml, 138 mmoles). La mezcla se elevó a la temperatura ambiente. Al cabo de doce horas, a la mezcla se le añadieron agua helada y ácido clorhídrico 1N enfriando en un baño de hielo para ajustar el pH a aproximadamente 3. A la mezcla se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la solución se separó con un embudo separador. La capa orgánica se lavó una vez con agua y dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío para producir (3S)-3-[[[benciloxi]carbonil]amino]-4-(metoximetoxi)butanoato de t-butilo (16,4 g, 100%).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (9 H, s), 2,53 (2 H, d, J = 6,1 Hz), 3,32 (3 H, s), 3,54 (1 H, dd, J = 5,0, 9,5 Hz), 3,63 (1 H, dd, J = 3,8, 9,5 Hz), 4,12-4,23 (1 H, m), 4,58 (2 H, s), 5,08 (2 H, s), 5,41 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,38 (5 H, m).

15 c) A una solución de (3S)-3-[[[benciloxi]carbonil]amino]-4-(metoximetoxi)butanoato de t-butilo (16,3 g, 53 mmoles) en metanol (150 ml) se le añadió Pd-C al 10% (3,3 g) y la mezcla se agitó durante 6 horas en una atmósfera de hidrógeno. A esto se le añadió Pd-C al 10% adicional (0,75 g) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de la eliminación de catalizador mediante filtración, el disolvente se eliminó a vacío para producir (3S)-3-amino-4-(metoximetoxi)butanoato de t-butilo (9,7 g, 84%).

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9 H, s), 2,42-2,57 (2 H, m), 3,28-3,65 (5 H, m), 3,35 (3 H, s), 4,63 (2 H, s).

25 d) A una solución de (3S)-3-amino-4-(metoximetoxi)butanoato de t-butilo (9,7 g, 44 mmoles) y diisopropiletilamina (11,5 ml, 66 mmoles) en metanol (300 ml) se le añadió gota a gota a temperatura ambiente bromoacetato de metilo (6,2 ml, 66 mmoles). La solución se agitó durante 1 hora a 60°C. A esto se le añadieron bromoacetato de metilo (2,1 ml, 22 mmoles) y diisopropiletilamina (3,8 ml, 22 mmoles) adicionales y la mezcla se agitó durante 1 hora, se enfrió a la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó. El residuo se disolvió en cloroformo (100 ml) y a esto se le añadieron gota a gota a 0°C cloroformato de alilo (94 ml, 88 mmoles) y después diisopropiletilamina (15,5 ml, 88 mmoles). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua enfriando en un baño de hielo y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. 30 La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (230 g) (hexano/acetato de etilo=2/1→1/1) para producir (3S)-3-[[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-(metoximetoxi)butanoato de t-butilo (11,7 g, 71%).

35 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (9 H, s), 2,54-2,75 (2 H, m), 3,33 (3 H, s), 3,54-3,82 (5 H, m), 4,04-4,09 (2 H, m), 4,50-4,71 (5 H, m), 5,15-5,38 (2 H, m), 5,80-6,02 (1 H, m).

40 e) A una suspensión de t-butoxido de potasio (3,14 g, 28 mmoles) en THF (130 ml) calentada a 60°C se le añadió (3S)-3-[[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-4-(metoximetoxi)butanoato de t-butilo (5,24 g, 14 mmoles) en THF (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después de enfriar a 0°C la mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido (luego de confirmar que el pH era aproximadamente 3), a esto se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío. A una solución del residuo (4,17 g) en metanol (100 ml) se le añadieron ácido acético (1,45 ml, 25 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (1,06 g, 17 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El 45 disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (60 g) (hexano/acetato de etilo=2/1→1/1) para producir (2S)-4-hidroxi-2-[(metoximetoxi)metil]-1,3-pirrolidinodicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (1,47 g, 30%).

50 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (9 H, s), 2,98 (0,6 H, s ancho), 3,02 (0,4 H, s ancho), 3,33 (3 H, s), 3,36 (3 H, s), 3,46-3,80 (3 H, m), 4,02-4,70 (8 H, m), 5,22 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 5,31 (1 H, d, J = 17,2 Hz), 5,94 (1 H, ddd, J = 5,5, 10,4, 17,2 Hz).

55 f) A una solución de (2S)-4-hidroxi-2-[(metoximetoxi)metil]-1,3-pirrolidinodicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (1,47 g, 4,26 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añadieron a -30°C cloruro de metanosulfonilo (0,50 ml, 6,5 mmoles), trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (52 mg, 0,43 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 75 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y la solución se enfrió a 0°C y a esto se le añadió DBU (0,95 ml, 6,4 mmoles). La mezcla se elevó a la temperatura ambiente y se agitó sólo 60 durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en ácido clorhídrico diluido y la solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (30 g) (hexano/acetato de etilo=4/1→2/1) para producir (2S)-2-[(metoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (0,92 g, 66%).

65 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,48 (9 H, s), 3,25 (3 H, s), 3,91-4,42 (4 H, m), 4,50-4,65 (4 H, m), 4,79-4,87 (1 H, m), 5,20 (1 H, d, J = 10,4 Hz), 5,29 (1 H, d, J = 17,2 Hz), 5,93 (1 H, ddd, J = 5,5, 10,4, 17,2 Hz), 6,72-6,78 (1 H, m).

g) A una solución de (2S)-2-[(metoximetoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (296 mg, 0,90 mmoles) en metanol (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico/metanol (5 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. A la solución se le añadió tolueno y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron metanol y tolueno y el disolvente se eliminó de nuevo a vacío. El residuo se disolvió en THF (8 ml) y a esto se le añadieron a 0-5°C 2,6-lutidina (0,84 ml, 7,2 mmoles) y triflato de t-butildimetilsililo (0,83 ml, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y a esto se le añadió a 0-5°C una solución de trimetilsilildiazometano en hexano (2M, 0,45 ml, 0,90 mmoles). Al cabo de treinta minutos la mezcla se elevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Al cabo de treinta minutos a la mezcla se le añadieron ácido clorhídrico 1N y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la mezcla se separó con un embudo separador. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (26 g) (hexano/acetato de etilo=1/5) para producir (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (71 mg, 22%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,08 (3 H, s), -0,07 (3 H, s), 0,78 (9 H, s), 3,75 (3 H, s), 3,84-4,42 (4 H, m), 4,58-4,64 (2 H, m), 4,77-4,84 (1 H, m), 5,18-5,23 (1 H, m), 5,29 (1 H, dt, $J = 1,7, 17,2$ Hz), 5,92 (1 H, ddd, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,77-6,84 (1 H, m).

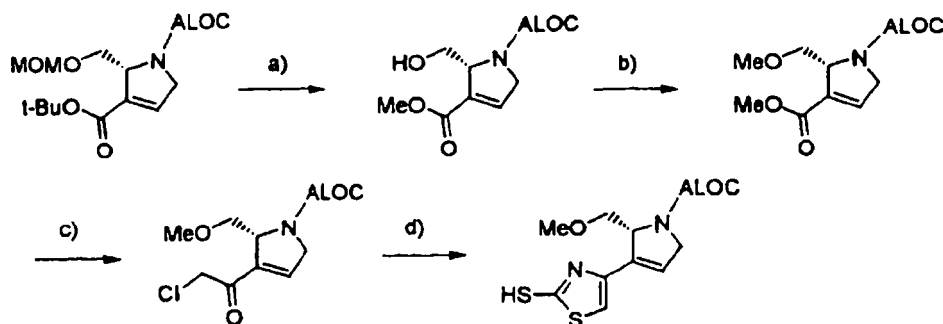
h) A una solución de (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (0,20 g, 0,55 mmoles) y bromoclorometano (54 ml, 0,83 mmoles) en THF (6 ml) se le añadió de -90 a -80°C una solución de n-butil litio en hexano (1,59M, 0,52 ml, 0,83 mmoles) a lo largo de un período de 10 minutos. Después de agitar durante 30 minutos adicionales, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después se añadió acetato de etilo y la mezcla se separó con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (27 g) para producir (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-(cloroacetil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de alilo (163 mg, 79%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ -0,08 (3 H, s), -0,06 (3 H, s), 0,78 (9 H, s), 3,86-4,13 (2 H, m), 4,23-4,63 (6 H, m), 4,87-4,96 (1 H, m), 5,21 (1 H, dd, $J = 2,9, 10,4$ Hz), 5,29 (1 H, d, $J = 17,0$ Hz), 5,92 (1 H, ddd, $J = 5,7, 10,4, 17,0$ Hz), 6,79 (0,5 H, s ancho), 6,85 (0,5 H, s ancho).

i) A una solución de (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-(cloroacetil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de alilo (163 mg, 0,44 mmoles) en metanol (2 ml) se le añadieron a 0-5°C tioisonicotinamida (2 mg) y ditiocarbamato de amonio (72 mg, 0,65 mmoles). La mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 40 minutos. La mezcla se agitó a 65-70°C durante 30 minutos y después a 75-85°C durante 1 hora. El disolvente se eliminó a vacío. A la solución se le añadió acetato de etilo y la solución se separó con un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recrystalizó en acetato de etilo/hexano para producir (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1-carboxilato de alilo (70,5 mg, 39%).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0,15 (3 H, s), -0,12 (3 H, s), 0,76 (9 H, s), 3,90-4,13 (3 H, m), 4,23-4,34 (1 H, m), 4,49-4,70 (2 H, m), 4,88-4,95 (1 H, m), 5,16-5,34 (2 H, m), 5,86-5,99 (1 H, m), 6,56 (0,6 H, s ancho), 6,59 (0,4 H, s ancho), 7,06 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 11



a) De la misma manera que Ejemplo de referencia 6.g), utilizando (2R)-2-[(metoximetoxi)metil]-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-t-butilo (470 mg, 1,4 mmoles), se obtuvo (2R)-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (234 mg, 68%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,70-4,59 (7H, m), 4,62-4,67 (2H, m), 4,82-5,01 (1H, m), 5,22-5,38 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,82-6,92 (1H, m).

b) A una solución de (2R)-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (234 mg, 0,97 mmoles) en DMF (4,7 ml) se le añadió a 0°C hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 39 mg, 0,98 mmoles) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después se añadió a esto a 0°C yoduro de metilo (0,95 ml, 9,7 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de enfriar a 0°C, la mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (2R)-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (55 mg, 15%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,29-3,30 (3H, m), 3,70-3,97 (4H, m), 4,22-4,49 (2H, m), 4,52-4,72 (3H, m), 4,86-4,91 (1H, m), 5,21-5,38 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,82-6,94 (1H, m).

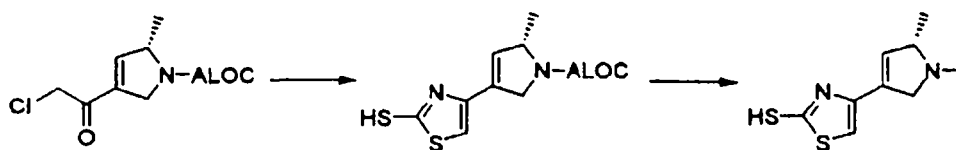
c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.d), utilizando (2R)-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (55 mg, 0,22 mmoles), se obtuvo (2R)-3-(cloroacetil)-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1-carboxilato de alilo (38 mg, 64%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,25-3,26 (3H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 4,31-4,71 (6H, m), 4,95-5,01 (1H, m), 5,21-5,36 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,81-6,88 (1H, m).

d) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e), utilizando (2R)-3-(cloroacetil)-2-(metoximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1-carboxilato de alilo (38 mg, 0,22 mmoles), se obtuvo (2R)-2-(metoximetil)-3-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1-carboxilato de alilo (37 mg, 85%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,44-3,45 (3H, m), 3,53-3,71 (1H, m), 3,87-3,95 (1H, m), 4,20-4,46 (2H, m), 4,63-4,70 (2H, m), 4,86-4,96 (1H, m), 5,22-5,39 (2H, m), 5,89-6,03 (1H, m), 6,29-6,34 (1H, m), 6,62 (1H, s).

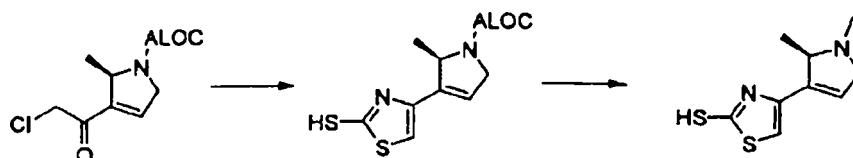
Ejemplo de referencia 12



El (2S)-2-metil-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1-carboxilato de alilo preparado a partir de (2S)-4-(cloroacetil)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1-carboxilato de alilo (331 mg, 1,36 mmoles) de la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e) se disolvió en THF (3 ml). La solución se añadió gota a gota a una suspensión de LiAlH_4 (103 mg, 2,71 mmoles) en THF (3 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esto se le añadió metanol y la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir 4-[(5S)-1,5-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazolo-2-tiol (224 mg, 77%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,49 (3H, s), 3,43-3,59 (2H, m), 3,97-4,03 (1H, m), 5,89 (1H, s ancho), 6,30 (1H, s).

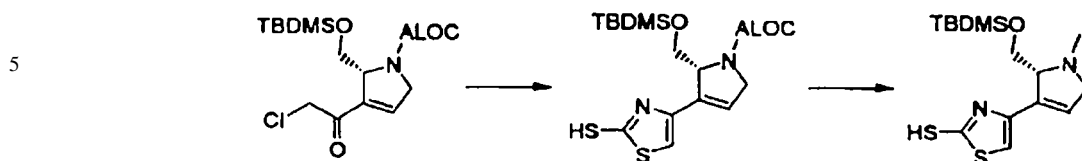
Ejemplo de referencia 13



De la misma manera que Ejemplo de referencia 12, utilizando (2R)-3-(cloroacetil)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrólo-1-carboxilato de alilo (243 mg, 1,00 mmoles), se obtuvo 4-[(2R)-1,2-dimetil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazolo-2-tiol (103 mg, 49%).

