

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 855**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61K 31/4995** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

**A61K 31/553** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2003 E 10177533 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2279737**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos, activos como inhibidores de beta-lactamasas**

30 Prioridad:

**28.01.2002 FR 0200951**

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

**25.04.2013**

73 Titular/es:

**NOVEL (100.0%)  
102 Avenue Gaston Roussel  
93230 Romainville, FR**

72 Inventor/es:

**ASZODI, JOZSEF;  
FROMENTIN, CLAUDE;  
LAMPILAS, MAXIME y  
ROWLANDS, DAVID ALUN**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 401 855 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).

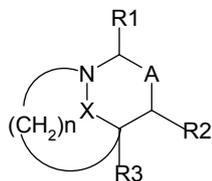
## DESCRIPCION

Compuestos heterocíclicos, activos como inhibidores de beta-lactamasas

- 5 La invención se refiere a compuestos heterocíclicos, dotados de propiedades inhibitoras de beta-lactamasas, y que presentan por ello interés en la lucha contra enfermedades infecciosas o la prevención de estas, en forma de asociación con diversos compuestos antibióticos de tipo β-lactaminas, con el fin de reforzar su eficacia en la lucha contra bacterias patógenas productoras de β-lactamasas.
- 10 Es bien conocido que la inactivación enzimática de antibióticos de tipo β-lactaminas, ya sea de compuestos de tipo penicilinas o bien cefalosporinas, en el tratamiento de infecciones bacterianas, es un obstáculo para este tipo de compuestos. Esta inactivación consiste en un procedimiento de degradación de las β-lactaminas y constituye uno de los mecanismos por los que las bacterias pueden hacerse resistentes a los tratamientos. Por tanto, es deseable conseguir anular este procedimiento enzimático asociando un agente susceptible de inhibir la enzima al agente bacteriano de tipo β-lactaminas. Cuando se utiliza un inhibidor de β-lactamasa en combinación con un antibiótico de tipo β-lactaminas, este puede por tanto reforzar su eficacia contra ciertos microorganismos.

La invención se refiere así a compuestos que responden a la fórmula (I):

20



25

(I)

en la cual:

30 R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical COOH, CN, COOR, CONR<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub> o

R se escoge entre el grupo constituido por un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un radical piridilo o carbamoilo, un radical -CH<sub>2</sub>-alqueno que comprende en total de 3 a 9 átomos de carbono, arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono, estando eventualmente sustituido el núcleo del radical arilo o aralquilo con un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o varios átomos de halógeno,

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, iguales o diferentes, se escogen entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono, eventualmente sustituidos con un radical carbamoilo, ureido o dimetilamino, y un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un radical piridilo, n' es igual a 1 ó 2 y R<sub>5</sub> se escoge entre el grupo constituido por un radical COOH, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, COOR, OR, OCHO, OCOR, OCOOR, OCONHR, OCONH<sub>2</sub>, NHR, NHCOH, NHCOR, NHSO<sub>2</sub>R, NH-COOR, NH-CO-NHR o NHCONH<sub>2</sub>, estando definidos R, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> como anteriormente;

45 R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, siendo n' igual a 0, 1 ó 2 y estando definido R<sub>5</sub> como anteriormente;

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

A representa un enlace entre los dos átomos de carbono portadores de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o un grupo

50 representando R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, estando definidos n' y R<sub>5</sub> como anteriormente, y representando la línea de puntos un enlace eventual complementario con uno cualquiera de los átomos de carbono portadores de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, n es igual a 1 ó 2,

55 X representa un grupo divalente -C(O)-B- unido al átomo de nitrógeno por el átomo de carbono, B representa un grupo divalente -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- unido al grupo carbonilo por un átomo de oxígeno, un grupo -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -NR<sub>8</sub>-O- unido al grupo carbonilo por el átomo de nitrógeno, n" es igual a 0 ó 1 y R<sub>8</sub>, en el caso de -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- se escoge entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical OH, R, OR, Y, OY, Y<sub>1</sub>, OY<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, OY<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>m</sub>R, OSiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub> y SiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, y en el caso de -NR<sub>8</sub>-O- se escoge entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical R, Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y SiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> representan individualmente un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, y estando definido R como anteriormente y siendo m igual a 0, 1 ó 2,

60 Y se escoge entre el grupo constituido por los radicales COH, COR, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR, CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>tetrazol, CH<sub>2</sub>tetrazol protegido, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>PO(OR)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OR)(OH), CH<sub>2</sub>PO(R)(OH) y CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>,

Y<sub>1</sub> se escoge entre el grupo constituido por los radicales SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCOOR, SO<sub>2</sub>NHCOOR, SO<sub>2</sub>NHCONHR, SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub> y SO<sub>3</sub>H,

Y<sub>2</sub> se escoge entre el grupo constituido por los radicales PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OR)<sub>2</sub>, PO(OH) y PO(OH)(R),

5 Y<sub>3</sub> se escoge entre el grupo constituido por los radicales tetrazol, tetrazol sustituido con el radical R, escuarato, NH- o NR-tetrazol, NH- o NR-tetrazol sustituido con el radical R, NHSO<sub>2</sub>R y NRSO<sub>2</sub>R, estando definido R como anteriormente;

R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y A  $\begin{array}{c} \text{---} \text{C}(\text{H})\text{---} \text{R}_4 \\ \vdots \\ \vdots \end{array}$  y R<sub>3</sub> no representan los tres al mismo tiempo un átomo de hidrógeno cuando n es igual a 1 y representa un grupo

10

en el que R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno y

- o bien X representa el grupo -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 0 ó 1,

- o bien X representa el grupo -CO-NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 1 y R<sub>8</sub> es el grupo isopropilo,

15 - o bien X representa el grupo -CO-NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> en el que n es 0 y R<sub>8</sub> es hidrógeno o fenilo, así como las sales de estos compuestos con bases o ácidos minerales u orgánicos, así como las sales internas en cuya forma se pueden presentar en su caso para su uso como se reivindica.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales se describen y se reivindican en la solicitud de patente internacional n° PCT/FR01/02418 presentada el 24 de julio de 2.001, que reivindica la prioridad de la solicitud francesa n° 0010121 presentada el 1 de agosto de 2.000.

20

Los compuestos de fórmula (I) se presentan en forma de enantiómeros puros o diastereómeros puros o en forma de una mezcla de enantiómeros, particularmente racematos, o mezclas de diastereómeros. Además, los sustituyentes R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> y R<sub>4</sub> tomados individualmente por una parte y X por otra parte pueden estar en una posición cis y/o trans con respecto al ciclo al que están fijados, y los compuestos de fórmula (I) se presentan por tanto en forma de isómeros cis o isómeros trans o de mezclas.

25

Por radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono se entiende el radical metilo, etilo, así como propilo, butilo, pentilo o hexilo lineal, ramificado o cíclico.

30

Por radical -CH<sub>2</sub>-alqueno que comprende de 3 a 9 átomos de carbono se entiende, por ejemplo, el radical alilo o un radical butenilo, pentenilo o hexenilo.

35

Por radical arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono se entiende un radical fenilo o naftilo.

Por radical aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono se entiende un radical bencilo, fenetilo o metilnaftilo.

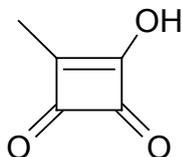
40

Por radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono se entiende particularmente el radical metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi así como butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi.

Por átomo de halógeno se entiende un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

45

Por radical escuarato se entiende el radical de fórmula:



50

Entre las sales de ácidos de los productos de fórmula (I) se pueden citar entre otras las formadas con ácidos minerales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico o fosfórico o con ácidos orgánicos como ácido fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, maleico, fumárico, succínico, tartárico, cítrico, oxálico, glioxílico, aspártico, alcanosulfónicos como los ácidos metano- y etano-sulfónicos, arilsulfónicos como los ácidos benceno- y paratolueno-sulfónicos.

