

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 461**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4436 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/43 (2006.01)
A61K 31/545 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61K 31/662 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06817737 .7**
 96 Fecha de presentación: **07.12.2006**
 97 Número de publicación de la solicitud: **1965798**
 97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.09.2008**

54 Título: **ANTIBIÓTICOS ÚTILES DE MONOBACTAMA.**

30 Prioridad:
07.12.2005 EP 05026699
27.03.2006 EP 06006291

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2012

73 Titular/es:
BASILEA PHARMACEUTICA AG
GRENZACHERSTRASSE 487
4005 BASEL, CH

72 Inventor/es:
DESARBRE, Eric;
GAUCHER, Bérange;re;
PAGE, Malcolm, G.,P. y
ROUSSEL, Patrick

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 373 461 T3

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

DESCRIPCIÓN

Antibióticos útiles de monobactama

5 Sector de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento de infecciones provocadas por bacterias patógenas Gram-negativas.

10 Antecedentes de la invención

Los antibióticos de β -lactama se han utilizado ampliamente para el tratamiento de infecciones bacterianas tanto en hospitales como en el público en general. Hay varias clases de antibióticos de β -lactama que han encontrado aplicación clínica, las cuales incluyen penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbacefems, oxacefems, carbapenems y monobactamas.

La eficacia de todas estas clases en la curación de infecciones bacterianas se ha visto dificultada por la aparición de bacterias que son resistentes a los antibióticos. La causa realmente de la resistencia en bacterias Gram-negativas es la expresión por la bacteria de enzimas conocidas como β -lactamasa que son capaces de hidrolizar los antibióticos de β -lactama, haciéndolos inactivos. Las bacterias son capaces de producir una serie de β -lactamasas, incluyendo penicilinasas, cefalosporinasas, cefamicinasas, carbapenemasas, monobactamasas, β -lactamasas de amplio espectro y β -lactamasas de espectro ampliado.

La posibilidad de rescatar antibióticos de β -lactama individuales por combinación con un inhibidor de β -lactama que inactiva la β -lactamasa antes de que pueda hidrolizar el antibiótico β -lactama se ha demostrado con combinaciones clínicamente útiles entre penicilinas, tales como amoxicilina, ampicilina y ticarcilina e inhibidores de β -lactamasa, tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Además, se han descrito combinaciones potenciales que involucran cefalosporinas, tales como los inhibidores de nuevo desarrollo de β -lactamasa que incluyen monobactamas puente, penam sulfonas, éster fosfonatos, exometilen penams y derivados de diazabicyclooctano.

Las monobactamas se han considerado como estables hacia muchas β -lactamasas. No obstante, existen en la actualidad muchas cepas de bacterias Gram-negativas que muestran resistencia mediada por β -lactamasa hacia los antibióticos de monobactama (aztreonam, carumonam y tigemonam).

La presente invención está destinada a dar a conocer medicamentos mejorados con nuevos antibióticos de monobactama que son activos contra las bacterias aeróbicas Gram-negativas que son resistentes contra tratamientos con antibióticos de monobactama.

40 Resumen de la invención

El objetivo propuesto se soluciona mediante los antibióticos de monobactama de la reivindicación 1.

Otros objetivos de la invención se podrán desprender de la siguiente descripción y de las reivindicaciones adjuntas.

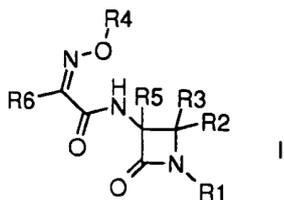
45 Descripción detallada de la invención

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente solicitud significa alquilo de cadena recta o ramificada (C_1 - C_7) tal como en particular metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, tert-butilo o neopentilo.

50 El término "alcoxi", tal como se utiliza en esta solicitud significa alcoxi de cadena recta o ramificada (C_1 - C_7), tal como en particular, metoxi, etoxi, propoxi, 1- ó 2-butoxi, 1-, 2- ó 3-pentiloxi, 1-, 2- ó 3-hexiloxi, 1-, 2-, 3- ó 4-heptiloxi o tert-butoxi. El término "alquilhidroxilo" utilizado en esta descripción se considerará sinónimo de "alcoxi"; en particular, para el alquilo de "alquilhidroxilo" se aplicará la misma definición que se ha indicado para "alquilo".

55 Los compuestos de las reivindicaciones contienen un grupo ácido (OSO_3H ó $OCRaRa'COOH$) y se puede presentar como una sal con una base inorgánica farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, $NaOH$, KOH , NH_3 , K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Na_2HPO_4 ó K_2HPO_4) o una base orgánica (por ejemplo, NEt_3 , $HNiPr_2$, trietanolamina, TRIS o aminoácidos básicos tales como arginina y lisina). La utilización de estas sales está comprendida por la invención. Asimismo, algunos de los compuestos, cuando contienen un grupo ácido (OSO_3H ó $OCRaRa'COOH$) y un grupo básico (tal como en el caso en que R_6 es 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-aminoisoxazol-5-ilo, 5-amino-1-metilpirazol-3-ilo, 5-aminopirazol-3-ilo, 6-amino-2-piridilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-carbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo o 2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-ilo) pueden formar una sal interna, zwitteriónica; estas sales internas estarán también comprendidas dentro de las reivindicaciones.

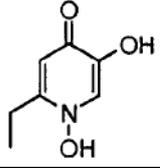
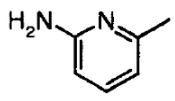
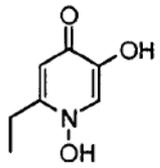
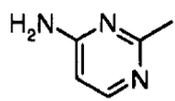
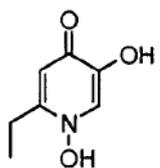
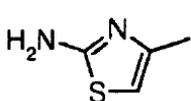
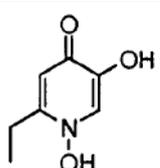
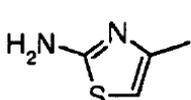
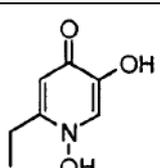
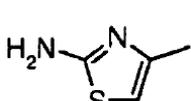
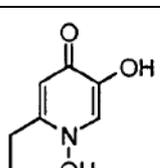
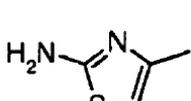
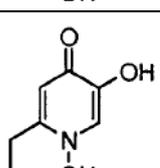
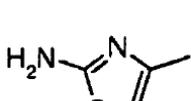
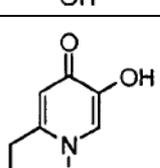
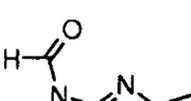
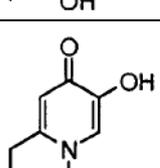
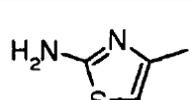
Ejemplos preferentes del compuesto de fórmula I:

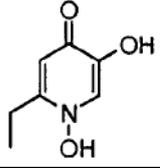
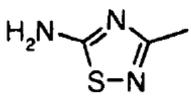
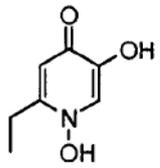
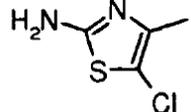
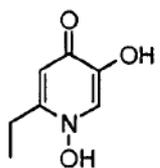
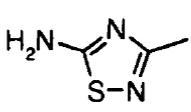
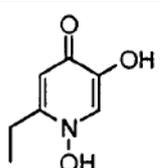
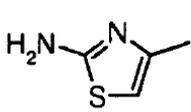
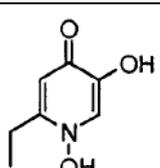
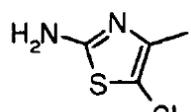
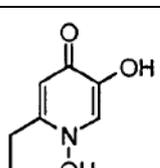
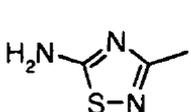
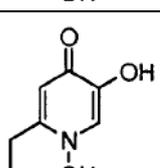
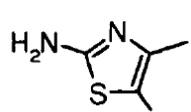
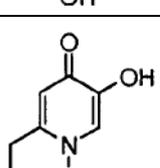
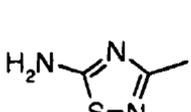
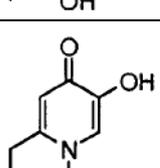
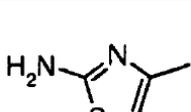


5 para las combinaciones anteriormente dadas a conocer eran aztreonam, carumonam, tigemonam y compuestos de acuerdo con la siguiente tabla 1 (R5 en estos compuestos es siempre H):

Tabla 1

Número de compuesto	R1	R2	R3	R4	R6
1	SO ₃ H	H	CH ₃		
2	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>5</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>6</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>9</u>	SO ₃ H	H	H		
<u>12</u>	OSO ₃ H	H	CH ₃		
<u>16</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		

<u>20</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>21</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>22</u>	OCH ₂ COOH	H	CH ₃		
<u>23</u>	OCH(CH ₃)COOH	H	CH ₃		
<u>24</u>	OSO ₃ H	CH ₂ F	H		
<u>25</u>	OSO ₃ H	CH ₂ OCONH ₂	H		
<u>26</u>	OSO ₃ H	CH ₃	CH ₃		
<u>28</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>29</u>	OSO ₃ H	H	CH ₃		

<u>30</u>	OSO ₃ H	H	CH ₃		
<u>31</u>	OSO ₃ H	CH ₃	CH ₃		
<u>32</u>	OSO ₃ H	CH ₃	CH ₃		
<u>33</u>	OCH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃		
<u>34</u>	OCH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃		
<u>35</u>	OCH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃		
<u>36</u>	OCH ₂ COOH	H	CH ₃		
<u>37</u>	OCH ₂ COOH	H	CH ₃		
<u>41</u>	OCH ₂ COOH	CH ₂ OCONH ₂	H		

<u>42</u>	OCH ₂ COOH	CH ₂ OCONH ₂	H		
<u>43</u>	OCH ₂ COOH	CH ₂ OCONH ₂	H		
<u>44</u>	OCH ₂ COOH	CH ₂ F	H		
<u>45</u>	OCH ₂ COOH	CH ₂ F	H		
<u>46</u>	OCH ₂ COOH	CH ₂ F	H		
<u>47</u>	OSO ₃ H	CH ₂ OCONH ₂	H		
<u>48</u>	OSO ₃ H	CH ₂ OCONH ₂	H		

La numeración de los compuestos indicada en la anterior tabla 1 se utiliza a continuación a efectos de brevedad.

- 5 Entre los compuestos de fórmula I más preferentes en las combinaciones indicadas se encuentran los de las reivindicaciones.

10 Cuando en las reivindicaciones R_z es SO₃H, entonces preferentemente tanto R₂ como R₃ son metilo. Cuando R_z es CRaRa'COOH, entonces R₂ se selecciona entre hidrógeno y metilo y R₃ se selecciona entre hidrógeno y metilo, y más preferentemente en este caso, la configuración absoluta en el átomo de carbono que lleva R₂ y R₃ es (S). Preferentemente, cada uno de Ra y Ra' son hidrógeno. R₅ es hidrógeno. R₆ es preferentemente un anillo heteroaromático de 5-6 miembros amino-sustituido y opcionalmente cloro-sustituido, seleccionándose este anillo más preferentemente entre 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-aminoisoxazol-5-ilo, 5-amino-1-metilpirazol-3-ilo, 5-aminopirazol-3-ilo, 6-amino-2-piridilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-carbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-ilo y 2-tienilo.

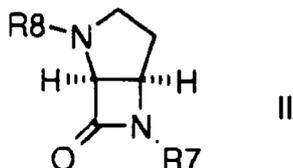
15

Ejemplos más preferentes de los compuestos de las reivindicaciones son los compuestos (12), (22), (23), (26), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36) y (37) de la anterior tabla 1. Los compuestos más preferentes son los compuestos (22), (23), (26) y (31).

Los compuestos, si Rz es SO₃H, pueden ser preparados por una metodología, tal como se indica en el siguiente esquema 4, hasta el 3-amino-2-oxoazetidina hidroxisulfonato R₂,R₃ disustituido, y haciendo reaccionar éste adicionalmente de manera conocida en sí misma para conectar los sustituyentes 3-amino. Los compuestos, si Rz es CRaRa'COOH, se pueden preparar siguiendo el esquema de síntesis de los compuestos II a X tal como se describe en el documento US-A-4.939.253 (columna 15, línea 26 a columna 17, línea 25) y reaccionando la oxoazetidina X obtenida adicionalmente según el esquema 1 descrito más adelante.

Las monobactamas con actividad antibiótica de las reivindicaciones pueden ser combinadas en primer lugar con

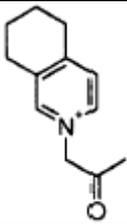
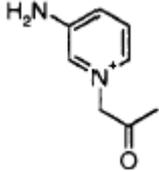
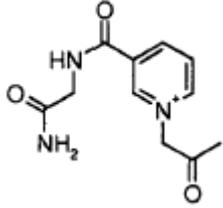
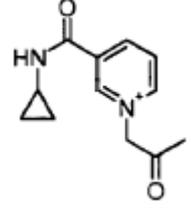
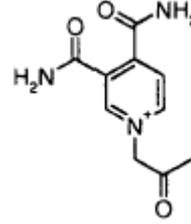
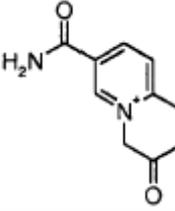
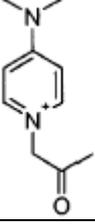
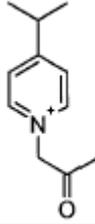
b1) inhibidores de β-lactamasa de fórmula general II:

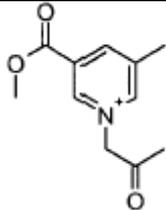
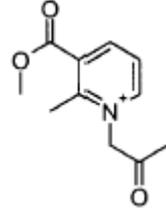
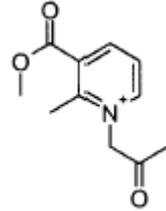
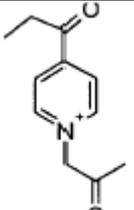
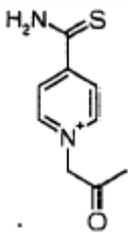
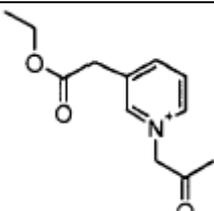
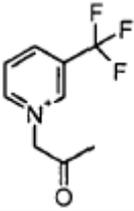
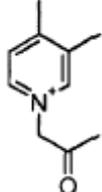


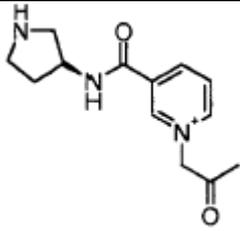
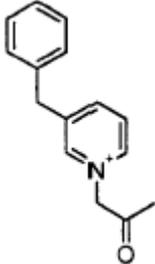
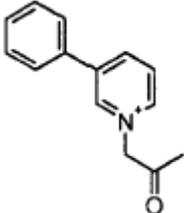
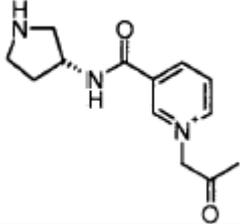
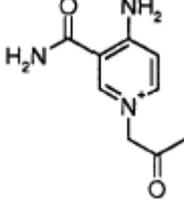
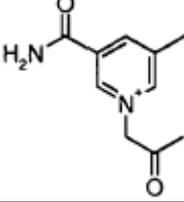
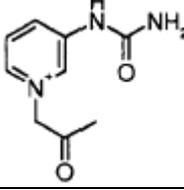
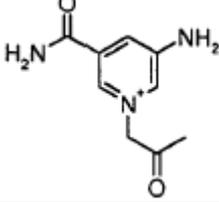
siendo los compuestos de fórmula II de acuerdo con la siguiente tabla 2:

Tabla 2

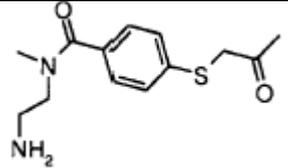
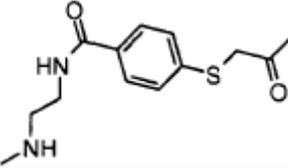
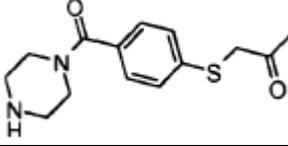
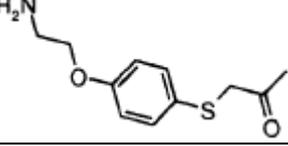
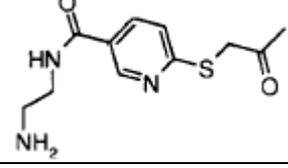
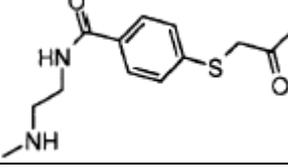
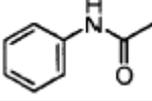
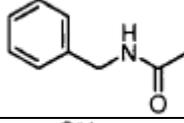
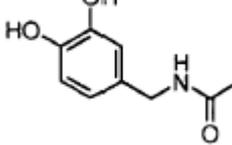
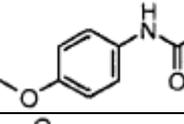
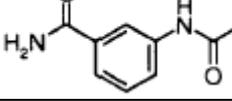
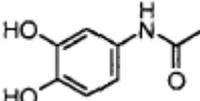
Número de compuesto	R7	R8
<u>101</u>	SO ₃ ⁻	
102	SO ₃ ⁻	
<u>103</u>	SO ₃ ⁻	
<u>104</u>	SO ₃ ⁻	
<u>105</u>	SO ₃ ⁻	

<u>106</u>	SO ₃ ⁻	
<u>107</u>	SO ₃ ⁻	
<u>108</u>	SO ₃ ⁻	
<u>109</u>	SO ₃ ⁻	
<u>110</u>	SO ₃ ⁻	
<u>111</u>	SO ₃ ⁻	
<u>112</u>	SO ₃ ⁻	
<u>113</u>	SO ₃ ⁻	

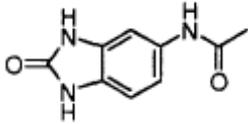
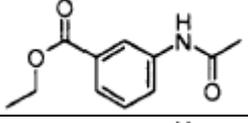
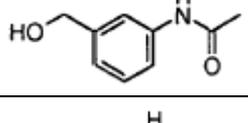
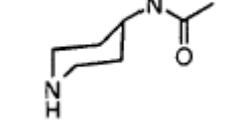
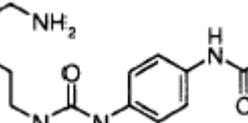
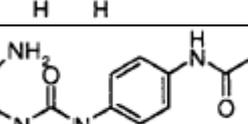
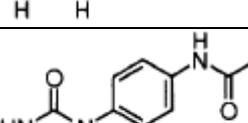
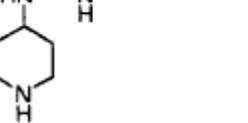
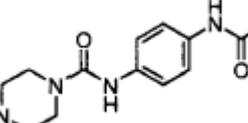
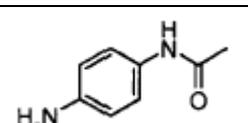
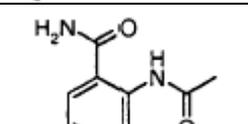
<u>114</u>	SO ₃ ⁻	
<u>115</u>	SO ₃ ⁻	
<u>116</u>	SO ₃ ⁻	
<u>117</u>	SO ₃ ⁻	
<u>118</u>	SO ₃ ⁻	
<u>119</u>	SO ₃ ⁻	
<u>120</u>	SO ₃ ⁻	
<u>121</u>	SO ₃ ⁻	

<u>122</u>	SO ₃ ⁻	
<u>123</u>	SO ₃ ⁻	
<u>124</u>	SO ₃ ⁻	
<u>125</u>	SO ₃ ⁻	
<u>126</u>	SO ₃ ⁻	
<u>127</u>	SO ₃ ⁻	
<u>128</u>	SO ₃ ⁻	
<u>129</u>	SO ₃ ⁻	

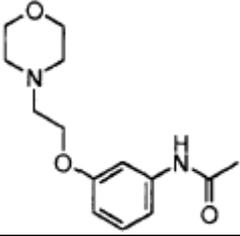
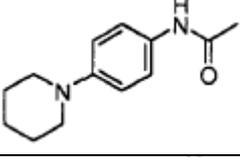
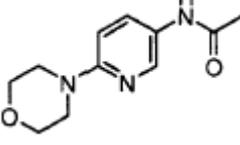
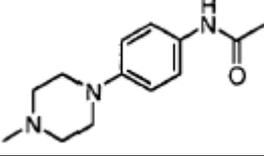
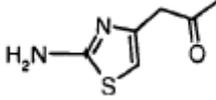
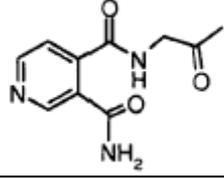
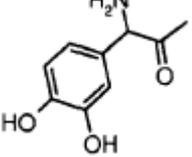
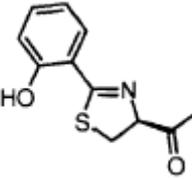
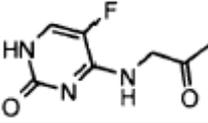
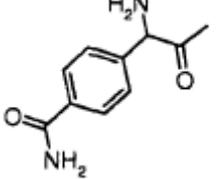
201	SO ₃ Na	
202	SO ₃ Na	
203	SO ₃ H	
204	SO ₃ ⁻	
205	SO ₃ H	
206	SO ₃ Na	
<u>207</u>	SO ₃ H	
<u>208</u>	SO ₃ H	
<u>209</u>	SO ₃ H	

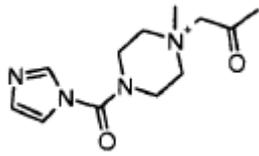
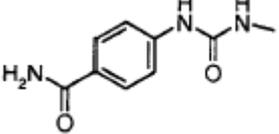
<u>210</u>	SO ₃ H	
<u>211</u>	SO ₃ H	
<u>212</u>	SO ₃ H	
<u>213</u>	SO ₃ H	
<u>214</u>	SO ₃ H	
<u>215</u>	SO ₃ H	
301	SO ₃ Na	
302	SO ₃ Na	
303	SO ₃ Na	
304	SO ₃ Na	
305	SO ₃ Na	
306	SO ₃ Na	

307	SO ₃ Na	
308	SO ₃ Na	
309	SO ₃ Na	
310	SO ₃ Na	
311	SO ₃ Na	
312	SO ₃ Na	
313	SO ₃ Na	
314	SO ₃ Na	
315	SO ₃ Na	
316	SO ₃ Na	
317	SO ₃ Na	
318	SO ₃ H	

319	SO ₃ Na	
320	SO ₃ Na	
321	SO ₃ Na	
322	SO ₃ H	
323	SO ₃ H	
324	SO ₃ H	
325	SO ₃ H	
326	SO ₃ H	
327	SO ₃ Na	
328	SO ₃ Na	
329	SO ₃ Na	

330	SO ₃ H	
331	SO ₃ H	
332	SO ₃ H	
333	SO ₃ Na	
<u>334</u>	SO ₃ H	
<u>335</u>	SO ₃ H	
<u>336</u>	SO ₃ H	
<u>337</u>	SO ₃ H	
<u>338</u>	SO ₃ H	
<u>339</u>	SO ₃ H	
<u>340</u>	SO ₃ H	

<u>341</u>	SO ₃ H	
<u>342</u>	SO ₃ H	
<u>343</u>	SO ₃ H	
<u>344</u>	SO ₃ H	
401	SO ₃ H	
402	SO ₃ H	
403	SO ₃ H	
404	SO ₃ Na	
405	SO ₃ Na	
406	SO ₃ H	

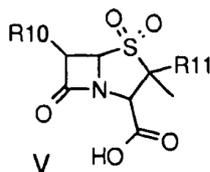
407	SO ₃ ⁻	
408	SO ₃ Na	

La numeración de los compuestos de fórmula II que se ha indicado en la anterior tabla 2 se utiliza a continuación a efectos de brevedad.