RMN ^1H (300 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ 1,33 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,57 (3H, s), 6,20-6,22 (1H, m), 6,43 (1H, s).

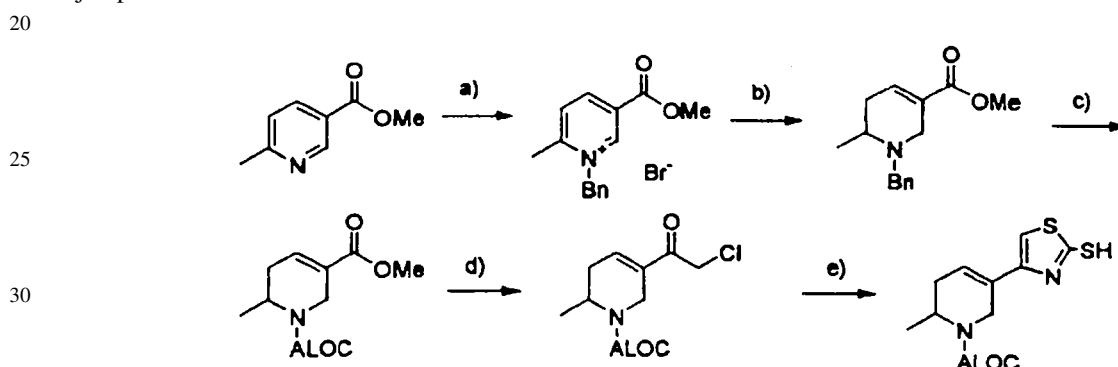
Ejemplo de referencia 14



De la misma manera que Ejemplo de referencia 12, utilizando (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-3-(cloroacetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (270 mg, 0,72 mmoles), se obtuvo 4-[(2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-1-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazolo-2-tiol (97 mg, 39%).

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,24 (3H, s), 0,25 (3H, s), 0,97 (9H, s), 2,51 (3H, s), 3,29-3,37 (1H, m), 3,55-3,61 (1H, m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,80-3,96 (2H, m), 6,18-6,20 (1H, m), 6,61 (1H, s).

Ejemplo de referencia 15



35 a) A una solución de éster metílico de ácido 6-metilnicotínico (10 g, 66 mmoles) en acetato de etilo (70 ml) se le añadió bromuro de bencilo (9,5 ml, 80 mmoles) y la mezcla se agitó a 60-70°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El residuo se lavó dos veces con acetato de etilo/hexano y se secó a vacío para producir bromuro de 1-bencil-5-(metoxycarbonil)-2-metilpiridinio (1,59 g, 7%).

40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,12 (3 H, s), 3,98 (3 H, s), 6,28 (2 H, s), 7,30-7,42 (5 H, m), 8,13 (1 H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,78 (1 H, dd, $J = 1,8, 8,3$ Hz), 9,44 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz).

45 b) A una suspensión de bromuro de 1-bencil-5-(metoxycarbonil)-2-metilpiridinio (3,2 g, 9,9 mmoles) en metanol (50 ml) se le añadió a -70°C una solución de borohidruro de sodio (0,75 g, 20 mmoles) en agua (10 ml). La mezcla se elevó a 0°C y se agitó durante 20 minutos. La mezcla de reacción se añadió a acetato de etilo/salmuera y la mezcla se separó con un embudo separador. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo (2,34 g) se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (60 g) (hexano/acetato de etilo=4/1) para producir 1-bencil-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxilato de metilo (2,05 g, 84%).

50 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,97-2,08 (1 H, m), 2,42-2,54 (1 H, m), 2,87-2,97 (1 H, m), 3,21-3,24 (2 H, m), 3,53 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,68 (3 H, s), 3,75 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 6,94-6,98 (1 H, m), 7,18-7,35 (5 H, m).

55 c) A una solución de 1-bencil-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinocarboxilato de metilo (2,05 g, 8,36 mmoles) en THF (15 ml) se le añadieron a 0-5°C cloroformiato de alilo (1,1 ml, 10,4 mmoles). La mezcla se elevó inmediatamente a la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después de enfriar a 0-5°C se añadieron a esto hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo y la mezcla se separó con un embudo separador. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (55 g) (hexano/acetato de etilo=6/1→4/1) para producir 6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (1,42 g, 71%).

60 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,02-2,12 (1 H, m), 2,50-2,63 (1 H, m), 3,65-3,78 (1 H, m), 3,75 (3 H, s), 4,50-4,65 (4 H, m), 5,20 (1 H, d, $J = 10,3$ Hz), 5,29 (1 H, d, $J = 17,0$ Hz), 5,93 (1 H, ddd, $J = 5,0, 10,3, 17,0$ Hz), 6,97-7,03 (1 H, m).

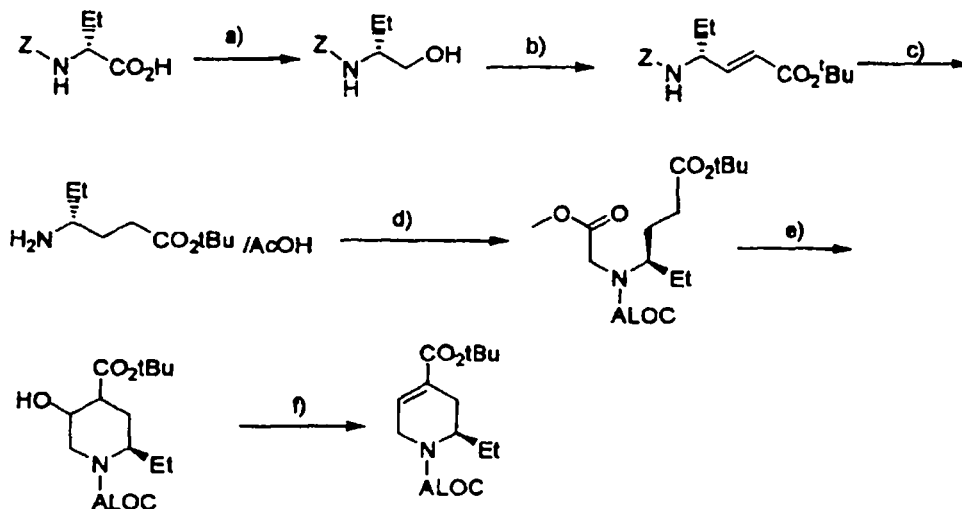
d) A una solución de 6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (0,44 g, 1,85 mmoles) y bromoclorometano (0,18 ml, 2,8 mmoles) en THF (15 ml) se le añadió de -90 a -80°C una solución de n-butil litio en hexano (1,59M, 1,75 ml, 2,8 mmoles) a lo largo de un período de 15 minutos. Después de agitar durante 40 minutos adicionales, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (10 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 10 ml). Después se añadió acetato de etilo y la mezcla se separó con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con a cloruro de sodio acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (25 g) para producir 5-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinodicarboxilato de alilo (253 mg, 53%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,09 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,10-2,22 (1 H, m), 2,60-2,74 (1 H, m), 3,67-3,78 (1 H, m), 4,40 (2 H, s), 4,55-4,70 (4 H, m), 5,20 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,28 (1 H, d, $J = 17,0$ Hz), 5,92 (1 H, ddd, $J = 5,0, 10,4, 17,0$ Hz), 6,92-6,98 (1 H, m).

e) A una solución de 5-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinodicarboxilato de alilo (0,50 g, 1,94 mmoles) en metanol (10 ml) se le añadieron a 0-5°C tioisonicotinamida (5 mg) y ditiocarbamato de amonio (0,32 g, 2,9 mmoles). La mezcla de reacción se elevó a la temperatura ambiente, se agitó durante 10 minutos y después se agitó a 60-70°C durante 50 minutos. El disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadió una solución acuosa 1N de NaOH para alcalinizarlo. A la solución se le añadieron acetato de etilo y hexano y la solución se separó con un embudo separador. Después de añadir ácido clorhídrico 6N a la capa acuosa y de añadir a esto acetato de etilo, la mezcla se separó de nuevo con un embudo separador. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó a vacío para producir 2-metil-5-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinodicarboxilato de alilo (368 mg, 64%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,00-2,20 (1 H, m), 2,56-2,73 (1 H, m), 3,68-3,78 (1 H, m), 4,46-4,67 (4 H, m), 5,17-5,32 (2 H, m), 5,86-6,00 (1 H, m), 6,22 (0,5 H, s ancho), 6,24 (0,5 H, s ancho), 6,41 (1 H, s).

Ejemplo de referencia 16



a) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.a), utilizando ácido (2R)-2-[[[(benciloxi)-carbonil]aminobutanoico, se obtuvo (1R)-1-(hidroximetil)propilcarbamato de bencilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,41-1,64 (2 H, m), 2,12 (1 H, s ancho), 3,52 (3 H, m), 4,82 (1 H, s ancho), 5,09 (2 H, s), 7,27-7,37 (5 H, m).

b) A una suspensión de (1R)-1-(hidroximetil)propilcarbamato de bencilo (9,46 g, 42,4 mmoles), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi (0,143 g, 0,85 mmoles) y sodio bromuro (4,36 g, 42 mmoles) en una mezcla de tolueno (125 ml), agua (21 ml) y acetato de etilo (125 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (10,3 g). Y a esto se le añadió a 0-5°C una solución acuosa de hipoclorito de sodio a lo largo de un período de una hora. Después de separar la solución con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 10% de hidrogenosulfato de potasio que contenía yoduro de potasio, una solución acuosa al 10% de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se condensó con un evaporador y el residuo se disolvió a 0-5°C en THF (60 ml). La solución se elevó inmediatamente a la temperatura ambiente y después se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura. Después de la condensación con un evaporador rotatorio el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (200 g) (acetato de etilo/hexano=1/3) para producir (2E,4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-hexenoato de t-butilo (9,73 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,46 (9 H, s), 1,42-1,68 (2 H, m), 4,20-4,32 (1 H, m), 3,65-3,73 (1 H, m), 5,07 (1 H, d, $J = 15,8$ Hz), 5,11 (1 H, d, $J = 15,8$ Hz), 5,82 (1 H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,71 (1 H, dd, $J = 5,7, 15,6$ Hz), 7,28-7,37 (5 H, m).

c) A una solución de (2E,4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-2-hexenoato de t-butilo (9,73 g, 30,5 mmoles) en metanol (200 ml) se le añadieron ácido acético (3,5 ml, 61 mmoles) y Paladio sobre carbono al 10% (3,2 g). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. El catalizador se separó mediante filtración en atmósfera de nitrógeno y el producto filtrado se condensó con un evaporador para producir sal de ácido acético de (4R)-4-aminohexanoato de t-butilo (7,5 g, cuantitativamente).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,46 (9 H, s), 1,53-1,63 (2 H, m), 1,68-1,92 (2 H, m), 2,35 (2 H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,90-2,98 (1 H, m).

d) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.d), utilizando (4R)-4-aminohexanoato de t-butilo, se obtuvo (4R)-4-[[[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]hexanoato de t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,41 (9 H, s), 1,37-1,79 (4 H, m), 2,21-2,42 (2 H, m), 3,66-3,77 (5 H, m), 3,90-4,20 (1 H, m), 4,50-4,63 (2 H, m), 5,13-5,32 (2 H, m), 5,78-5,97 (1 H, m).

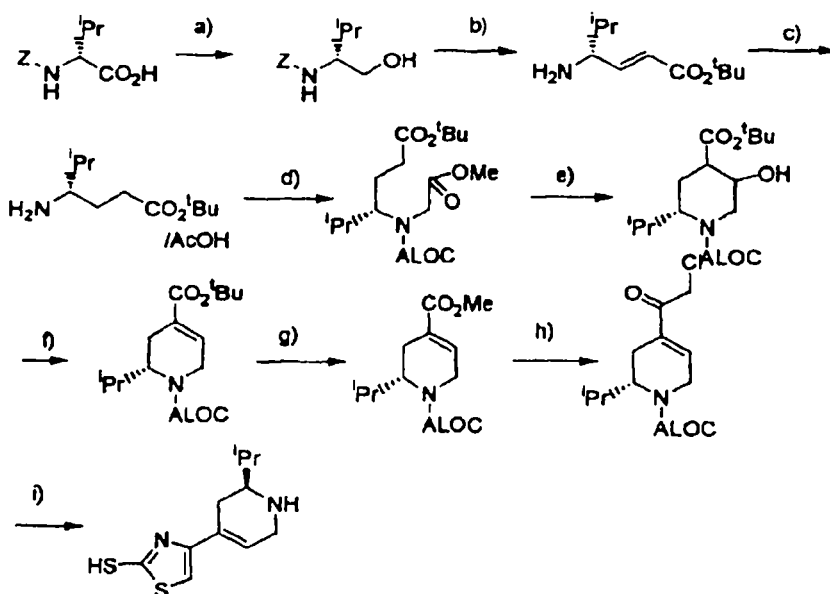
e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.e) y f), utilizando (4R)-4-[[[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]hexanoato de t-butilo, se obtuvo (2R)-5-hidroxi-2-etil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (3 H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,44 (9 H, s), 1,36-1,47 (1 H, m), 1,58-1,73 (2 H, m), 1,83-1,93 (1 H, m), 2,39-2,48 (1 H, m), 2,54-2,73 (1 H, m), 3,65-3,77 (1 H, m), 4,04-4,34 (2 H, m), 4,55 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz), 5,18 (1H, dd, $J = 1,3, 10,4$ Hz), 5,26 (1 H, dd, $J = 1,3, 17,0$ Hz), 5,90 (1 H, ddt, $J = 5,5, 10,4, 17,0$ Hz).

f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.g), utilizando (2R)-5-hidroxi-2-etil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo, se obtuvo (2R)-2-etil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,32-1,59 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 2,35-2,42 (2 H, m), 3,55-3,73 (1 H, m), 4,29-4,63 (4 H, m), 5,19 (1 H, dd, $J = 1,5, 10,4$ Hz), 5,28 (1 H, dd, $J = 1,5, 17,0$ Hz), 5,92 (1 H, ddt, $J = 5,5, 10,4, 17,0$ Hz), 6,74 (1 H, s ancho).