55

Entre las sales de bases de productos de fórmula (I) se pueden citar, entre otras, las formadas con bases minerales como, por ejemplo, hidróxido de sodio, de potasio, de litio, de calcio, de magnesio o de amonio o con bases orgánicas como, por ejemplo, metilamina, propilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, N,N-dimetiletanolamina, tris(hidroximetil)aminoetano, etanolamina, piridina, picolina, dicitlohexilamina, morfolina, bencilamina, procaína, lisina, arginina, histidina, N-metilglucamina o incluso sales de fosfonio como alquil-fosfonio, aril-fosfonios, alquil-aril-fosfonio, alquenoil-aril-fosfonio o sales de amonio cuaternario como sal de tetra-n-butil-amonio.

60

65

La invención tiene por objeto los compuestos de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como inhibidores de la producción de  $\beta$ -lactamasas por bacterias patógenas que producen  $\beta$ -lactamasas, durante el tratamiento, mediante un antibiótico de tipo  $\beta$ -lactaminas, de infecciones provocadas por dichas bacterias.

5 La invención tiene igualmente por objeto los compuestos de fórmula (I), así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como inhibidores de la producción de  $\beta$ -lactamasas por bacterias patógenas que producen  $\beta$ -lactamasas, durante el tratamiento de infecciones bacterianas en el hombre o los animales, como se reivindica.

10 La invención tiene particularmente por objeto los compuestos que responden a la fórmula (I) para su implementación como anteriormente, en la que n es igual a 1 y A y R<sub>2</sub> son como se definieron con anterioridad, R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical COOR o CONR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, siendo R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> como se definieron con anterioridad y X representa un grupo -C(O)-B en el que B representa un grupo -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- o -NR<sub>8</sub>-  
 15 grupo  $\begin{array}{c} \text{---} \text{C(H)} \text{---} \text{R}_4 \\ | \\ | \\ | \end{array}$

en el que R<sub>4</sub> representa un átomo de hidrógeno, R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno y B representa un grupo NR<sub>8</sub>-  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en el que n es igual a 0 y R<sub>8</sub> representa un radical OY<sub>1</sub>.

La invención tiene muy particularmente por objeto los compuestos para su implementación como anteriormente, elegidos entre la lista constituida por:

- ácido cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-propanoico,
- trans-7-oxo-6-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de difenilmetilo,
- 25 - cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de difenilmetilo,
- trans-3-benzoil-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo,
- trans-2-oxo-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo,
- 6-[[4-metilfenil]sulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
- 6-[[metilsulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
- 30 - 6-[[4-nitrofenil]sulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
- trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de difenilmetilo,
- trans-7-oxo-6-oxa-1-(azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo,
- ácido trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico,
- trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
- 35 - trans-7-oxo-6-[[fenilsulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
- trans-7-oxo-6-[[2-tienilsulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
- ácido trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico,
- trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo,
- 40 - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-7-oxo-N-(fenilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-7-oxo-N-(2-piridinilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-7-oxo-N-[2-(3-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-7-oxo-1-[2-(4-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 45 - trans-7-oxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-[3-(aminocarbonil)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-[4-(dimetilamino)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-[3-(dimetilamino)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-7-oxo-N-[(4-piridinil)metil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 50 - trans-7-oxo-N-(3-piridinilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-(1-amino-1-oxo-3-fenil-2-propil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-(2-amino-2-oxoetil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-[3-[(aminocarbonil)amino]fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-2,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- trans-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 55 - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-amino-2-oxoetil,
- trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(4-piridinil)etil,
- trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(2-piridinil)etil,
- 6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona,
- 3-metoxi-6-(sulfooxi)-1,5-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona, así como sus sales.

60 Según la invención, el compuesto de fórmula (I) está asociado a un antibiótico de tipo  $\beta$ -lactaminas escogido entre el grupo constituido por penames, penemes, carbapenemes, cefemes, carbacefemes, oxacefemes, cefamicinas y monobactamas.

65 Por  $\beta$ -lactaminas se entiende, por ejemplo, penicilinas como amoxicilina, ampicilina, azlocilina, mezlocilina,



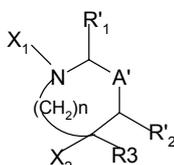
A' representa un enlace entre los dos átomos de carbono portadores de R'<sub>1</sub> o R'<sub>2</sub> o un grupo ,

representando R'<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>'R'<sub>5</sub>, siendo definidos n' y R'<sub>5</sub> como anteriormente, representando la línea de puntos un enlace eventual con uno u otro de los átomos de carbono portadores de los

sustituyentes R'<sub>1</sub> y R'<sub>2</sub>;

n se define como precedentemente;

HZ representa un grupo HO-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>"- HNR'<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>"- o HNR'<sub>8</sub>-O-, siendo definida n" como precedentemente y representando R'<sub>8</sub> un átomo de hidrógeno, un radical OH protegido, R', OR', un radical Y' o OY', siendo escogido Y' entre los grupos COH, COR', COOR', CONH<sub>2</sub>, CONHR', CONHOH protegido, CONHSO<sub>2</sub>R', CH<sub>2</sub>COOH protegido, CH<sub>2</sub>COOR', CH<sub>2</sub>CONHOH protegido, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>-tetrazol sustituido con R', CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R', CH<sub>2</sub>PO(OR')<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> protegido, CH<sub>2</sub>PO(OR')OH protegido, CH<sub>2</sub>PO(R')OH protegido, CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub> protegido, un radical Y'<sub>1</sub> o OY'<sub>1</sub>, siendo escogido Y'<sub>1</sub> entre los grupos SO<sub>2</sub>R', SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCOR', SO<sub>2</sub>NHCOOR', SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCONHR' y SO<sub>3</sub>H protegido, un radical Y'<sub>2</sub> o OY'<sub>2</sub>, representando Y'<sub>2</sub> un grupo PO(OH)<sub>2</sub> protegido, PO(OH)(OR') protegido, PO(OH)R' protegido o PO(OR')<sub>2</sub>, o un radical Y'<sub>3</sub>, siendo escogido Y'<sub>3</sub> entre los grupos tetrazol protegido, tetrazol sustituido con el radical R', NH- o NR'-tetrazol protegido, NH- o NR'-tetrazol sustituido con el radical R', NHSO<sub>2</sub>R' y NR'SO<sub>2</sub>R', siendo definido R' como anteriormente; con el fin de obtener un compuesto intermedio de fórmula:



(III)

en la cual:

R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, A' y n tienen los mismos significados que anteriormente y o bien X<sub>1</sub> es un átomo de hidrógeno y X<sub>2</sub> representa un grupo -Z-CO-X<sub>3</sub>, representando X<sub>3</sub> el resto del agente de carbonilación, o bien X<sub>2</sub> es un grupo -ZH y X<sub>1</sub> representa un grupo CO-X<sub>3</sub>, siendo definido X<sub>3</sub> como precedentemente;

b) una etapa en el transcurso de la cual se cicla el intermedio obtenido precedentemente, en presencia de una base; y porque:

c) en su caso, la etapa a) está precedida y/o la etapa b) está seguida de una o varias de las reacciones siguientes, en un orden apropiado:

- protección de las funciones reactivas,
- desprotección de las funciones reactivas,
- esterificación,
- saponificación,
- sulfatación,
- fosfatación,
- amidificación,
- acilación,
- sulfonilación,
- alquilación,
- introducción de un enlace doble,
- formación de un grupo urea,
- introducción de un grupo tetrazol,
- reducción de ácidos carboxílicos,
- deshidratación de amida en nitrilo,
- salificación,
- intercambio de iones,
- desdoblamiento o separación de diastereómeros,
- oxidación de sulfuro a sulfóxido y/o sulfona.

Como agente de carbonilación se puede utilizar un reactivo como el fosgeno, difosgeno, trifosgeno, cloroformiato de arilo como cloroformiato de fenilo o de p-nitrofenilo, cloroformiato de aralquilo como cloroformiato de bencilo, un cloroformiato de alquilo o alquenilo como cloroformiato de metilo o alilo, un dicarbonato de alquilo como dicarbonato de terc-butilo, carbonil-diimidazol y sus mezclas.

La reacción tiene lugar preferentemente en presencia de una base o una mezcla de bases que neutraliza el ácido formado. Puede ser particularmente una amina como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o dimetilaminopiridina. No obstante, se puede operar igualmente utilizando el producto de partida de fórmula II como base. Se utiliza entonces un exceso. Se proporciona una ilustración en la parte experimental. En su caso, el producto de fórmula II se utiliza en la forma de una sal de ácido, por ejemplo, un hidrocloreuro o un trifluoroacetato.