5 Los compuestos de la anterior tabla 2, cuando están subrayados y en negrita, se dan a conocer en esta descripción. De otro modo, se dan a conocer en los documentos EP-A-0 508 234, US-B-6.566.355 y J. Med. Chem. 1998, 3961. Estas publicaciones se incorporan a la presente descripción como referencia.

10 Los compuestos de las reivindicaciones pueden ser combinados también con otros inhibidores de β-lactamasa. Estos otros inhibidores son:

b3) derivados de penam sulfona de fórmula general V:



15 siendo sulbactam, tazobactam y los compuestos de la siguiente tabla (en paréntesis la fuente de referencia):

R10	R11	Número de compuesto
Hidrógeno	(1Z)-2-cianovinilo	501 EP-A-0 640 607
Hidrógeno	(1E)-3-oxo-but-1-en-1-ilo	502 EP-A-0 640 607
Hidrógeno	(1Z)-2-(1,3-tiazol-2-il)vinilo	503 EP-A-0 640 607
Hidrógeno	(1E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinilo	504 EP-A-0 640 607
Carboximetileno	CH ₃	(Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 1513)
Hidrógeno	(1E)-2-metoxi-2-azavinilo	US-A-5.686.441
Hidrógeno	(1E)-2,3-diaza-4-oxo-pent-1-en-1-ilo	US-A-5.686.441

20 Los números utilizados en la columna de la derecha de esta tabla se utilizan también en las pruebas para actividad biológica (ver a continuación).

b4) ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable habitualmente del mismo (es decir, un clavulanato).

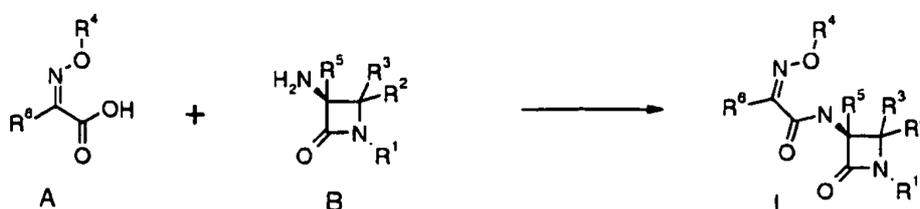
25 Son especialmente preferentes los compuestos con las siguientes dobles y triples combinaciones (los números son iguales que en las anteriores tablas 1 y 2):

Compuesto 12	Compuesto 102	Sulbactam
Compuesto 12	Compuesto 102	Clavulanato
Compuesto 12	Compuesto 103	Sulbactam
Compuesto 12	Compuesto 323	Sulbactam
Compuesto 12	Compuesto 324	Sulbactam
Compuesto 21	Compuesto 102	Sulbactam
Compuesto 21	Compuesto 102	Clavulanato
Compuesto 21	Compuesto 323	Sulbactam
Compuesto 21	Compuesto 323	Clavulanato
Compuesto 21	Compuesto 324	Sulbactam
Compuesto 22	Compuesto 102	Clavulanato
Compuesto 22	Compuesto 324	Clavulanato

Compuesto 22	Compuesto 324	Sulbactam
Compuesto 26	Compuesto 102	Clavulanato
Compuesto 26	Compuesto 102	Sulbactam
Compuesto 26	Compuesto 324	Clavulanato
Compuesto 26	Compuesto 324	Sulbactam
Compuesto 29	Compuesto 102	Sulbactam
Compuesto 29	Compuesto 102	Clavulanato
Compuesto 29	Compuesto 323	Sulbactam
Compuesto 29	Compuesto 324	Sulbactam

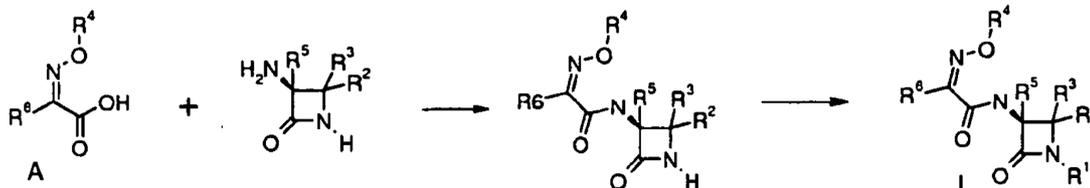
Los compuestos de las reivindicaciones se pueden preparar de manera general haciendo reaccionar ácidos aril o heteroaril carboxílicos de fórmula general A con compuestos de 3-amino-azetidin-2-ona de fórmula general B (esquema 1). En el esquema, R4 puede tener también el significado de un grupo protector, que puede ser eliminado a efectos de conectar a continuación el R4 deseado realmente.

Esquema 1



La reacción de acoplamiento de compuestos de fórmula general A con compuestos de fórmula general B se puede llevar a cabo con los correspondientes cloruros de acilo de los ácidos aril o heteroaril carboxílicos de fórmula general A o con los ácidos carboxílicos A propiamente dichos y DCC (Chem. Pharm. Bull 1983, 2200) o con un éster activado o los ácidos aril o heteroaril carboxílicos de fórmula general A, tal como éster N-hidroxisuccinimidilo (ver Org. Process Res. & Dev. 2002, 863) o el tioéster de benzotiazolilo (ver J. Antibiotics 2000, 1071). De manera alternativa, también se pueden preparar compuestos de fórmula I tal como se representa en el esquema 2 (con R1 = SO₃H ver también J. Antibiotics 1985, 346; J. Org. Chem. 1981, 1557).

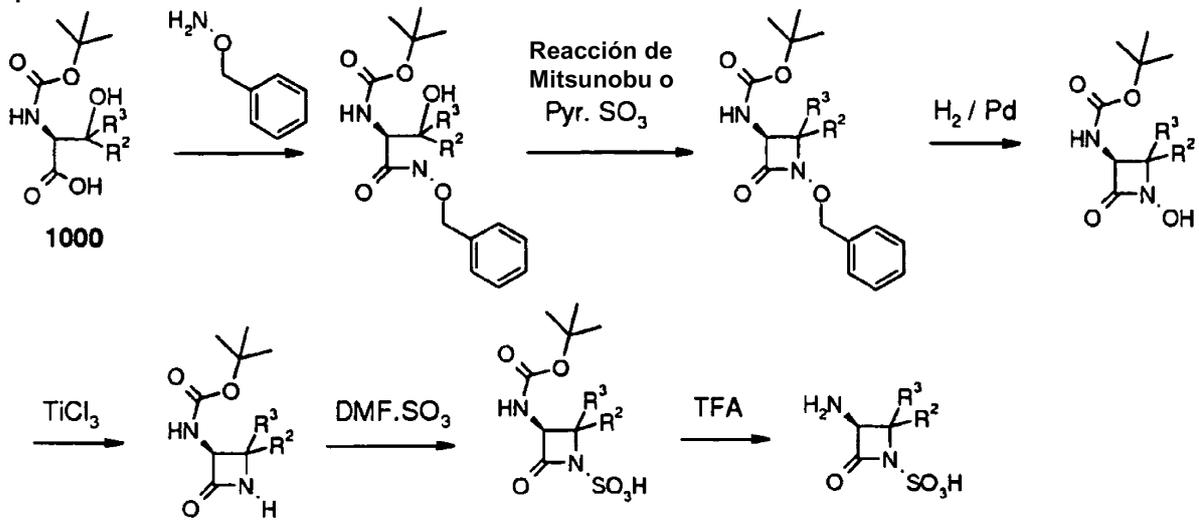
Esquema 2



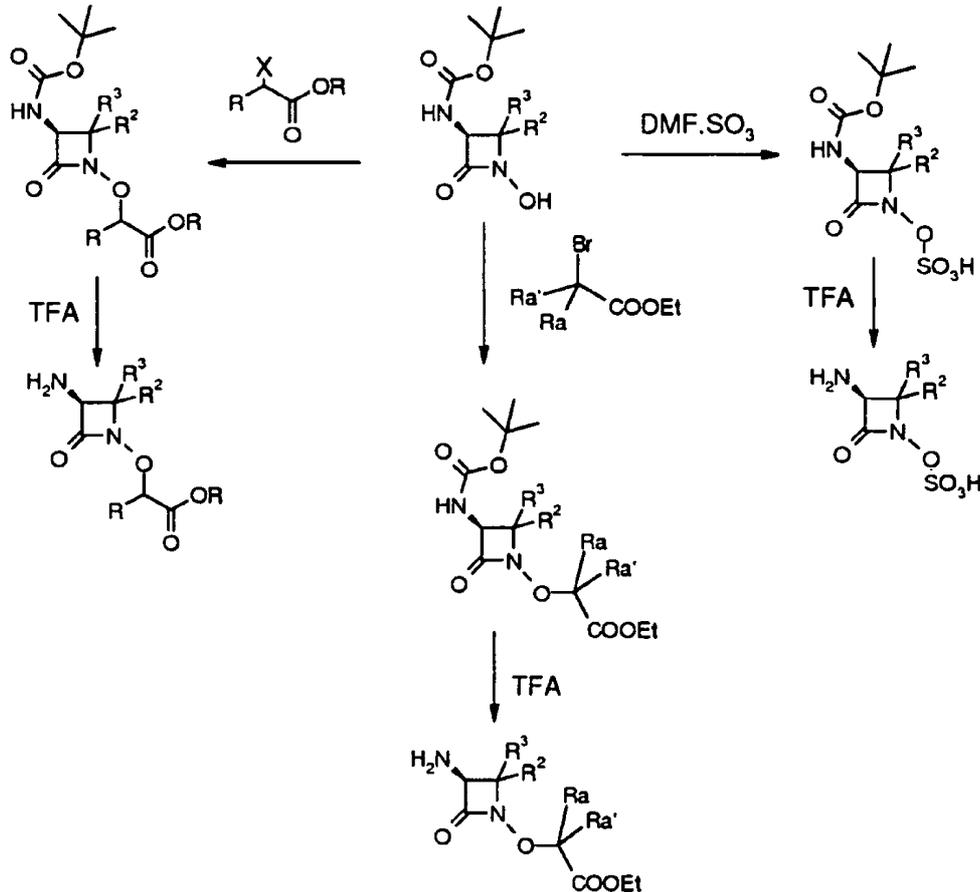
A) Preparación de compuestos B

La preparación de compuestos de fórmula general B se puede llevar a cabo de diferentes maneras de acuerdo con los presentes sustituyentes en posiciones 1, 3 y 4 (Esquema 3 y 4). (J. Org. Chem. 1980, 410; J. Org. Chem. 1985, 3462; J. Antibiotics 1985, 346; J. Antibiotics 1985, 813; J. Antibiotics 1986, 76; Tetrahedron Lett. 1986, 2789, J. Med. Chem. 1985, 1447; Chem. Pharm. Bull. 1984, 2646, J. Am. Chem. Soc. 1990, 760).

Esquema 3



Esquema 4



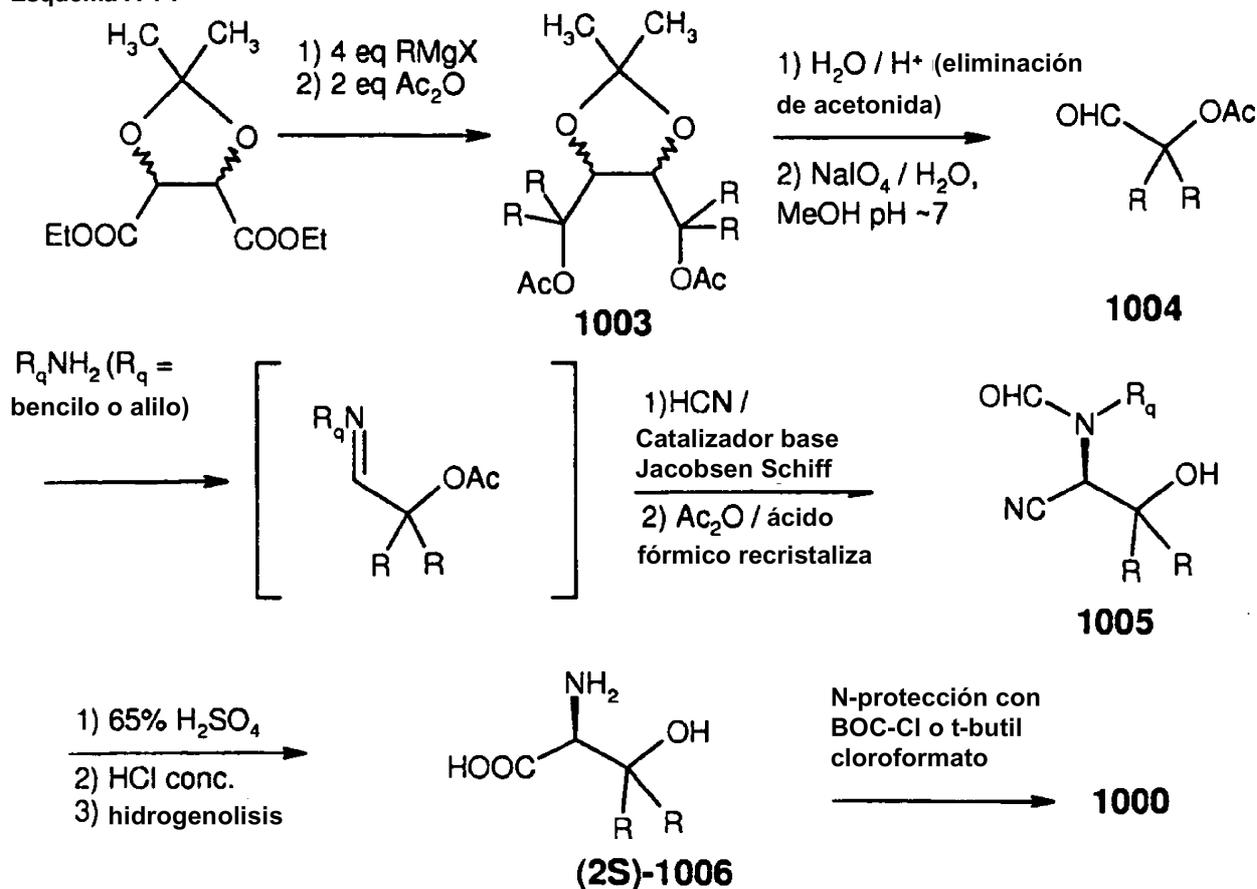
5

A-1) en el anterior esquema 3, de manera general se requiere un β-hidroxi aminoácido **1000** enantioméricamente puro N-protégido como material inicial. El precursor **1000**, puede ser preparado de diferentes maneras, tal como se indica en las siguientes secciones A-1-I) a A-1-III):

10

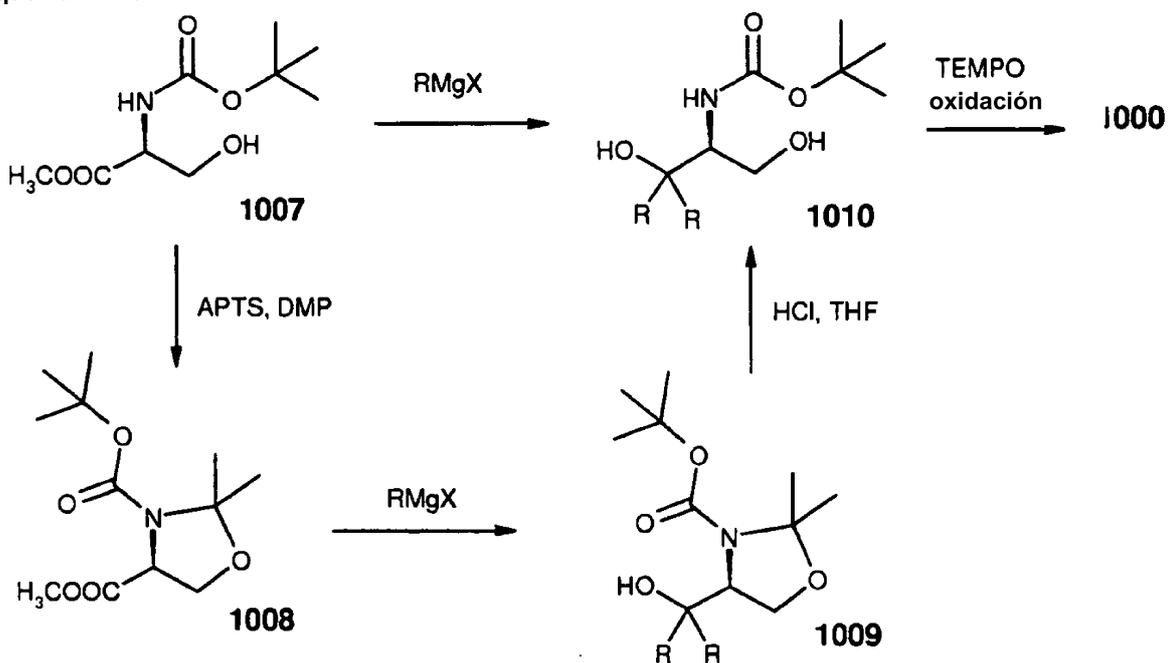
A-1-I) En la que R² = R³ = R y es alquilo, se puede utilizar una síntesis de acuerdo con el siguiente esquema A-1-I o esquema A-1-Ia:

Esquema A-1-I



5 En el anterior esquema A-1-I, la configuración de los átomos de carbono α en el diel tartrato inicial no necesita ser definida. El indicador quiral de Jacobsen indicado para la síntesis asimétrica de Strecker del aminoácido **(2S)-1006** ha sido dada a conocer en Angew. Chem. Int. Ed. 2000 1279. Dado que el catalizador se encuentra a disposición en ambos enantiómeros, se puede producir también el correspondiente β-hidroxi aminoácido con configuración D en el átomo de carbono α (**(2R)-1006**).

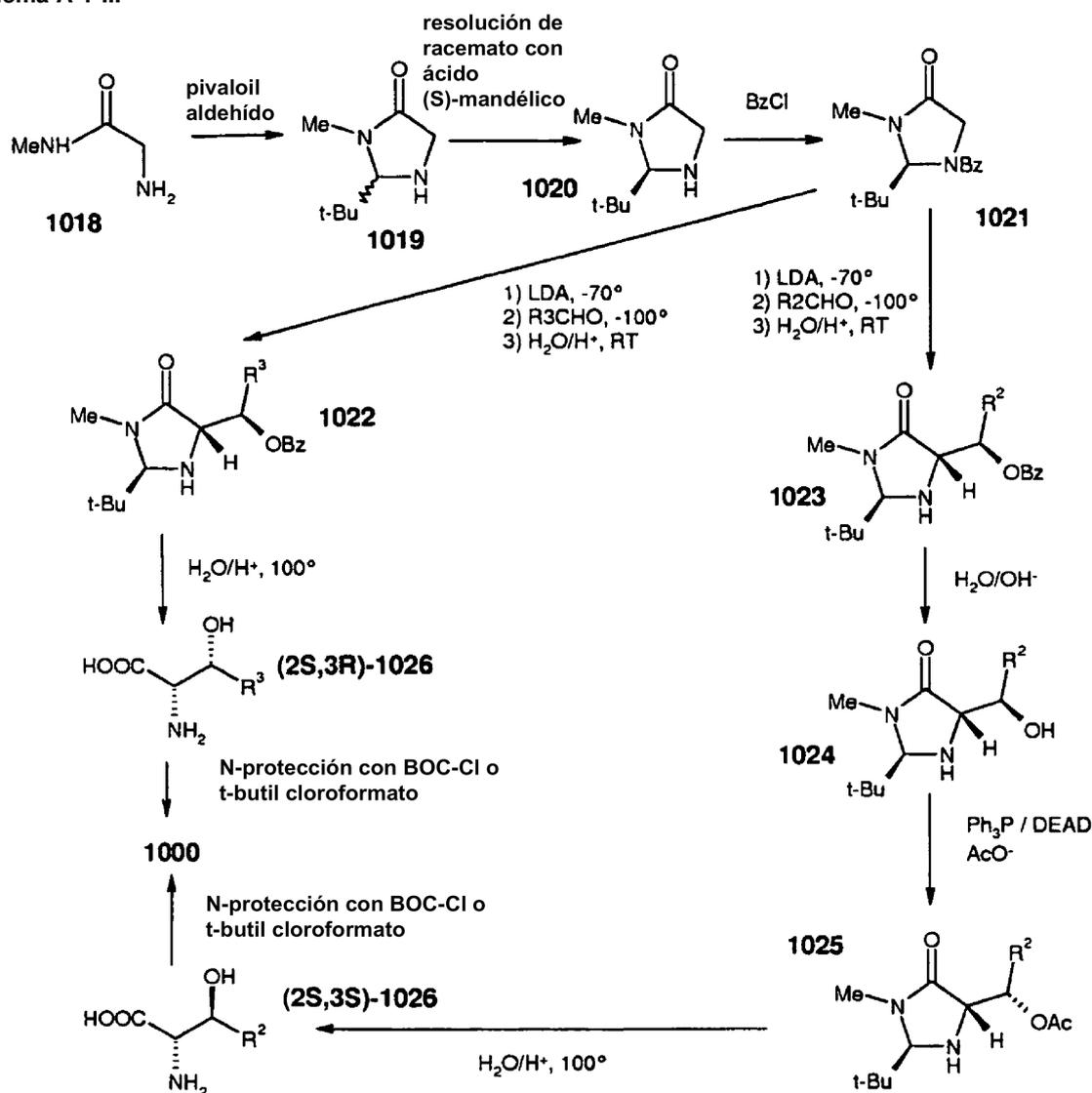
10 Esquema A-1-Ia



En el anterior esquema A-1-Ia, la preparación del β -hidroxi α -aminoácido β,β -dialquil sustituido **1000** se inicia en el metil éster N-BOC serina **1007** comercialmente disponible en forma enantioméricamente pura (J. Org. Chem. 2003, 177, Tetrahedron, 1996, 11673). La síntesis sigue el proceso químico basado en la metodología de Rapoport, que es conocida que mantiene la integridad conformacional del aminoácido inicial (J. Org. Chem. 1989, 1866, J. Org. Chem. 1990, 3511).