Ejemplo de referencia 17



a) De la misma manera que Ejemplo de referencia 16.a), utilizando N-[(benciloxi)carbonil]-D-valina, se obtuvo (1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropilcarbamato de bencilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,91 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 0,94 (3 H, d, $J = 7,9$ Hz), 1,78-1,90 (1 H, m), 2,03-2,12 (1 H, m), 3,44-3,75 (3 H, m), 4,84 (1 H, s ancho), 5,09 (2 H, s), 7,28-7,37 (5 H, m).

b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 16.b), utilizando (1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropilcarbamato de bencilo, se obtuvo (2E,4R)-4-[[[(benciloxi)carbonil]amino]-5-metil-2-hexenoato de t-butilo.

ES 2 294 035 T3

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,89 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 0,92 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,46 (9 H, s), 1,78-1,92 (1 H, m), 4,16-4,26 (1 H, m), 4,76 (1 H, d, $J = 9,7$ Hz), 5,07 (1 H, d, $J = 13,9$ Hz), 5,11 (1 H, d, $J = 12,1$ Hz), 5,83 (1 H, dd, $J = 1,3, 15,5$ Hz), 6,73 (1 H, dd, $J = 5,5, 15,5$ Hz), 7,28-7,37 (5 H, m).

- 5 c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 16.c), utilizando (2E,4R)-4-[[[benciloxi]carbonil]amino]-5-metil-2-hexenoato de t-butilo, se obtuvo sal de ácido acético de (4S)-4-amino-5-metilhexanoato de t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 0,95 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,41 (9 H, s), 1,63-1,91 (3 H, m), 2,28-2,47 (2 H, m), 2,83 (1 H, dt, $J = 4,4, 8,8$ Hz).

10

- d) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.d), utilizando sal de ácido acético de (4S)-4-amino-5-metilhexanoato de t-butilo, se obtuvo (4S)-4-[[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-metilhexanoato de t-butilo.

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,97 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,35-1,65 (2 H, m), 1,42 (9 H, s), 1,88-2,02 (1 H, m), 2,26-2,52 (2 H, m), 3,59-3,93 (5 H, m), 4,51-4,68 (2 H, m), 5,18-5,31 (2 H, m), 5,78-5,96 (1 H, m).

- 20 e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.e) y f), utilizando (4S)-4-[[[aliloxi]carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]-5-metilhexanoato de t-butilo, se obtuvo (2S)-5-hidroxi-2-isopropil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84-0,97 (6 H, m), 1,45 (9 H, s), 1,50-1,70 (1 H, m), 1,74-2,13 (2 H, m), 2,33-3,09 (2 H, m), 3,64-4,38 (3 H, m), 4,50-4,65 (2 H, m), 5,15-5,34 (2 H, m), 5,85-5,98 (1 H, m).

- 25 f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.g), utilizando (2S)-5-hidroxi-2-isopropil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo, se obtuvo (2S)-2-isopropil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,91 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,47 (9 H, s), 1,63-1,73 (1 H, m), 2,23-2,36 (1 H, m), 2,62 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,53-3,72 (1 H, m), 3,90-4,14 (1 H, m), 4,40-4,65 (4 H, m), 5,19 (1 H, dd, $J = 1,3, 10,4$ Hz), 5,28 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 5,92 (1 H, ddt, $J = 5,5, 10,4, 17,4$ Hz), 6,75 (1 H, s ancho).

- 35 g) De la misma manera que Ejemplo de referencia 6.g), utilizando (2S)-2-isopropil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo, se obtuvo (2S)-2-isopropil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo.

40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,90 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,60-1,72 (1 H, m), 2,28-2,40 (1 H, m), 2,67 (1 H, d, $J = 17,6$ Hz), 3,55-3,77 (1 H, m), 3,74 (3 H, s), 3,93-4,13 (1 H, m), 4,41-4,65 (3 H, m), 5,19 (1 H, ddd, $J = 1,5, 2,8, 10,4$ Hz), 5,28 (1 H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,92 (1 H, ddt, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,86 (1 H, s ancho).

- h) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.d), utilizando (2S)-2-isopropil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo, se obtuvo (2R)-4-(cloroacetil)-2-isopropil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo.

45 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,89 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,50-1,64 (1 H, m), 2,21-2,34 (1 H, m), 2,78 (1 H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,64-3,75 (2 H, m), 4,33-4,44 (2 H, m), 4,50-4,70 (3 H, m), 5,17-5,32 (2 H, m), 5,85-5,99 (1 H, m), 6,80 (1 H, s ancho).

- 50 i) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e), utilizando (2S)-4-(cloroacetil)-2-isopropil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo, se obtuvo (2S)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2-isopropil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo.

55 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 0,92 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,67-1,83 (1 H, m), 2,38-2,58 (2 H, m), 3,57-3,80 (1H, m), 3,97-4,18 (1H, m), 4,44-4,68 (3H, m), 5,21 (1 H, dd, $J = 1,3, 10,4$ Hz), 5,29 (1H, dd, $J = 1,4, 17,2$ Hz), 5,93 (1H, ddt, $J = 5,5, 10,4, 17,2$ Hz), 6,03 (1H, s ancho), 6,38 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 18

60



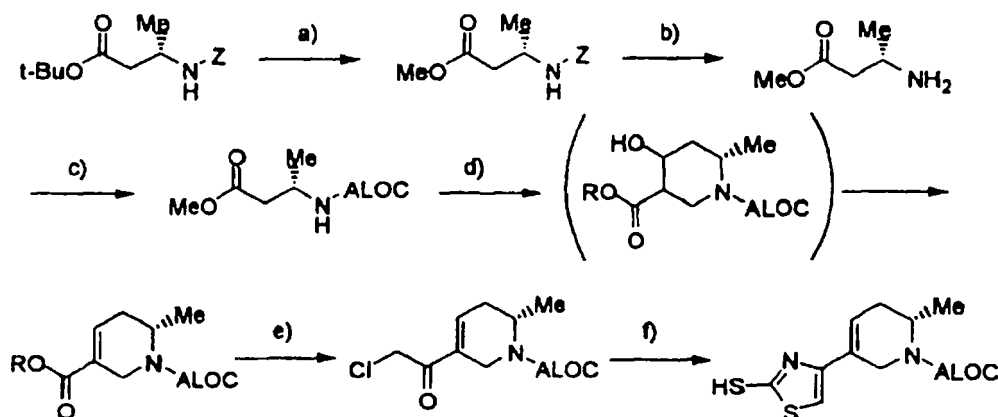
65

De la misma manera que Ejemplo de referencia 12, utilizando (2R)-5-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo, se obtuvo 4-[(6R)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazolo-2-tiol.

ES 2 294 035 T3

RMN H^1 (300 MHz, CD_3OD) δ 1,23 (3 H, s ancho), 2,10-2,29 (1 H, m), 2,54 (3 H, s ancho), 2,80 (2 H, s ancho), 3,50-3,70 (2 H, m), 6,38 (1 H, s ancho), 6,71 (1 H, s ancho).

Ejemplo de referencia 19



a) De la misma manera que Ejemplo de referencia 6.g), utilizando (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]-amino]butanoato de t-butilo (5,63 g, 19,2 mmoles), se obtuvo (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]amino]butanoato de metilo (3,61 g, 75%).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,24 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,54 (2H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,67 (3H, s), 4,05-4,18 (1H, m), 5,06-5,13 (2H, m), 5,15-5,24 (1H, m), 7,28-7,39 (5H, m).

b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.c), utilizando (3S)-3-[[[(benciloxi)carbonil]-amino]butanoato de metilo (3,61 g, 14,4 mmoles), se obtuvo (3S)-3-aminobutanoato de metilo (1,47 g, 87%).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,14 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,33 (1H, dd, $J = 15,7, 8,2$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 15,7, 4,6$ Hz), 3,34-3,45 (1H, m), 3,69 (3H, s).

c) A una solución de (3S)-3-aminobutanoato de metilo (1,47 g, 12,5 mmoles) en THF (30 ml) se le añadieron a 0°C cloroformiato de alilo (1,60 ml, 15,1 mmoles) y diisopropiletilamina (2,62 ml, 15,0 mmoles), y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con etilacetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente orgánico se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (25 g) para producir metilo (3S)-3-[[[(aliloxi)carbonil]-amino]butanoato de (2,06 g, 81%).

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,25 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,24 (3H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,69 (3H, s), 4,03-4,16 (1H, m), 4,54-4,58 (2H, m), 5,15-5,34 (3H, m), 5,85-5,98 (1H, m).

d) A una solución de (3S)-3-[[[(aliloxi)carbonil]amino]butanoato de metilo (2,06 g, 10,2 mmoles) y acrilato de etilo (1,11 ml, 10,2 mmoles) en tolueno (25 ml) se le añadió a 40°C hidruro de sodio (suspensión al 60% en oil, 0,41 g, 10,2 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas y después se vertió en ácido clorhídrico diluido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio. El disolvente orgánico se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron metanol (40 ml), ácido acético (0,70 ml, 12,2 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0,77 g, 12,2 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir una mezcla (1,21 g) de (6S)-4-hidroxi-6-metil-1,3-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo y (6S)-4-hidroxi-6-metil-1,3-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 3-metilo.

Tratando la mezcla de la misma manera que Ejemplo de referencia 3.g), se obtuvieron (6S)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo (127 mg, 5%) y (6S)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (252 mg, 10%).

(6S)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,04-2,13 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 4,23 (2H, q, $J = 7,1$ Hz) 4,55-4,68 (4H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 7,00-7,04 (1H, m).

(6S)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-metilo

RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,12 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,31 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,04-2,13 (1H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,55-4,68 (4H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 7,00-7,04 (1H, m).

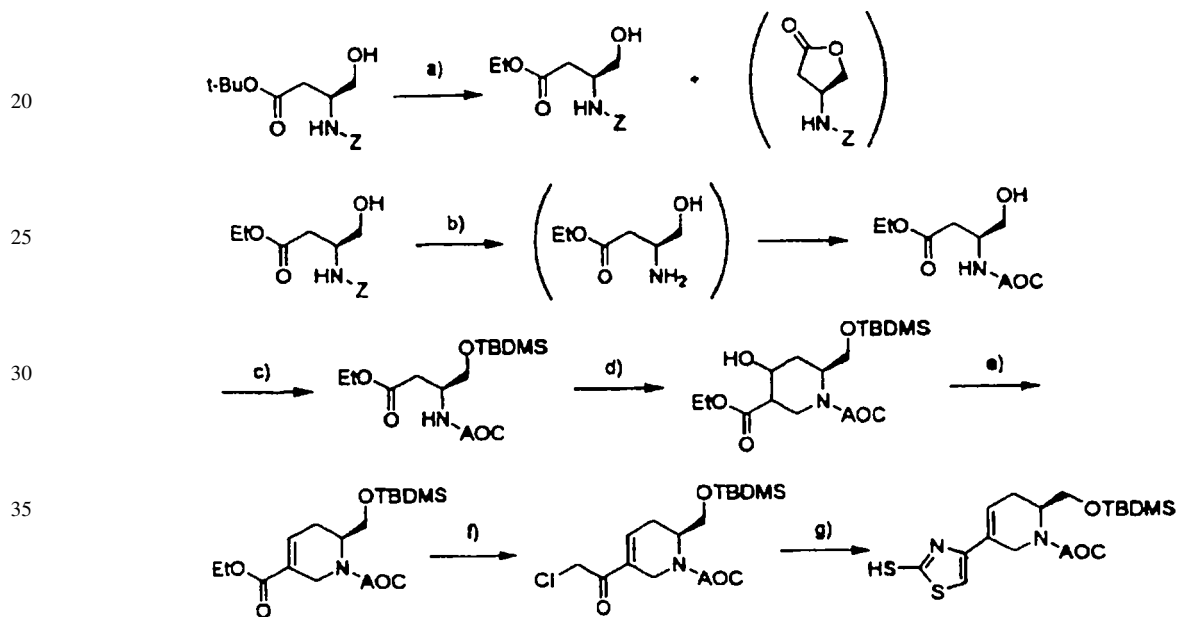
e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 1.b), utilizando (6S)-6-metil-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo (126 mg, 0,50 mmoles), se obtuvo (2S)-5-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (62 mg, 48%).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,13-2,24 (1H, m), 2,66-2,75 (1H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 4,36-4,46 (2H, m), 4,60-4,71 (4H, m), 5,20-5,34 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 6,96-6,99 (1H, m).

f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 1.c), utilizando (2S)-5-(cloroacetil)-2-metil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (141 mg, 0,55 mmoles), se obtuvo (2S)-2-metil-5-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (160 mg, 99%).

10 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,16 (3H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,08-2,18 (1H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 4,52-4,65 (4H, m), 5,22-5,34 (2H, m), 5,89-6,01 (1H, m), 6,18-6,20 (1H, m), 6,42 (1H, s), 10,66 (1H, s ancho).

15 Ejemplo de referencia 20



40 a) A etanol (188 ml, 3,24 moles) se le añadió a 0°C cloruro de acetilo (46 ml, 0,65 mol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y se añadió a (3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino}-4-hidroxibutanoato de t-butil (10,0 g, 32,3 mmoles) en etanol (20 ml). La mezcla se agitó durante la noche. Después de la eliminación del disolvente, el residuo se disolvió en acetato de etilo y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y después una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino}-4-hidroxibutanoato de etilo (2,92 g, 32%) con un compuesto lactónico, (3S)-5-oxotetrahidro-3-furanilcarbamato de bencilo (4,24 g, 56%) como subproducto.