Como base en la etapa b) se pueden utilizar igualmente aminas o incluso hidruros, alcóxidos, amiduros o carbonatos de metales alcalinos o alcalino-térreos.

- 5 Las aminas se pueden escoger, por ejemplo, entre la lista anterior.
- Como hidruro se puede utilizar particularmente hidruro de sodio o de potasio.
- Como alcóxido de metal alcalino se utiliza preferentemente t-butilato de potasio.
- 10 Como amiduro de metal alcalino se puede utilizar particularmente bis(trimetilsilil)amiduro de litio.
- Como carbonato, se puede utilizar particularmente carbonato o bicarbonato de sodio o de potasio.
- 15 En su caso, el intermedio de fórmula III puede ser obtenido en forma de una sal de ácido generada durante la reacción de carbonilación y, particularmente, un hidrocloreto. Seguidamente se utiliza en la reacción de ciclación en esta forma.
- En su caso, la ciclación se puede efectuar sin aislamiento del intermedio de fórmula III.
- 20 Las reacciones mencionadas en la etapa c) son de forma general reacciones clásicas, bien conocidas por un experto en la técnica.
- Las funciones reactivas que conviene proteger en su caso son funciones de ácidos carboxílicos, aminas, amidas, hidroxilaminas.
- 25 La protección de la función ácida se efectúa particularmente en forma de ésteres de alquilo, ésteres alílicos, de bencilo, benzohidrido o p-nitrobencilo.
- La desprotección se efectúa por saponificación, hidrólisis ácida, hidrogenólisis o incluso escisión por medio de complejos solubles de paladio 0.
- 30 Se suministran a continuación ejemplos de estas protecciones y desprotecciones en la parte experimental.
- La protección de las aminas y amidas se efectúa particularmente en la forma de derivados bencilados, en forma de carbamatos, particularmente de alilo, bencilo, fenilo o terc-butilo, o incluso en forma de derivados sililados como derivados de terc-butil-dimetil-, trimetil-, trifenil- o incluso difenil-terc-butil-sililo.
- 35 La desprotección se efectúa según la naturaleza del grupo protector, mediante sodio o litio en amoníaco líquido, mediante hidrogenólisis o por medio de complejos solubles de paladio 0, mediante la acción de un ácido o mediante la acción de fluoruro de tetrabutilamonio.
- 40 Se suministran con posterioridad ejemplos en la parte experimental.
- 45 La protección de las hidroxilaminas se efectúa particularmente en forma de éteres de bencilo o alilo.
- La escisión de los éteres se efectúa por hidrogenólisis o por medio de complejos solubles de paladio 0.
- Se suministra una ilustración más adelante en la parte experimental.
- 50 La protección de los alcoholes se efectúa de manera clásica en forma de éteres, ésteres o carbonatos. Los éteres pueden ser éteres de alquilo o alcoxilalquilo, preferentemente éteres de metilo o metoxietoximetilo, éteres de arilo o preferentemente de aralquilo, por ejemplo de bencilo, o éteres sililados, por ejemplo, los derivados sililados citados con anterioridad. Los ésteres pueden ser cualquier éster escindible conocido por un experto en la técnica y, preferentemente, acetato, propionato o benzoato o p-nitrobenzoato. Los carbonatos pueden ser, por ejemplo,
- 55 carbonatos de metilo, terc-butilo, alilo, bencilo o p-nitrobencilo.
- La desprotección se efectúa por medios conocidos por un experto en la técnica, particularmente saponificación, hidrogenólisis, escisión mediante complejos solubles de paladio 0, hidrólisis en medio ácido o incluso, para derivados sililados, tratamiento por fluoruro de tetrabutilamonio.
- 60 Se suministran ejemplos en la parte experimental.
- 65 La reacción de sulfatación se efectúa por la acción de complejos de SO<sub>3</sub>-aminas como SO<sub>3</sub>-piridina o SO<sub>3</sub>-dimetilformamida, de forma que operando en piridina, la sal formada, por ejemplo, la sal de piridina, puede ser seguidamente intercambiada, por ejemplo, por una sal de otra amina, un amonio cuaternario o un metal alcalino. Se

suministran ejemplos en la parte experimental.

La reacción de fosfatación se efectúa, por ejemplo, mediante la acción de un clorofosfato como dimetil-, dibencil- o difenil-clorofosfato.

5

La reacción de amidificación se efectúa a partir del ácido carboxílico por medio de un agente de activación como un cloroformiato de alquilo o EDCI, mediante la acción de amoníaco o una amina apropiada o sus sales de ácidos. Se suministran ejemplos con posterioridad en la parte experimental.

10

Las reacciones de acilación y de sulfonilación se efectúan sobre las hidroxiureas mediante la acción, respectivamente, de un halogenuro o anhídrido de ácido carboxílico apropiado o de un halogenuro de ácido sulfónico apropiado. Se suministran diversos ejemplos con posterioridad en la parte experimental.

15

La reacción de alquilación se efectúa mediante la acción sobre los derivados hidroxilados de un halogenuro de alquilo o alquilo sustituido, particularmente por medio de un radical carboxi libre o esterificado. Se suministran ilustraciones con posterioridad en la parte experimental.

20

La introducción final eventual de un enlace doble, el cual se sitúa entonces preferentemente entre los átomos de carbono portadores de  $R_4$  y  $R_1$ , se efectúa mediante la acción de un derivado halogenado de selenio a continuación de la oxidación, según métodos conocidos por un experto en la técnica. Con posterioridad figura un ejemplo en la parte experimental.

25

La formación de un grupo de urea, el cual concierne al sustituyente  $R_8$ , se efectúa preferentemente mediante la acción de un isocianato apropiado sobre el grupo NH libre. Con posterioridad figura un ejemplo en la parte experimental.

La introducción de un grupo tetrazol se efectúa mediante la acción de un derivado halogenado, preferentemente fluorado, tetrazol protegido o sustituido. La desprotección se puede efectuar por hidrogenolisis.

30

La reducción de ácidos a alcoholes se puede efectuar mediante la acción de un borano o por medio de un anhídrido mixto intermedio, mediante la acción de un borohidruro alcalino. El anhídrido mixto se prepara, por ejemplo, por medio de un cloroformiato de alquilo. Se suministra una ilustración en la parte experimental.

35

La deshidratación de la amida a nitrilo puede intervenir en las condiciones de las reacciones de carbonilación y ciclación.

La oxidación de los sulfuros a sulfóxido y/o sulfona se puede efectuar mediante la acción de un perácido como ácido metacloroperbenzoico o perftálico o cualquier otro reactivo conocido por un experto en la técnica.

40

La salificación por ácidos en su caso se realiza mediante la acción de un ácido en fase soluble para el compuesto. La salificación mediante bases puede referirse a compuestos que comprenden una función ácida, particularmente carboxi, o bien puede referirse a una función sulfooxi o derivada de ácido fosfórico o las que comprenden un heterociclo con carácter ácido. En el primer caso, se actúa mediante la adición de una base apropiada como las citadas precedentemente. En el segundo caso, se obtiene directamente la sal de piridinio durante la acción del complejo de  $SO_3$ -piridina y se obtienen otras sales a partir de esta sal de piridinio. En uno u otro caso, se puede actuar incluso por intercambio de iones sobre una resina. Con posterioridad figuran ejemplos de salificaciones en la parte experimental.

45

50

La separación de los enantiómeros y diastereómeros se puede realizar según técnicas conocidas por un experto en la técnica, particularmente por cromatografía.

Además de las vías de los procedimientos descritos precedentemente, los compuestos de fórmula (I) debe entenderse que se pueden obtener por métodos que utilicen de partida un compuesto de fórmula (II) en la que  $R'_1$ ,  $A'$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  y HZ tienen los valores que conducen directamente (sin transformación) a los compuestos que se desea preparar. En su caso, los valores que comprenden las funciones reactivas que se mencionaron con anterioridad son seguidamente protegidas, interviniendo la desprotección al final de la etapa de ciclación b o en cualquier otro momento oportuno en la síntesis. Las protecciones y desprotecciones se realizan seguidamente como se describió con anterioridad.