A-1-III) en la que R^2 es alquilo y R^3 es H, o R^2 es H y R^3 es alquilo, síntesis de acuerdo con el siguiente esquema A-1-III) se puede adaptar para formar **1000**:

Esquema A-1-III

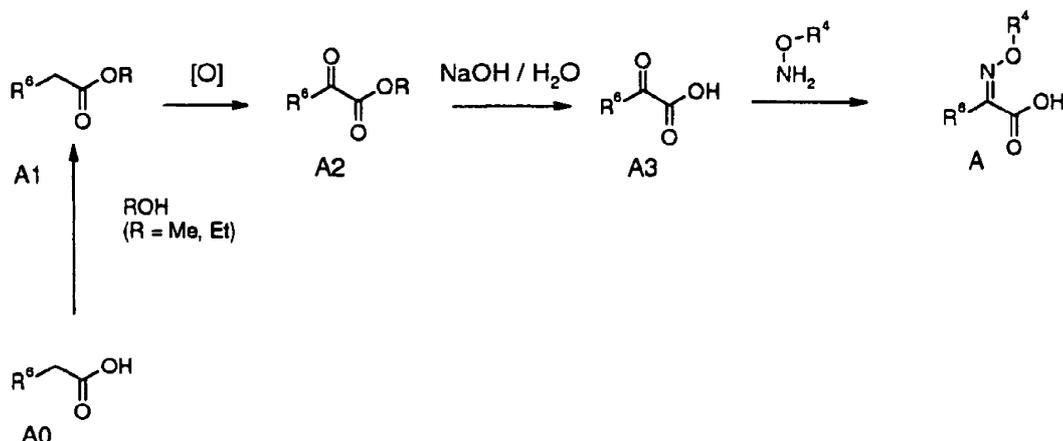


Esta metodología ha sido desarrollada por Seebach (Helv. Chim. Acta 1987 237). En el esquema A-1-III, las conversiones en la ruta de la izquierda proporcionan el β -hidroxi aminoácido **1000** N-protegido en el que R^2 = hidrógeno, en la configuración definida. Las conversiones de la ruta derecha proporcionan el β -hidroxi aminoácido **1000** N-protegido en el que R^3 = hidrógeno, también en la configuración definida.

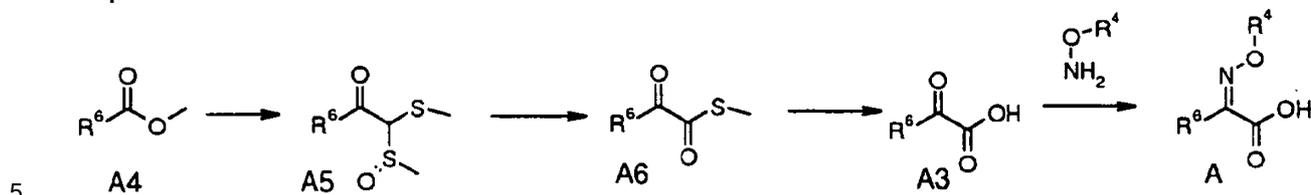
B) Preparación de compuestos A

La preparación de compuestos de fórmula general A requeridos en los esquemas 1 y 2 puede ser llevada a cabo de manera habitual haciendo reaccionar un cetoácido A3 adecuadamente R^6 -sustituido con una hidroxilamina apropiadamente R^4 -heterificada (esquemas 6 y 7).

Esquema 6



Esquema 7



El cetoácido A3 R6-sustituido necesario en ambos esquemas 6 y 7 puede ser preparado con 2 rutas sintéticas diferentes, tal como se describe a continuación.

A3 se puede obtener en primer lugar por oxidación de un éster A1 conduciendo al derivado glioxalato A2, seguido de hidrólisis del grupo éster (esquema 6). El agente oxidante utilizado en la conversión de A1 a A2 no es crítico. Son ejemplos de agentes oxidantes adecuados SeO_2 (J. Antibiotics 1983, p. 1020ff), DMSO, X_2 (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 1701), X_2 y piridin-N-óxido (Bioorg. Med. Chem. 2003, 591), en la que X_2 es un halógeno, siendo preferente SeO_2 .

El cetoácido A3 R6-sustituido puede ser también preparado mediante condensación de metil metiltiometil sulfóxido de acuerdo con el esquema anterior 7 (J. Antibiotics, 1984, 546, J. Antibiotics, 1984, 557) en una síntesis de 4 etapas a partir de los ésteres A4 R^6COOCH_3 ó R^6COOEt . El metil metiltiometil sulfóxido es condensado en primer lugar con derivados de A4 para facilitar el compuesto metil tiogloxilato A6 después de tratamiento ácido.

Son ejemplos de preparación de intermediarios A0, A1 ó A4 (esquema 6 y 7) los indicados en las siguientes subsecciones B-1-la) a B-2-ld). Algunos de estos intermediarios se encuentran también a disposición comercialmente.

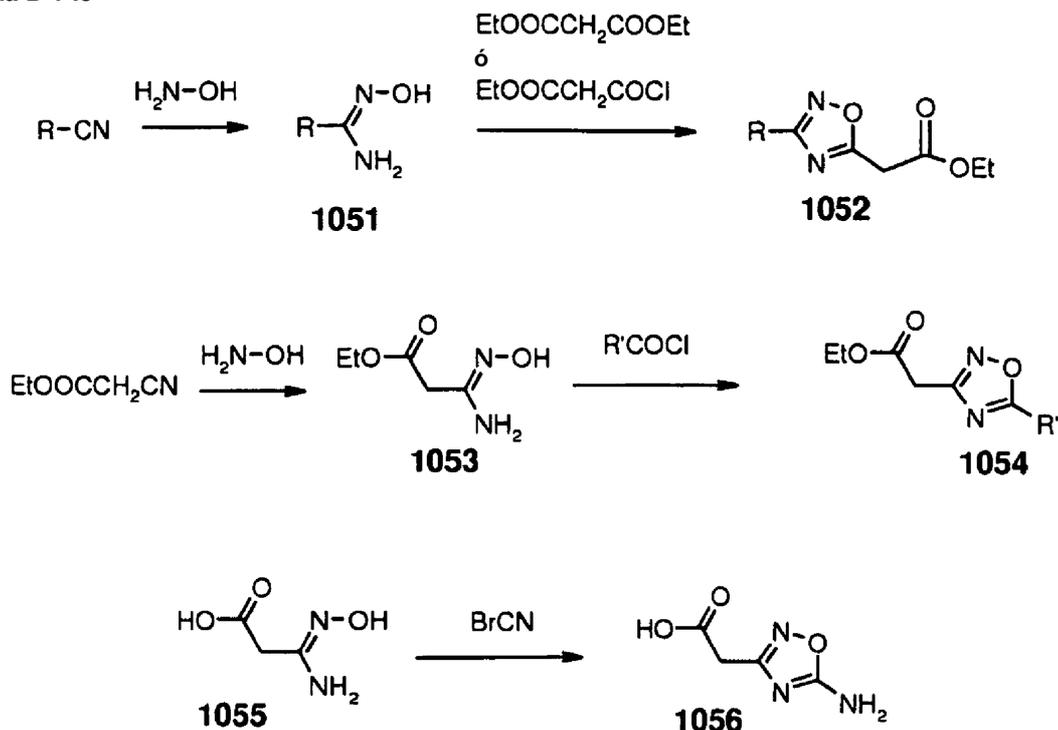
B-1-l) R6 puede ser un anillo heteroaromático de 5 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos, tales como N, O, S y que puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, carbonilamino y halógeno, tal como F, Cl, Br ó I, preferentemente Cl.

B-1-la) Derivados de tiadiazol

La preparación de derivados A0, A1 ó A4, en los que R6 es un tiadiazol, especialmente 1,2,4-tiadiazol, se puede llevar a cabo tal como se describe en Biorg. Med. Chem. 2006, 1644, que se incluye en esta descripción a título de referencia. Se pueden preparar ejemplos de compuestos A1 empezando con 3-amino-5-metoxisoxazol o metilamidina en presencia de tioésteres, potasio, tiocianato o isotiocianato, tal como se indica en el esquema B-1-la) (Bull. Chem. Soc. Jpn. 1994, 1701, J. Antibiotics 1983, 1020). En este esquema, R es seleccionada preferentemente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino y carbonilamino.

Tal como se ha esquematizado en la parte superior del esquema B-1-1c indicado anteriormente, los derivados oxima de amida **1051**, en los que R se selecciona preferentemente entre hidrógeno, alquilo y alcoxi, pueden reaccionar con compuestos tales como ácido carboxílico, acil cloruro o derivados ciano para formar anillos 1,2,4-oxadiazol **1052**, que son nuevos ejemplos de derivados heterocíclicos A1. La parte inferior del esquema B-1-1c, en la que R' se selecciona preferentemente a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, carbonilamino y halógeno (en particular C1), muestra la síntesis de carboxilatos **1054**, **1056** de tipo A1 que son isómeros con respecto a **1052** (Tetrahedron Lett. 1998, 3931; J. Org. Chem. 1995, 3112; J. Med. Chem. 1990, 1128; J. Pep. Research 2003, 233; Z. Chem. 1975, 57). Por ejemplo, el compuesto **1056** puede ser obtenido por condensación de **1055** con BrCN.

10 Esquema B-1-1c

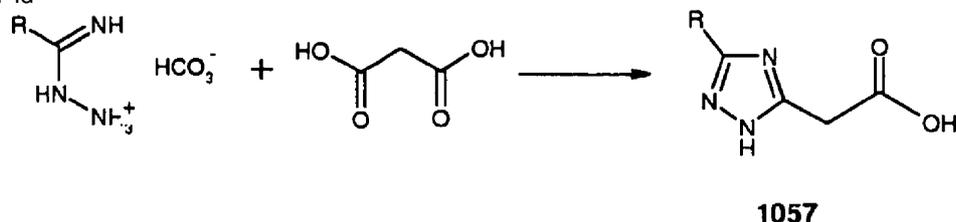


B-1-1d) Derivados de triazol

15 Otros ejemplos de los ácidos A0 esquematizados en el esquema B-1-1d que se muestran a continuación son derivados de ácido triazolil acético, tales como ácidos 1,2,4-triazolil acéticos **1057**, que pueden ser opcionalmente sustituidos por un sustituyente R seleccionado preferentemente entre amino, alquilo, alcoxi y carbonilamino. La síntesis a título de ejemplo del ácido 2-(5-amino-1,2,4-triazol-3-il)acético (R = NH₂) por este esquema es conocida por Russ. J. Org. Chem. 1995, 240.

20

Esquema B-1-1d

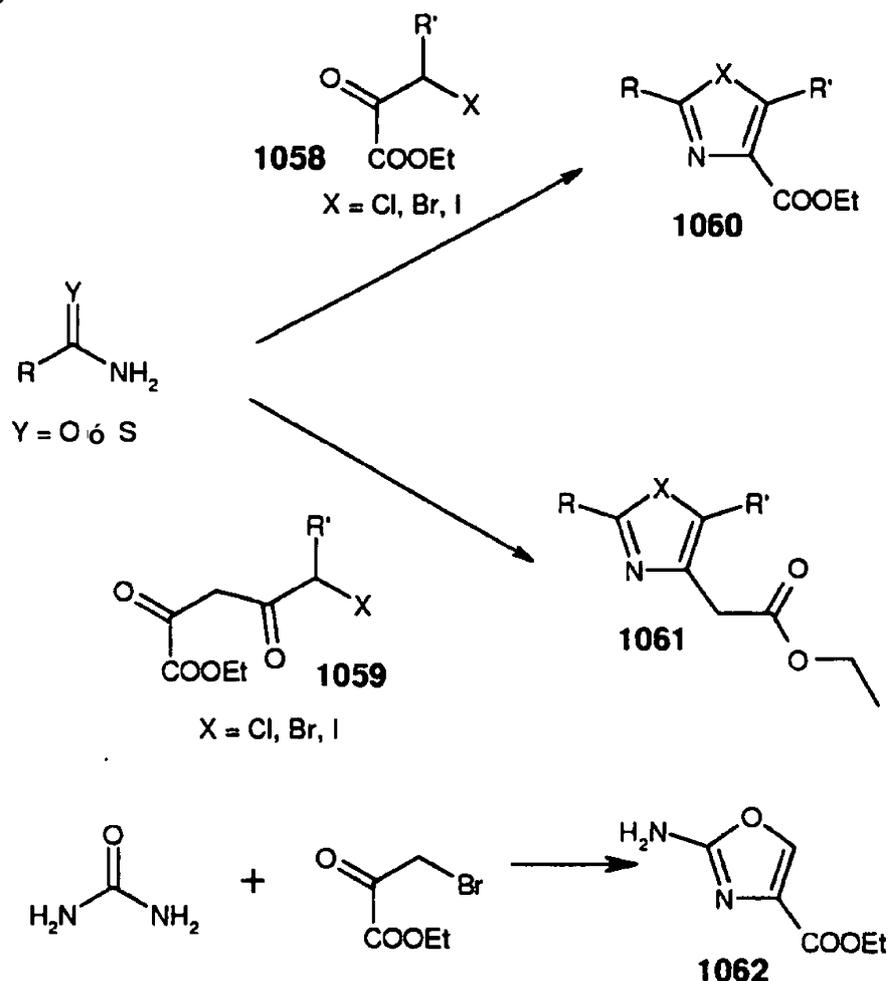


25

B-1-1e) Derivados de triazol y oxazol

Una forma versátil para formar intermediarios A0, A1 ó A4, en los que el residuo R6 es un 1,3-triazol-4-ilo o 1,3-oxazol-4-ilo, opcionalmente sustituido, es de acuerdo con las reacciones conocidas de una tioamida o amida con un derivado de α -haloacetona, tal como se muestra en el esquema B-1-1e):

Esquema B-1-le



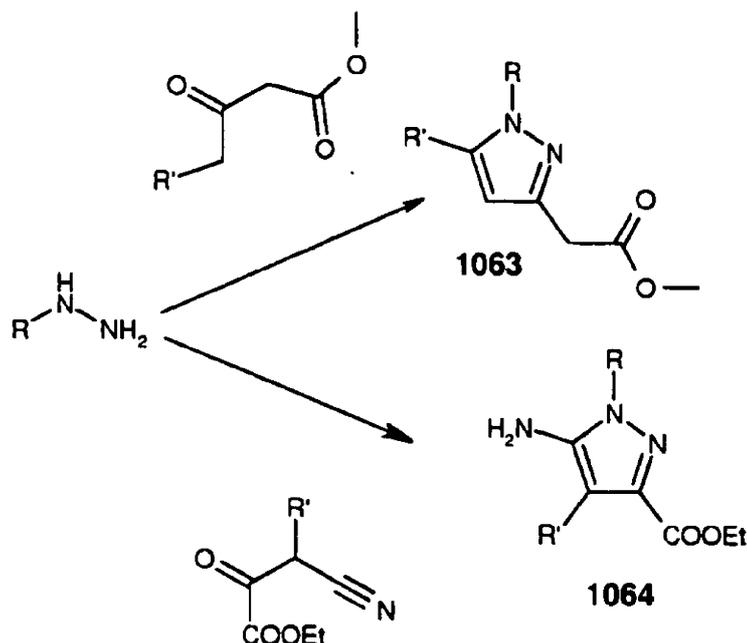
- 5 En este esquema, R puede ser seleccionado preferentemente a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, amino y alquilamino, y R' es seleccionada preferentemente entre hidrógeno y alquilo. De tioamidas sustituidas y etil halógeno piruvato sustituido **1058** o compuestos **1059** sustituidos, se pueden obtener 1,3-tiazol-4-ilos **1060**, **1061** de acuerdo con los ejemplos que se describen en la literatura, tal como Tetrahedron Lett. 2005, 66; J. Chem. Soc. 1966, 1357; J. Chem. Soc. 1960, 925; J. Med. Chem 1971, 1075; J. Het. Chem. 1980, 1255; J. Med. Pharm. Chem. 1959, 577).
- 10 A partir de derivados cetoéster similares **1059** en presencia de derivados de amida o tioamida, se pueden preparar ésteres del ácido 1,3-oxazol-4-ilo acético sustituido tal como se indica, por ejemplo, en Bioorg. Med. Chem. 2003, 4325; Heterocycles 2001, 689; Chem. Pharm. Bull. 1986, 2840; Tetrahedron Lett. 1992, 1937. La preparación de compuestos **1062** a partir de urea con etil bromo piruvato es un ejemplo de la preparación de derivados 1,3-oxazol.
- 15 Si R' es hidrógeno y X es azufre, entonces la fracción tiazol en **1060** ó **1061** se puede clorar a continuación utilizando el procedimiento descrito en "Preparación 1" de EP-A-0 055 465.

B-1-lf) Derivados de pirazol

- 20 Otro ejemplo de intermediarios heterocíclicos A0, A1 ó A4 pueden ser sintetizados a partir de etil piruvatos sustituidos en presencia de hidrazina o hidrazinas sustituidas de acuerdo con el esquema B-1-lf (J. Chem. Soc. 1945, 114; Helv. Chim. Acta 1955, 670, J. Am. Chem. Soc. 1959, 2456). En este esquema, R es preferentemente seleccionada entre hidrógeno, alquilo y carbonilamino y R' es preferentemente seleccionada a partir de hidrógeno, alquilo, alcoxi, carbonilamino, hidroxilo, amino, alquilamino y halógeno (en particular C1).

25

Esquema B-1-If



La reacción mostrada en la parte inferior del esquema es análoga a la síntesis descrita en J. Org. Chem. 2004, 5168.

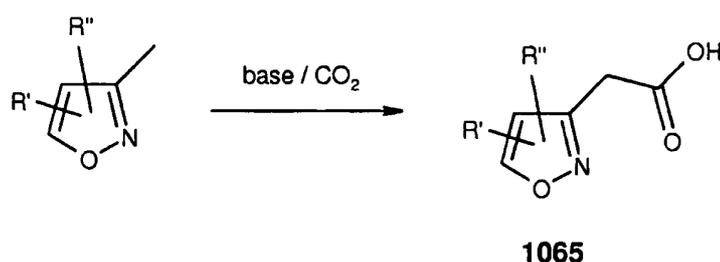
5

B-1-Ig) Derivados de isoxazol

Muchos isoxazoles con sustituyente carboxilo en la posición 3 y con uno o varios sustituyentes seleccionados a partir de amino, alquilo (en particular metilo y etilo) e hidroxilo se encuentran a disposición comercialmente. Isoxazoles similares disponibles comercialmente con un sustituyente metilo en posición 3 y opcionalmente uno o dos sustituyentes R' y R'', preferentemente seleccionados de forma independiente entre alquilo, alcoxi o halógeno, pueden ser convertidos también en los isoxazoles correspondientes que contienen carboxilato al convertir el sustituyente 3-metilo en carboxilato utilizando base y dióxido de carbono (esquema B-1-Ig). Por ejemplo, en el documento US-A-4.394.504, el ácido 3-amino-5-isoxazolil-2-acético **1065** fue preparado a partir de 3-amino-5-metilisoxazol de esta manera.

15

Esquema B-1-Ig



B-2) R6 puede ser también un anillo de fenilo que puede estar sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, carbonilamino y halógeno o un anillo heteroaromático de 6 miembros que contiene de 1 a 5 heteroátomos, tales como N y que se puede sustituir por 1 a 5 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, carbonilamino y halógeno (tales como F, Cl, Br, I, preferentemente Cl).

25

B-2-Ia) Una forma muy general de obtener cetoácidos A3 para los esquemas anteriores 6 y 7 es por acilación directa de Friedel-Crafts de un fenilo o heterociclo R6-H correspondiente apropiadamente sustituido, utilizando cloruro de oxalilo en exceso. Esta vía es factible para todos los cetoácidos A3 en los que R6 es fenilo o un heterociclo que puede ser sustituido por 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi, dialquilamino y halógeno (en particular, cloro), con la condición de que el fenilo o heterociclo tiene, como mínimo, un átomo de carbono no sustituido (átomo carbono que llevará el sustituyente glioxaloilo). El correspondiente fenilo o heterociclo R6-H correspondiente apropiadamente sustituido (en el que H está unido a dicho átomo de carbono no sustituido) se hace reaccionar con un exceso de cloruro de oxalilo en condiciones de Friedel-Crafts, seguido de la eliminación del exceso de cloruro de oxalilo e hidrólisis del resto del grupo cloruro de acilo libre de la fracción de glioxaloilo

30

introducida. La acilación de Friedel-Crafts es también factible para los fenilos o heterociclos en los que alguno de los 1 a 5 sustituyentes son hidroxilo, amino o alquilamino. Estos sustituyentes, no obstante, están protegidos preferentemente igual que la etapa de acilación anterior y son subsiguientemente desprotegidos.

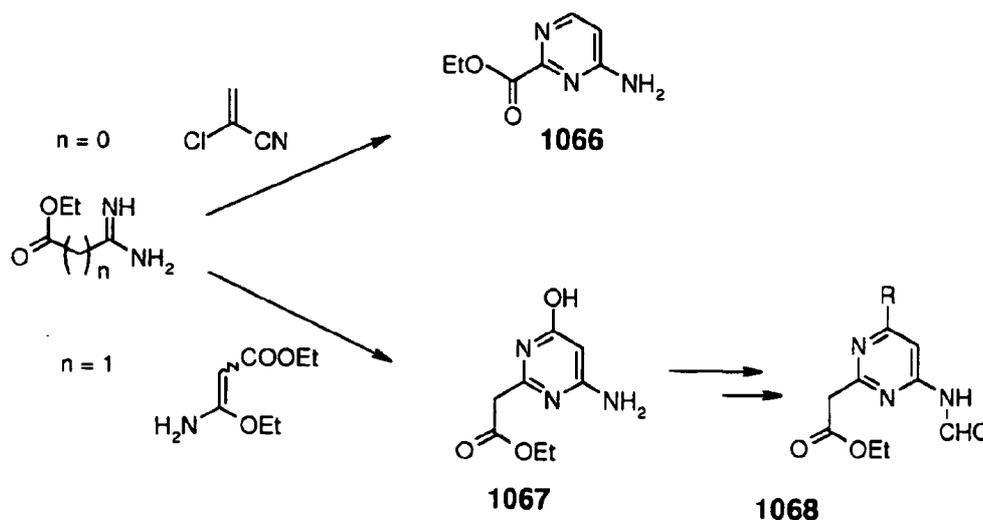
5 B-2-lb) Ejemplos de intermediarios A4 comercialmente disponibles por los ácidos piridincarboxílicos, tales como ácido picolín (ácidos 2-piridincarboxílico), ácido nicotínico (ácidos 3-piridincarboxílicos) o ácido isonicotínico (ácidos 3-piridincarboxílicos), que opcionalmente pueden ser sustituidos en el piridilo por un sustituyente seleccionado entre alcoxi, halógeno (preferentemente cloro) y amino.

10 B-2-lc) Otros ejemplos de ácidos A0 son ácidos 2-piridilacéticos, tales como ácidos 2-(piridil-2)acéticos, ácidos 2-(piridil-3)acéticos o ácidos 2-(piridil-4)acéticos que pueden estar opcionalmente sustituidos en el piridilo por un sustituyente seleccionado entre alcoxi, halógeno (en particular, cloro) y amino.

15 Estos se pueden obtener desproporcionando una metilpiridina apropiadamente sustituida con una base fuerte, tal como N-BuLi o LDA y haciendo reaccionar el anión con dióxido de carbono. En esta reacción, el sustituyente metilo de la metilpiridina se encuentran en una posición en la que se encontrará el ácido acético. El sustituyente amino opcional en la piridina puede haber sido adecuadamente protegido de antemano, por ejemplo con TMS-C1. Una reacción a título de ejemplo de este tipo se puede encontrar en el documento DE-OS-2848912 y J. Antibiotics 1984, 532.