50 (3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino}-4-hidroxibutanoato de etilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,61-2,65 (2H, m), 2,78 (1H, s ancho), 3,68-3,73 (2H, m), 4,02-4,17 (3H, m), 5,07-5,10 (2H, m), 5,50-5,58 (1H, m), 7,28-7,39 (5H, m).

55 (3S)-5-oxotetrahidro-3-furanilcarbamato de bencilo

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,46 (1H, dd, $J = 3,5, 17,9$ Hz), 2,81 (1H, dd, $J = 7,5, 17,9$ Hz), 4,17-4,24 (1H, m), 4,44-4,53 (2H, m), 5,10 (2H, s), 5,40-5,45 (1H, m), 7,28-7,39 (5H, m).

60 b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.c), utilizando (3S)-3-[[benciloxi]carbonil]amino}-4-hidroxibutanoato de etilo (2,92 g, 10,4 mmoles), se obtuvo (3S)-3-amino-4-hidroxibutanoato de etilo.

Mediante aliloxycarbonilación del compuesto anterior sin purificación adicional de la misma manera que Ejemplo de referencia 19.c), se obtuvo (3S)-3-[[aliloxi]carbonil]amino}-4-hidroxibutanoato de etilo (0,96 g, 40%).

65 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,42 (1H, s ancho), 2,64-2,68 (2H, m), 3,71-3,76 (2H, m), 4,01-4,11 (1H, m), 4,16 (2H, q, $J = 7,1$), 4,54-4,58 (2H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,47 (1H, s ancho), 5,85-5,98 (1H, m).

c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 7.a), utilizando (3S)-3-[[aliloxi]carbonil]amino}-4-hidro-xibutanoato de etilo (0,96 g, 4,2 mmoles), se obtuvo (3S)-3-[[aliloxi]carbonil]amino}-4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]butanoato de etilo (1,25 g, 87%).

5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz) 2,58-2,62 (2H, m), 3,64 (1H, dd, $J = 5,1, 9,9$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J = 3,8, 9,9$ Hz), 4,04-4,16 (1H, m), 4,13 (2H, q, $J = 7,1$), 4,54-4,58 (2H, m), 5,19-5,34 (3H, m), 5,85-5,98 (1H, m).

10 d) A una solución de (3S)-3-[[aliloxi]carbonil]amino}-4-[[t-butil(dimetil)silil]oxi]butanoato de etilo (1,25 g, 3,6 mmoles) y acrilato de etilo (0,39 ml, 3,6 mmoles) en tolueno (10 ml) se le añadió a 40°C hidruro de sodio (suspensión al 60% en aceite, 145 mg, 3,6 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante 1 hora y después se vertió en ácido clorhídrico diluido. La solución se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en metanol (25 ml) y a la solución se le añadieron ácido acético (0,25 ml, 4,4 mmoles) y cianoborohidruro de sodio (0,27 g, 4,3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice para producir (6S)-6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4-hidroxi-1,3-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo (0,48 g, 33%).

20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,48-2,66 (3H, m), 3,60-3,73 (3H, m), 4,04-4,23 (4H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,1$), 4,54-4,62 (2H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,85-5,98 (1H, m).

e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 5.g), utilizando (6S)-6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-4-hidroxi-1,3-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo (484 mg, 1,2 mmoles), se obtuvo (6S)-6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo (151 mg, 33%).

25 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,01-0,04 (6H, m), 0,84-0,89 (9H, m), 1,23-1,33 (3H, m), 2,18-2,65 (2H, m), 3,45-3,92 (3H, m), 4,07-4,26 (2H, m), 4,45-4,68 (3H, m), 5,19-5,35 (2H, m), 5,86-6,02 (1H, m), 7,01 (1H, s ancho).

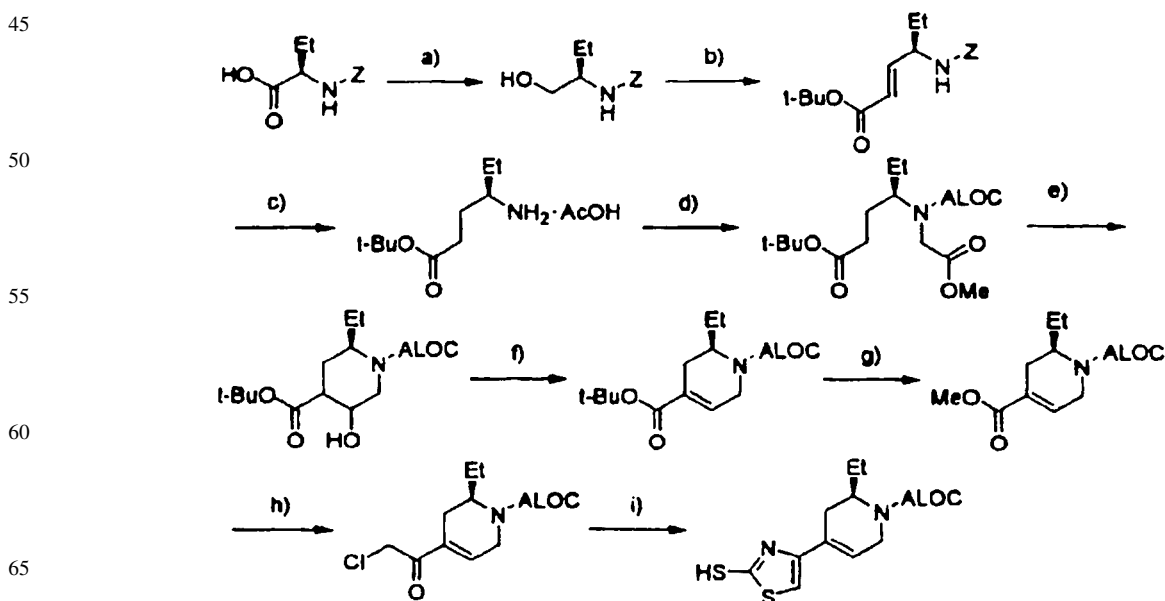
30 f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 1.b), utilizando (6S)-6-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5,6-dihidro-1,3(2H)-piridinodicarboxilato de 1-alilo 3-etilo (151 mg, 0,39 mmoles), se obtuvo (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5-(cloroacetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (79 mg, 52%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,02 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,86 (9H, s), 2,42-2,65 (2H, m), 3,45-3,57 (3H, m), 3,67-3,78 (1H, m), 4,40 (2H, s), 4,50-4,65 (4H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 6,98 (1H, s ancho).

35 g) De la misma manera que Ejemplo de referencia 1.c) utilizando (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5-(cloroacetil)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (79 mg, 0,20 mmoles), se obtuvo (2S)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil]-5-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (90 mg, cuantitativamente).

40 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,03 (6H, s), 0,86 (9H, s), 2,27-2,38 (1H, m), 2,50-2,61 (1H, m), 3,48-3,82 (3H, m), 4,40-4,66 (4H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 6,29 (1H, s ancho), 6,44 (1H, s ancho), 11,49 (1H, s ancho).

Ejemplo de referencia 21



ES 2 294 035 T3

a) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.a), utilizando ácido (2R)-N-benciloxycarbonil-2-aminopropionocarboxílico, se obtuvo (1R)-1-(hidroximetil)propilcarbamato de bencilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41-1,64 (2H, m), 2,12 (1H, s ancho), 3,52 (3H, m), 4,82 (1H, s ancho), 5,09 (2H, s), 7,27-7,37 (5H, m).

b) A una suspensión de (1R)-1-(hidroximetil)propilcarbamato de bencilo (9,46 g, 42,4 mmoles), 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidinilo (0,143 g, 0,85 mmoles) y bromuro de sodio (4,36 g, 42 mmoles) en una mezcla de tolueno (125 ml), agua (21 ml) y acetato de etilo (125 ml) se le añadió hidrogenocarbonato de sodio (10,3 g). Y después se añadió a esto a 0-5°C una solución acuosa de hipoclorito de sodio a lo largo de un período de una hora. Después de separar la solución con un embudo separador, la capa acuosa se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con una solución al 10% de hidrogenosulfato de potasio que contenía yoduro de potasio, una solución al 10% de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. La mezcla se condensó con un evaporador y el residuo se disolvió a 0-5°C en THF (60 ml). La solución se elevó inmediatamente a la temperatura ambiente y la solución se agitó durante 1,5 horas a la misma temperatura. Tras la condensación con un evaporador el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (200 g) (acetato de etilo/hexano=1/3) para producir (2E, 4R)-4-[(benciloxi)carbonil]amino-2-hexenoato de t-butilo (9,73 g).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,46 (9H, s), 1,42-1,68 (2H, m), 4,20-4,32 (1H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,11 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,82 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 5,7, 15,6 Hz), 7,28-7,37 (5H, m).

c) A una solución de (2E, 4R)-4-[(benciloxi)carbonil]amino-2-hexenoato de t-butilo (9,73 g, 30,5 mmoles) en metanol (200 ml) se le añadieron ácido acético (3,5 ml, 61 mmoles) y Paladio-carbono al 10% (3,2 g). La mezcla se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. El catalizador se separó mediante filtración en gas nitrógeno y el producto filtrado se condensó con un evaporador para producir sal de ácido acético (4R)-4-aminohexanoato de t-butilo (7,5 g, cuantitativamente). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,95 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,46 (9H, s), 1,53-1,63 (2H, m), 1,68-1,92 (2H, m), 2,35 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90-2,98 (1H, m).

d) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.d), utilizando (4R)-4-aminohexanoato de t-butilo, se obtuvo (4R)-4-[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]hexanoato de t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,41 (9H, s), 1,37-1,79 (4H, m), 2,21-2,42 (2H, m), 3,66-3,77 (5H, m), 3,90-4,20 (1H, m), 4,50-4,63 (2H, m), 5,13-5,32 (2H, m), 5,78-5,97 (1H, m).

e) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.e) y f), utilizando (4R)-4-[(aliloxi)carbonil](2-metoxi-2-oxoetil)amino]hexanoato de t-butilo, se obtuvo (2R)-5-hidroxi-2-etil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,44 (9H, s), 1,36-1,47 (1H, m), 1,58-1,73 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,54-2,73 (1H, m), 3,65-3,77 (1H, m), 4,04-4,34 (2H, m), 4,55 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,18 (1H, dd, J = 1,3, 10,4 Hz), 5,26 (1H, dd, J = 1,3, 17,0 Hz), 5,90 (1H, ddt, J = 5,5, 10,4, 17,0 Hz).

f) De la misma manera que Ejemplo de referencia 3.g), utilizando (2R)-5-hidroxi-2-etil-1,4-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo, se obtuvo (2R)-2-etil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (3 H, t, J = 7,5 Hz), 1,32-1,59 (2 H, m), 1,47 (9 H, s), 2,35-2,42 (2H, m), 3,55-3,73 (1H, m), 4,29-4,63 (4H, m), 5,19 (1H, dd, J = 1,5, 10,4 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 1,5, 17,0 Hz), 5,92 (1H, ddt, J = 5,5, 10,4, 17,0 Hz), 6,74 (1H, s ancho).

g) De la misma manera que Ejemplo de referencia 6.g), utilizando (2R)-2-etil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-t-butilo (1,40 g, 4,72 mmoles), se obtuvo (2R)-2-etil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (1,09 g, 91%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,32-1,57 (2H, m), 2,44-2,47 (2H, m), 3,63-3,79 (1H, m), 3,76 (3H, s), 4,35-4,65 (4H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 6,88 (1H, s ancho).

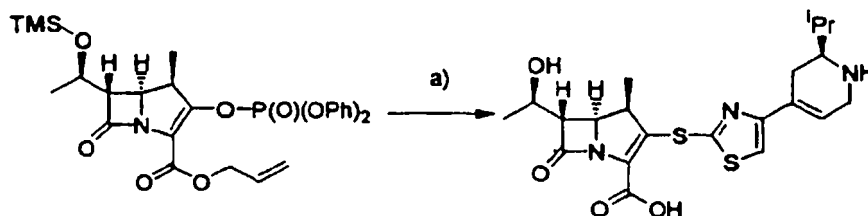
h) De la misma manera que Ejemplo de referencia 1.b), utilizando (2R)-2-etil-3,6-dihidro-1,4(2H)-piperidinodicarboxilato de 1-alilo 4-metilo (435 mg, 1,72 mmoles), se obtuvo (2R)-4-(cloroacetil)-2-etil-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinodicarboxilato de alilo (177 mg, 38%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32-1,57 (2H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,50-2,57 (1H, m), 3,70-3,82 (1H, m), 4,34-4,48 (1H, m), 4,39 (1H, d, J = 14,1), 4,43 (1H, d, J = 14,1), 4,60-4,65 (1H, m), 5,19-5,34 (2H, m), 5,88-6,01 (1H, m), 6,81 (1H, s ancho).

i) De la misma manera que Ejemplo de referencia 1.c), utilizando (2R)-4-(cloroacetil)-2-etil-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinodicarboxilato de alilo (167 mg, 0,61 mmoles), se obtuvo (2R)-2-etil-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piperidinodicarboxilato de alilo (105 mg, 55%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,37-1,66 (2H, m), 2,17-2,24 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 3,65-3,79 (1H, m), 4,43-4,67 (4H, m), 5,21-5,34 (2H, m), 5,89-6,01 (1H, m), 6,08 (1H, s ancho), 6,39 (1H, s), 10,94 (1H, s ancho).