55

60

Tales métodos se suministran con posterioridad en la parte experimental.

Los productos de fórmula (II) son conocidos o preparables según métodos conocidos por un experto en la técnica. Se suministran con posterioridad referencias de la bibliografía así como preparaciones en la parte experimental.

65

Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero sin limitar su alcance.

**Ejemplos**

Los ejemplos que siguen, se utilizan las siguientes abreviaturas:

- 5 DEAD: azo-dicarboxilato de dietilo  
 TEA: trietilamina  
 DMAP: 4-dimetilamino-piridina  
 EDCl: hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida  
 THF: tetrahidrofurano  
 10 AIBN: 2,2'-azo-bis-isobutironitrilo  
 M: peso molecular molar  
 EM: espectrometría de masas  
 EI: impacto electrónico  
 SIMS: espectroscopía de masas iónica secundaria  
 15 FAB: bombardeo con átomos rápidos

**Ejemplo 1** Cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-propanoato de difenilmetilo

- 20 Se mezclan 3,16 g (10,6 mmoles) de hidrocloreto de ácido 3-oxo-1-(fenilmetil)-4-piperidinpropanoico (M = 297,7 g) (descrito en la solicitud de patente japonesa J54098-772) con 100 ml de etanol y se enfría a 10°C. Bajo una corriente de nitrógeno, se añaden en 15 minutos 1,84 g de NaBH<sub>4</sub>, manteniendo la temperatura entre 8 y 13°C. Se deja la temperatura elevarse hasta temperatura ambiente y se deja en contacto durante 1 hora y 30 minutos. Se añaden entonces 380 mg de NaBH<sub>4</sub> y se deja reaccionar durante una noche a temperatura ambiente.
- 25 Se evapora el disolvente bajo presión reducida, se recoge en 50 ml de agua y se lleva el pH de 10 a 2 por medio de ácido clorhídrico concentrado. Se evapora nuevamente bajo presión reducida. El residuo sólido (aproximadamente 10,8 g) se lava dos veces con 100 ml de etanol y seguidamente el disolvente se evapora bajo presión reducida.
- 30 Se obtienen así 3,10 g de hidrocloreto de ácido 3-hidroxi-1-(fenilmetil)-4-piperidinpropanoico (M = 299,7 g), lo que corresponde a un rendimiento de 97%.
- Se diluyen los 3,10 g (10,3 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 100 ml de etanol y seguidamente se añaden sobre 900 mg de Pd/C al 10% en peso prehidrogenado y en 30 ml de etanol.
- 35 Se deja bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal durante una noche, seguidamente se elimina el catalizador por filtración y el etanol por evaporación bajo presión reducida.
- Se obtienen 1,90 g de hidrocloreto de ácido trans-3-hidroxi-4-piperidinpropanoico (M = 209,6 g), es decir, con un rendimiento de 88%.
- 40 Se mezclan 1,79 g (8,54 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente con 20 ml de etanol y 20 ml de agua.
- Se añade seguidamente sosa concentrada hasta que el pH sea de aproximadamente 8,5.
- 45 Seguidamente, se añade 1 ml de cloroformiato de alilo y sosa concentrada de forma que se mantenga el pH entre 8 y 9.
- La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y seguidamente la fase acuosa se acidifica hasta pH 2 mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado y se vuelve a extraer con acetato de etilo. Después de secar y evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 1,69 g de producto en bruto que se recoge en una mezcla de diclorometano y etanol, seguidamente se filtra y se evapora nuevamente el disolvente bajo presión reducida.
- 50 Se obtienen así 1,40 g de ácido trans-3-hidroxi-1-[(2-propeniloxi)carbonil]-4-piperidinpropanoico (M = 257 g), es decir, un rendimiento de 60%.
- 55 Se disuelven 3,24 g (12,6 mmoles) del hidroxiaácido anterior y 6,4 g de trifetilfosfina en 60 ml de THF a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden seguidamente 2,5 ml de DEAD y después de 15 minutos se evapora bajo presión reducida la mezcla de reacción para obtener 12 g de producto en bruto. Se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo progresivamente por medio de una mezcla de diclorometano y acetato de etilo 9/1, 8/2, 7/3 para separar las lactonas cis y trans.
- 60 Se obtienen así 2,72 g de lactona cis mezclada con DEAD reducido y óxido de fosfina.
- Este producto se vuelve a poner en solución en 10 ml de DME y se añaden 8 ml de una solución de NaOH 1 N.
- 65 Después de 1 h de contacto, la mezcla de reacción se extrae dos veces con acetato de etilo y seguidamente se

acidifica hasta pH 2 por medio de HCl 2 N y se vuelve a extraer con acetato de etilo. Después de secar y evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 1,07 g de hidroxiaácido.

5 Se disuelve 1,0 g de hidroxiaácido en bruto en una mezcla de 5 ml de diclorometano y 2 ml de metanol, seguidamente se trata con un exceso de difenildiazometano en diclorometano hasta la desaparición del producto de partida. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el producto se purifica por cromatografía para proporcionar 1,39 g de cis-3-hidroxi-1-[(2-propeniloxi)carbonil]-4-piperidinpropanoato de difenilmetilo (M = 423 g), es decir, con un rendimiento global de 26%.

10 Se disuelven seguidamente bajo atmósfera de nitrógeno 1,2 g (2,83 mmoles) del producto obtenido precedentemente en 23 ml de diclorometano. Se añaden seguidamente 390 µl de ácido acético y seguidamente 860 µl de Bu<sub>3</sub>SnH y 70 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

15 Se evapora el disolvente bajo presión reducida para obtener 3,82 g de producto en bruto que se lava con éter de petróleo. Se obtienen 1,27 g de producto que se filtra sobre sílice con diclorometano, seguidamente con una mezcla de diclorometano y metanol 95/5 y seguidamente 90/10. Se obtienen así 0,87 g de cis-3-hidroxi-4-piperidinpropanoato de difenilmetilo (M = 339 g), es decir, un rendimiento de 77%.

20 Se disuelven 400 mg (1,00 mmol) del compuesto obtenido precedentemente en 25 ml de diclorometano, se añaden 80 µl de difosgeno (Cl<sub>3</sub>COCOC<sub>2</sub>Cl), 336 µl de TEA y 144 mg de DMAP.

25 Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 5 horas y 30 minutos y seguidamente se diluye en diclorometano. Se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, seguidamente con una solución de tampón fosfato de sodio a pH 7, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 380 mg de producto en bruto.

Se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5 al 0,1% en agua.

30 Se obtienen 184 mg del compuesto del título (M = 365,43 g), es decir, un rendimiento de 50%.

#### Espectro de RMN protónico

35 En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de picos en ppm y multiplicidad:  
1,60 a 1,88 (m): NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH; 2,48 (m): CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 2,78 (d) – 2,90 (m) – 3,33 a 3,47 (m): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,50 (d): CHO-CH<sub>2</sub>; 6,89 (s): CO<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; 7,33 (m): (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.  
IR (CHCl<sub>3</sub>): 1784, 1734, 1600, 1585, 1496 cm<sup>-1</sup> EM (electropulverización positiva) m/z: [M]<sup>+</sup> = 365

#### **Ejemplo 1bis** Ácido cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-propanoico

40 Se disuelven 176 mg (0,482 mmoles) del producto obtenido precedentemente en 10 ml de acetona. Se añaden 90 mg de Pd/C al 10% en peso.

45 Se deja reaccionar bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal durante 3 horas. Se añaden 25 mg más de catalizador y se deja que la reacción prosiga durante 1 hora y 15 minutos.

Se filtra el catalizador y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida para obtener 146 mg de producto.

50 Se vuelve a poner la reacción en 10 ml de acetona con 35 mg de Pd/C al 10% en peso bajo atmósfera de hidrógeno y se deja que la reacción se complete durante 1 hora.

55 El catalizador se separa seguidamente por filtración y el filtrado se evapora bajo presión reducida. Se obtienen 137 mg de producto en bruto que se cristaliza en una mezcla de etil éter y éter de petróleo. Se obtienen así 75 mg del producto buscado (M = 199 g), es decir, un rendimiento de 78%.