20 B-2-ld) R6 puede ser también un derivado de pirimidina. El siguiente esquema B-2-ld muestra que los derivados de la amidina (J. Org. Chem. 1962, 3608) pueden conducir a pirimidina 2-sustituida A1 o A4 (DE-OS-2848912, J. Antibiotics 1984, 546). Los compuestos **1068** (R=C1) pueden ser obtenidos fácilmente por reacción con cloruro de fosforilo a partir de **1067**. El cloro puede ser fácilmente sustituido por nucleófilos tales como amoniaco, alquilaminas o alcoholes, conduciendo a compuestos **1068** con R = amino, alquilamino o alcoxi (J. Antibiotics 1984, 546).

Esquema B-2-ld

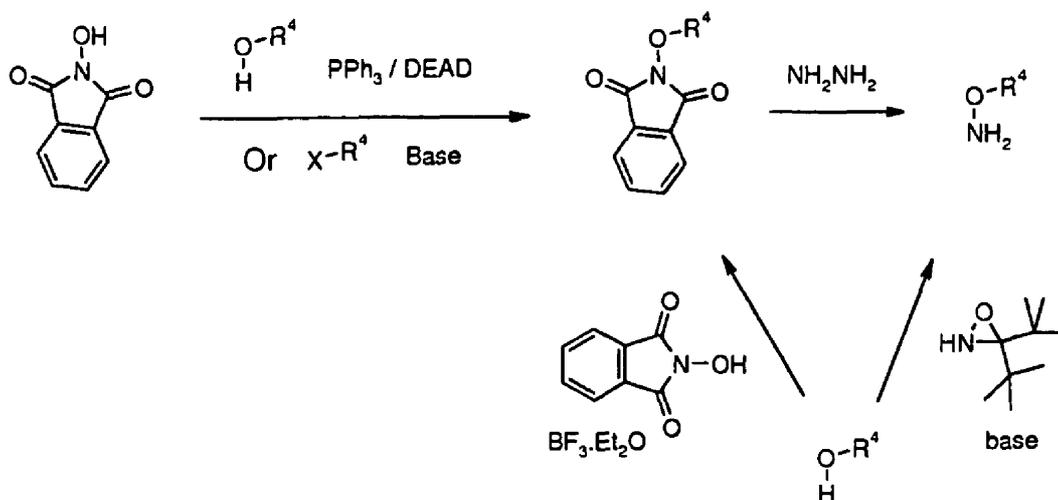


30 Otro grupo de ésteres A4 accesibles comercialmente o por síntesis, son pirimidil-4 (etilo 5,6-diaminopirimidin-4-carboxilato, etilo 2-amino-5-cloro-pirimidin-4-carboxilato), pirimidil-5 (etilo 2,4-diaminopirimidin-5-carboxilato, etilo 2-cloro-4-amino-5-carboxilato, etilo 2,4-dicloropirimidin-5-carboxilato) o pirimidil-6 (etilo 2-cloro-4-amino-pirimidin-6-carboxilato, etilo 4,5-diaminopirimidin-6-carboxilato) que se consideran también como ejemplos de anillos heterocíclicos de 6 miembros, tales como R6 (Tetrahedron Lett. 1967, 1099; Chem Pharm. Bull. 1970, 1003. Justus Liebigh Ann. Chem. 1954, 45).

35 B-3) Las hidroxilaminas requeridas en ambos esquemas anteriores 6 y 7 pueden ser preparadas de varias maneras, tal como se indica en el siguiente esquema 8.

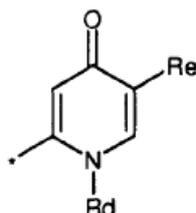
40 Estas hidroxilaminas pueden ser preparadas en primer lugar de acuerdo con J. Antibiotics, 2000, 1072 con N-hidroxifitalimida mediante las condiciones de reacción Mitsunobu en presencia de los alcoholes R4-OH o por alquilación de N-hidroxifitalimida en presencia de compuestos activados R4-X (X pueden ser halógenos, tales como Cl, Br, I o ésteres sulfonados activados tales como mesilato, tosilato, triflato, etc.). Cuando R4 tiene la estructura C(Rx)(Ry)Z, siendo ambos Rx y Ry distintos de hidrógeno, o es un alquilo terciario, entonces la N-hidroxifitalimida puede ser simplemente tratada con una cantidad estequiométrica de BF_3 , Et_2O con el correspondiente alcohol R4-OH (Tetrahedron Lett., 2005, 6667). La formación de las hidroxilaminas finales se puede llevar a cabo en presencia de hidracina o metil hidracina. La tecnología de oxaciridina desarrollada por Ellman puede ser también utilizada para proporcionar directamente hidroxilaminas O-sustituidas desprotegidas (J. Org. Chem. 1999, 6528) (esquema 8).

Esquema 8



5 Los alcoholes R4-OH o compuestos R4-X se pueden conseguir comercialmente o pueden ser preparados tal como se describe en la siguiente sección B-3-Id).

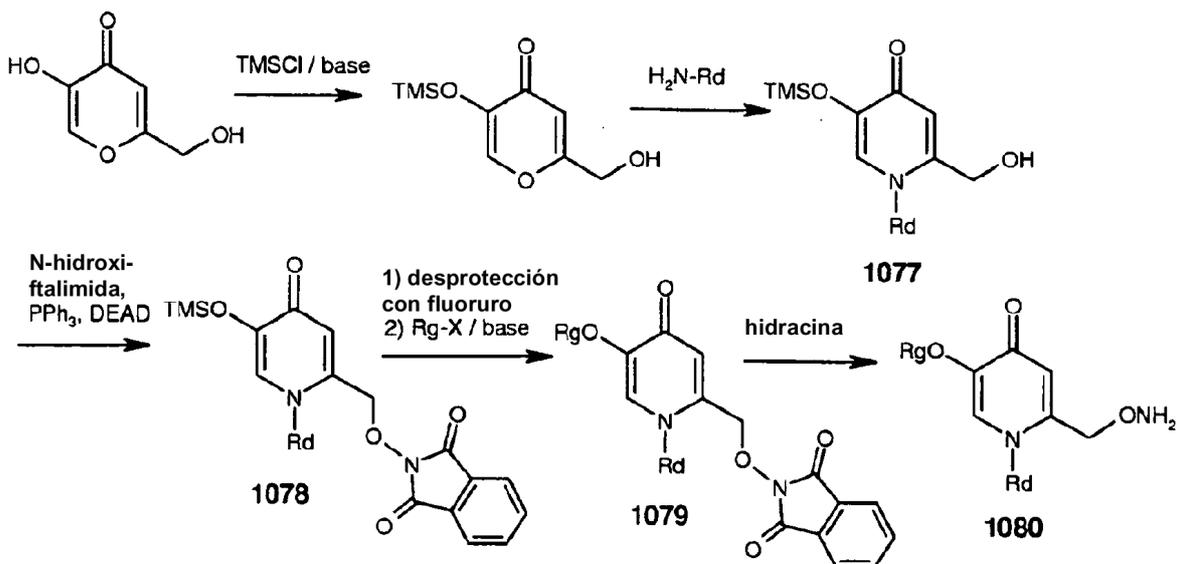
B-3-Id) En R4 Z es



10 en la que Re y Rd son ORg (siendo Rg hidrógeno); y se puede dotar del siguiente esquema sintético B-3-Id:

10

Esquema B-3-Id



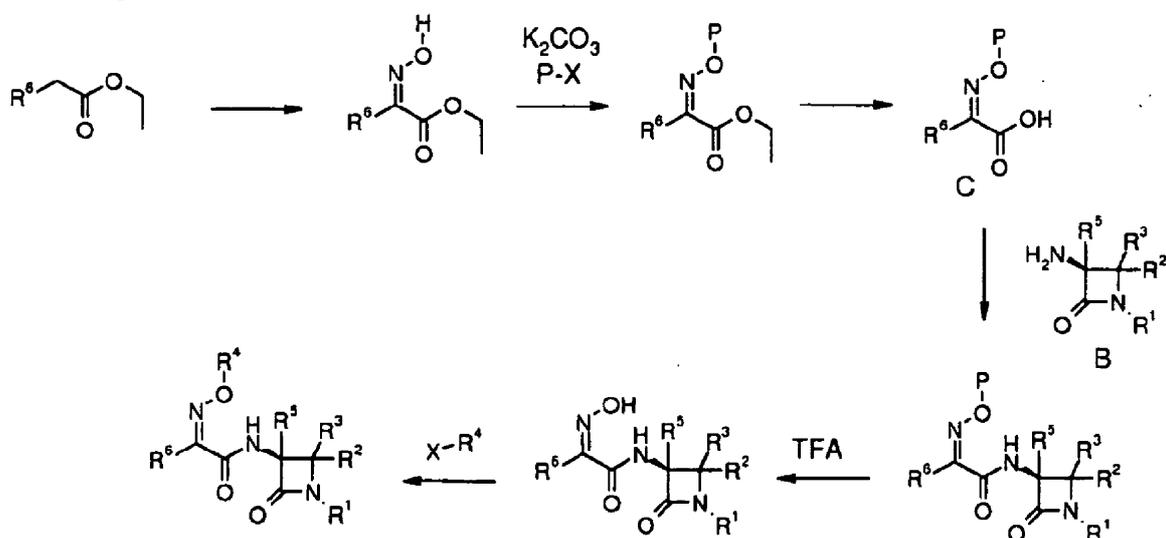
15 Este esquema se adapta al proceso sintético descrito en EP-A-0 251 299. El ácido cójico utilizado como material inicial se encuentra a disposición comercialmente. En la conversión de este ácido cójico siliil-prottegido a **1077** los reactivos H₂N-Rd son aminas cuando Rd es hidrógeno, alquilo o bencilo opcionalmente sustituido, son hidracinas, cuando Rd es amino o monoalquilamino; son carbamatos; cuando Rd es alcoxicarbonilo y cuando Rd es ORg estos reactivos son hidroxilaminas. En la conversión de **1078** a **1079**, los reactivos Rg-X son haluros de hidrógeno, haluros de alquilo o haluros de bencilo, siendo X preferentemente Br o I. Estos reactivos Rg-X son conocidos o fácilmente

fabricados a partir de los correspondientes alcoholes R_g-OH. En el esquema anterior, en vez de trimetilsililo se podrían utilizar también otros grupos protectores tales como bencilo, difenilo o tritilo, tal como se indica en J. Antibiotics 1990, 1450.

5 Después de la formación de los derivados cetoácidos A3, la condensación con hidroxilamina O-sustituida (preparada o comercialmente disponible como O-metil hidroxilamina) se puede llevar a cabo para conducir a compuestos de fórmula general A. La condensación de las hidroxilaminas R⁴-ONH₂ con los derivados A3 de cetoácidos para formar los compuestos A se puede llevar a cabo por el procedimiento descrito en J. Antibiotics 2000, 1071 y WO-A-02/22613.

10 B-4) Como alternativa para la preparación de compuestos A, los ésteres A1 pueden ser oxidados en primer lugar para formar compuestos A2, tal como se muestra en el esquema 6 y a continuación reaccionados con hidroxilamina, seguido de O-protección e hidrólisis de éster para conducir al intermediario C que puede ser acoplado a la acetidinona B. Los sustituyentes R⁴ pueden ser introducidos por alquilación. Esta ruta alternativa se muestra en el siguiente esquema 9:

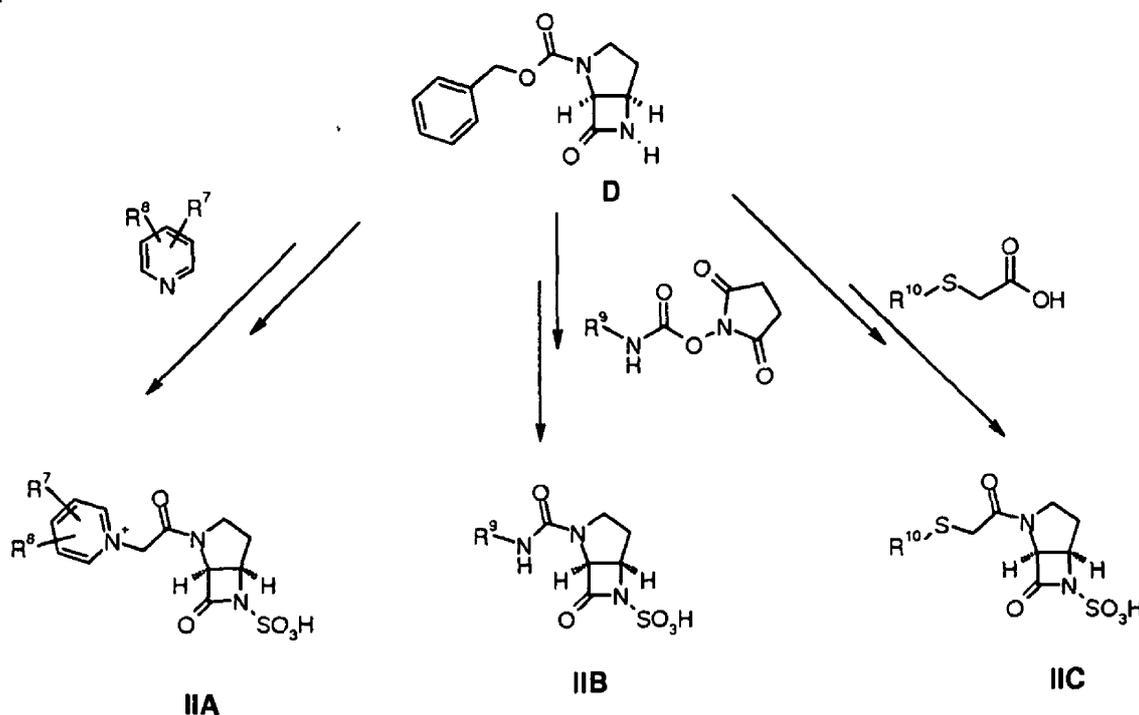
Esquema 9



20 Los compuestos anteriores de fórmula II son compuestos por la diferencia de literatura anteriormente citada (EP-A-0 508 284 y US-B-6.566.355) o se pueden preparar de manera análoga o se pueden fabricar tal como se describe en el siguiente esquema 10.

25 El compuesto intermedio D (J. Med. Chem. 1998, 3961 y EP-A-0 508 234) da acceso a compuestos de fórmula IIA, IIB ó IIC utilizando diferentes rutas sintéticas esquematizadas en el esquema 10.

Esquema 10



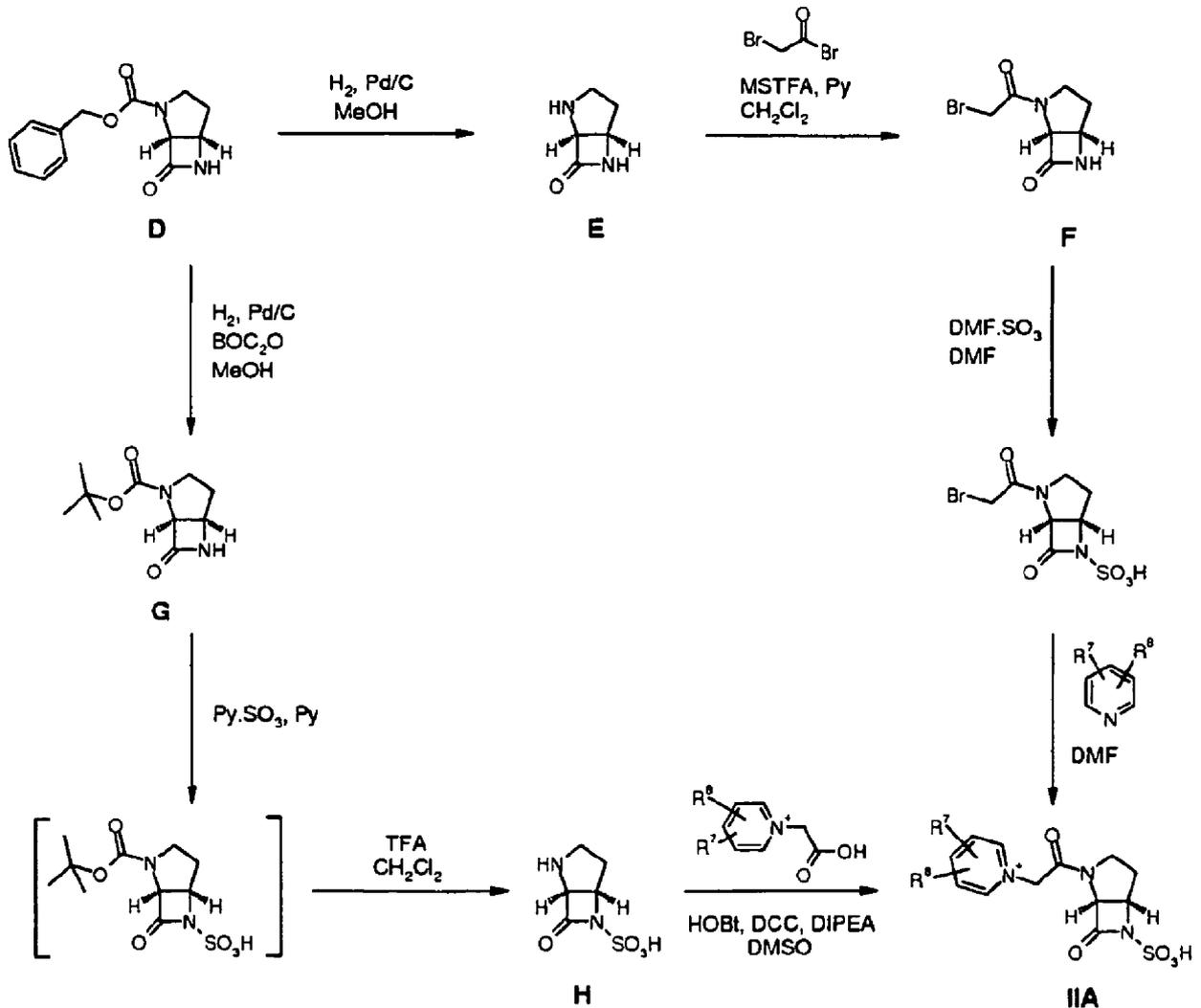
5 Para la preparación de derivados de carboximetil piridinio de fórmula IIA son posibles dos rutas sintéticas (esquema 11):

10 - Primera ruta: el compuesto F, preparado a partir del compuesto D en presencia de bromo acetil bromuro, de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 1998, 3961 y EP-A-0 508 234, puede ser sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160). Los derivados de piridina condensados a temperatura ambiente en dimetilformamida se encuentran o bien disponibles comercialmente o se sintetizan de acuerdo con procesos según la literatura conocida.

15 - Segunda ruta: el compuesto D puede ser hidrogenado en primer lugar en presencia de BOC₂O para facilitar el intermediario G (Tetrahedron Lett. 1988, 2983). A continuación, la sulfonación del compuesto G seguido de la eliminación del grupo protector BOC genera el compuesto H (J. Med. Chem. 1998, 3961 y J. Org. Chem. 1982, 5160).

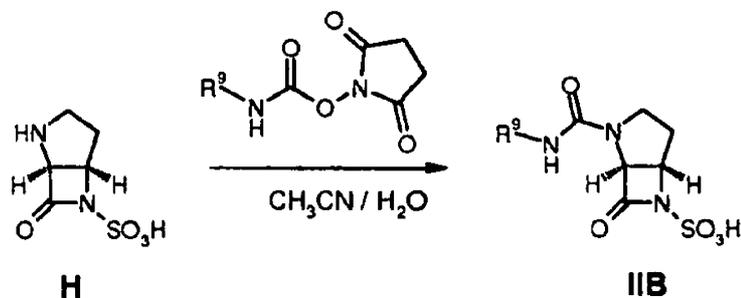
20 En esta etapa, los derivados de carboximetil piridinio (preparados por analogía de acuerdo con los procedimientos descritos en Synthesis 2000, 1733 o J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1977, 1692) se pueden introducir para generar compuestos IIA.

Esquema 11



5 Los compuestos de fórmula IIB pueden ser obtenidos a partir del compuesto H y derivados de succinimidilo de acuerdo con el siguiente esquema 12.

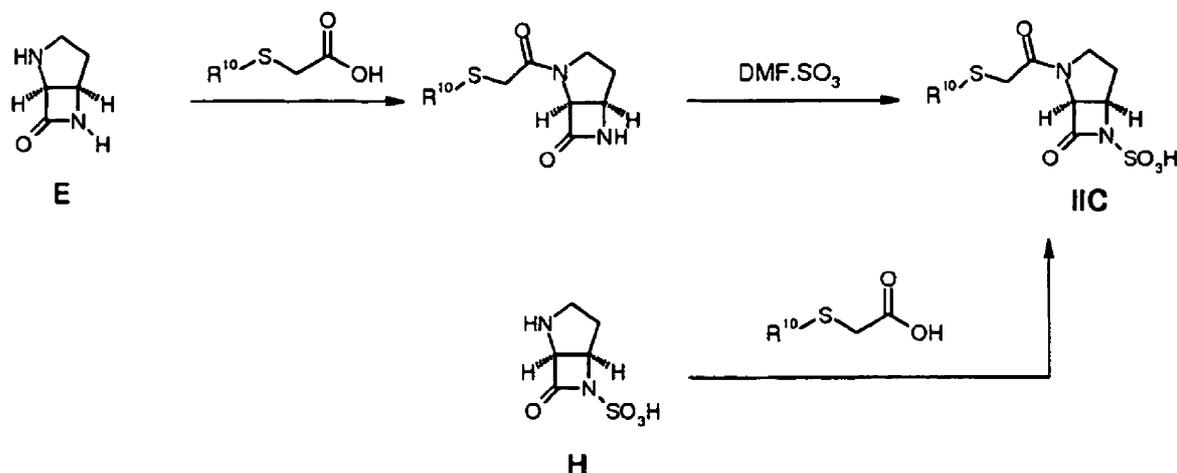
Esquema 12



10 El compuesto H puede ser preparado tal como se ha descrito anteriormente en el esquema 11. A continuación, los derivados de succinimidilo se pueden sintetizar e introducir de acuerdo con los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 1998, 3961.

15 Los compuestos de fórmula IIC pueden ser obtenidos a partir del compuesto E o del compuesto H de acuerdo con el siguiente esquema 13.

Esquema 13



Los compuestos IIC pueden ser sintetizados mediante dos rutas diferentes.

- a partir de los compuestos E acoplado en primer lugar con derivados de ácido tioacético seguido de una etapa de sulfonación (J. Med. Chem. 1998, 3961).

- o bien directamente a partir del compuesto H (ver esquema 11) y derivados de ácido tioacético.

La preparación de la sal sódica del compuesto de fórmula I y II puede ser llevada a cabo con los procedimientos descritos en WO-A-02/22613, US-B-6.566.355, J. Med. Chem. 1998, 3961 o en J. Antibiotics, 1985, 346.

En las descripciones anteriores, los reactivos se hacen reaccionar conjuntamente con un disolvente adecuado a elevada temperatura o baja temperatura durante el tiempo suficiente para permitir que la reacción se desarrolle de modo completo. Las condiciones de la reacción dependerán de la naturaleza y la reactividad de los reactivos. Siempre que se utilice una base en una reacción, se selecciona entre, por ejemplo, trietilamina, tributilamina, triocilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropilamina, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico o carbonato de cesio.