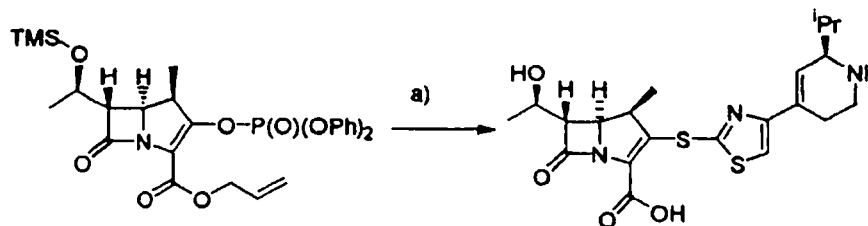
Ejemplo 27



a) Una solución de hexametildisilazida de litio en THF (1M, 0,25 ml, 0,25 mmoles) se añadió a 0-5°C a una solución de (2S)-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2-isopropil-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (80 mg, 0,25 mmoles) en THF (4,3 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió a 0°C una solución de (4R,5R,6S)-3-[(difenoxifosfino)oxi]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo en acetonitrilo (30%, 0,94 g, 0,50 mmoles) y la solución se dejó estar en un refrigerador durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se disolvió en THF (5,65 ml) y a esto se le añadieron a 0°C agua y ácido clorhídrico 1N para ajustar el pH de aproximadamente 3. La solución se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió hidrogenocarbonato de sodio acuoso y la solución se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml). A la solución se le añadieron a 0°C ácido acético (36 μl , 0,63 mmoles) e hidruro de tributilestano (0,67 ml, 2,5 mmoles) y después se añadió a temperatura ambiente bis(trifenilfosfina)-cloruro de paladio(II) (17,5 mg, 0,025 mmoles). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de hielo (5 g) y tampón fosfato (pH 7,0, 5 ml). Después de la separación con un embudo separador, la capa orgánica se extrajo en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(6S)-6-isopropil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (29,9 mg, 17%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (6 H, d, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,95-2,07 (1 H, m), 2,47-2,76 (2 H, m), 3,16-3,36 (3 H, m), 3,82 (2 H, s ancho), 4,08-4,15 (2 H, m), 6,38 (1 H, s ancho), 7,48 (1 H, s). IR (KBr) 3434, 2969, 1753, 1598 cm^{-1} .

Ejemplo 28

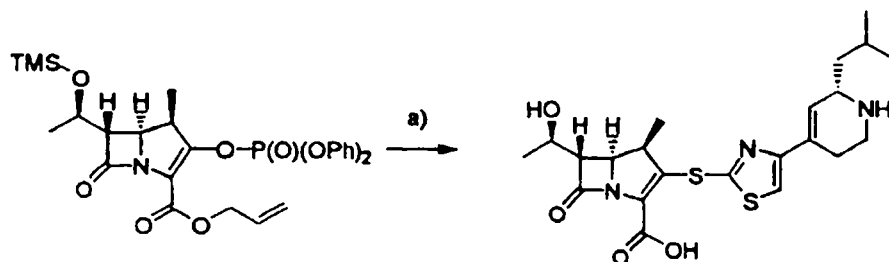


a) De la misma manera que Ejemplo 27.a), utilizando (6R)-6-isopropil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(6R)-6-isopropil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,92-0,98 (9 H, s), 1,12 (3 H, d = 6,4 Hz), 1,90-2,03 (1 H, m), 2,62-2,73 (2 H, m), 3,09-3,38 (3 H, m), 3,48-3,65 (1 H, m), 3,77-3,83 (1 H, m), 4,04-4,16 (2 H, m), 6,42 (1 H, s), 7,48 (1H, m).

IR (KBr) 3412, 2968, 1755, 1599, 1393 cm^{-1} .

Ejemplo 29

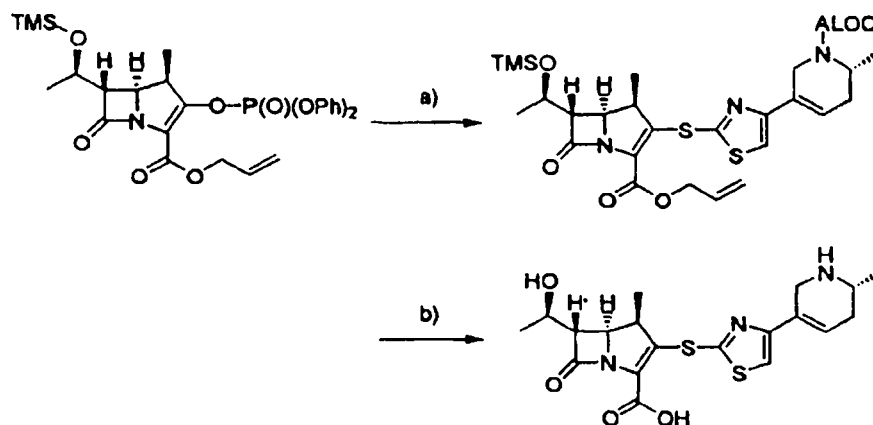


a) De la misma manera que Ejemplo 27.a), utilizando (6S)-6-isobutil-4-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(6S)-6-isobutil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,86 (6 H, d, $J = 6,2$ Hz), 0,95 (3 H, d, $J = 7,7$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,50-1,79 (3 H, m), 2,63-2,70 (2 H, m), 3,13-3,37 (3 H, m), 3,47-3,65 (2 H, m), 3,98-4,15 (2 H, m), 6,39 (1 H, s ancho), 7,47 (1 H, s).

IR (KBr) 3386, 2966, 1756, 1600, 1388 cm^{-1} .

Ejemplo 30



a) De la misma manera que Ejemplo 2.a), utilizando (2R)-2-metil-5-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo, se obtuvo (4R, 5S, 6S)-3-[4-{(6R)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}-1,3-tiazol-2-il}sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

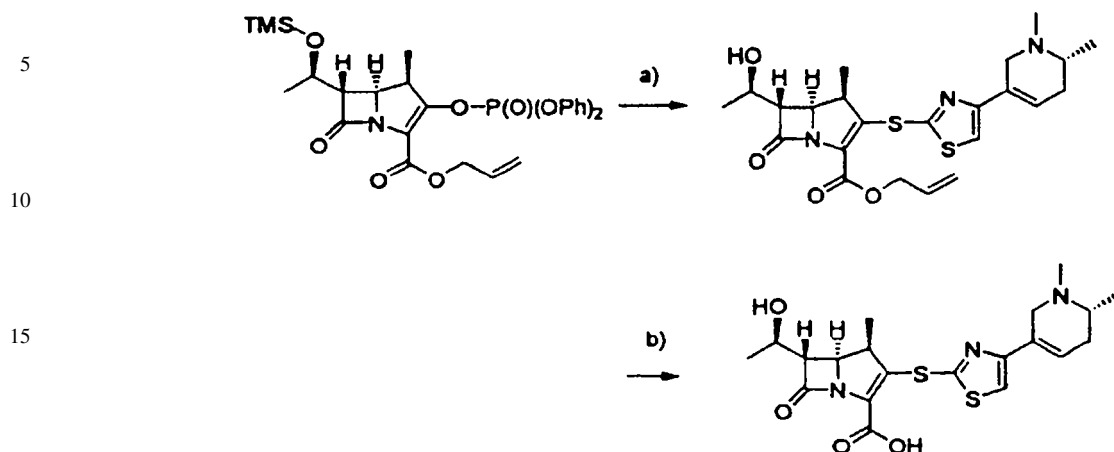
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,10 (9 H, s), 1,11 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,17 (3 H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,21 (3 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,04-2,15 (1 H, m), 2,58-2,71 (1 H, m), 3,18-3,24 (1 H, m), 3,37-3,48 (1 H, m), 3,82-3,93 (1 H, m), 4,06-4,21 (2 H, m), 4,62-4,86 (6 H, m), 5,15-5,48 (4 H, m), 5,87-6,03 (2 H, m), 6,71 (1 H, s ancho), 7,11 (1 H, s).

b) De la misma manera que Ejemplo 2.b), utilizando (4R,5S,6S)-3-[4-{(6R)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}-1,3-tiazol-2-il}sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-{(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-({4-[(6R)-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,0$ Hz), 1,31 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,18-2,33 (1 H, m), 2,50-2,64 (1 H, m), 3,10-3,49 (3 H, m), 3,95-4,16 (4 H, m), 6,54 (1 H, s), 7,41 (1 H, s).

IR (KBr) 3428, 2970, 1759, 1599, 1392 cm^{-1} .

Ejemplo 31



a) De la misma manera que Ejemplo 1.a) y 1.b), utilizando 4-[(6R)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazolo-2-tiol, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(6R)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

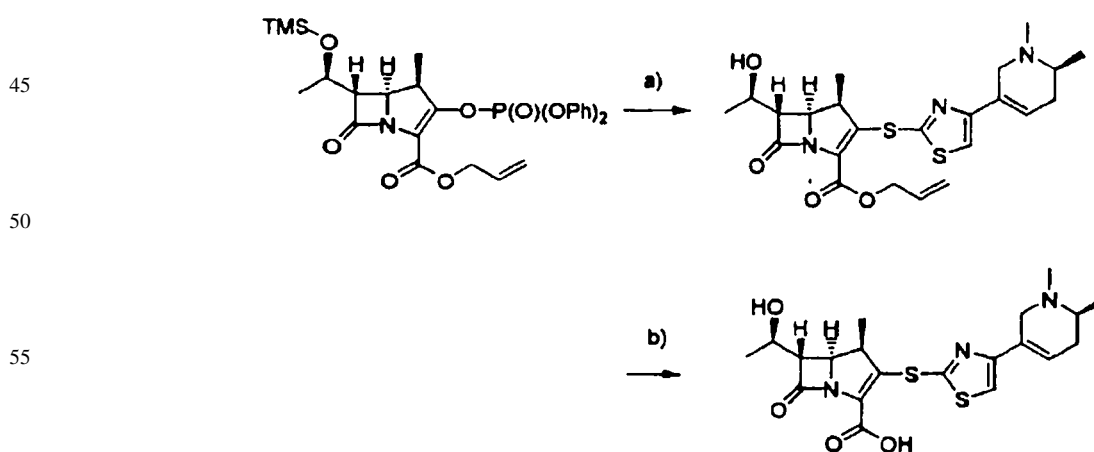
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,06 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,16 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,29 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,17-2,30 (2 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,64-2,76 (1 H, m), 3,21-3,25 (1 H, m), 3,32-3,43 (1 H, m), 3,48-3,61 (2 H, m), 4,15-4,27 (2 H, m), 4,71 (1 H, dd, $J = 5,7, 13,4$ Hz), 4,83 (1 H, dd, $J = 5,3, 13,4$ Hz), 5,26 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 5,44 (1 H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,96 (1 H, dddd, $J = 5,3, 5,7, 10,4, 17,2$ Hz), 6,60 (1 H, s), 7,07 (1 H, s).

b) De la misma manera que Ejemplo 1.c), utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(6R)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(6R)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN H^1 (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,28 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,27-2,40 (1 H, m), 2,58-2,72 (1 H, m), 2,83 (3 H, s), 3,13-3,38 (4 H, m), 3,90-4,14 (3 H, m), 6,52 (1 H, s), 7,40 (1 H, s).

IR (KBr) 3400, 2968, 1764, 1602, 1386 cm^{-1} .

Ejemplo 32



a) De la misma manera que Ejemplo 1.a) y 1.b), utilizando 4-[(6S)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazolo-2-tiol, se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(6S)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo.

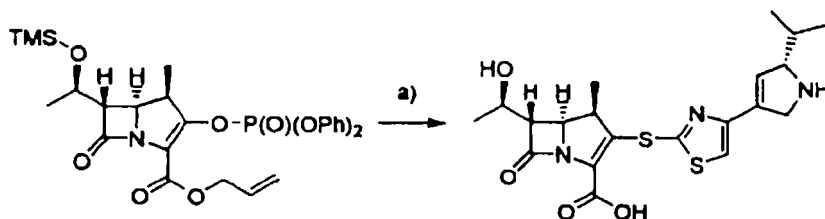
RMN H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,04-1,31 (9 H, m), 2,07-2,20 (2 H, m), 2,43 (3 H, s), 2,54-2,64 (1 H, m), 3,21-3,24 (1 H, m), 3,48-3,99 (3 H, m), 4,14-4,26 (2 H, m), 4,62-4,86 (2 H, m), 5,14-5,47 (2 H, m), 5,89-6,03 (1 H, m), 6,59 (1 H, s), 7,05 (1 H, s).

b) De la misma manera que en el Ejemplo 1.c) utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(6S)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(6S)-1,6-dimetil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3 H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,12 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,27 (3 H, d, $J = 7,0$ Hz), 2,27-2,40 (1 H, m), 2,58-2,72 (1 H, m), 2,81 (3 H, s), 3,13-3,38 (4 H, m), 3,90-4,14 (3 H, m), 6,51 (1 H, s), 7,40 (1 H, s).

IR (KBr) 3280, 2965, 1788, 1602, 1384 cm^{-1} .

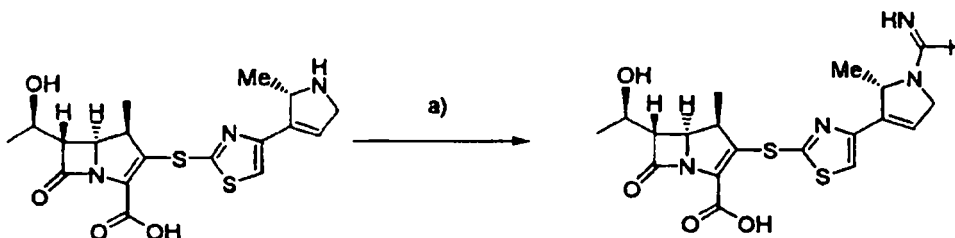
Ejemplo 33



a) De la misma manera que Ejemplo 27.a), utilizando (2S)-2-isopropil-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(5S)-5-isopropil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,91-0,96 (9 H, m), 1,11 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,93-2,05 (1 H, m), 3,11-3,22 (1 H, m), 3,34 (1 H, dd, $J = 2,7, 6,0$ Hz), 4,05-4,13 (2 H, m), 4,25-4,42 (3 H, m), 6,35 (1 H, s), 7,51 (1 H, s).