#### Espectro de RMN protónico

60 En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,30 a 1,63 (m) y 1,88 (m): NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH; 2,25 (t): CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 3,06 (m) y 3,38 (m): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,65 (d): C-CHO-CH<sub>2</sub>; 12,08 (s): H móvil.  
IR (Nujol): 1785, 1717 cm<sup>-1</sup>  
EM (FAB) m/z: [M+H]<sup>+</sup> = 200; 159

65 **Ejemplo 2** Trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de difenilmetilo

- Se mezclan bajo atmósfera inerte 94 mg (0,259 mmoles) del compuesto hidrocloreto de trans-3-hidroxi-4-piperidin-acetato de difenilmetilo (M = 361,87 g) (descrito en la publicación J. Med. Chem. - Chim. Ther - 1982 - 17(6) 531-5) y 7 ml de diclorometano.
- 5 Se enfría por medio de un baño con hielo y se inyectan 19 µl de difosgeno. Se agita durante 25 minutos, seguidamente se inyectan 72 µl de TEA. Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 10 Se recoge seguidamente mediante 7 ml de tolueno.
- Se añaden 36 µl de TEA y seguidamente 31 mg de DMAP.
- 15 Se calienta durante 15 minutos a 100°C y seguidamente se deja volver a temperatura ambiente. Se lava seguidamente dos veces con 4 ml de ácido tartárico al 10% en agua y seguidamente con 4 ml de agua saturada de cloruro de sodio.
- Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 20 Se obtienen 78 mg de aceite que se somete a cromatografía sobre sílice, teniendo como eluyente una mezcla 95/5 de diclorometano y acetato de etilo.
- Se obtienen así 35,7 mg del compuesto esperado (M = 351,405 g) en forma de cristales de color blanco, es decir, un rendimiento de 39%.
- 25 **Ejemplo 2bis** Ácido trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acético
- Se mezclan bajo atmósfera inerte 38,7 mg (0,110 mmoles) del producto obtenido en el ejemplo 2 así como 2 ml de acetona y 38 mg de catalizador Pd/C al 10% en peso.
- 30 Se coloca bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal.
- Se deja reaccionar durante 45 minutos, seguidamente se elimina por filtración el catalizador y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 35 Se obtienen así 32,6 mg de producto en bruto.
- Se recristaliza en etil éter para obtener 14,2 mg de cristales de color blanco del compuesto esperado (C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>4</sub> – M = 185,181 g), es decir, un rendimiento de 69%.
- 40 **Ejemplo 3** Cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de difenilmetilo
- Se mezclan 1,5 g (5,78 mmoles) de ácido trans-1-[(1,1,-dimetiletoxi)carbonil]-3-hidroxi-4-piperidinacético (descrito en la publicación Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther - 1982 - 17(6)531-5), 7 ml de diclorometano, 3,03 g de trifenilfosfina y 22 ml de tetrahidrofurano.
- 45 Se añade una solución de 0,91 ml de DEAD en 2,5 ml de tetrahidrofurano. Se deja reaccionar durante 3 horas y 20 minutos, seguidamente se añaden 8,7 ml de sosa 1 N y se agita durante 1 hora y 15 minutos.
- 50 Se extrae la mezcla de reacción dos veces por medio de acetato de etilo y seguidamente se lleva a pH 2 con ácido clorhídrico 2 N. Se extrae seguidamente tres veces con acetato de etilo.
- Se reúnen las fases orgánicas y se lava con agua saturada de cloruro de sodio, seguidamente se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 55 Se obtienen así 1,37 g de cristales de color blanco de (3a.alfa.,7a.alfa.)-hexahidro-2-oxo-furo[2,3-c]piridin-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub> – M = 259,304 g), es decir, un rendimiento de 91%.
- 60 Se mezclan bajo atmósfera inerte 1,37 g (5,28 mmoles) del compuesto obtenido anteriormente y 32 ml de diclorometano.
- Se introduce un exceso de una solución de difenildiazometano en diclorometano hasta la desaparición del producto de partida.
- 65 Se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida y se obtienen así 2,81 g de producto en bruto que se

purifica por cromatografía sobre sílice, utilizando como eluyente diclorometano y seguidamente una mezcla 95/5 de diclorometano/acetato de etilo.

5 Se obtienen 2,00 g de cristales de color blanco de cis-1-[(1,1-dimetiletoxi)carbonil]-3-hidroxi-4-piperidinacetato de difenilmetilo (M = 425,528 g), es decir, un rendimiento de 89%.

Se introducen 0,6 g (1,41 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente y 1,93 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en metanol a 7,3 mol/l.

10 Se agita a temperatura ambiente y, después de 15 minutos, se añade 1 ml de diclorometano.

Después de 15 minutos adicionales, se evapora el medio de reacción bajo presión reducida.

15 Se añade más diclorometano y seguidamente se evapora nuevamente. Se repite esta operación varias veces.

Se cristaliza seguidamente el producto en etil éter.

20 Se obtienen así 0,44 g de hidrocloreto de cis-3-hidroxi-4-piperidinacetato de difenilmetilo de fórmula empírica  $C_{20}H_{23}NO_3 \cdot HCl$  (M = 361,871 g), es decir, un rendimiento de 86%.

Esta reacción conduce igualmente a la formación de cantidades variables de lactona de hidrocloreto de (3a.alfa.,7a.alfa.)-hexahidro-furo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona, (M = 177,6 g).

25 Se mezclan bajo atmósfera inerte 0,28 g (0,77 mmoles) del compuesto  $C_{20}H_{23}NO_3 \cdot HCl$  obtenido precedentemente y 19 ml de diclorometano.

Se añaden a 0°C 60 µl de difosgeno y se agita. Después de 25 minutos se introducen 0,32 ml de TEA. Se añaden seguidamente 94 mg de DMAP y se deja volver a temperatura ambiente.

30 Se agita durante 4 horas y 15 minutos y seguidamente se lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con agua saturada de cloruro de sodio.

Se seca seguidamente sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

35 Se obtienen así 0,265 g del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{21}H_{21}NO_4$  (M = 351,405 g), es decir, un rendimiento de 98%.

#### Espectro de RMN protónico

40 En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,82 (m):  $NCH_2-CH_2$ ; 2,30 a 2,70 (m):  $CO-CH_2-CH$ ; 2,93 (d) - 2,99 (dt) y 3,45 (m):  $CH_2-N-CH_2$ ; 4,60 (d):  $CH-CHO-CH_2$ ; 6,87 (s):  $CO_2CH(C_6H_5)_2$ ; 7,10 a 7,35 (m):  $(C_6H_5)_2$ .  
IR ( $CHCl_3$ ) = 1786, 1734; 1600, 1587, 1496  $cm^{-1}$ .  
EM (SIMS) m/z:  $[M+Na]^+ = 374^+$ .

45 **Ejemplo 3bis** Ácido cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acético

Se mezclan 55 mg (0,156 mmoles) del producto obtenido en el ejemplo 3, 3 ml de acetato de etilo y 55 mg de catalizador de Pd/C al 10% en peso.

50 Se coloca bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal.

Se deja reaccionar durante 1 hora y 30 minutos, a continuación se filtra el catalizador y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

55 Se obtienen así 38 mg de producto en bruto que se cristaliza en una mezcla de pentano y etil éter.

Se recogen de esta manera 16 mg de cristales de color blanco del compuesto esperado (M = 185,181 g), es decir, un rendimiento de 55%.

60 Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,63 a 1,86 (m) y 1,91 (m):  $NCH_2-CH_2$ ; 2,27 a 2,49 (m) y 2,54 (dd):  $CO-CH_2-CH$ ; 2,98 (d) y 3,54 (d):  $CH_2-N-CH_2-CH_2$ ; 3,04 (dt) y 3,41 (dd):  $CH_2-N-CH_2-CH_2$ ; 4,71 (d):  $CH-CHO-CH_2$ .

65

IR (Nujol): 1784, 1734, 1686  $\text{cm}^{-1}$ .

EM (SIMS) m/z:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  = 186<sup>+</sup>, 167<sup>+</sup>.

**Ejemplo 3ter** Cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de metilo

- 5 Se disuelven seguidamente 78 mg (0,421 mmoles) del compuesto obtenido en el ejemplo 3bis en 1 ml de diclorometano.
- 10 Se añade gota a gota un exceso de diazometano hasta que subsista una coloración amarilla, seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- Se obtienen así 80 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo en una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5.
- 15 Se obtienen así 8,2 mg del compuesto esperado (M = 199,208 g), es decir, un rendimiento de 10%.