La desprotección de grupos funcionales puede ser llevada a cabo por hidrogenación o por hidrólisis con ácidos apropiados, tales como ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido acético o ácido p-toluensulfónico; en disolventes tales como metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, acetonitrilo, cloruro de metileno o cloruro de etileno. La hidrogenación es llevada a cabo usualmente en presencia de un metal catalizador tal como Pd, Pt o Rh en condiciones desde normales a alta presión.

Los disolventes escogidos para la reacción se seleccionan basándose en los reactivos utilizados y a partir de disolventes tales como benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano, etanol, metanol, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno, dimetil formamida, dimetil sulfóxido, triamida hexametil fosfórica o similares. También se pueden utilizar mezclas de disolventes.

Las temperaturas de reacción se encontrarían en general entre -70°C y 150°C. La proporción molar preferente de los reactivos es de 1:1 a 1:5. El tiempo de reacción está comprendido entre 0,5 y 72 horas, dependiendo de los reactivos.

Los compuestos de las reivindicaciones y sus sales farmacéuticamente compatibles pueden ser utilizados de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades en mamíferos, humanos y no humanos, especialmente en combinación con inhibidores de β -lactamasa.

De esta manera, los compuestos de las reivindicaciones o sales farmacéuticamente compatibles en los mismos con bases, se pueden administrar antes, simultáneamente o después de la administración o toma de uno o varios inhibidores de β -lactamasa, según la anterior fórmula II, V ó VI. Los productos, de acuerdo con la invención, pueden ser administrados en forma de composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de un compuesto, según las reivindicaciones o una sal farmacéuticamente compatible del mismo con una base, y uno o varios inhibidores de β -lactamasa de las fórmulas anteriores II, V ó VI; de manera alternativa, también se pueden administrar separadamente a partir de los inhibidores de β -lactamasa, simultáneamente o secuencialmente, en cuyo caso la

combinación, de acuerdo con la invención, puede encontrarse presente en forma de un kit de partes. Los artículos con estas combinaciones farmacéuticas son también objeto de la presente invención.

Los compuestos, según las reivindicaciones, son activos contra una serie de organismos bacterianos. Son activos contra bacterias aeróbicas Gram-negativas que no producen β -lactamasas, incluyendo *Enterobacteriaceae*, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxitoca*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*; *Pseudomonas*, por ejemplo, *P. aeruginosa*; *Acinetobacter*, por ejemplo, *A. baumannii*; *Burkholderia*, por ejemplo, *B. cepacea*; *Stenotrophomonas*, por ejemplo, *S. maltophilia*. Las combinaciones de los compuestos de las reivindicaciones y de la anterior fórmula II son activos contra cepas de los organismos anteriores que producen β -lactamasas y esta actividad se puede incrementar al combinar adicionalmente compuestos de la fórmula anterior V ó VI con la combinación que comprende compuestos de las reivindicaciones y la anterior fórmula II.

FORMULACIONES

Las composiciones farmacéuticas y artículos (kits de partes) se administran por cualquier ruta, preferentemente en forma de composición farmacéutica o kit de partes de composiciones individuales adaptado a dicha ruta. La dosificación y ruta de administración se deben determinar por la susceptibilidad de los organismos causantes, gravedad y lugar de la infección y el estado del paciente. Los tipos preferentes de composiciones farmacéuticas son, por ejemplo, administradas intravenosamente o por inyección intramuscular.

Las formulaciones para administración parenteral pueden encontrarse en forma de soluciones o suspensiones para inyección estéril isotónica acuosa. Estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de materiales en polvo, gránulos o liofilizados estériles. Los compuestos se pueden disolver en agua estéril o en diferentes tampones estériles que pueden contener cloruro sódico, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, sacarosa, glucosa, arginina, lisina o ácido láctico. Las composiciones secas pueden contener de 0,1% a 99% en peso, preferentemente 10%-60% en peso, de cada uno de los ingredientes activos. Si las composiciones contienen unidades de dosificación, cada unidad contiene preferentemente de 50 mg a 4 g de cada sustancia activa.

La proporción de antibiótico de β -lactama (compuesto de las reivindicaciones o sal farmacéuticamente compatible del mismo con una base) e inhibidores de β -lactamasa (compuestos de la anterior fórmula II y fórmulas anteriores V ó VI, o sales farmacéuticamente compatibles de los mismos con una base) pueden también variar dentro de varios límites y se ajustarán a los requerimientos individuales de cada caso en particular. En general, una proporción entre 1 parte de antibióticos según las reivindicaciones a 5 partes de cualquiera de los inhibidores de β -lactamasa de fórmulas generales anteriores II ó V ó VI y 20 partes de antibiótico de las reivindicaciones a 1 parte de cualquiera de los inhibidores de β -lactamasa de la anterior fórmula general II ó V ó VI, deben ser apropiada.

La dosificación del compuesto de las reivindicaciones y de las sales farmacéuticamente compatibles de los mismos con bases puede variar dentro de amplios límites y se ajustará en cada caso particular a los requerimientos individuales y al patógeno productor de β -lactamasa a controlar. En general, una dosificación de aproximadamente 0,1 a 2 g de antibiótico administrado de una a cuatro veces a lo largo de 24 horas debería ser apropiada.

La presente invención se ilustrará adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitativos.

Ejemplo comparativo 1

Ácido (3S,4S)-3-((2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-((5-hidroxi-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil)metoxi)-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (6)

Preparación de 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-1-metilhidropiridin-4-ona

Se agitó 5-(Difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)piran-4-ona (J. Antibiotics 1990, 189) (5,0 g, 16,22 mmol) y metilamina (80,6 g, 1,04 mol) a temperatura ambiente durante la noche en presencia de metanol (1 mL). El precipitado observado fue filtrado y el licor madre fue extraído 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas fueron secadas y el disolvente evaporado. La cantidad total de producto recogido fue de 2,1 g.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3,49 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,20 -7,60 (m, 11H).

Preparación de 2-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]benzo[c]azolin-1,3-diona

Se añadieron 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-1-metilhidro-piridin-4-ona (0,240 g, 0,75 mmol) en THF (10,0 mL), que contenía trifetilfosfina (0,470 g, 1,79 mmol) y N-hidroxiftalimida (0,293 g, 1,79 mmol). Después de enfriar la solución a 0°C, se añadió gota a gota dietil-azodicarboxilato (0,312 g, 1,79 mmol) y se agitó durante 30 min a esta temperatura. La solución fue entonces calentada a temperatura ambiente y agitada durante la noche. Una suspensión fue observada, filtrada y lavada para proporcionar 210 mg del compuesto deseado.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3,78 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,20 -7,50 (m, 10H), 7,69 (s, 1H), 7,80-7,90 (m, 4H),

5 Preparación de 2-[(aminooxi)metil]-5-(difenilmetoxi)-1-metilhidropiridin-4-ona

Se añadió hidrato de hidrazina (0,023 mL, 0,47 mmol) a etanol (10 mL) que ya contenía 2-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]benzo[c]azolin-1,3-diona (0,200 g, 0,43 mmol). La solución resultante fue sometida a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente el precipitado fue recogido y el etanol fue evaporado. El residuo resultante fue triturado en acetato de etilo proporcionando 130 mg del compuesto esperado.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3,51 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,29 (br s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,20 -7,50 (m, 10H), 7,56 (s, 1H).

15 Preparación del ácido (2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico

En una mezcla de etanol (5 mL)/cloroformo (3 mL), 2-[(aminooxi)metil]-5-(difenilmetoxi)-1-metilhidropiridin-4-ona (0,076 g, 0,23 mmol) y ácido 2-oxo-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}acético (0,085 g, 0,21 mmol) fueron agitados a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes fueron evaporados y el acetato de etilo fue añadido al residuo. La suspensión resultante fue filtrada para permitir 77 mg del compuesto deseado.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3,49 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,15-7,50 (m, 25H), 7,57 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

25 Preparación del ácido (3S,4S)-3-[(2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico

Ácido (2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo(2-hidro-piridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico (0,380 g, 0,52 mmol), dicitclohexilcarbodiimida (0,160 g, 0,78 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,106 g, 0,78 mmol) fueron agitados a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, el ácido (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (0,103 g, 1,04 mmol) y una cantidad catalítica de trietilamina fueron añadidos a la solución previa que fue agitada durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente fue evaporado en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente; diclorometano y metanol, 95/5, v/v). Fueron obtenidos 100 mg del compuesto deseado.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1,35 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,34 (dd, 1H, J = 2,5, 7,7 Hz), 5,21 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,00 (s br, 1H), 7,15-7,60 (m, 26H), 8,39 (s br, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,33 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

40 Ácido (3S,4S)-3-[(2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(5-hidroxi-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil))metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino]-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (6)

Se disolvió ácido (3S,4S)-3-[(2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (0,076 g, 0,08 mmol) en diclorometano (3 mL). Se añadió trietilsilano (0,021 mL, 0,25 mmol) a -10°C y se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,327 mL, 4,25 mmol) y se agitó durante 1h a la misma temperatura. La solución reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se evaporó diclorometano en vacío y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para proporcionar 35 mg del compuesto deseado.

50 **Ejemplo 2**

55 **(3S,4S)-3-[(2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino]-4-metil-2-oxoazetidil hidroxisulfonato (12)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1. Ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico se preparó según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1990, 1450 y WO-A-02/22613 y (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidil hidroxisulfonato se preparó según los procedimientos descritos en J. Am. Chena. Soc, 1982,6053 y J. Antibiotics, 1985, 1536.

La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo comparativo 3**Ácido (3S,4S)-3-[(2Z)-2-(4-aminopirimidin-2-il)-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxil-3-azaprop-2-enoilamino]-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico** (21)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 8. El ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{4-[(trifenilmetil)amino]pirimidin-2-il}-3-azaprop-2-enoico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1984, 546 y el ácido (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Org. Chem. 1980, 410.

La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 4**Ácido 2-((3S,4S)-3-[(2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxil-3-azaprop-2-enoilamino]-4-metil-2-oxoazetidinoxil)acético** (22)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1. El ácido [2Z]-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1990, 1450 y WO-A-02/22613 y el ácido 2-((3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinoxil)acético fue preparado según el procedimiento descrito en J. Med. Chem. 1985, 1447 y J. Antibiotics, 1985, 813.

La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 5**Ácido (2S)-2-((3S,4S)-3-[(2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxil-3-azaprop-2-enoilamino]-4-metil-2-oxoazetidinoxil)propánoico** (23)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1. El ácido [2Z]-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1990, 1450 y WO-A-02/22613 y el ácido (2S)-2-((3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinoxil)propánoico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 1985, 1447 y J. Antibiotics, 1985, 813.

La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 6**(3S)-3-[(2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxil-3-azaprop-2-enoilamino]-4,4-dimetil-2-oxoazetidinoxil hidroxisulfonato** (26)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1. El ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1990, 43, 1450 y WO-A-02/22613 y (3S)-3-amino-4,4-dimetil-2-oxoazetidinoxil hidroxisulfonato fue preparado según los procedimientos descritos en J. Org. Chem. 2003, 177 y Tetrahedron Lett., 1986, 2789.

La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 7**(3S,4S)-3-[(2Z)-2-(2-amino-5-cloro(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxil-3-azaprop-2-enoilamino]-4-metil-2-oxoazetidinoxil hidroxisulfonato** (29)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1. El ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{5-cloro-2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1990, 1450 y WO-A-02/22613 y (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinoxil hidroxisulfonato fue preparado según los procedimientos descritos en J. Am. Chem. Soc., 1982,6053 y J. Antibiotics, 1985, 1536.

La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

5 Ejemplo comparativo 8

Ácido (3S,4S)-3-{2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(5-hidroxi-1-metoxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino}-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (5)

10 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1.

El derivado de alcohol 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-1-metoxihidropiridin-4-ona fue obtenido según el procedimiento siguiente.

15 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-1-metoxihidro-piridin-4-ona

A una solución de DMF (20 mL) que contiene 5-(difenilmetoxi)-1-hidroxi-2-(hidroximetil)hidropiridin-4-ona (J. Antibiotics 1990, 1450) (2,0 g, 6,19 mmol) a 0°C primero se añadió *tert*-butóxido potásico (0,971 g, 8,66 mmol) y a continuación yodometano (4,23 g, 8,66 mol). La mezcla resultante fue agitada durante 30 min a 0°C y a continuación 2 h a temperatura ambiente. A continuación se añadió acetato de etilo (20 mL) y agua (50 mL). El precipitado observado fue filtrado y lavado con acetato de etilo adicional. La cantidad total de producto recogido fue de 1,4 g.

1H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 3,87 (s, 3H), 4,38 (d, 2H, *J* = 5,8Hz), 5,55 (t, 1H, *J* = 5,8Hz) 6,13 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,20-7,50 (m, 10H), 7,88 (s, 1H).

25 El compuesto de fórmula A ácido (2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metoxi-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico fue preparado según los procedimientos descritos en el ejemplo 1 y el ácido (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico fue preparado según los procedimientos descritos en J. Org. Chem. 1980, 410.

30 La disposición final y las etapas de desprotección se realizaron de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1.

35 Ejemplo comparativo 12

Ácido 2-((3S,4S)-3-{(2Z)-2-(2-amino-5-cloro(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil))metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino}-4-[(aminocarboniloxi)metil]-2-oxoazetidinoxil)acético (42)

40 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1.

La preparación del compuesto de fórmula A ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{5-cloro-2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico fue conseguido según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1990, 1450 y WO-A-02/22613 utilizando ácido 2-{5-cloro-2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-2-oxoacético (obtenido desde el ácido 2-oxo-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}acético (DE2710902A1) y la etapa de cloración se consiguió según los procedimientos descritos en EP-A-0 055 465) y 2-[(aminooxi)metil]-5-(difenilmetoxi)-1-metilhidroxiridin-4-ona (descrita en el ejemplo comparativo 1).

La preparación del compuesto de fórmula B 2-(trimetilsilil)-etil{(3S,4S)-3-amino-4-[(aminocarboniloxi)metil]-2-oxoazetidinoxil)acetato fue preparada del modo siguiente:

50 Preparación de 2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-3,4-dihidroxi-N-(fenilmetoxi)butanamida.

A una solución de tetrahidrofurano (THF, 6L) y a un tampón de ácido fosfórico (0,025 M, KH₂PO₄/Na₂HPO₄; relación 1/1, 2L) que contienen etil 3-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]-2-hidroxi-3-[N-(fenilmetoxi)carbamoil]propanoato (compuesto preparado a partir de dietil tartrato según los procedimientos descritos en Org. Synth., Coll. Vol. 1998, 220, J. Org. Chem. 1983, 3556 y US-A-4.794.108) (120 g, 31,38 mmol), se añadió poco a poco borohidruro sódico (59,35 g, 156,9 mmol) a 0°C pasada 1h. La mezcla resultante fue agitada a 0°C durante 1h adicional y a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla fue enfriada a 0°C después de añadir 1M de solución acuosa que contiene H₃PO₄ hasta alcanzar un pH de 8. Se añadió NaCl (100 g) a la mezcla y la capa orgánica fue separada. Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo (3 x 1,5 L) y las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera (1 L), secada sobre MgSO₄ y evaporada en vacío. El residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando hexano/acetona como eluyente para conseguir 50 g de sólido blanco.

Espectro -ESI-MS: m/z: 339 [M-1]⁺.

65

Preparación de 2-[(tert-butoxi)carbonilamino]-3-hidroxi-N-(fenilmetoxi)-4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)butanamida.

[(Tert-butoxi)carbonilamino]-3,4-dihidroxi-N-(fenilmetoxi)butanamida (47 g, 138 mmol), imidazol (37,5 g, 552 mmol) y cloruro de tert-butildimetilsilil (57,7 g, 386,4 mmol) fueron agitados a 0°C durante 1h y a temperatura ambiente durante 1h adicional en una mezcla de diclorometano (1,7 L) y dimetilformamida (17 mL). Se añadió agua (250 mL) y después se decantó, agua (2 X 250 mL) y salmuera (250 mL) fueron utilizados para lavar las fases orgánicas, que se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando una mezcla de acetato de etilo/hexano (1/4) como eluyente para proporcionar 28g del producto deseado.

1H-NMR (CDCl₃) δ: 0,06 (s, 6H), 0,88 (s, 9H), 1,42 (s, 9H), 3,65-3,70 (m, 1H), 3,75-3,85 (m, 2H), 4,05-4,15 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,65-5,75 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 5H).

Preparación de N-[(3S,4S)-2-oxo-1-(fenilmetoxi)-4-[(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)metil]azetidín-3-il](tert-butoxi)carboxamida.

Una solución de THF (1,5L), que contenía 2-[(tert-butoxi)carbonilamino]-3-hidroxi-N-(fenilmetoxi)-4-(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)butanamida (9,8 g, 21,56 mmol), trifenilfosfina (17,5 g, 66,8 mmol) y dietil azodicarboxilato (11,26 g, 64,7 mmol) fue agitada a temperatura ambiente durante 2h. El disolvente fue evaporado en vacío y el residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano (1/4) como eluyente para obtener 7,25 g del producto deseado.

1H-NMR (CDCl₃) δ: 0,09 (s, 6H), 0,89 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,62 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 3,88 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 4,83 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,51 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 7,35-7,45 (m, 5H).

Preparación de N-[(3S,4S)-4-(hidroximetil)-2-oxo-1-(fenilmetoxi)azetidín-3-il](tert-butoxi)carboxamida.

Se disolvió N-[(3S,4S)-2-oxo-1-(fenilmetoxi)-4-[(1,1,2,2-tetrametil-1-silapropoxi)metil]azetidín-3-il](tert-butoxi)carboxamida (2,80 g, 6,41 mmol) en THF (50 mL) y piridina (5 mL). Un complejo piridin-hidrofluoruro (4,0 mL, 2,6 eq de piridina, 24 eq de HF) se añadió a -20°C. Después de 10 min, la mezcla fue calentada a temperatura ambiente y agitada durante 3,5 h. Se añadió un tampón de ácido fosfórico (0,025 M, KH₂PO₄/Na₂HPO₄; proporción 1/1, 400 mL) y la solución resultante fue extraída con acetato de etilo (3 X 100 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ y el disolvente fue evaporado en vacío. Se obtuvieron 2,04 g del producto deseado y se utilizó para la siguiente etapa.

1H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1,38 (s, 9H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,70-4,80 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 5,00-5,10 (m, 1H), 7,20-7,30 (m, 1H), 7,35-7,50 (m, 5H).

Preparación de {(2S,3S)-3-[(tert-butoxi)carbonilamino]-4-oxo-1-(fenilmetoxi)azetidín-2-il}metilaminooato (reacción realizada según los procedimientos descritos en Chem., Eur. J. 2005, 1949)

En diclorometano anhidro (100 mL), N-[(3S,4S)-4-(hidroximetil)-2-oxo-1-(fenilmetoxi)azetidín-3-il](tert-butoxi)carboxamida (1,0 g, 3,1 mmol) y cloruro de tricloroacetil (1,11 mL, 9,3 mmol) fueron agitados a 5°C durante 30 min. A continuación se añadió óxido de aluminio (9,6 g) y el disolvente fue eliminado en vacío. Después de 2h a temperatura ambiente, el residuo fue recogido en acetato de etilo (40 mL) y agitado durante 30 min. El eluyente fue concentrado y el residuo fue purificado por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo/hexano (1/2) como eluyente para permitir 0,895 g del compuesto deseado.

1H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1,39 (s, 9H), 3,90-4,20 (m, 3H), 4,80-4,90 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 6,50-6,80 (banda ancha para NH₂, 2H), 7,30-7,50 (m, 5H), 7,55-7,60 (m, 1H).

Preparación de {(2S,3S)-3-[(tert-butoxi)carbonilamino]-1-hidroxi-4-oxoazetidín-2-il}metil aminoato.

Se disolvió {(2S,3S)-3-[(tert-butoxi)carbonilamino]-4-oxo-1-(fenilmetoxi)azetidín-2-il}metil aminoato (0,086 g, 0,24 mmol) en una mezcla de acetato de etilo (4 mL) y metanol (4 mL) bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente en presencia de Pd/C (10 %, 25 mg). La reacción se agitó durante 2 h y la mezcla fue filtrada sobre lecho de celita. Fue evaporado en vacío proporcionando 0,055g del compuesto deseado.

1H-NMR (DMSO-*d*₆) δ: 1,39 (s, 9H), 3,95-4,10 (m, 3H), 4,75-4,80 (m, 1H), 6,45-6,70 (banda ancha para NH₂, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 6,0 Hz).

Preparación de (trimetilsilil)-etil 2-[(3S,4S)-3-amino-4-[(aminocarboniloxi)metil]-2-oxoazetidíniloxi]acetato.

El compuesto del título se preparó a partir de {(2S,3S)-3-[(tert-butoxi)carbonilamino]-1-hidroxi-4-oxoazetidín-2-il}metil aminoato según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 1985, 1447 y J. Antibiotics, 1985, 813.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,02 (s, 9H), 0,99 (t, 2H, *J* = 8,6 Hz), 1,37 (s, 9H), 3,90-4,30 (m, 5H), 4,53 (dd, 2H, *J* = 16,4, 21,6 Hz), 4,84 (dd, 1H, *J* = 5,4, 9,4 Hz), 6,70-6,40 (banda ancha para NH₂, 2H), 7,48 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz,)

5 La disposición final y las etapas de desprotección fueron realizadas de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y J. Med. Chem. 1985, 1447.

Ejemplo comparativo 13

10 **((2S,3S)-3-((2Z)-2-(5-amino(1,2,4-tiadiazol-3-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi)-3-azaprop-2-enoilamino)-1-(hidroxisulfonilo)-4-oxoazetidín-2-il)metil aminoato** (48)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 1.

15 La preparación del compuesto de fórmula A ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-[5-[(trifenilmetil)amino](1,2,4-tiadiazol-3-il)]-3-azaprop-2-enoico se consiguió según los procedimientos descritos en el ejemplo 1 a partir del ácido 2-oxo-2-[5-[(trifenilmetil)amino](1,2,4-tiadiazol-3-il)]acético (EP-A-0 333 154 y GB-A-2102423).

20 La preparación del compuesto de fórmula B [(2S,3S)-3-amino-1-(hidroxisulfonilo)-4-oxoazetidín-2-il]metil aminoato se consiguió según los procedimientos descritos en J. Antibiotics 1985, 1536 a partir de {(2S,3S)-3-[(tert-butoxi)carbonilamino]-1-hidroxi-4-oxoazetidín-2-il]metil aminoato (ejemplo comparativo 12).

25 La disposición final y las etapas de desprotección fueron realizadas de manera similar al procedimiento descrito en el ejemplo 1 y J. Med. Chem. 1985, 1447.

El compuesto comparativo 9 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en WO-A-02/22613. El anillo de azetidínona correspondiente de fórmula B fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en J. Am. Chem. Soc. 1980, 7076 y J. Org. Chem. 1982, 5160.

30 El compuesto comparativo 16 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en WO-A-02/22613. El heterociclo del derivado del ácido carboxílico correspondiente de fórmula A fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en Z. Chem 1975, 233 y J. Antibiotics 1983, 1020.