Ejemplo 34

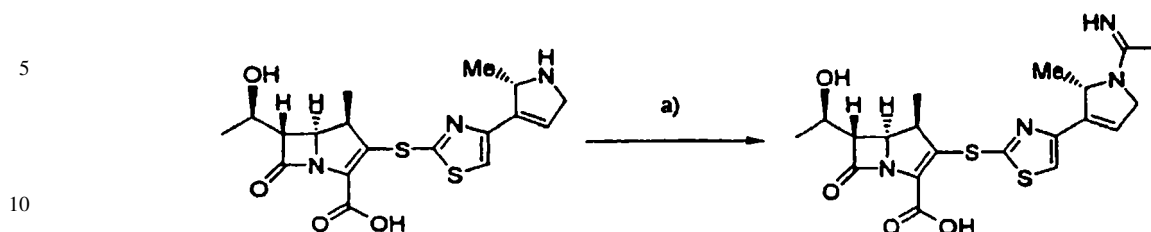


A una solución en tampón fosfato de ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-3-({4-[(2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (7,3 mg, 0,018 mmoles) se le añadió a 0°C hidrocloreto de formimidato de bencilo (22,3 mg, 0,13 mmoles). La solución se ajustó a pH 8,5 con una solución acuosa 1N de NaOH y se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después la solución se ajustó a un pH de 7,0 con ácido clorhídrico 1N y se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(5S)-1-(iminometil)-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (5,9 mg, 75%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,96 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,11 (3 H, d, $J = 6$ Hz), 1,40 (3 H, d, $J = 6,6$ Hz), 3,05-3,16 (1 H, m), 3,34 (1 H, dd, $J = 2,7, 5,9$ Hz), 4,05-4,14 (2 H, m), 4,30-4,37 (1 H, m), 5,03-5,20 (1 H, m), 6,27 (1 H, s), 7,55 (1 H, s), 8,04 (1 H, s).

IR (KBr) 3402, 2974, 1758, 1710, 1597, 1391 cm^{-1} .

Ejemplo 35

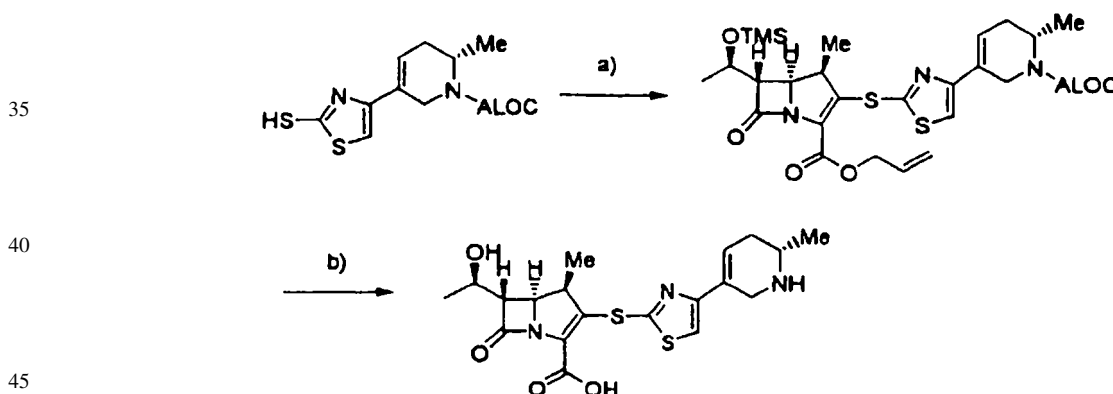


15 A una solución en tampón fosfato de ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-3-({4-[(2S)-2-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (7,6 mg, 0,019 mmoles) se le añadió a 0°C hidrocloreto de acetimidato de etilo (18,4 mg, 0,15 mmoles). La solución se ajustó a un pH de 8,5 con una solución acuosa 1N de NaOH y se agitó durante 6 horas. Después la solución se ajustó a un pH de 7,0 con ácido clorhídrico 1N y se purificó mediante cromatografía en polímeros (CHP-20P). Las fracciones extraídas con una solución acuosa de THF al 3-8% se combinaron y se liofilizaron para producir ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(5S)-1-etanimidoil-5-metil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (7,9 mg, 93%) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

25 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,10 (3 H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,31 (1,65 H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,34 (1,35 H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,18 (1,65 H, s), 2,30 (1,35 H, s), 3,05-3,15 (1 H, m), 3,33 (1 H, dd, $J = 2,6, 6,0$ Hz), 4,03-4,13 (2 H, m), 4,27-4,33 (0,45 H, m), 4,43-4,48 (0,55 H, m), 4,97-5,07 (0,55 H, m), 5,16-5,25 (0,45 H, m), 6,26 (1 H, s), 7,53 (0,45 H, s), 7,54 (0,55 H, s).

IR (KBr) 3406, 1760, 1682, 1605, 1385 cm^{-1} .

Ejemplo 36



50 a) De la misma manera que Ejemplo 1.a), utilizando (2S)-2-metil-5-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (160 mg, 0,54 mmoles), se obtuvo (4R,5S,6S)-3-[(4-{(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (175 mg, 52%).

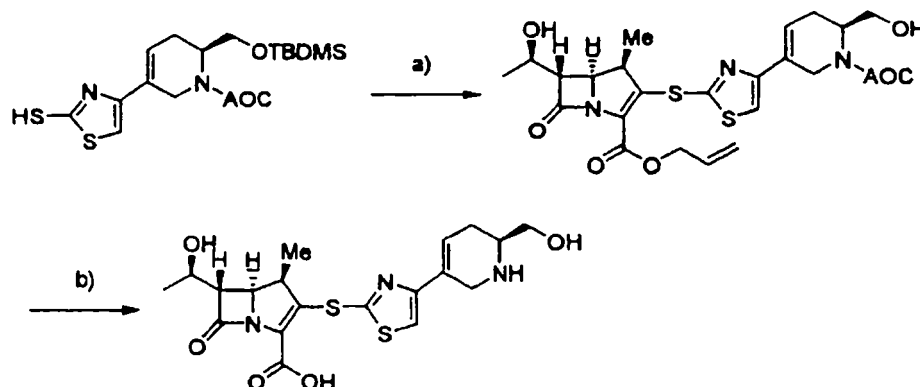
55 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,10 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,19(3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,09-2,17 (1H, m), 2,62-2,70 (1H, m), 3,25 (1H, dd, $J = 3,5, 6,2$ Hz), 3,51-3,61 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,17-4,25 (2H, m), 4,64-4,88 (6H, m), 5,21-5,51 (4H, m), 5,91-6,04 (2H, m), 6,73-6,76 (1H, m), 7,12 (1H, s).

60 b) De la misma manera que Ejemplo 2.b), utilizando (4R,5S,6S)-3-[(4-{(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (175 mg, 0,28 mmoles), se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxi-etil]-4-metil-3-({4-[(6S)-6-metil-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (70 mg, 59%).

65 RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3H, d, $J = 7,7$ Hz), 1,13 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,31 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,20-2,31 (1H, m), 2,52-2,62 (1H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,33-3,37 (1H, m), 3,41-3,51 (1H, m), 3,96-4,01 (2H, m), 4,09-4,15 (2H, m), 6,53-6,65 (1H, m), 7,41 (1H, s).

IR (KBr) 3404, 2971, 1758, 1597, 1456, 1389, 1265, 1148, 1028, 767 cm^{-1} .

Ejemplo 37



a) De la misma manera que Ejemplo 6.a), utilizando (2S)-2-((t-butil(dimetil)silil)oxi)metil-5-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (90 mg, 0,20 mmoles), se obtuvo (4R, 5S, 6S)-3-({4-[(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidoxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (40 mg, 34%).

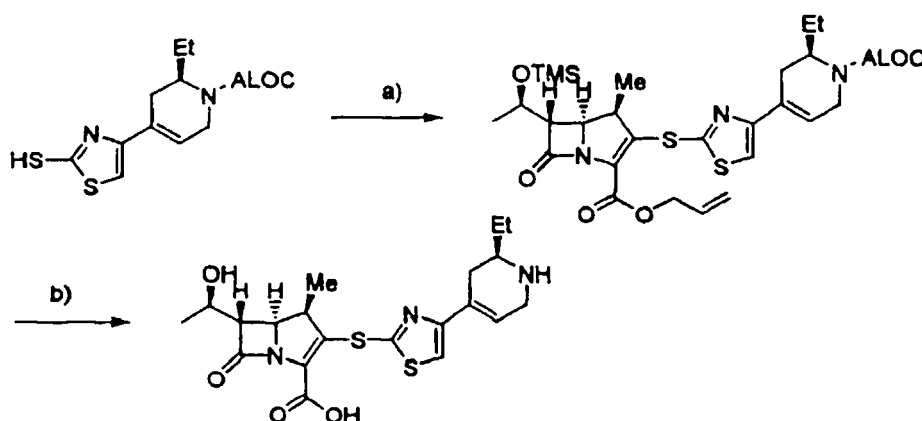
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 1,12 (3H, d, $J = 7,4$ Hz), 1,33 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,24-2,33 (1H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 3,27 (1H, dd, $J = 2,9, 6,0$ Hz), 3,50-3,73 (3H, m), 3,89-4,06 (1H, m), 4,18-4,31 (2H, m), 4,56-4,88 (6H, m), 5,22-5,50 (4H, m), 5,90-6,05 (2H, m), 6,68-6,072 (1H, m), 7,15 (1H, s).

b) De la misma manera que Ejemplo 1.c) utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-[(6S)-1-[(aliloxi)carbonil]-6-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-6-[(1R)-1-hidoxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (40 mg, 0,053 mmoles), se obtuvo ácido (4R, 5S, 6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(6S)-6-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (16,9 mg, 54%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,26-2,53 (2H, m), 3,09-3,21 (1H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,57-3,64 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,98-4,13 (4H, m), 6,52-6,56 (1H, m), 7,41 (1H, s).

IR (KBr) 3380, 2969, 1760, 1596, 1389, 1263, 1056 cm^{-1} .

Ejemplo 38



a) De la misma manera que Ejemplo 1.a), utilizando (2R)-2-etil-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (105 mg, 0,34 mmoles), se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-etil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (108 mg, 51%).

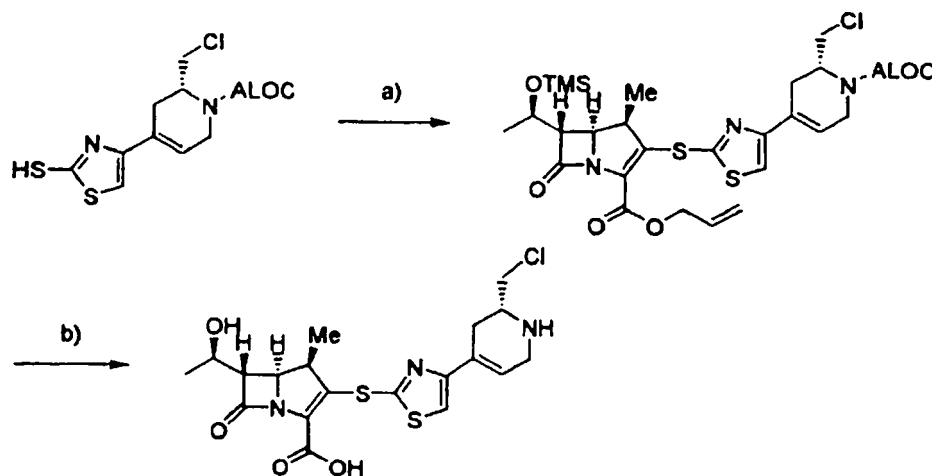
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 0,91 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,09 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,41-1,69 (2H, m), 2,35-2,42 (1H, m), 2,67-2,76 (1H, m), 3,24 (1H, dd, $J = 2,9, 6,2$ Hz), 3,51-3,63 (1H, m), 3,70-3,81 (1H, m), 4,17-4,24 (2H, m), 4,45-4,68 (4H, m), 4,70-4,87 (2H, m), 5,18-5,50 (4H, m), 5,90-6,05 (2H, m), 6,64 (1H, s ancho), 7,09 (1H, s).

b) De la misma manera que Ejemplo 2.b), utilizando (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-etil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (108 mg, 0,17 mmoles), se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-2-etil-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (35 mg, 47%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,94 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,95 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,59-1,81 (2H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 2,72-2,81 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,25-3,37 (2H, m), 3,76-3,80 (2H, m), 4,08-4,14 (2H, m), 6,37-6,40 (1H, m), 7,46 (1H, s).

IR (KBr) 3248, 2969, 1760, 1599, 1392, 1264, 1028 cm^{-1} .

Ejemplo 39



a) De la misma manera que Ejemplo 1.a), utilizando (2R)-2-(clorometil)-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (150 mg, 0,45 mmoles), se obtuvo (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(clorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (140 mg, 47%).