**Ejemplo 4** Cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetonitrilo

- 20 Se disuelven 67 mg (0,38 mmoles) de hidrocloreto de (3a.alfa.,7a.alfa.)-hexahidro-furo[2,3-c]piridin-2(3H)-ona (M = 177,6 g) preparada en el ejemplo 3 en 1 ml de una solución de amoníaco de 4,17 mol/l en metanol.
- Se agita durante 5 horas, se evapora el disolvente bajo presión reducida, seguidamente se añade de nuevo 1 ml de la solución de amoníaco en metanol y se deja que la reacción prosiga durante 18 horas.
- 25 Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtienen así 79 mg de cis-3-hidroxi-4-piperidinacetamida de fórmula empírica  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$  (M = 158 g).
- Se mezclan bajo atmósfera inerte 75 mg del compuesto obtenido anteriormente en solución en 9 ml de diclorometano.
- 30 Se enfría por medio de un baño con hielo y se introducen 30  $\mu\text{l}$  de difosgeno.
- Se mantiene a 0-5°C durante 40 minutos y seguidamente se introducen 0,16 ml de TEA y 5 minutos después 46 mg de DMAP.
- 35 Se agita durante 4 horas a temperatura ambiente.
- Se lava dos veces con dos ml de ácido tartárico al 10% en agua y seguidamente por medio de 2 ml de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.
- 40 Se seca sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 35 mg de producto en bruto que se recoge en una mezcla 30/70 de acetato de etilo y diclorometano. Se filtran las impurezas y se evapora el filtrado bajo presión reducida.
- 45 Se obtienen así 23 mg del compuesto esperado (M = 166,18 g) en forma de un aceite, es decir, un rendimiento de aproximadamente 26%.
- IR (Nujol): 2241, 1777  $\text{cm}^{-1}$ .
- EM (EI) m/z:  $[\text{M}]^+$  = 166, 137, 82, 55, 42.

50 **Ejemplo 5** 3-Benzoil-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ona

- Se mezclan bajo atmósfera inerte 1,01 g (5,43 mmoles) de 3-amino-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (M = 186,25 g) (descrito en la solicitud de patente WO 9801426) y 10 ml de diclorometano, se enfría la solución a 0°C y seguidamente se añaden gota a gota 0,76 ml de TEA.
- 55 Se agita durante 15 minutos manteniendo la temperatura a 0°C, seguidamente se añaden 0,63 ml de cloruro de benzoílo.
- Se deja volver a temperatura ambiente y seguidamente se diluye añadiendo 10 ml de diclorometano.
- 60 Se lava seguidamente con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con 10 ml de agua. Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se elimina el diclorometano por evaporación bajo presión reducida.
- 65 Se obtienen así 1,30 g de 3-(benzoilamino)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (M = 292,36 g) en forma de un aceite de color amarillo. El rendimiento correspondiente es de 82%.

## ES 2 401 855 T3

Se mezclan 1,30 g (4,46 mmoles) de este compuesto con 10 ml de metanol.

5 Se enfría la solución a 0°C, seguidamente se introducen progresivamente 6,12 ml de una solución de cloruro de hidrógeno a 7,3 mol/l en metanol.

Se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida.

10 Se obtienen 1,01 g de hidrocloreuro de N-(3-pirrolidinil)-benzamida (M = 226,707 g) que se presenta en forma de un aceite de color marrón, es decir, un rendimiento de aproximadamente 100%.

Se mezclan bajo atmósfera inerte 1,01 g (4,46 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente, así como 10 ml de diclorometano.

15 Se enfría a 0°C, seguidamente se añaden gota a gota 1,36 ml de TEA.

Se agita durante 15 minutos y seguidamente se añaden gota a gota 1,44 ml de difosgeno.

20 Se mantiene a 0°C durante 30 minutos y seguidamente se deja volver a temperatura ambiente. Se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con agua.

25 Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación del disolvente bajo presión reducida para obtener 0,615 g de producto en bruto.

Se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de diclorometano/acetona.

30 Se recuperan así 0,320 g de cloruro de ácido 3-(benzoilamino)-1-pirrolidincarboxílico que cristaliza. El rendimiento correspondiente es de 28%.

Se disuelven seguidamente bajo atmósfera inerte 0,585 g (2,31 mmoles) del compuesto precedente en 18 ml de tetrahidrofurano.

35 Se enfría la solución a -78°C, seguidamente se añaden gota a gota 2,55 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amidiuro de litio 1 M en tetrahidrofurano.

40 Se obtiene una solución de color amarillo que se mantiene a -78°C durante 20 minutos, seguidamente se continúa agitando durante 1 hora dejando elevarse la temperatura. Se añaden a 0°C 350 µl de ácido acético, seguidamente 5 ml de ácido tartárico en solución al 10% en agua. Se diluye en acetato de etilo y seguidamente se lava con una solución de ácido tartárico al 10% y seguidamente con una solución de tampón fosfato a pH = 7, y seguidamente con agua.

45 Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación del disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 0,315 g de producto en bruto, en forma de un sólido de color amarillo.

50 Se purifica este producto en bruto por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de diclorometano y acetato de etilo.

Se recogen así 0,140 g del compuesto esperado C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (M = 216,24 g) en forma de un sólido de color blanco, es decir, un rendimiento de 28%.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1801, 1775, 1675; 1620, 1603, 1582 cm<sup>-1</sup>.

55 EM (electropulverización positiva) m/z: [M]<sup>+</sup> = 216, 105, 77.

**Ejemplo 6** Sal de potasio de ácido trans-6-[(fenilmetoxi)carbonil]-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-3-acético.

60 Se mezcla 1 g (3,12 mmol - M = 186,25 g) de trans-4-amino-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) (descrito en la publicación J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016), 10 ml de tetrahidrofurano, 560 µl de bromoacetato de alilo y 660 µl de TEA.

Se deja reaccionar bajo agitación a temperatura ambiente durante 14 horas y seguidamente durante 3 horas a 50°C.

65 Se diluye seguidamente con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%,

seguidamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

5

Se obtienen así 1,21 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla 80/20 de diclorometano y acetato de etilo.

10 Se recogen así 0,99 mg de trans-4-[[[(2-propenilo)carbonil]metil]amino]-1,2-pirrolidin-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{12}H_{30}N_2O_6$  (M = 418 g).

15 A 0,99 g (2,36 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente se añaden, bajo atmósfera de nitrógeno y a 0°C, 6 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo. Se deja reaccionar seguidamente a temperatura ambiente durante 15 minutos.

20 Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene un producto en bruto que se cristaliza en etil éter para obtener 0,95 g de dihidrocloruro de trans-4-[[[(2-propenilo)carbonil]metil]amino]-2-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo, de fórmula empírica  $C_{17}H_{23}N_2O_4 \cdot 2HCl$  (M = 394 g).

Se disuelven 0,5 g de este producto en 20 ml de diclorometano y se añaden 1,3 ml de sosa 2 N y 3 ml de agua. Se separa por decantación, se extrae con diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio y seguidamente se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

25 Se obtienen así 339 mg de diamina libre. El rendimiento correspondiente es de 83%.

Se disuelven 100 mg (0,314 mmoles) de la diamina obtenida precedentemente en 5 ml de acetonitrilo a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno.

30 Se añaden 21  $\mu$ l de difosgeno. Después de 15 minutos de contacto, esta solución es añadida, bajo atmósfera de nitrógeno y en 4 horas, sobre una mezcla que contiene 38 mg de DMAP, 88  $\mu$ l de TEA en 10 ml de acetonitrilo calentado a 70°C.

35 Después de finalizar la adición, la mezcla de reacción se calienta adicionalmente durante una hora, seguidamente se enfría, se diluye por medio de acetato de etilo y se lava sucesivamente por medio de una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, seguidamente por medio de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar los disolventes bajo presión reducida, se obtienen 58 mg de producto en bruto. Este producto se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo por medio de una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 8/2 para proporcionar 19 mg de trans-6-[(fenilmetoxi)carbonil]-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-3-acetato de 2-propenilo de fórmula empírica  $C_{18}H_{20}N_2O_5$  (M = 344,57 g), es decir, un rendimiento de 17%.