35 El compuesto comparativo 20 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en WO-A-02/22613. El heterociclo del derivado del ácido carboxílico correspondiente de fórmula A fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en US-A-4.394.504 pero utilizando 2-amino-6-picolina como material de inicio.

40 El compuesto comparativo 24 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en WO-A-02/22613. El anillo de azetidínona correspondiente de fórmula B fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 13 y J. Antibiotics 1983, 1201.

45 El compuesto comparativo 25 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en WO-A-02/22613. El anillo de azetidínona correspondiente de fórmula B fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 13.

El compuesto 30 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 7 utilizando el mismo compuesto de fórmula B y el compuesto de fórmula A descritos en el ejemplo comparativo 13.

50 El compuesto 31 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 6 utilizando el mismo compuesto de fórmula B y el compuesto de fórmula A descritos en el ejemplo comparativo 12.

El compuesto 32 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 6 utilizando el mismo compuesto de fórmula B y el compuesto de fórmula A descritos en el ejemplo comparativo 13.

55 El compuesto 35 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en los ejemplos 4 y 6 para preparar el compuesto de fórmula B y el ejemplo comparativo 13 para preparar el compuesto de fórmula A.

60 El compuesto 36 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 4 utilizando el mismo compuesto de fórmula B y el compuesto de fórmula A descritos en el ejemplo comparativo 12.

El compuesto 37 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo 4 utilizando el mismo compuesto de fórmula B y el compuesto de fórmula A descritos en el ejemplo comparativo 13.

65 El compuesto comparativo 41 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 12 para preparar el compuesto de fórmula B.

El compuesto comparativo 43 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 12 para preparar el compuesto de fórmula B. Los procedimientos del ejemplo comparativo 13 se utilizaron para preparar el compuesto de fórmula A.

5 El compuesto comparativo 44 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 12 y J. Antibiotics 1983, 1201 para preparar el compuesto de fórmula B.

10 El compuesto comparativo 45 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 12 y J. Antibiotics 1983, 1201 para preparar el compuesto de fórmula B. Los procedimientos del ejemplo comparativo 12 se utilizaron para preparar el compuesto de fórmula A.

15 El compuesto comparativo 46 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 12 y J. Antibiotics 1983, para preparar el compuesto de fórmula B. Los procedimientos del ejemplo comparativo 13 se utilizaron para preparar el compuesto de fórmula A.

20 El compuesto comparativo 47 fue preparado de forma análoga a los procedimientos descritos en el ejemplo comparativo 12 para preparar el compuesto de fórmula B. Los procedimientos del ejemplo comparativo 12 se utilizaron para preparar el compuesto de fórmula A.

En la siguiente tabla X se presentan los datos analíticos para todos los compuestos realizados:

Tabla X

Nº de compuesto/compuesto comparativo (Nº de ejemplo/ejemplo comparativo)	¹ H-NMR (DMSO- <i>d</i> ₆) δ en ppm	Masa m/z:
5 (8)	1.41 (d, 3H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.5-6 (banda ancha para OH y NH ₂), 4.20 (s, 3H), 4.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.56-7.6 Hz), 5.32 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 9.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz).	
6 (1)	1.41 (d, 3H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 3.62 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H, <i>J</i> = 2.5, 7.7 Hz), 5.06 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 7.23 (s br, 2H), 7.45 (s, 1H), 9.40 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz).	
9	3.33 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.16 (Banda Ancha para NH ₂), 8.09 (s, 1H), 9.46 (d, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz).	
12 (2)	1.39 (d, 3H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 4.02 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.27 (br, s, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.69 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz).	
16	1.41 (d, 3H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 3.62 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 8.10 (ancho s, 2H), 9.64 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz).	
20	1.43 (d, 3H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 3.73 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 5.38 (s, 2H), 6.72 (d, 1H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 6.83 (d, 1H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 6.98 (s, 1H), 7.62 (t, 1H, <i>J</i> = 5.7 Hz), 8.04 (s, 1H), 9.54 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz).	
21 (3)	1.43 (d, 3H), 3.67 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 5.47 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 8.10 - 8.20 (m, 3H), 9.50 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz)	
22 (4)	1.41 (d, 3H, <i>J</i> = 6.2 Hz), 4.01 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.52 (AB, 2H, <i>J</i> = 16,4 Hz), 5.18 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 7.28 (br, s, 2H), 7.84 (s, 1H), 9.44 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz).	
25 (5)	1.35 - 1.45 (m, 5H), 3.91 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.37 (br, s, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.51 (d, 1H, <i>J</i> = 7.7 Hz).	

ES 2 373 461 T3

24	4.40 - 4.80 (m, 3H), 5.20 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.30 (br, s, 2H), 8.17 (s, 1H), 9.56 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
25	4.15 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 5.20 - 5.30 (m, 3H), 6.40 - 6.60 (br, s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.20 - 7.40 (br, s, 2H), 7.99 (s, 1H), 9.42 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz)	
26 (6)	1.22 (d, 3H), 1.42 (d, 3H), 4.63 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.23 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 7.27 (br, s, 2H), 8.08 (s, 1H), 9.59 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz)	
28		488 (M+1)
29 (7)	1.31 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.96 (m, 1H), 4.44 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 7.40 - 7.60 (br, s, 2H), 7.82 (m, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.75 (m, 1H), 9.39 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
30	1.38 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.90 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 5.21 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.15 (br, s, 2H), 9.68 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz)	
31	1.22 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 4.58 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.17 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.40 (br, s, 2H), 7.88 (s, 1H), 9.56 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
32	1.24 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 4.61 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.38 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.16 (br, s, 2H), 8.21 (s, 1H), 9.63 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
33	1.23 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.49 (AB, 2H, $J = 16,0$ Hz), 4.70 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.28 (s, 2H), 6.85 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 9.55 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
34	1.23 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 4.48 (AB, 2H, $J = 16$, Hz), 4.64 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.26 (s, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.42 (br, s, 2H), 8.16 (s, 1H), 9.49 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
35	1.24 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.49 (AB, 2H, $J = 16,0$ Hz), 4.68 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.30 (s, 2H), 6.88 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 8.17 (br, s, 2H), 9.54 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
36	1.41 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.90 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.52 (AB, 2H, $J = 16,4$ Hz), 5.28 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.44 (br, s, 2H), 8.11 (s, 1H), 9.42 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
37	1.42 (d, 3H, $J = 6.2$ Hz), 3.89 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.52 (AB, 2H, $J = 16,4$ Hz), 5.33 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.17 (br, s, 2H), 9.43 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
41	3.50 - 3.60 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 5.20 - 5.30 (m, 3H), 6.50 - 6.70 (br, s, 2H), 6.83 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 9.35 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
42 (12)	3.50 - 3.60 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 4.20 - 4.40 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 5.17 (m, 1H), 5.27 (s, 2H); 6.50 - 6.70 (br, s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 9.33 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	

43	3.50 - 3.60 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.49 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.28 (s, 2H); 6.53 (br, s, 2H), 6.83 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.13 (s, 2H), 9.32 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
47	4.06 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.25 (s, 2H), 6.40 - 6.60 (br, s, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 9.34 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	
48 (13)	4.07 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 6.30 - 6.50 (br, s, 2H), 7.03 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 9.36 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz).	

Ejemplo comparativo 14**Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-6-metilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (111)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11.

a) Preparación de 5-carbamoil-1-carboximetil-2-metil-piridinio bromuro

Una solución de 6-metil nicotinamida (400 mg, 2,94 mmol, 1,0 eq) y ácido bromoacético (408 mg, 2,94 mmol, 1,0 eq) en DMF (10 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla de reacción fue controlada por LCMS. El disolvente fue entonces evaporado y el producto bruto fue purificado por HPLC preparativa proporcionando 136 mg del compuesto esperado.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ(ppm): 2,80 (s, 3H); 5,66 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,24 (d, $J = 8,3$, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,92 (dd, $J = 1,8$ y $8,3$, 1H); 9,47 (s, 1H).

b) Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-6-metilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (111)

Se añadió bromuro de 5-carbamoil-1-carboximetil-2-metil-piridinio (91 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (J. Med. Chem. 1998, 3961) (90 mg, 0,47 mmol, 1,0 eq) en DMSO (4 mL), seguido por 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,52 mmol, 1,1 eq), dicitohexilcarbodiimida (106 mg, 0,52 mmol, 1,1 eq) y diisopropiletilamina (96 µL, 0,56 mmol, 1,2 eq). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada. El líquido madre fue evaporado y el producto bruto fue disuelto en CH₂Cl₂ (4 mL) y filtrado. El sólido resultante fue purificado por HPLC preparativa permitiendo 46 mg del compuesto esperado.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆) δ (ppm): 1,82 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,73 (d, $J = 5,3$, 3H); 3,25 y 3,55 (2m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,40 y 4,62 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,19 y 5,31 (2d, $J = 4,3$, 1H); 5,55-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ¹⁵N, 2H); 8,12 (d, $J = 7,0$, 1H); 8,22 (d, $J = 8,3$, 1H); 8,53 (d, $J = 10,0$, 1H); 8,89 (dd, $J = 1,8$ y $8,3$, 1H); 9,36 (dd, $J = 1,8$ y $10,0$, 1H).

Ejemplo comparativo 15**Sal interna (1S,5R)-2-[2-[3-(N-metilcarbamoil)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (101)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando el ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y la N-metilnicotinamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

Espectro +ESI-MS: m/z: 289 [M+H-SO₃]⁺.

Ejemplo comparativo 16**Sal interna (1S,5R)-2-[2-(4-aminopiridino)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (103)

5 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-aminopiridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

Espectro +ESI-MS: m/z: 326 [M]⁺.

10

Ejemplo comparativo 17**Sal interna (1S,5R)-2-(2-(2-isoquinolinio)acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (104)

15 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) e isoquinolina comercialmente disponible como materiales de inicio.

Espectro -ESI-MS: m/z: 360 [M-1]⁺.

20

Ejemplo comparativo 18**Sal interna (1S,5R)-2-[2-(4-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (105)

25 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-1-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) e isonicotinamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

30 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,20 y 3,50 (2m, 1H); 4,05 y 4,12 (2m, 1H); 4,43 y 4,60 (2t, *J* = 4,7, 1H); 5,21 y 5,29 (2d, *J* = 4,3, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ¹⁵N, 2H); 8,27 (m, 1H); 8,46 (m, 2H); 8,65 (m, 1H); 9,12 (m, 2H).

Ejemplo comparativo 19

35 **Sal interna (1S,5R)-7-oxo-2-(2-(2-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinio)acetil)-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (106)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolina comercialmente disponible como materiales de inicio.

40

Espectro +ESI-MS: m/z: 365 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 20

45

Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3-aminopiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (107)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-aminopiridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

50

Espectro +ESI-MS: m/z: 326 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 21

55

Sal interna (1S,5R)-2-(2-[3-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]piridinio]acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (108)

60 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]piridina como materiales de inicio.

60

Espectro +ESI-MS: m/z: 411 [M]⁺.

65 3-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]piridina se preparó mediante la reacción de clorhidrato de cloruro de nicotinoilo comercialmente disponible con clorhidrato de glicinamida.

Ejemplo comparativo 22**Sal interna (1S,5R)-2-{2-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)piridinio]acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (109)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y clorhidrato de cloruro de nicotinoilo comercialmente disponible y ciclopropilamina como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0,60 (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 1,77 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,23 y 3,50 (2m, 1H); 4,01 y 4,10 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, *J* = 4,7, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, *J* = 4,3, 1H); 5,58-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ¹⁵N, 2H); 8,30 (m, 1H); 8,95 (m, 1H); 9,01-9,13 (m, 2H); 9,36 (m, 1H).

Ejemplo comparativo 23**Sal interna (1S,5R)-2-{2-[4-(dimetilamino)piridinio]acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (112)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(dimetilamino)piridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,22 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 3,20-3,50 (m, 1H); 3,98 y 4,08 (2dd, *J* = 8,6 y 11,2, 1H); 4,38 y 4,48 (2t, *J* = 4,7, 1H); 5,00-5,45 (m, 3H); 7,02 y 7,07 (2d, *J* = 7,9, 2H); 8,11 y 8,16 (2d, *J* = 7,9, 2H).

Ejemplo comparativo 24**Sal interna 2-(2-[3-[N-((3S)pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)-(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (122)****Preparación de (1S,5R)-2-(2-bromoacetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico**

Una solución del complejo DMF.trióxido de azufre (4,92 g, 32,10 mmol, 1,5 eq) en DMF (10 mL) fue añadida a 0 °C a una solución agitada de (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F, 5,25 g, 21,40 mmol, 1,0 eq) en DMF (110 mL). Después de 5 horas en agitación a 0 °C, la mezcla de reacción fue concentrada. El aceite restante se disolvió en una cantidad mínima de H₂O y el pH se ajustó a 6 con una solución NaHCO₃ saturada. La mezcla fue entonces concentrada bajo presión reducida para permitir 8,3 g de (1S,5R)-2-(2-bromoacetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico en forma de un aceite marrón.

Preparación de tert-butil(3S)-3-(3-piridilcarbonilamino)pirrolidincarboxilato

Se añadió clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (286 mg, 1,61 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de (S)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina (300 mg, 1,61 mmol, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (9 mL), seguido por trietilamina (337 µL, 2,42 mmol, 1,5 eq). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue extraída y la capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y evaporada para permitir 457 mg del compuesto esperado.

Preparación de la sal interna 2-(2-[3-[N-((3S)-1-[(tert-butil)oxicarbonil]pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)-(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato

Una solución del ácido (1S,5R)-2-(2-bromoacetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (200 mg, 0,64 mmol, 1,0 eq) y tert-butil(3S)-3-(3-piridilcarbonil-amino)pirrolidincarboxilato (149 mg, 0,51 mmol, 0,8 eq) en DMF (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción fue controlada por LCMS. Entonces se evaporó DMF permitiendo 330 mg del producto bruto esperado que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de la sal interna 2-(2-[3-[N-((3S)pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)-(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (122)

Una solución de la sal interna 2-(2-[3-[N-((3S)-1-[(tert-butil)oxicarbonil]pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)-(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato, en DMF (4 mL) fue enfriada a 0 °C antes de la adición del ácido trifluoroacético (729 µL, 9,45 mmol, 15,0 eq). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue agitada y el bruto fue purificado por HPLC preparativa permitiendo 37 mg del compuesto esperado.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,80 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,33 (m, 5H); 4,01 y 4,10 (2m, 1H); 4,13 y 4,61 (2t, $J = 4,7$, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,18 y 5,30 (2d, $J = 4,1$, 1H); 5,60-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,35 (m, 1H); 9,07 (m, 3H); 9,38 (m, 1H); 9,44 (s, 1H).

5 Ejemplo comparativo 25

Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-aiazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (102)

10 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y nicotinamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

15 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,23 y 3,50 (2m, 1H); 4,03 y 4,13 (2dd, $J = 8,6$ y $11,0$, 1H); 4,42 y 4,63 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,20 y 5,32 (2d, $J = 4,3$, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,18 (d, $J = 3,7$, 1H); 8,33 (q, $J = 6,2$ y $7,9$, 1H); 8,57 y 8,62 (2s, 1H); 9,02-9,12 (m, 2H); 9,42 (d, $J = 6,5$, 1H).

Ejemplo comparativo 26

20 Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3,4-dicarbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (110)

25 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3,4-piridindicarboxamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,74 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,25 y 3,49 (2m, 1H); 4,03 y 4,11 (2m, 1H); 4,41 y 4,62 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,22 y 5,29 (2d, $J = 4,3$, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,04 (m, 1H); 8,14 (d, $J = 10,8$, 1H); 8,24 (m, 2H); 8,45 (d, $J = 9,1$, 1H); 9,10 (m, 1H); 9,24 (2s, 1H).

30 Ejemplo comparativo 27

Sal interna (1S,5R)-2-[2-[4-(isopropil)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (113)

35 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 4-isopropilpiridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

40 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,28 y 1,30 (2d, $J = 2,3$, 6H); 1,77 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 3,10-3,55 (m, 2H); 4,00 y 4,10 (2m, 1H); 4,40 y 4,60 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,19 y 5,29 (2d, $J = 4,2$, 1H); 5,45-5,90 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,11 (m, 2H); 8,81 (d, $J = 6,7$, 1H); 8,87 (d, $J = 7,1$, 1H).

Ejemplo comparativo 28

45 Sal interna (1S,5R)-2-[2-[3-(metoxicarbonil)-5-metilpiridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (114)

50 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y metil-5-metilnicotinato comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,77 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,58 (d, $J = 5,9$, 3H); 3,24 y 3,49 (2m, 1H); 3,98 (d, $J = 2,5$, 3H); 4,02 y 4,12 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, $J = 4,3$, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,95 (m, 1H); 9,06 y 9,15 (2s, 1H); 9,41 y 9,45 (2s, 1H).

55 Ejemplo comparativo 29

Sal interna (1S,5R)-2-[2-[3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (115)

60 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y metil éster del ácido 2-metilnicotínico comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,82 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,81 (d, $J = 2,8, 3H$); 3,29 y 3,57 (2m, 1H); 3,96 (s, 3H); 4,06 (m, 1H); 4,40 y 4,62 (2t, $J = 4,8, 1H$); 5,20 y 5,34 (2d, $J = 4,3, 1H$); 5,65-6, (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,17 (m, 1H); 8,91 (m, 1H); 9,08 (m, 1H).

5 Ejemplo comparativo 30

Sal interna (1S,5R)-2-{2-[3-(metoxicarbonil)piridinio]acetil}-7-oxo-2,6-aiazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (116)

10 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y metil éster de 3-carboxipiridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

15 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,80 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 3,22 y 3,52 (2m, 1H); 3,98 (d, $J = 2,3, 3H$); 4,01 y 4,12 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, $J = 4,7, 1H$); 5,20 y 5,29 (2d, $J = 4,2, 1H$); 5,65-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,35 (m, 1H); 9,07 (m, 1H); 9,13 y 9,21 (2m, 1H); 9,57 y 9,62 (2s, 1H); 12,75 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 31

20 **Sal interna (1S,5R)-7-oxo-2-{2-[4-(propanoilpiridinio)acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (117)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 4-propionil piridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

25 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,13 (dt, $J = 2,5$ y $7,1, 3H$); 1,80 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 3,15-3,55 (m, 3H); 4,02 y 4,11 (2dd, $J = 8,8$ y $11,1, 1H$); 4,41 y 4,61 (2t, $J = 4,7, 1H$); 5,20 y 5,29 (2d, $J = 4,3, 1H$); 5,60-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,53 y 8,56 (2d, $J = 7,1, 2H$); 9,11 y 9,18 (2d, $J = 7,1, 2H$).

30 Ejemplo comparativo 32

Sal interna (1S,5R)-2-{2-[4-(aminotioxometil)piridinio]acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (118)

35 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 4-piridina carbotoiámidas comercialmente disponible como materiales de inicio.

40 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,79 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 3,24 y 3,49 (2m, 1H); 4,00 y 4,10 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, $J = 4,7, 1H$); 5,21 y 5,28 (2d, $J = 4,3, 1H$); 5,55-5, (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,28 (dd, $J = 6,8$ y $10,8, 2H$); 8,96 y 9,02 (2d, $J = 6,8, 2H$); 10,31 y 10,74 (2br, 2H); 12,7 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 33

45 **Sal interna (1S,5R)-2-(2-{3-[(etoxicarbonil)metil]piridinio}acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (119)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y etil-3-piridil acetato comercialmente disponible como materiales de inicio.

50 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,22 (dt, $J = 0,9$ y $7,1, 3H$); 1,75 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 3,22 y 3,49 (2m, 1H); 4,05 (m, 3H); 4,15 (dq, $J = 0,9$ y $7,1, 2H$); 4,40 y 4,61 (2t, $J = 4,6, 1H$); 5,20 y 5,30 (2d, $J = 4,3, 1H$); 5,50-5,95 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,19 (m, 1H); 8,61 (m, 1H); 8,87 y 8,92 (2m, 1H); 8,89 y 8,97 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 34

60 **Sal interna (1S,5R)-7-oxo-2-{2-[3-(trifluoro-metil)piridinio]acetil}-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (120)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3-(trifluorometil)piridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

65

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,80 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,24 y 3,51 (2m, 1H); 4,04 y 4,12 (2m, 1H); 4,42 y 4,62 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,21 y 5,29 (2d, $J = 4,1$, 1H); 5,65 -6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,47 (m, 1H); 9,17 (m, 1H); 9,24 y 9,30 (2d, $J = 6,2$, 1H); 9,67 y 9,76 (2s, 1H); 12,7 (br, 1H).

5 Ejemplo comparativo 35

Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3,4-dimetilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (121)

10 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3,4-lutidina comercialmente disponible como materiales de inicio.

15 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,78 (m, 1H); 2,40 (d, $J = 3,7$, 3H); 2,47 (m, 1H); 2,55 (d, $J = 3,6$, 3H); 3,21 y 3,49 (2m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,40 y 4,60 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,20 y 5,28 (2d, $J = 4,3$, 1H); 5,40-5,85 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 7,97 (m, 1H); 8,70 (m, 2H).

Ejemplo comparativo 36

Sal interna (1S,5R)-7-oxo-2-[2-[3-bencilpiridinio]acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (123)

20 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3-bencilpiridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

25 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,21 y 3,41 (2m, 1H); 4,01 y 4,10 (2m, 1H); 4,21 (d, $J = 7,3$, 2H); 4,40 y 4,60 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,20 y 5,28 (2d, $J = 4,2$, 1H); 5,50-5, (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 7,31 (m, 5H); 8,12 (m, 1H); 8,55 (t, $J = 7,6$, 1H); 8,80 y 8,85 (2d, $J = 6,3$, 1H); 8,90 y 9,00 (2s, 1H).

30 Ejemplo comparativo 37

Sal interna (1S,5R)-7-oxo-2-[2-(3-fenilpiridinio)acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (124)

35 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3-fenil piridina comercialmente disponible como materiales de inicio.

40 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,80 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,23 y 3,51 (2m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,42 y 4,62 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,21 y 5,33 (2d, $J = 4,2$, 1H); 5,60-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 7,62 (m, 3H); 7,88 (m, 2H); 8,28 (m, 1H); 8,93 (2d, $J = 6,3$, 1H); 8,99 (m, 1H); 9,41 y 9,48 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 38

Sal interna 2-[2-[3-[N-((3R)pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil](1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (125)

45 El compuesto del título se preparó siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y clorhidrato de nicotinoil cloruro y (R)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina comercialmente disponible como materiales de inicio.

50 Espectro +ESI-MS: m/z: 423 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 39

Sal interna (1S,5R)-2-[2-(4-amino-3-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (126)

60 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 4-amino-3-piridincarboxamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

65 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,75 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,22 y 3,45 (2m, 1H); 4,01 y 4,10 (2dd, $J = 8,6$ y $11,3$, 1H); 4,40 y 4,60 (2t, $J = 4,8$, 1H); 4,95-5,50 (m, 3H); 7,03 (dd, $J = 7,4$ y $9,4$, 1H); 7,83 (br, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,15 (br, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,99 y 9,04 (2br, 2H).