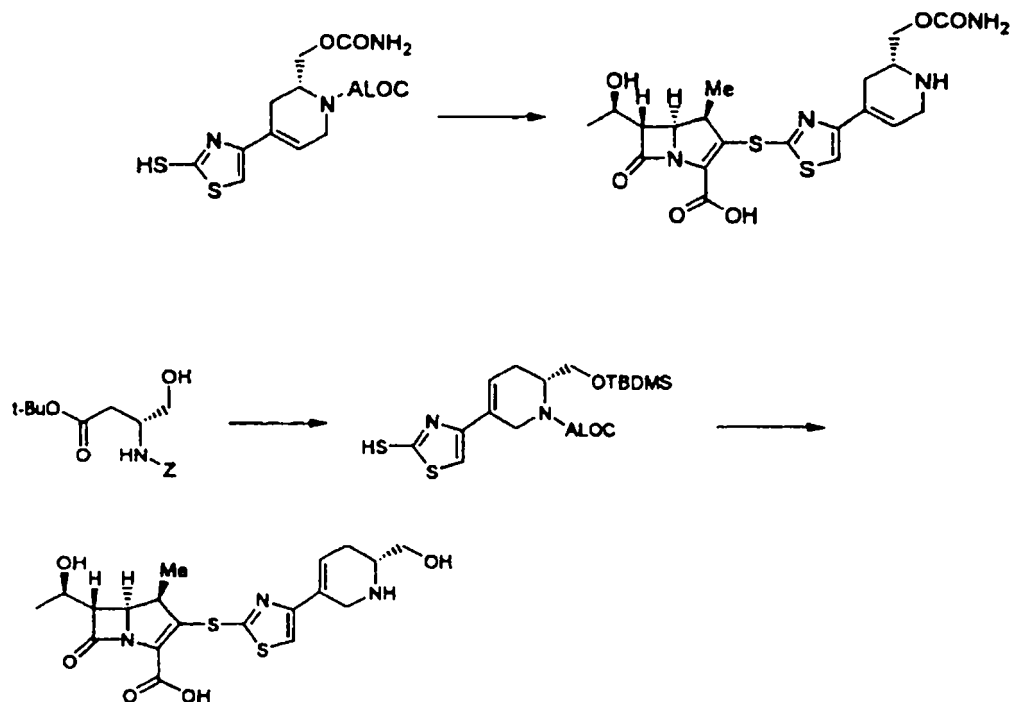
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 0,12 (9H, s), 1,13 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,23 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 2,71-2,76 (2H, m), 3,25 (1H, dd, $J = 2,9, 6,0$ Hz), 3,45-3,63 (3H, m), 3,76-3,91 (1H, m), 4,18-4,26 (2H, m), 4,45-4,88 (6H, m), 5,22-5,50 (4H, m), 5,90-6,04 (2H, m), 6,68 (1H, s ancho), 7,15 (1H, s).

b) De la misma manera que Ejemplo 2.b), utilizando (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(clorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (140 mg, 0,21 mmoles), se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-[(4-{(2R)-2-(clorometil)-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil}-1,3-tiazol-2-il)sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (51 mg, 52%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 1,02 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,19 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,64-2,82 (2H, m), 3,19-3,28 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,69-4,00 (5H, m), 4,13-4,20 (2H, m), 6,47-6,50 (1H, m), 7,51 (1H, s).

IR (KBr) 3412, 2968, 1758, 1600, 1393, 1264, 1028 cm^{-1} .

Ejemplo 40

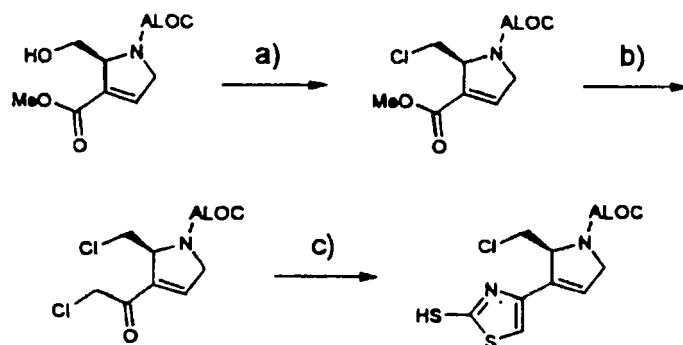


De la misma manera que Ejemplo 14, utilizando (2R)-2-[[[(2-aminocarbonil)oxi]metil]-4-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo (503 mg, 1,42 mmoles), se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-{[4-((2R)-2-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1,3-tiazol-2-il]sulfanil]-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (19 mg, 3%).

RMN ^1H (300 MHz, D_2O) δ 0,95 (3H, d, $J = 7,3$ Hz), 1,12 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,49-2,92 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,33-3,35 (1H, m), 3,82-3,85 (2H, m), 4,08-4,23 (2H, m), 4,30-4,37 (1H, m), 6,39-6,42 (1H, m), 7,46 (1H, s).

IR (KBr) 3406, 2969, 1759, 1728, 1602, 1391, 1264, 1087 cm^{-1} .

Ejemplo de referencia 22



a) A una solución de (2S)-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (1,29 g, 4,28 mmoles) en tetracloruro de carbono (16 ml) se añadió a temperatura ambiente trifenilfosfina (1,35 g) y la mezcla se sometió a reflujo calentando durante 6 horas. La materia insoluble se disolvió en cloroformo y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (150 g) en columna (hexano/acetato de etilo 4/1 $\rightarrow$ 2/1) para producir (2S)-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrolo-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (268 mg, 24%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,70 (3H, s), 3,92-4,06 (2H, m), 4,17-4,38 (2H, m), 4,52-4,58 (2H, m), 5,00-5,07 (1H, m), 5,11-5,17 (1H, m), 5,18-5,25 (1H, m), 5,76-5,92 (1H, m), 6,81-6,88 (1H, m).

ES 2 294 035 T3

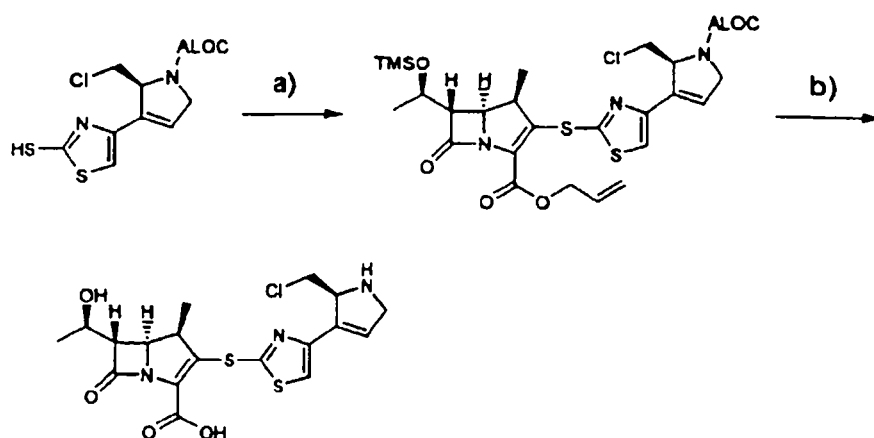
b) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.d), utilizando (2S)-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo (268 mg, 1,03 mmoles), se obtuvo (2S)-3-(cloroacetil)-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (86 mg, 30%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,98-4,03 (1H, m), 4,09-4,34 (1H, m), 4,37-4,61 (4H, m), 4,63-4,68 (2H, m), 5,22-5,36 (3H, m), 5,88-6,02 (1H, m), 6,95-7,03 (1H, m).

c) De la misma manera que Ejemplo de referencia 2.e), utilizando (2S)-3-(cloroacetil)-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (86 mg, 0,31 mmoles), se obtuvo (2S)-2-(clorometil)-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (87 mg, 89%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,73-3,80 (1H, m), 4,26-4,43 (1H, m), 4,62-4,68 (4H, m), 5,24-5,38 (4H, m), 5,89-6,02 (1H, m), 6,48-6,54 (2H, m).

Ejemplo 41



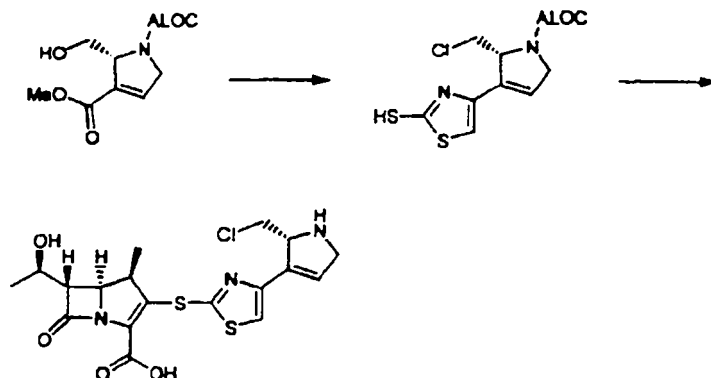
a) De la misma manera que Ejemplo 1.a), utilizando (2S)-2-(clorometil)-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo (87 mg, 0,27 mmoles), se obtuvo (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}tio)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (30 mg, 17%).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) 0,12 (9H, s), 1,08 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,24 (1H, dd, $J = 2,9, 6,6$ Hz), 3,42-3,51 (1H, m), 4,07-4,24 (4H, m), 4,35-4,44 (2H, m), 4,66-4,88 (4H, m), 5,23-5,38 (4H, m), 5,47 (1H, qd, $J = 1,5, 17,2$ Hz), 5,91-6,05 (2H, m), 6,45 (1H, ancho), 7,38 (1H, s).

b) De la misma manera que Ejemplo 2.b), utilizando (4R,5S,6S)-3-({4-(2S)-1-[(aliloxi)carbonil]-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}tio)-4-metil-7-oxo-6-[(1R)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil]-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxilato de alilo (30 mg, 0,047 mmoles), se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2S)-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}tio)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico (3,0 mg, 14%).

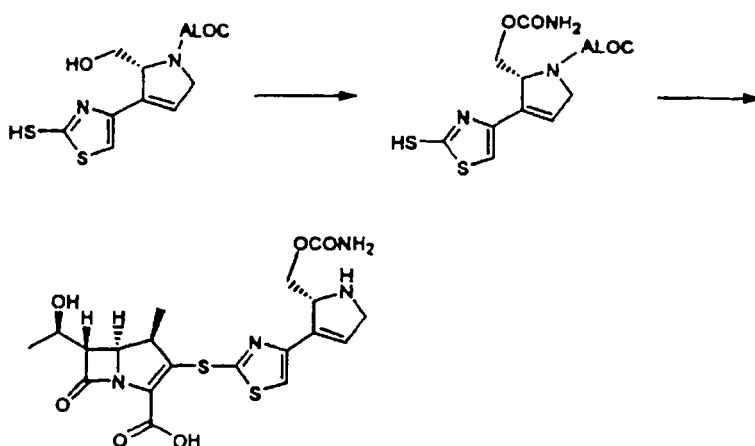
RMN ^1H (300 MHz, D_2O) 0,92 (3H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,11 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,32-3,36 (1H, m), 3,94-4,11 (6H, m), 5,18 (1H, ancho), 6,41 (1H, ancho), 7,64 (1H, ancho). IR (KBr) 3418, 2968, 1758, 1602, 1394, 1280, 1029 cm^{-1} .

Ejemplo 42



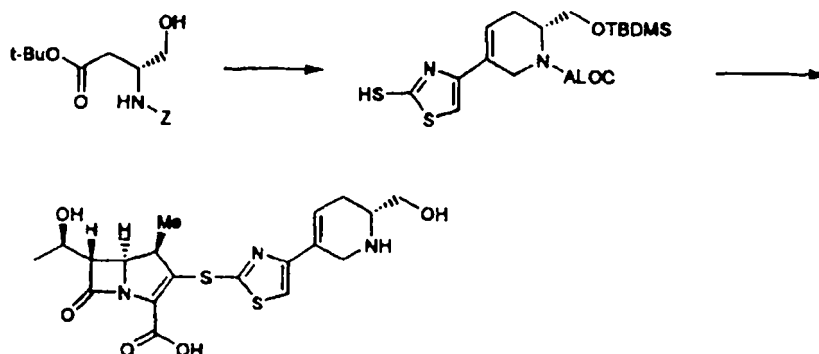
De la misma manera que Ejemplo 22, utilizando (2R)-2-(hidroximetil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-alilo 3-metilo, se obtuvo (2R)-2-(clorometil)-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo. Y después de la misma manera que en el Ejemplo 41, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-({4-[(2R)-2-(clorometil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il}tio)-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Ejemplo 43



De la misma manera que Ejemplo de referencia 8, utilizando (2R)-2-(hidroximetil)-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo, se obtuvo (2R)-2-[[aminocarbonil]oxi]metil-3-(2-mercapto-1,3-tiazol-4-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de alilo. Y después de la misma manera que en el Ejemplo 14, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-3-[[4-((2R)-2-[[aminocarbonil]oxi]metil)-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il]-1,3-tiazol-2-il]tio]-6-[(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Ejemplo 44



ES 2 294 035 T3

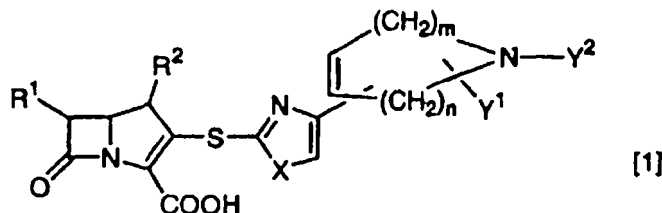
De la misma manera que Ejemplo de referencia 20 utilizando (3R)-3-[[benciloxi]carbonil]amino}-4-hidroxi-butanoato de t-butilo, se obtuvo (2R)-2-([t-butil(dimetil)silil]oxi)metil)-5-(2-sulfanil-1,3-tiazol-4-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinocarboxilato de alilo. Y después de la misma manera que en el Ejemplo 37, se obtuvo ácido (4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-hidroxietil]-3-({4-[(6R)-6-(hidroximetil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]-1,3-tiazol-2-il}sulfanil)-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Aplicabilidad industrial