40 Se disuelven seguidamente 24 mg (0,069 mmoles) del compuesto precedente en 250  $\mu$ l de diclorometano. Se introducen 3 mg de  $Pd(PPh_3)_4$  bajo atmósfera de nitrógeno, seguidamente se añaden 150  $\mu$ l de una solución de etil-2-hexanoato de potasio 0,5 M en acetato de etilo. Después de algunos minutos, se forma un precipitado que se centrifuga y se lava dos veces con 500  $\mu$ l de acetato de etilo.

Se obtienen 24 mg del compuesto esperado  $C_{15}H_{15}KN_2O_5$  (M = 342 g), es decir, un rendimiento cuantitativo.

#### 50 Espectro de RMN protónico

En DMSO, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,83 (ddd) y 2,56: N-CH<sub>2</sub>-CHN-CH<sub>2</sub>; 2,50 y 2,79 (d): N-CH<sub>2</sub>-CHN-CH<sub>2</sub>; 3,23 (d) y 3,41 (d): =C-N-CH<sub>2</sub>-C=O; 3,62 (ddd): O=C-CHN-CH<sub>2</sub>; 4,13 (s): N-CH<sub>2</sub>-CHN-CH<sub>2</sub>; 5,16 (s): =C-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,38 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>.

55 EM (electropulverización positiva) m/z: [2MK + H]<sup>+</sup> = 723, [2MK + Na]<sup>+</sup> = 707, [MK + K]<sup>+</sup> = 381, [MK + Na]<sup>+</sup> = 365; [MK + H]<sup>+</sup> = 343.

#### **Ejemplo 7** Trans-3-benzoil-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de metilo

60 Se mezclan bajo atmósfera de nitrógeno 0,471 g (1,93 mmoles) de trans-4-amino-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-metilo (descrito en la publicación J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016) y 3,5 ml de diclorometano seco para disolverlo.

Se enfría la solución a 0°C, seguidamente se añaden gota a gota 269  $\mu$ l de TEA.

65

Se agita durante 15 minutos manteniendo a 0°C, seguidamente se añaden gota a gota 224 µl de cloruro de benzoílo.

Se deja seguidamente que la temperatura vuelva a 20°C en una hora.

5 Se diluye con 30 ml de diclorometano, seguidamente se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, seguidamente con una solución saturada de bicarbonato de potasio y seguidamente con agua.

Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación del diclorometano bajo presión reducida.

10 Se obtienen así 0,6 g de un aceite de color amarillo que se purifica por cromatografía sobre sílice utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol 99/1.

Se recuperan así 0,499 g de trans-4-(benzoilamino)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-metilo, de fórmula empírica  $C_{18}H_{24}N_2O_5$  (M = 348 g), es decir, un rendimiento de 74%.

15 Se mezclan bajo atmósfera de nitrógeno 0,400 g (1,15 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente con 3 ml de acetato de etilo para disolver el compuesto, seguidamente se enfría la solución a 0°C, se añaden 2,89 ml de una solución de 4 mol/l de HCl en acetato de etilo.

20 Al cabo de 15 minutos, se continúa agitando a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se elimina seguidamente el disolvente por evaporación bajo presión reducida.

25 Se obtienen así 0,350 g de hidrocloreuro de trans-4-(benzoilamino)-2-pirrolidincarcboxilato de metilo de fórmula empírica  $C_{13}H_{15}N_2O_3 \cdot HCl$  (M = 284,744 g) en forma de un sólido de color beige.

Se mezclan 0,327 (1,15 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente, colocado bajo atmósfera de nitrógeno, con 4 ml de diclorometano.

30 Se enfría a continuación la suspensión a 0°C, seguidamente se añaden 352 µl de TEA. Se agita durante 15 minutos a 0°C y seguidamente se añaden 138 µl de difosgeno. Se continúa agitando durante 5 minutos a 0°C y seguidamente se deja volver la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se deja reaccionar adicionalmente durante 30 minutos.

35 Se diluye seguidamente por medio de diclorometano y se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, seguidamente con agua y se seca sobre sulfato de magnesio.

Se filtra y se elimina el disolvente por evaporación bajo presión reducida. Se obtienen así 0,360 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 95/5.

40 Se recogen así 93,7 mg de hidrocloreuro de trans-4-(benzoilamino)-1-(clorocarbonil)-2-pirrolidincarcboxilato de metilo  $C_{14}H_{14}N_2O_4 \cdot HCl$  (M = 310,74 g), es decir, un rendimiento de 26%.

45 Se mezclan 93,7 mg (0,301 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente, bajo atmósfera de nitrógeno, con 3 ml de tetrahidrofurano. Se rebaja la temperatura de la solución a -78°C, seguidamente se añaden gota a gota 332 µl de bis(trimetilsilil)amido de litio en solución 1 M en tetrahidrofurano y se mantiene el medio de reacción a -78°C durante 5 minutos adicionales.

Se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente.

50 Seguidamente se enfría la solución a 0°C y se añaden 55 µl de ácido acético. Se añaden 20 ml de acetato de etilo y 3 ml de un tampón fosfato a pH = 7,0. Se separa por decantación, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra por evaporación. Se obtienen así 76 mg de una espuma que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 97/3.

55 Se recuperan 5 mg del compuesto esperado puro, de fórmula empírica  $C_{14}H_{14}N_2O_4$ , HCl (M = 274,279 g), es decir, un rendimiento de 6%.

IR ( $CHCl_3$ ): 1805, 1779, 1743, 1669; 1603, 1589, 1486  $cm^{-1}$ .

EM (EI) m/z:  $[M]^+$  = 274, 215, 169, 105, 77.

60 **Ejemplo 7bis** Trans-3-benzoil-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo

65 Se procede de forma similar a la indicada en el ejemplo 7, partiendo de 0,92 g de trans-4-amino-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-fenilmetilo (descrito en el documento J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016) para obtener el compuesto esperado con un rendimiento global de 5,4% en 4 etapas.

**Ejemplo 8** Trans-2-oxo-3-(fenilsulfonyl)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo

- 5 Se mezclan bajo atmósfera de nitrógeno 2,97 g (9,26 mmoles) de trans-4-amino-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) (descrito en el documento J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016) de fórmula empírica  $C_{17}H_{24}N_2O_4$  (M = 320,392 g) y se añaden 25 ml de diclorometano. Se enfría a 5°C y se añaden 1,3 ml de TEA. Se agita durante 10 minutos y seguidamente se añaden 1,63 g de cloruro de bencenosulfonyl.
- 10 Se deja bajo agitación a 5°C durante 15 minutos y seguidamente se deja que la temperatura del medio de reacción se eleve hasta 20°C durante un período de 45 minutos.
- 15 Se diluye por medio de diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con tampón fosfato a pH = 7,0 y seguidamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 20 Se obtienen así 4,5 g de producto en bruto que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla 90/10 de diclorometano y acetato de etilo.
- Se recuperan así 4,06 g de trans-4-[(fenilsulfonyl)amino]-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{23}H_{28}N_2O_6S$  (M = 460,552 g) lo que corresponde a un rendimiento de 95%.
- Se mezclan 3,83 g (8,31 mmoles) de sulfonamida obtenida precedentemente con 10 ml de metanol anhidro.
- 25 Se enfría la solución a 0°C y se añaden a esta temperatura 8,2 ml de una solución de 10 mol/l de ácido clorhídrico en metanol.
- Se deja agitar a 0°C durante 5 minutos y seguidamente se deja que la temperatura se eleve hasta temperatura ambiente.
- 30 Después de 30 minutos, se evapora el metanol bajo presión reducida, se recoge varias veces en metanol y seguidamente en diclorometano. Se cristaliza seguidamente el hidrocloreto en etil éter.
- 35 Se obtienen así 3,2 g de hidrocloreto de trans-4-[(fenilsulfonyl)amino]-2-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo de fórmula empírica  $C_{18}H_{20}N_2O_4S \cdot HCl$  (M = 396,896 g) lo que corresponde a un rendimiento de 96%.
- Se mezclan 2,78 g (7 mmoles) del hidrocloreto obtenido precedentemente bajo atmósfera inerte con 28 ml de diclorometano.
- 40 Se enfría seguidamente a aproximadamente 0-5°C y seguidamente se añaden 2,15 ml de TEA.
- Se continúa agitando durante 15 minutos a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C y seguidamente se añaden 0,46 ml de difosgeno.
- 45 Se mantiene a esta temperatura durante 4 minutos, seguidamente se añade una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, se diluye por medio de diclorometano, se separa por decantación, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida.
- Se obtienen así 3,1 g de un aceite de color amarillo que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 9/1.
- 50 Se recogen 1,82 g de trans-1-(clorocarbonil)-4-[(fenilsulfonyl)amino]-2-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo, de fórmula empírica  $C_{19}H_{19}ClN_2O_5S$  (M = 422,89 g), que corresponde a un rendimiento de 61%.
- 55 Se mezclan 1,81 g (4,28 mmoles) de cloruro de carbamoilo obtenido precedentemente bajo atmósfera inerte con 31 ml de tetrahidrofurano.
- La solución obtenida se enfría a -70°C, seguidamente se añaden a esta temperatura en 10 minutos 4,7 ml de una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amido de litio en tetrahidrofurano.
- 60 Se agita durante 45 minutos a -70°C y seguidamente se deja elevarse la temperatura hasta aproximadamente 0°C. Se mantiene el medio de reacción a esta temperatura durante 2 horas y 30 minutos.
- Se añaden seguidamente 295 µl de ácido acético.
- 65 Se diluye con diclorometano, seguidamente se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, con una