Ejemplo comparativo 40**Sal interna (1S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-5-metilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (127)

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 5-metil nicotinamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,78 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 2,54 (m, 3H); 3,23 y 3,49 (2m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, $J = 4,3$, 1H); 5,50-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 8,52 (d, $J = 16,0$, 1H); 8,89 (d, $J = 7,2$, 1H); 8,95 y 9,04 (2s, 1H); 9,24 (m, 2H); 12,6 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 41**Sal interna (1S,5R)-2-[2-[3-(aminocarbonilamino)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (128).

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3-piridilcarbamida.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,23 y 3,49 (2m, 1H); 3,98 y 4,10 (2m, 1H); 4,40 y 4,59 (2t, $J = 4,7$, 1H); 5,20 y 5,28 (2d, $J = 4,2$, 1H); 5,40-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 6,51 (br, 2H); 8,00 (m, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,49 (m, 1H); 9,20 (m, 1H); 9,67 (d, $J = 12,2$, 1H).

3-Piridilcarbamida se preparó según el procedimiento descrito en Heterocycles 1983, 1899.

Ejemplo comparativo 42**Sal interna (1S,5R)-2-[2-(5-amino-3-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (129)

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 11 y de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 5-amino-3-piridincarboxamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,78 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 3,22 y 3,46 (2m, 1H); 3,98 y 4,09 (2m, 1H); 4,40 y 4,59 (2t, $J = 4,6$, 1H); 5,20 y 5,26 (2d, $J = 4,1$, 1H); 5,40-5,85 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X en el espectro ^{15}N , 2H); 6,88 (d, $J = 11,5$, 2H); 7,95 (m, 1H); 8,07 (m, 2H); 8,41 (m, 2H).

Ejemplo comparativo 43**Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (324)

Preparación de (tert-butoxi)-N-{4-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}carboxamida

Se añadió trietilamina (7,36 mL, 52,82 mmol, 1,1 eq) a 0 °C a una solución agitada de N-BOC-1,4-fenilendiamina (10,00 g, 48,02 mmol, 1,0 eq) en CH_3CN (240 mL), seguido por 9-fluorenilmetiloxycarbonil cloruro (14,90 g, 57,62 mmol, 1,2 eq). A la mezcla resultante se le permitió regresar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada permitiendo 20,60 g del producto bruto esperado en forma de polvo blanco que se utilizó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,46 (s, 9H); 4,29 (t, $J = 6,6$, 1H); 4,44 (d, $J = 6,3$, 2H); 7,30-7,45 (m, 8H); 7,75 (d, $J = 7,4$, 2H); 7,91 (d, $J = 7,4$, 2H); 9,22 (br, 1H); 9,59 (br, 1H).

Preparación de N-(4-aminofenil)(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida

Se añadió TFA (55,30 mL, 717,76 mmol, 15,0 eq) a 0 °C a una solución agitada de (tert-butoxi)-N-{4-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}carboxamida (20,60 g, 47,85 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (900 mL). La solución resultante se le permitió regresar a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue concentrada para secarse y el residuo fue triturado en agua. A continuación la mezcla fue filtrada para permitir 15,80 g del producto bruto esperado en forma de polvo blanco.

1H-NMR (DMSO- d_6): 4,30 (t, $J = 6,4$, 1H); 4,49 (d, $J = 6,4$, 2H); 7,06 (d, $J = 7,7$, 2H); 7,40 (m, 6H); 7,74 (d, $J = 7,4$, 2H); 7,91 (d, $J = 7,4$, 2H); 8,95 (br, 2H); 9,73 (br, 1H).

Preparación de N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}(fluoren-9-ilmeto)carboxamida

Se añadió N,N'-Disuccinimidilcarbonato (16,20 g, 63,26 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de N-(4-aminofenil)(fluoren-9-ilmeto)carboxamida (20,00 g, 60,53 mmol, 1,0 eq) en CH_3CN (1100 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada para permitir 28,50 g del producto bruto esperado en forma de polvo blanco.

1H-NMR (DMSO- d_6): 2,83 (br, 4H); 4,31 (t, $J = 6,4$, 1H); 4,48 (m, 2H); 7,20-7,50 (m, 8H); 7,5 (d, $J = 7,4$, 2H); 7,91 (d, $J = 7,4$, 2H); 9,72 (br, 1H); 10,67 (br, 1H).

Preparación de N-{4-[(2-[(tert-buto)carbonilamino]etil)amino]carbonilamino}fenil}(fluoren-9-ilmeto)carboxamida

Una solución de N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}(fluoren-9-ilmeto)carboxamida (16,10 g, 34,15 mmol, 1,0 eq) en $\text{H}_2\text{C}/\text{CH}_3\text{CN}$ (1/1, v/v, 360 mL) fue hecho reaccionar a temperatura ambiente con NaHCO_3 (2,86 g, 34,15 mmol, 1,0 eq) y *N*-BOC-etilen diamina (5,47 g, 34,15 mmol, 1,0 eq). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada permitiendo 16,36 g del producto bruto esperado en forma de sólido blanco.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,37 (s, 9H); 2,98 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,29 (t, $J = 6,4$, 1H); 4,44 (d, $J = 6,4$, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 7,30-7,50 (m, 8H); 7,74 (d, $J = 7,4$, 2H); 7,90 (d, $J = 7,4$, 2H); 8,40 (s, 1H); 9,53 (br, 1H).

Preparación de N-(4-aminofenil){2-[(tert-buto)carbonilamino]etil}amino}carboxamida

Se añadió piperidina (9,68 mL, 97,75 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de N-{4-[(2-[(tert-buto)carbonilamino]etil)amino]carbonilamino}fenil}(fluoren-9-ilmeto)carboxamida (10,10 g, 19,55 mmol, 1,0 eq) en DMF (140 mL). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de reacción y tuvo lugar precipitación. La mezcla resultante fue filtrada, y la fase líquida fue concentrada permitiendo 6,75 g del producto esperado en forma de aceite naranja.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,37 (s, 9H); 2,98 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,69 (s, 2H); 6,00 (t, $J = 5,5$, 1H); 6,44 (d, $J = 8,6$, 2H); 6,81 (t, $J = 5,3$, 1H); 6,97 (d, $J = 8,6$, 2H); 8,00 (s, 1H).

Preparación de ((2-[(tert-buto)carbonilamino]etil)amino)-N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida

Se añadió N,N'-Disuccinimidilcarbonato (5,49 g, 21,44 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de N-(4-aminofenil){2-[(tert-buto)carbonilamino]etil}amino}carboxamida (6,75 g, 19,49 mmol, 1,0 eq) en CH_3CN (350 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada permitiendo 9,70 g del producto bruto esperado en forma de un sólido de marrón claro.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,37 (s, 9H); 2,82 (br, 4H); 2,99 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 6,12 (t, $J = 5,2$, 1H); 6,85 (t, $J = 5,5$, 1H); 7,27 (d, $J = 8,9$, 2H); 7,36 (d, $J = 8,9$, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

Preparación de [(2-aminoetil)amino]-N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida

Se añadió TFA (11,59 mL, 150,54 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de ((2-[(tert-buto)carbonilamino]etil)amino)-N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida (13,8 g, 30,11 mmol, 1,0 eq) en CH_2Cl_2 (165 mL). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el disolvente fue evaporado y el producto bruto fue triturado con Et_2O permitiendo 14,2 g del producto bruto esperado en forma de sólido beige y como sal del ácido trifluoroacético.

1H-NMR (DMSO- d_6): 2,82 (br, 4H); 2,88 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 6,51 (t, $J = 5,6$, 1H); 7,30 (d, $J = 8,9$, 2H); 7,40 (d, $J = 8,9$, 2H); 7,77 (br, 3H); 8,85 (s, 1H); 10,61 (s, 1H).

Preparación del ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (324)

Se disolvió ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H, 2,0 g, 10,41 mmol, 1,0 eq) en H_2O (12,5 mL). A continuación se añadió a la solución CH_3CN (100 mL) a temperatura ambiente, seguido por NaHCO_3 (1,57 g, 18,73 mmol, 1,8 eq) y [(2-aminoetil)amino]-N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida (6,89 g, 14,57 mmol, 1,4 eq). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada permitiendo 3,27 g del ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico esperado en forma de sólido blanco.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, $J = 5,8$ y $13,5$, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,41 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,22 (d, $J = 4,3$, 1H); 6,23 (t, $J = 5,7$, 1H); 7,28 (d, $J = 8,2$, 2H); 7,33 (d, $J = 8,2$, 2H); 7,65 (br, 3H); 8,38 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

5

Ejemplo comparativo 44

(1S,5R)-2-[N-(3,4-dihidroxifenil) carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (306)

10 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-1-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-amino-1,2-bencenediol comercialmente disponible como materiales de inicio.

15 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,64 (m, 1H); 2,29 (dd, $J = 5,8$ y $13,6$, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,93 (dd, $J = 8,3$ y $11,0$, 1H); 4,37 (t, $J = 4,8$, 1H); 5,20 (d, $J = 4,3$, 1H); 6,50-6,70 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 7,84 y 8,15 (2s, 1H); 8,35 y 8,43 (2s, 1H); 8,77 y 8,82 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 45

(1S,5R)-2-[N-[3-(acetilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (307)

20 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1-acetamido-3-aminobenceno comercialmente disponible como materiales de inicio.

25 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,66 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 2,31 (dd, $J = 5,8$ y $13,6$, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,98 (dd, $J = 8,3$ y $11,0$, 1H); 4,40 (t, $J = 4,8$, 1H); 5,27 (d, $J = 4,3$, 1H); 7,05-7,25 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,86 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 46

(1S,5R)-7-oxo-2-[N-(3-sulfamoilfenil)carbamoil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (308)

30 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-aminobencen sulfonamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

35 1H-NMR (DMSO- d_6): 1,68 (m, 1H); 2,32 (dd, $J = 5,8$ y $13,5$, 1H); 3,21 (m, 1H); 4,02 (dd, $J = 8,5$ y $11,2$, 1H); 4,43 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,28 (d, $J = 4,2$, 1H); 7,31 (br, 2H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,72 y 7,74 (2t, $J = 1,9$, 1H); 8,05 (t, $J = 1,7$, 1H); 8,89 (br, 1H).

40

Ejemplo comparativo 47

(1S,5R)-2-[N-[4-(dimetilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (309)

45 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(dimetilamino)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

50 Espectro +ESI-MS: m/z: 354 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 48

(1S,5R)-2-[N-(4-[N-(2-(dimetilamino) etil) carbamoil]fenil) carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (310)

55 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido 4-aminobenzoico y 2-(dimetilamino)etilamina comercialmente disponible como materiales de inicio.

60 Espectro +ESI-MS: m/z: 425 [M+H].

Ejemplo comparativo 49**(1S,5R)-2-(N-(4-(N-(carbamoilmetil)carbamoil)fenil)carbamoil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (312)

5 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido 4-aminobenzoico comercialmente disponible y clorhidrato de glicinamida como materiales de inicio.

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,68 (m, 1H); 2,32 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 3,21 (m, 1H); 3,78 (d, *J* = 5,7, 2H); 4,02 (dd, *J* = 8,3 y 11,1, 1H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,28 (d, *J* = 4,6, 1H); 7,02 (br, 1H); 7,23 (br, 1H); 7,58 (d, *J* = 9,1, 2H); 7,79 (d, *J* = 9,1, 2H); 8,50 (t, *J* = 5,8, 1H); 8,78 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 50**(1S,5R)-2-[N-(3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (318)

15 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

20 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,68 (m, 1H); 2,33 (dd, *J* = 5,8 y 13,7, 1H); 3,21 (m, 1H); 4,02 (dd, *J* = 8,1 y 11,0, 1H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,27 (d, *J* = 4,3, 1H); 7,30-7,40 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,72 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 51**(1S,5R)-7-oxo-2-[N-(2-oxo(3-hidrobencimidazol-5-il))carbamoil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (319)

30 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 5(6)-aminobenzimidazolona comercialmente disponible como materiales de inicio.

35 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,96 (dd, *J* = 8,3 y 11,0, 1H); 4,39 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,22 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,78 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 8,07 y 8,37 (2s, 1H); 10,34 y 10,39 (2s, 1H); 10,46 y 10,50 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 52**(1S,5R)-2-[N-[3-(etoxicarbonil)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (320)

40 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y etiléster del ácido 3-aminobenzoico comercialmente disponible como materiales de inicio.

45 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,32 (t, *J* = 7,1, 3H); 1,68 (m, 1H); 2,32 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 3,20 (m, 1H); 4,02 (dd, *J* = 8,3 y 11,0, 1H); 4,31 (q, *J* = 7,1, 2H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,27 (d, *J* = 4,5, 1H); 7,39 (t, *J* = 8,0, 1H); 7,56 (2dd, *J* = 1,2 y 1,6, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,14 (t, *J* = 1,9, 1H); 8,81 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 53**(1S,5R)-2-[N-[3-(hidroximetil)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (321)

50 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-(hidroximetil)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

55 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,31 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,99 (dd, *J* = 8,3 y 11,4, 1H); 4,41 (t, *J* = 4,7, 1H); 4,45 (d, *J* = 5,8, 2H); 5,15 (t, *J* = 5,6, 1H); 5,27 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,18 (t, *J* = 7,8, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 8,52 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 54**Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-([2-(2-aminoetoxi)etil]amino)carbonilamino]fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (323)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencen diamina comercialmente disponible y diclorhidrato de 2,2-oxidietilamina (Eur. J. Org. Chem. 2002, 3004) como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 2,99 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,49 (t, *J* = 5,7, 2H); 3,60 (t, *J* = 5,2, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,39 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,20 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,13 (t, *J* = 5,7, 1H); 7,24 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,31 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,73 (br, 3H); 8,35 (s, 1H); 8,37 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 55**Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-(N-[4-[(4-piperidilamino)carbonilamino]fenil]carbamoil)-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (325)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y clorhidrato de 1-BOC-4-amino-piperidina como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,52 (m, 2H); 1,68 (m, 1H); 1,98 (m, 2H); 2,31 (dd, *J* = 6,0 y 13,6, 1H); 3,00 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,23 (m, 3H); 3,72 (m, 1H); 3,97 (dd, *J* = 8,3 y 11,0, 1H); 4,40 (t, *J* = 4,8, 1H); 5,21 (d, *J* = 4,2, 1H); 6,28 (d, *J* = 7,5, 1H); 7,23 (d, *J* = 9,2, 2H); 7,32 (d, *J* = 9,2, 2H); 8,12 (s, 1H); 8,28 (br, 1H); 8,38 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 56**Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-[4-(piperazinilcarbonilamino)fenil]carbamoil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (326)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y 1-BOC-piperazina como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (m, 1H); 2,32 (dd, *J* = 5,7 y 13,6, 1H); 3,13 (m, 4H); 3,19 (m, 1H); 3,62 (m, 4H); 3,97 (dd, *J* = 8,3 y 11,2, 1H); 4,40 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,31 (d, *J* = 4,3, 1H); 7,28 (d, *J* = 9,2, 2H); 7,36 (d, *J* = 9,2, 2H); 8,42 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,63 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 57**(1S,5R)-2-[N-(4-aminofenil) carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (327)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y N-BOC-1,4-fenilendiamina comercialmente disponible como materiales de inicio.

Espectro +ESI-MS: *m/z*: 326 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 58**(1S,5R)-2-[N-(2-carbamoilfenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (328)**

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 2-aminobenzamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,36 (dd, *J* = 6,0 y 13,8, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,24 (d, *J* = 4,2, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,72 (br, 1H); 7,79 (dd, *J* = 1,2 y 7,9, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,28 (br, 1H); 8,37 (dd, *J* = 1,2 y 8,4, 1H).

Ejemplo comparativo 59**(1S,5R)-7-oxo-2-[N-(4-{2-[(fenilmetoxi)carbonilamino]acetilamino}fenil)carbamoil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (329)

5 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y N-carbobenzoxiglicina como materiales de inicio.

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,66 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,78 (d, *J* = 6,1, 2H); 3,98 (dd, *J* = 8,0 y 11,1, 1H); 4,40 (t, *J* = 4,8, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,23 (d, *J* = 4,5, 1H); 7,22-7,58 (m, 10H); 8,49 (s, 1H); 9,83 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 60**Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-{(2-morfolin-4-ilmetil)amino}carbonilamino}fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (330)

15 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y N-(2-aminoetil)morfolina como materiales de inicio.

20 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,31 (dd, *J* = 6,1 y 13,7, 1H); 3,00-3,25 (m, 5H); 3,40-3,75 (m, 6H); 3,97 (m, 3H); 4,41 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,22 (d, *J* = 4,2, 1H); 6,28 (br, 1H); 7,28 (d, *J* = 9,2, 2H); 7,33 (d, *J* = 9,2, 2H); 8,39 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,47 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 61**Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-{(2-morfolin-4-ilet)amino}carbonilamino}etil)amino}carbonilamino}fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (331)

30 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible, N-(2-aminoetil)morgolina y etilendiamina como materiales de inicio.

35 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,66 (m, 1H); 2,31 (dd, *J* = 6,1 y 13,7, 1H); 3,00-3,22 (m, 11H); 3,49 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,96 (m, 3H); 4,39 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,22 (d, *J* = 4,5, 1H); 6,11 (t, *J* = 5,8, 1H); 6,32 (m, 2H); 7,24 (d, *J* = 9,1, 2H); 7,33 (d, *J* = 9,1, 2H); 8,38 (d, *J* = 4,4, 1H); 9,53 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 62**Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[N-(2-aminoetil)carbamoil]fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (332)

40 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-aminobenzamida comercialmente disponible y 2-bromo-etanamina como materiales de inicio.

45 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,69 (m, 1H); 2,33 (dd, *J* = 5,8 y 13,7, 1H); 2,97 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 3,48 (m, 2H); 4,01 (dd, *J* = 8,2 y 11,0, 1H); 4,43 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,27 (d, *J* = 4,5, 1H); 7,61 (d, *J* = 9,1, 2H); 7,75 (m, 5H); 8,43 (m, 1H); 8,81 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 63**(1S,5R)-2-[N-(4-{(tert-butoxi)carbonilamino}fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (333)

55 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y N-BOC-1,4-bencendiamina comercialmente disponible como materiales de inicio.

60 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,46 (s, 9H); 1,64 (m, 1H); 2,30 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,97 (dd, *J* = 8,5 y 11,3, 1H); 4,39 (t, *J* = 4,8, 1H); 5,22 (d, *J* = 4,3, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H); 8,41 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 64**(1S,5R)-2-[N-(3,4-dihidroxifenil)metil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (303)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3,4-dihidroxibencilamina comercialmente disponible.

5 Espectro -ESI-MS: m/z: 356 [M -H]⁺.

Ejemplo comparativo 65

10 **Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (334)

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(morfolinometil)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

15 1H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,30 (dd, *J* = 5,8 y 13,6, 1H); 3,12 (m, 2H); 3,25 (m, 3H); 3,60 (t, *J* = 11,8, 2H); 3,97 (m, 3H); 4,26 (br, 2H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,25 (d, *J* = 4,3, 1H); 7,36 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,60 (d, *J* = 8,2, 2H); 8,74 (br, 1H); 9,61 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 66

20 **Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-morfolin-4-ilfenil) carbamoil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (335)

25 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R) -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-morfolinoanilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

30 1H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,32 (dd, *J* = 5,8 y 13,6, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,32 (br, 4H); 3,85 (br, 4H); 3,98 (m, 1H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,25 (d, *J* = 4,3, 1H); 7,24 (br, 2H); 7,50 (d, *J* = 8,6, 2H); 8,60 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 67

35 **Ácido (1S, 5R) -2-[N-(3-morfolin-4-ilfenil) carbamoil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (336).

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-morfolino-4-ilanilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

40 1H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,32 (dd, *J* = 5,8 y 13,6, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,26 (br, 4H); 3,82 (br, 4H); 3,99 (m, 1H); 4,42 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,25 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,84 (d, *J* = 7,5, 1H); 7,15 (d, *J* = 8,1, 1H); 7,23 (t, *J* = 8,1, 1H); 7,48 (br, 1H); 8,60 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 68

45 **Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-[3-(piperazinilmetil)fenil] carbamoil] -2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (337).

50 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y tert-butil 4-(3-aminobencil)piperazin-1-carboxilato comercialmente disponible como materiales de inicio. Se ha llevado a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

55 1H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,67 (m, 1H); 2,32 (dd, *J* = 5,8 y 13,6, 1H); 2,58 (br, 4H); 3,09 (br, 4H); 3,19 (m, 1H); 3,49 (br, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,41 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,25 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,89 (d, *J* = 7,5, 1H); 7,21 (t, *J* = 8,1, 1H); 7,37 (t, *J* = 8,1, 1H); 7,52 (br, 1H); 8,44 (br, 2H); 8,55 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 69

60 **Ácido 2-[N-((3S)pirrolidin-3-il) carbamoil] (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (338)

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y (S)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina comercialmente disponible como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

65 Espectro +ESI-MS: m/z: 305 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 70**Ácido 2-[N-(4-(((3S)pirrolidin-3-il)amino)carbonilamino)fenil]carbamoil](1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (339)**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y también (S)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina comercialmente disponible como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,65 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 2,31 (dd, $J = 5,8$ y $13,6$, 1H); 3,06 (dd, $J = 5,1$ y $11,8$, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,96 (dd, $J = 8,3$ y $11,1$, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,40 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,22 (d, $J = 4,3$, 1H); 6,40 (d, $J = 6,0$, 1H); 7,26 (d, $J = 9,2$, 2H); 7,33 (d, $J = 9,2$, 2H); 8,37 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,70 (br, 2H).

Ejemplo comparativo 71**Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (340)**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(2-morfolin-4-iletoxi)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,66 (m, 1H); 2,31 (dd, $J = 5,8$ y $13,6$, 1H); 3,18 (m, 3H); 3,54 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 3,96 (m, 3H); 4,29 (m, 2H); 4,41 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,21 (d, $J = 4,3$, 1H); 6,93 (d, $J = 9,0$, 2H); 7,41 (d, $J = 9,0$, 2H); 8,44 (s, 1H); 9,81 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 72**Ácido (1S,5R)-2-[N-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil] carbamoil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (341).**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 3-(2-morfolin-4-iletoxi)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,66 (m, 1H); 2,31 (dd, $J = 5,8$ y $13,6$, 1H); 3,18 (m, 3H); 3,54 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 3,98 (m, 3H); 4,29 (m, 2H); 4,41 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,23 (d, $J = 4,3$, 1H); 6,61 (dd, $J = 1,9$ y $8,1$, 1H); 7,04 (dd, $J = 1,1$ y $8,1$, 1H); 7,19 (t, $J = 8,1$, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 9,81 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 73**Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-(4-piperidilfenil) carbamoil] -2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (342)**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(1-piperidino)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,40-2,00 (m, 7H); 2,30 (dd, $J = 5,8$ y $13,5$, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,45 (br, 4H); 3,98 (dd, $J = 8,3$ y $11,0$, 1H); 4,42 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,24 (d, $J = 4,3$, 1H); 7,50-7,75 (m, 4H); 8,85 (br, 1H); 10,80 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 74**Ácido (1S,5R) -2-[N-(6-morfolin-4-il (3-piridil)) carbamoil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (343).**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 6-morfolinopiridin-3-amina comercialmente disponible como materiales de inicio.