Mediante la presente invención, se ha hecho posible proporcionar antibióticos β -lactámicos que tienen una actividad antibacteriana excelente contra bacterias Gram-positivas, especialmente contra MRSA y MRCNS.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto β -lactámico de la siguiente fórmula [1]:



donde R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino; m y n son independientemente un entero de 0 a 4 y la suma de m y n es de 0 a 4, Y^1 es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo alquil(inferior)oxi, un grupo alquil(inferior)amino, un grupo carboxilo protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, Y^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^4$ (donde R^3 y R^4 son independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^3 y R^4 se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros), siempre que de 1 a 4 Y^1 , puedan estar presentes en el mismo anillo y 2 Y^1 puedan estar presentes en el mismo átomo de carbono,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo, donde el grupo alquilo inferior es un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada, el grupo alcoxi inferior es un grupo alquil(C_1-C_6)oxi de cadena lineal o cadena ramificada, el grupo alquil(inferior)amino es un grupo amino mono- o disustituido sustituido con un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada, el sustituyente de grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente es un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi inferior, un grupo alquil(inferior)tio, un grupo alquil(inferior)sulfonilo, un grupo alquil(inferior)sulfonilo, un grupo alquil(inferior)carbonilo, un grupo alquil(inferior)-carboniloxi, un grupo alcoxi(inferior)carbonilo, un grupo carboxilo, un átomo de halógeno, un grupo ciano, $-NR^6R^7$ (donde R^6 y R^7 son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, o R^6 y R^7 se pueden combinar junto con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-7 miembros, o una N-alquil(inferior)piperazina), $-CONR^6R^7$ (donde R^6 y R^7 se definen como antes), $-NR^{6a}COR^{7a}$ (donde R^{6a} y R^{7a} son independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior), $-OCONR^6R^7$ (donde R^6 y R^7 se definen como antes), $SO_2NR^6R^7$ (donde R^6 y R^7 se definen como antes), $NR^{6a}SO_2NR^6R^7$ (donde R^{6a} , R^6 y R^7 se definen como antes), $-NR^{6a}CONR^6R^7$ (donde R^{6a} , R^6 y R^7 se definen como antes), o $-COOCH_2OCOR^8$ (donde R^8 es un grupo alquilo inferior); el grupo alquil(inferior)carbonilo es un grupo alquil(C_2-C_7)carbonilo de cadena lineal o cadena ramificada, el grupo alquil(inferior)carboniloxi es un grupo alquil(C_2-C_7)carboniloxi de cadena lineal o cadena ramificada, el grupo alcoxi(inferior)carbonilo es un grupo alcoxi(C_2-C_7)carbonilo de cadena lineal o cadena ramificada, la porción alquilo inferior de un grupo alquil(inferior)tio; un grupo alquil(inferior)sulfonilo y un grupo alquil(inferior)sulfonilo es un grupo alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o cadena ramificada, el sustituyente de un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente es uno o dos grupos alquilo inferiores, pirrolidina, piperidina, o azepano, que está formado por un átomo de nitrógeno del grupo carbamoilo; el sustituyente del grupo amino sustituido opcionalmente es uno o dos grupos alquilo inferiores, o el grupo amino sustituido es pirrolidina, piperidina, o azepano, que está formado por un átomo de nitrógeno del grupo amino; el grupo protector para un grupo carboxilo es un grupo alquilo inferior de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo halogenoalquilo inferior que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alcoximetilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo aciloximetilo alifático inferior que tiene 1 a 5 átomos de carbono, un grupo 1-alcoxi(C_1-C_5)carboniloxietilo inferior, bencilo, p-metoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, un grupo alquenilo inferior que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, un grupo benzhidrilo, o un grupo ftalidilo; el grupo protector para un grupo hidroxilo o un grupo amino es un grupo alcoxi(inferior)carbonilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo halogenoalcoxicarbonilo que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un grupo alquenil(inferior)oxicarbonilo que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, benciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, o-nitrobenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, trimetilsililo, trietilsililo, o t-butildimetilsililo; el éster no tóxico de fórmula [1] es un éster con acetoximetilo, pivaloiloximetilo, 1-(etoxicarboniloxi)etilo, o ftalidilo.

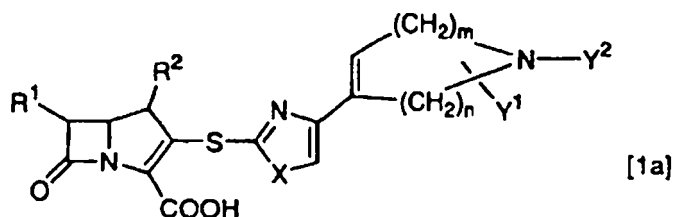
2. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, donde la suma de m y n es 2,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

3. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, donde la suma de m y n es 3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

4. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, donde el compuesto β -lactámico es un compuesto β -lactámico de la siguiente fórmula [1a]:



donde R^1 , R^2 , X, m, n, Y^1 e Y^2 se definen como antes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

5. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 4, donde la suma de m y n es 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

6. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 4, donde la suma de m y n es 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

7. El compuesto β -lactámico según una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 6, donde X es un átomo de azufre, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

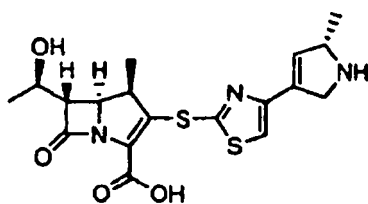
8. El compuesto β -lactámico según una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 7, donde R^1 es un grupo 1-(R)-hidroxietilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

9. El compuesto β -lactámico según una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 8, donde Y^2 es un átomo de hidrógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

10. El compuesto β -lactámico según una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 9, donde Y^1 es un grupo alquilo C_1 - C_6 sustituido opcionalmente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

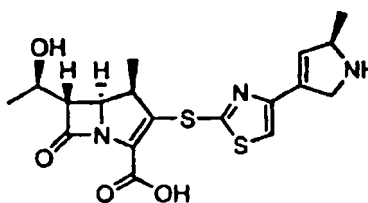
11. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 10, donde Y^1 es metilo o hidroximetilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

12. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



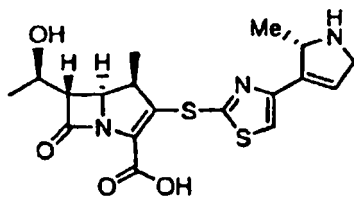
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



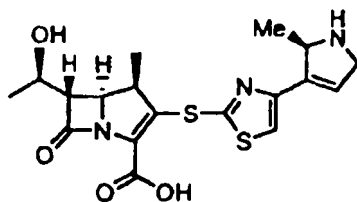
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



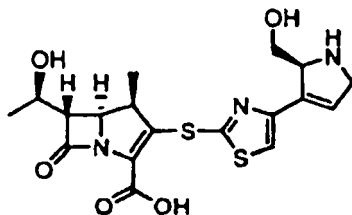
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



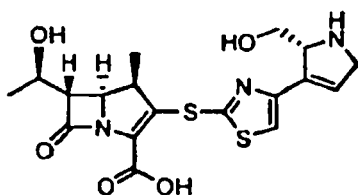
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



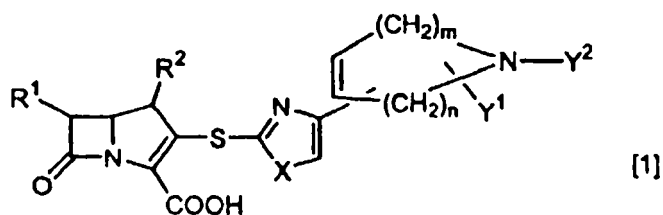
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El compuesto β -lactámico según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

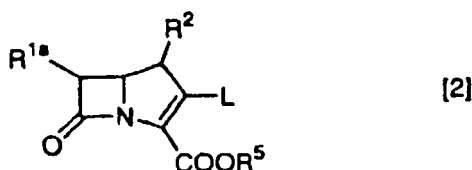
18. Un procedimiento para producir un compuesto β -lactámico de fórmula [1]:



donde R^1 es un grupo alquilo inferior o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo; R^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior; X es un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un grupo imino; m y n son independientemente un entero de 0 a 4 y la suma de m y n es de 0 a 4, Y^1 es un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo protegido opcionalmente, un grupo amino protegido opcionalmente, un grupo alquil(inferior) oxi, un grupo alquil(inferior)amino, un grupo carboxi protegido opcionalmente, un grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, Y^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^4$ (donde R^3 y R^4 son independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o R^3 y R^4 se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros), siempre que puedan estar presentes de 1 a 4 Y^1 en el mismo anillo y puedan estar presentes 2 Y^1 en el mismo átomo de carbono,

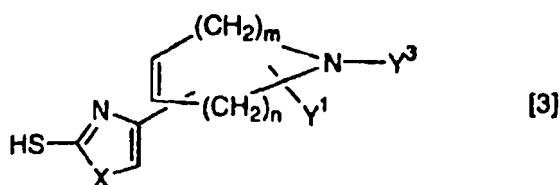
o una sal del mismo, que comprende

hacer reaccionar un compuesto de fórmula [2]:

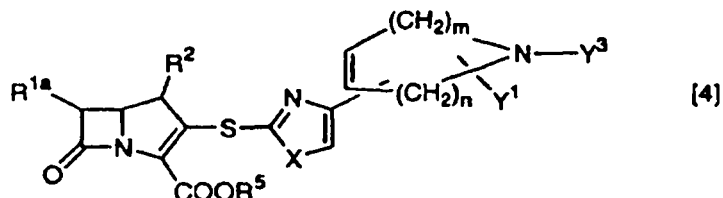


donde R^{1a} es un grupo alquilo inferior, un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo, o un grupo alquilo inferior sustituido con un grupo hidroxilo protegido con un grupo protector, R^2 se define como antes, R^5 es un grupo protector de un grupo carboxilo, y L es un éster activo de un grupo hidroxilo,

con un compuesto de fórmula [3]:



donde m, n, X e Y^1 se definen como antes, e Y^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^{4a}$ (donde R^3 se define como antes, y R^{4a} es un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo sustituido opcionalmente, o un grupo protector de un grupo imidoilo, o R^3 y R^{4a} se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros), en presencia de una base, o hacer reaccionar el compuesto de fórmula [2] con un tiolato del compuesto de fórmula [3] para producir un compuesto de fórmula [4]:



donde R^{1a} , R^2 , R^5 , m, n, X, Y^1 e Y^3 se definen como antes,

seguido de una combinación apropiada de reacciones que se seleccionan apropiadamente entre la eliminación del grupo protector de un grupo hidroxilo para R^{1a} e Y^1 , la eliminación del grupo protector de un grupo amino para Y^1 , la eliminación del grupo protector de un grupo amino para Y^3 , la opcionalmente subsiguiente reacción de imidoilización de un grupo amino del cual se elimina el grupo protector para Y^3 , o la eliminación del grupo protector de un grupo imidoilo para Y^3 y la eliminación del grupo protector de un grupo carboxilo para R^5 e Y^1 , donde el grupo alquilo inferior, el grupo alcoxi inferior, el grupo alquil(inferior)amino, el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, el grupo carbamoilo sustituido opcionalmente, el grupo amino sustituido opcionalmente, el grupo protector para un grupo carboxilo, y el grupo protector para un grupo hidroxilo o un grupo amino se definen como en la reivindicación 1; donde el éster activo de un grupo hidroxilo es un éster de ácido bencenosulfónico, un éster de ácido p-toluenosulfónico, un

éster de ácido p-nitrobencenosulfónico, un éster de ácido p-bromobencenosulfónico, un éster de ácido alcano(inferior) sulfónico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un éster de ácido halogenoalcanosulfónico que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, un éster de ácido difenilfosfórico, o un éster con un haluro de hidrógeno.

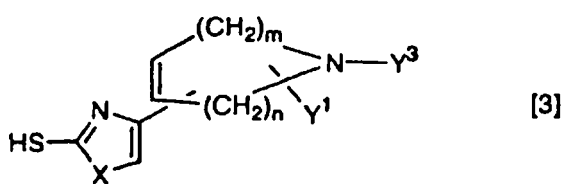
19. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto β -lactámico mostrado en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

20. Un agente antibacteriano que contiene el compuesto β -lactámico mostrado en una cualquiera de la reivindicación 1 a la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo.

21. El uso del compuesto β -lactámico mostrado en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un éster no tóxico del mismo para la preparación de un medicamento.

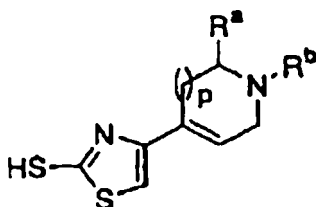
22. El uso según la reivindicación 21, donde el medicamento es un agente antibacteriano.

23. Un compuesto de fórmula [3]:



donde m, n, X e Y^1 son los mismos que se han definido en la reivindicación 1, e Y^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, un grupo ciano, o $-C(R^3)=NR^{4a}$ (donde R^3 es el mismo que en la reivindicación 1, y R^{4a} es un átomo de hidrógeno, un grupo amino sustituido o protegido opcionalmente, o un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, o un grupo protector de un grupo imidoilo, o R^3 y R^{4a} se pueden combinar entre sí junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un grupo heterocíclico de 5 a 7 miembros), donde el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, el grupo amino sustituido opcionalmente, y el grupo protector para un grupo amino se definen como en la reivindicación 1.

24. Un compuesto de la siguiente fórmula:



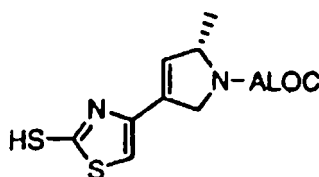
donde R^a es un grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente, R^b es un grupo protector de un grupo amino y p es un entero de 0 o 1, donde el grupo alquilo inferior sustituido opcionalmente y el grupo protector para un grupo amino se definen como en la reivindicación 1.

25. El compuesto según la reivindicación 24, donde p es 0.

26. El compuesto según la reivindicación 24, donde p es 0 y R^a es metilo.

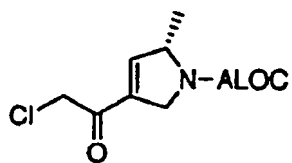
27. El compuesto según la reivindicación 24, donde R^b es aliloxicarbonilo.

28. Un compuesto de la siguiente fórmula:



donde ALOC es aliloxicarbonilo.

29. Un compuesto de la siguiente fórmula:



donde ALOC es aliloxycarbonilo.