1H-NMR (DMSO- d_6): 1,70 (m, 1H); 2,34 (dd, $J = 5,8$ y $13,5$, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,54 (m, 4H); 3,76 (m, 4H); 3,98 (dd, $J = 8,3$ y $11,0$, 1H); 4,42 (t, $J = 4,7$, 1H); 5,19 (d, $J = 4,4$, 1H); 7,38 (d, $J = 9,7$, 1H); 8,06 (dd, $J = 2,4$ y $9,7$, 1H); 8,29 (d, $J = 2,4$, 1H); 8,88 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 75

Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-(4-metilpiperazinil)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (344).

5 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 12 y de forma análoga al ejemplo comparativo 43 utilizando ácido (1S, 5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(4-metilpiperazino)anilina comercialmente disponible como materiales de inicio.

10 ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,65 (m, 1H); 2,31 (dd, *J* = 5,8 y 13,6, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,99 (m, 2H); 3,05-3,25 (m, 8H); 3,96 (dd, *J* = 8,3 y 11,0, 1H); 4,39 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,31 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,91 (d, *J* = 9,0, 2H); 7,35 (d, *J* = 9,0, 2H); 8,36 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 76

15 **Ácido (1S,5R)-2-[2-[1-(dimetilamino)-2-oxohidropirimidin-4-iltio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (203)

20 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 12 de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-[1-(dimetilamino)-2-oxohidropirimidin-4-iltio]acético. El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

Espectro +ESI-MS: *m/z*: 404 [M+H]⁺.

25 El ácido 2-[1-(dimetilamino)-2-oxohidropirimidin-4-iltio]acético se preparó a partir de 3-(dimetilamino)-6-sulfanil-3-hidropirimidin-2-ona (US-A-4.348.518) y ácido bromoacético según los procedimientos descritos en Russian J. Org. Chem. 2000, 761.

Ejemplo 77

30 **Sal interna (1S,5R)-7-oxo-2-[2-[4-(2-piridinioacetilamino)feniltio]acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato** (204)

35 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 13 de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-[4-(2-piridilacetilamino)feniltio]acético como materiales de inicio. El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

40 Espectro +ESI-MS: *m/z*: 397 [M+H-SO₃]⁺.

Ejemplo comparativo 78

45 **Ácido (1S,5R)-2-(2-[1-[2-(dimetilamino)etil](1,2,3,4-tetraazol-5-iltio)]acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (205)

50 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 13 de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetraazol-5-iltio]acético como materiales de inicio. El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

55 Se preparó ácido 2-[1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetraazol-5-iltio]acético a partir de 1-(2-dimetilaminoetil)-5-mercapto-1,2,3,4-tetraazol comercialmente disponible y ácido bromoacético según los procedimientos descritos en Russian J. Org. Chem. 2000, 761.

Espectro +ESI-MS: *m/z*: 406 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 79

60 **(1S,5R)-2-[2-(1-metil(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (202)

65 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 13 de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acético comercialmente disponible como materiales de inicio. El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

Espectro -ESI-MS: *m/z*: 363 [M -H] <+>.

Ejemplo comparativo 80**Ácido (1S,5R)-2-[2-(4-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}feniltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (207).****Ácido [5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil) feniltio] acético**

Se añadió NaOH (0,88 g, 22 mmol) a una suspensión de ácido 4-mercapto benzoico (1,54 g, 10 mmol) comercialmente disponible en agua. La solución resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se añadió lentamente etiléster del ácido bromo acético (1,67 g, 10 mmol) a la solución previa. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió una solución acuosa que contenía HCl (1 M). El precipitado obtenido fue filtrado, lavado con agua y secado permitiendo 1,5 g de ácido 4-etoxicarbonilmetiltio benzoico.

Espectro -ESI-MS: m/z: 239 [M-H]⁺.

A continuación, el cloruro de ácido del ácido 4-etoxicarbonilmetiltio benzoico se preparó de forma análoga al procedimiento descrito en Synthesis, 1985, 517 y la condensación de 2-dimetilaminoetil amina comercialmente disponible y la hidrólisis del grupo éster fueron llevadas a cabo de forma análoga al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517.

Espectro +ESI-MS: m/z: 283 [M+H]⁺.

Ácido (1S,5R)-2-[2-(4-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}feniltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (207)

Se añadió ácido [5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil) feniltio] acético (144 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H, 100 mg, 0,49 mmol, 1,0 eq) en DMSO (4 mL), seguido por O-(benzotriazo-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (225 mg, 0,59 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (83 µL, 0,59 mmol, 1,2 eq). Después de agitar durante 4 horas a temperatura ambiente, DMSO fue evaporado, el bruto fue tratado con acetonitrilo. La mezcla resultante fue filtrada permitiendo producto bruto en forma de sólido amarillo que fue purificado por HPLC preparativa: 74 mg (30%).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,70 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,83 (s, 6H); 3,14 y 3,38 (2m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,96-4,23 (m, 3H); 4,34 y 4,51 (2t, *J* = 4,7, 1H); 5,16 y 5,31 (2d, *J* = 4,3, 1H); 7,43 (dd, *J* = 8,5 y 12,6, 2H); 7,78 (dd, *J* = 2,4 y 8,5, 2H); 8,62 (m, 1H); 9,18 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 81**Ácido (1S,5R)-2-[2-(5-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}(2-piridiltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (208)**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [5-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)piridin-2-iltio] acético como materiales de inicio.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,66 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,15 y 3,48 (2m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,98-4,55 (m, 4H); 5,16 y 5,35 (2t, *J* = 4,3, 1H); 7,48 (d, *J* = 8,4, 1H); 8,02 (m, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,85 (dd, *J* = 1,8 y 7,5, 1H); 9,16 (br, 1H).

Se preparó ácido [5-(2-Dimetilamino-etilcarbamoil)piridin-2-iltio]acético de forma análoga al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517 utilizando etiléster del ácido bromo acético y 2-dimetilaminoetil amina comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 82**Ácido (1S,5R)-2-(2-{4-[N-(2-aminoetil)carbamoil]feniltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (209)**

El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [4-(2-tertbutoxicarbonilaminoetilcarbamoil)feniltio]acético como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 1,72 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,97 (t, *J* = 6,0, 2H); 3,14 y 3,38 (2m, 1H); 3,48 (q, *J* = 6,0, 2H); 3,95-4,24 (m, 3H); 4,34 y 4,51 (2t, *J* = 4,8, 1H); 5,17 y 5,32 (2d, *J* = 4,3, 1H); 7,42 (dd, *J* = 8,5 y 13,1, 2H); 7,78 (dd, *J* = 2,5 y 8,5, 2H); 8,55 (m, 1H).

- 5 Se preparó ácido [4-(2-Tert-butoxicarbonilaminoetilcarbamoil)feniltio]acético de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo comparativo 80 utilizando ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico y tert-butil éster del ácido (2-aminoetil) carbamico comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 83

10 **Ácido (1S,5R)-2-(2-[4-N-(2-aminoetil)-N-metilcarbamoil]feniltio)acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico** (210)

- 15 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido {4-[(2-tert-butoxicarbonilaminoetil) metilcarbamoil] feniltio}acético como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

20 Espectro -ESI-MS: m/z: 441 [M-H]⁺

- Se preparó ácido {4-[(2-Tert-butoxicarbonilaminoetil)metilcarbamoil]feniltio}acético de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo comparativo 80 utilizando ácido 4-etoxicarbonilmetilsulfanilbenzoico y tert-butil éster del ácido (2-metilamino-etil) carbamico comercialmente disponible.

25 **Ejemplo comparativo 84**

Ácido (1S,5R)-2-[2-(4-{N-[2-(metilamino)etil]carbamoil]feniltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (211)

- 30 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido {4-[2-(tert-butoxicarbonilmetilamino)etilcarbamoil]feniltio}acético como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

35 Espectro -ESI-MS: m/z: 441 [M-H]⁺

- Se preparó ácido {4-[2-(Tert-butoxicarbonilmetilamino)etilcarbamoil]feniltio}acético de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo comparativo 80 utilizando ácido 4-etoxicarbonil metiltiobenzoico y tert-butil éster del ácido (2-aminoetil)metilcarbamico comercialmente disponible.

40 **Ejemplo comparativo 85**

Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[2-[4-(piperazinilcarbonil)feniltio]acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (212)

- 45 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y tert-butil éster del ácido 4-(4-carboximetiltiobenzoil)piperazin-1-carboxílico como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

50 Espectro -ESI-MS: m/z: 453 [M-H]⁺

- Se preparó tert-butil éster del ácido 4-(4-carboximetilsulfanil-benzoil)piperazin-1-carboxílico de forma análoga al procedimiento descrito en el ejemplo comparativo 80 utilizando ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico y tert-butil éster del ácido piperazin-1-carboxílico comercialmente disponible.

55 **Ejemplo comparativo 86**

Ácido (1S,5R)-2-[2-[4-(2-aminoetoxi)feniltio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (213)

- 60 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [4-(2-tert-butoxicarbonilaminoetoxi)feniltio]acético como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

65 Espectro -ESI-MS: m/z: 400 [M-H]⁺

Se preparó ácido [4-(2-Tert-butoxicarbonilaminoetoxi)feniltio] acético de forma análoga al procedimiento descrito en J. Med Chem. 2000, 721 utilizando primero etil éster bromo acético y a continuación tert-butil éster del ácido (2-bromoetil) carbámico comercialmente disponible.

5 **Ejemplo comparativo 87**

Ácido (1S,5R)-2-(2-{5-[N-(2-aminoetil)carbamoil]}(2-piridiltio)acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (214)

10 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [4-(2-tert-butoxicarbonilaminoetilcarbamoil)feniltio]acético como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

15 Espectro -ESI-MS: m/z: 428 [M-H]⁺

Se preparó ácido [4-(2-Tert-butoxicarbonilamino-etilcarbamoil)-feniltio] acético de forma análoga al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517 utilizando etiléster del ácido bromoacético y tert-butil éster del ácido (2-aminoetil) carbámico comercialmente disponible.

20 **Ejemplo comparativo 88**

Ácido (1S,5R)-2-[2-(5-{N-[2-(metilamino)etil]carbamoil]}(2-piridiltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (215)

25 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el esquema 13 y de forma análoga al ejemplo comparativo 80 utilizando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (compuesto H) y ácido {4-[2-(tert-butoxicarbonilmetilamino)etilcarbamoil]feniltio}acético como materiales de inicio. Se llevó a cabo la etapa de desprotección final utilizando ácido trifluoroacético de forma análoga al ejemplo 1.

30 Espectro -ESI-MS: m/z: 442 [M-H]⁺

Se preparó ácido {4-[2-(Terfc-butoxicarbonilmetilamino) etilcarbamoil]feniltio}acético de forma análoga al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517 utilizando etil éster del ácido bromo acético y tert-butil éster del ácido (2-metilamino-etil) carbámico comercialmente disponible.

35 **Ejemplo comparativo 89**

Ácido (1S,5R) -2-[2-[(3-carbamoilpiridil-4)carbonilamino] acetil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (402)

40 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil) -4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) que primero fue sulfonado (J. Org. Chem. 1982, 5160) y 3,4-piridin dicarboxamida comercialmente disponible como materiales de inicio.

45 Espectro +ESI-MS: m/z: 398 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 90

50 **2-[[[(4S)-2-(2-hidroxifenil)(4,5-dihidro-1,3-tiazolin-4-il)]carbonil]}(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico** (404)

55 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 13 de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando (5S, 1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido (4S) 4,5-dihidro-2-(2-hidroxifenil) -4-tiazolcarboxílico (JP59141554). El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

Espectro -ESI-MS: m/z: 397 [M+H]⁺.

60 **Ejemplo comparativo 91**

(1S,5R)-2-[2-[(5-fluoro-2-oxohidropirimidin-4-il)amino] acetil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (405)

El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 11 de forma análoga al ejemplo comparativo 22 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) y 4-amino-5-fluoropiridin-2-ona comercialmente disponible.

5 Espectro -ESI-MS: m/z: 361 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 92

Ácido (1S, 5R) -2-[2-amino-2-(4-carbamoilfenil) acetil] -7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfónico (406)

10 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 13 de forma análoga al ejemplo comparativo 14 utilizando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-amino-2-(4carbamoilfenil) acético, obtenido según el procedimiento descrito en Eur. J. Med. Chem. 2003, 289 a partir del ácido 4-[[[(tert-butoxi) carbonilamino](metoxicarbonil) metil]benzoico (WO-A-2000/076970). El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

15 Espectro +ESI-MS: m/z: 368 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 93

Sal interna (1S,5R)-2-[2-[4-(imidazolilcarbonil)-1-metilpiperazinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato (407)

20 El compuesto del título fue preparado siguiendo el esquema 13 de forma análoga al ejemplo comparativo 24 utilizando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) y 1-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-4-metil-piperazina (Ind. J. Chem., Sección B, 1987, 748).

25 Espectro +ESI-MS: m/z: 426 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 94

(1S,5R)-2-[[4-(4-carbamoilfenil) amino] carbonilamino]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-sulfonato sódico (408)

35 El compuesto del título ha sido preparado siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo comparativo 18 de US-B-6.566.355 utilizando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y 4-[(3-fenil-1,2-oxaziridin-2-il)carbonilamino]benzamida. El compuesto resultante fue entonces sulfonado según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

40 Espectro -ESI-MS: m/z: 369 [M+H]⁺.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

45 Se determinó la actividad antimicrobiana de los compuestos y sus combinaciones con respecto a una selección de organismos de acuerdo con los procesos estándar del National Committee for Clinical Laboratory Standards (National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Fifth Edition: Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA, USA).

50 Los compuestos a comprobar fueron disueltos en DMSO al 100% o caldo estéril, de acuerdo con su solubilidad en agua y se diluyeron hasta la concentración de reacción final (0,06 – 32 µg/mL) en un medio de crecimiento microbiano (IsoSensiTest Broth + 16 µg/mL 2,2'-bipiridilo). En todos los casos, la concentración final de DMSO incubado con las bacterias es menor o igual a 1%. Para la estimación de concentraciones inhibitorias mínimas (MIC), se añadieron diluciones dobles de compuestos a pocillos de una placa de microtitulación conteniendo 10⁶ bacterias/mL. Las placas fueron incubadas durante una noche a la temperatura apropiada (30°C a 37°C) y se evaluaron las densidades ópticas a ojo desnudo. El valor MIC se define como la concentración de compuesto más baja que inhibe por completo el crecimiento visible del organismo de prueba. Cuando se evalúan combinaciones entre compuestos de fórmula I con compuestos de fórmula II y V ó VI, los compuestos de la fórmula anterior I son comprobados en series de dilución, tal como se ha descrito anteriormente, mientras que los compuestos de las fórmulas anteriores II y V ó VI se encontraban presentes en todos los pocillos con una concentración constante de 4 µg/mL.

60 Los valores MIC (en mg/L) de compuestos representativos y de combinaciones representativas, incluyendo estos compuestos, se indican en la lista de la tabla 4. La tabla 4 indica la actividad de compuestos representativos de la fórmula anterior I solos o en combinación con compuestos de la fórmula anterior II y de las fórmulas anteriores V ó VI.

65

Si en la tabla 4 en las tres filas superiores una celda está vacía, ello significa que en la combinación de dicha columna no se utilizó compuesto alguno de la categoría de dicha fila.

Tabla 4: (continuación)

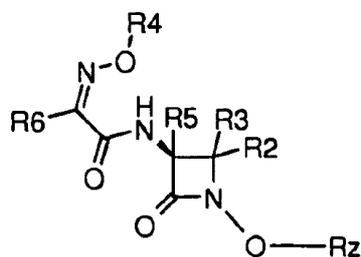
Antibiótico para fórmula I	5	5	6	6	6	6	16	16	28	28	21	21	21	21	21	21	12	12	12	12	12	12	9	9	29	29	29	29		
Inhibidores de β-lactamasa de fórmula II	102		102	315	206		102		102			102	323	323	324	324		102	102	103	323	324		102		102	102	323		
Inhibidores de β-lactamasa de fórmula V ó VI																														
Cepa bacteriana	MIC (mg/L) de antibiótico a concentración de inhibidor final de 4 mg/L																													
<i>Acinetobacter baumannii</i> J2	>32	32	>32	>32	32	>32	16	>32	>32	>32	>32	2	>32	2	8	2	>32	4	>32	1	2	2	>32	>32	>32	>32	>32	2	2	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MK1184	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	16	>32	32	>32	32	16	8	32	32	>32	4	16	16	16	16	>32	4	>32	>32	4	>32	8	8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1973E	>32	>32	>32	>32	>32	16	>32	16	>32	16	8	32	16	8	32	16	4	4	4	16	4	16	8	8	4	8	4	8	8	8
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	32	8	16	8	4	16	>32	>32	>32	>32	>32	32	8	8	8	8	>32	8	16	32	8	8	>32	32	>32	0.25	0.25	8	8	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CF-104	>32	8	>32	<0.06	0.5	0.5	>32	32	>32	0.5	>32	2	<0.06	1	2	4	>32	2	0.25	4	4	4	>32	0.5	>32	0.5	2	2	2	
<i>Serratia marcescens</i> S6	8	1	4	0.5	4	4	>32	>32	8	1	8	16	0.5	2	2	4	32	1	2	16	4	16	16	1	32	1	8	8	8	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 1AC736	16	4	8	4	2	4	>32	2	8	1	8	8	2	4	2	4	1	4	0.125	2	0.5	4	0.5	0.25	1	0.5	1	1	1	

Tabla 4: (continuación)

Antibiótico de fórmula I	41	41	48	48	25	25	25	47	47	32	32	32	32	33	33	33	ácido clavánico		
Inhibidor de β -lactamasa de fórmula II	102	324	102	324	102	324	102	324	102	324	102	324	102	324	102	324	ácido clavánico		
Inhibidor de β -lactamasa de fórmula V ó VI		ácido clavánico		ácido clavánico		ácido clavánico		ácido clavánico		ácido clavánico		ácido clavánico		ácido clavánico		ácido clavánico	ácido clavánico		
Cepa bacteriana	MIC (mg/L) de antibiótico a concentración de inhibidor final de 4 mg/L																		
<i>Acinetobacter baumannii</i> J2	16	4	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	>32	16	>32	>32	>32	4	8	16	8	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MK1184	4	4	4	2	>32	4	>32	4	2	4	4	4	4	4	4	4	32	16	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1973E	4	8	8	4	16	4	16	8	4	8	4	8	16	8	8	8	32	16	16
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	>32	16	>32	32	>32	8	>32	16	>32	8	4	8	32	8	4	4	32	4	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CF104	>32	0.5	>32	2	>32	0.5	>32	4	>32	4	0.5	>32	4	2	2	2	2	0.5	0.5
<i>Serratia marcescens</i> S6	1	0.5	8	2	1	1	2	2	2	0.5	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 1AC736	2	1	4	4	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0.5	0.5	0.5	0.5	2	2

REIVINDICACIONES

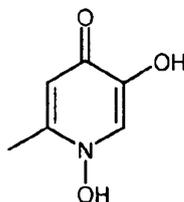
1. Compuesto de la siguiente fórmula la:



Ia

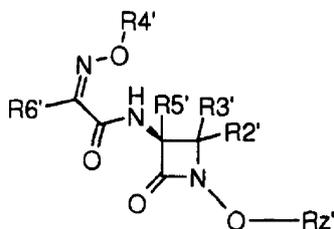
5 en la que

Rz es SO₃H y cada uno de R2 y R3 son metilo;
R4 es CH₂Z, con Z un grupo de la fórmula



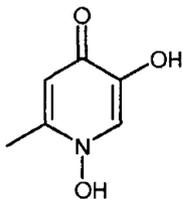
10 R5 significa hidrógeno;
R6 significa fenilo que puede ser sustituido con 1 a 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₇), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₇), amino, alquilamino (C₁-C₇), dialquilamino (C₁-C₇) y halógeno; o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros que puede ser sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo (C₁-C₇), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₇), amino, alquilamino (C₁-C₇), carbonilamino y halógeno;

15 o un compuesto de fórmula Ia'



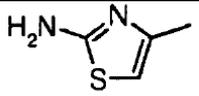
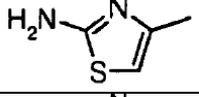
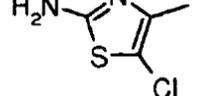
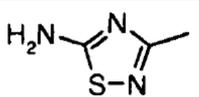
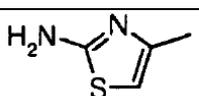
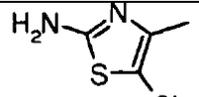
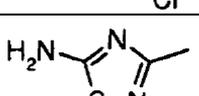
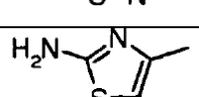
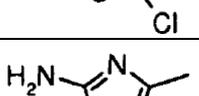
(Ia')

en la que R4' es CH₂Z, con Z un grupo de la fórmula



R5' es hidrógeno y Rz', R2', R3' y R6' son según una de las filas de la siguiente tabla:

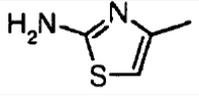
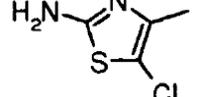
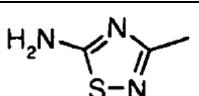
Número de compuesto	Rz'	R2'	R3'	R6'
<u>12</u>	SO ₃ H	H	CH ₃	

<u>22</u>	CH ₂ COOH	H	CH ₃	
<u>23</u>	CH(CH ₃)COOH	H	CH ₃	
<u>29</u>	SO ₃ H	H	CH ₃	
<u>30</u>	SO ₃ H	H	CH ₃	
<u>33</u>	CH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃	
<u>34</u>	CH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃	
<u>35</u>	CH ₂ COOH	CH ₃	CH ₃	
<u>36</u>	CH ₂ COOH	H	CH ₃	
<u>37</u>	CH ₂ COOH	H	CH ₃	

o una sal interna o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que en la fórmula la R6 es un anillo heteroaromático de 5-6 miembros amino-sustituido, y opcionalmente cloro-sustituido, seleccionándose preferentemente entre 2-amino-1,3-tiazol-4-ilo, 5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 5-amino-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 3-aminoisoxazol-5-ilo, 5-amino-1-metilpirazol-3-ilo, 5-aminopirazol-3-ilo, 6-amino-2-piridilo, 4-aminopirimidin-2-ilo, 2-carbonilamino-1,3-tiazol-4-ilo, 2-amino-5-cloro-1,3-tiazol-4-ilo y 2-tienilo.

- 10 3. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que en la fórmula la Rz, R2, R3 y R6 son según una de las filas siguientes:

Número de compuesto	Rz	R2	R3	R6
<u>26</u>	SO ₃ H	CH ₃	CH ₃	
<u>31</u>	SO ₃ H	CH ₃	CH ₃	
<u>32</u>	SO ₃ H	CH ₃	CH ₃	

o una sal interna o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Compuestos, tal como se han definido en la tabla de la reivindicación 1 o en la tabla de la reivindicación 3, que son seleccionados de los compuestos (22), (23), (26) y (31).

5. Compuesto (26) tal como se define en la tabla de la reivindicación 3.

6. Compuesto (31) tal como se define en la tabla de la reivindicación 3.

5