solución de tampón fosfato a pH = 7 y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

5 Se purifica el producto en bruto por cromatografía sobre sílice, tomando como eluyente una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5.

Se obtienen así 244 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{19}H_{18}N_2O_5S$  ( $M = 386,429$  g), lo que corresponde a un rendimiento de 14%.

10

#### Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

15 2,15 (m):  $O=C-CH-CH_2$ ; 2,85 (d) y 3,08 (d):  $O=C-N-CH_2$ ; 3,62 (m):  $O=C-CH-N-CH_2$ ; 4,94 (s):  $O_2S-N-CH-CH_2$ ; 5,16:  $CO_2CH_2C_6H_5$ ; 7,34 (m):  $C_6H_5$ ; 7,57 (m) – 7,68 (m) y 8,03(m):  $SO_2C_6H_5$ .

IR ( $CHCl_3$ ): 1780, 1743; 1586, 1499  $cm^{-1}$ .

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[2M+Na]^+ = 795$ ;  $[M+Na+CH_3CN]^+ = 450$ ;  $[M+Na]^+ = 409$ ;  $[M+H]^+ = 387$ .

20 **Ejemplo 9** Trans-3-benzoil-4-metil-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo

Se mezclan bajo atmósfera inerte 18,69 g (58,52 mmoles) de 4-oxo-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) (descrito en la publicación Chem. Pharm. Bull. 43(8)1302-1306 (1995)) de fórmula empírica  $C_{17}H_{21}NO_5$  ( $M = 319,361$  g) y 500 ml de etil éter anhidro.

25 Se añade a la solución obtenida una suspensión de 10 g de  $CeCl_3$  en 50 ml de etil éter anhidro.

Se agita la suspensión durante 30 minutos a 20°C y seguidamente se enfría a -60°C.

30 Se añaden seguidamente 20 ml de solución 3 M de MeMgBr en etil éter.

Se deja reaccionar durante 1 hora a -60°C y seguidamente se deja que la temperatura se eleve a 0°C en 30 minutos. Se neutraliza con una solución acuosa de  $NH_4Cl$  al 10%. Se extrae con diclorometano, se filtra, se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

35 Se obtienen así 19,33 g de un aceite que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/t-butil-metil éter 90/10.

40 Se obtienen 7,21 g de cis-4-hidroxi-4-metil-1,2-pirrolidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo), de fórmula empírica  $C_{18}H_{25}NO_5$  ( $M = 335,404$  g) es decir, un rendimiento de 36%, así como 2,5 g de alcohol epimérico.

Se mezclan bajo atmósfera inerte 3,17 g (9,45 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente y 70 ml de diclorometano. Se enfría a 5°C y se añaden gota a gota 2,3 ml de TEA, seguidamente 1,28 ml de cloruro de metano-sulfonilo.

45 Se agita durante 45 minutos a 5°C.

Se lava por medio de una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, seguidamente con una solución de tampón fosfato a pH 7 y seguidamente con agua.

50 Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida.

Se obtienen así 3,9 g de un aceite que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.

55 Se recogen 2,75 g de cis-4-metil-4-[(metilsulfonyl)oxi]-1,2-pirrolidin-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{19}H_{27}NO_7S$  ( $M = 413,494$  g) lo que corresponde a un rendimiento de 70%.

Se prepara una solución de 2,54 g (6,14 mmoles) del mesilato obtenido precedentemente en 40 ml de dimetilformamida.

60

Se añaden seguidamente a 20°C 519 mg (7,98 mmoles) de  $NaN_3$  y se calienta a 50°C durante 2 horas. Después de enfriar, se vierte en 250 ml de agua y se extrae por medio de 250 ml de diclorometano. La fase orgánica se lava con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.

65 Se obtienen 2,4 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, teniendo como eluyente una

## ES 2 401 855 T3

mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5.

- 5 Se recogen así 1,66 g de trans-4-azido-4-metil-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{18}H_{24}N_4O_4$  ( $M = 360,42$  g) (que titulan aproximadamente 30% en peso) lo que corresponde a un rendimiento de aproximadamente 25%.
- Se disuelven 1,85 g de la azida obtenida precedentemente (es decir, aproximadamente 1,7 mmoles) en 18 ml de tolueno.
- 10 Se añaden seguidamente, a 20°C, 1,38 ml de  $Bu_3SnH$  y 84 mg de AIBN.
- Se lleva a 75°C y se mantiene a esta temperatura durante 2 horas.
- 15 Se evapora el tolueno y se vuelve a disolver en acetato de etilo. Se añade una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio y se agita durante 30 minutos a temperatura ambiente.
- Se filtra sobre clarcel, se separa por decantación y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio.
- 20 Después de evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 3 g de un aceite que se somete a cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 9/1.
- Se recogen 560 mg de trans-4-amino-4-metil-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{18}H_{26}N_2O_4$  ( $M = 334,419$  g). Por tanto, el rendimiento es cuantitativo.
- 25 Se mezclan bajo atmósfera inerte 578 mg (1,72 mmoles) de la amina obtenida precedentemente en 30 ml de diclorometano.
- Se enfría a 5°C y se añaden gota a gota 290  $\mu$ l de TEA y seguidamente 240  $\mu$ l de cloruro de benzoilo.
- 30 Se continúa la agitación a 5°C durante 30 minutos.
- Se diluye con diclorometano, se lava con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico, con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y seguidamente con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 35 Se obtienen así 950 mg de un aceite que se purifica por cromatografía eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.
- 40 Se recogen así 732 mg de trans-4-(benzoilamino)-4-metil-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{25}H_{30}N_2O_5$  ( $M = 438,528$  g), lo que corresponde a un rendimiento de 97%.
- Se disuelven 636 mg (1,45 mmoles) de la amida obtenida precedentemente en 1,9 ml de acetato de etilo, se enfría a aproximadamente 0-5°C en un baño con hielo, seguidamente se añaden 3,2 ml de una solución de cloruro de hidrógeno de 4,6 mol/l en acetato de etilo.
- 45 Se deja que la temperatura se eleve a 20°C y seguidamente, después de 1 hora, se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- Se cristaliza seguidamente el hidrocloreuro en etil éter.
- 50 Se recuperan así 570 mg de hidrocloreuro de trans-4-(benzoilamino)-4-metil-2-pirrolidindicarboxilato de fenilmetilo de fórmula empírica  $C_{20}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$  ( $M = 374,87$  g) en forma de un polvo de color blanco. Por tanto, el rendimiento es cuantitativo.
- 55 Se disuelven bajo atmósfera inerte 100 mg (0,267 mmoles) del hidrocloreuro obtenido precedentemente en 1,5 ml de diclorometano.
- Se enfría a aproximadamente 0-5°C y seguidamente se añaden 90  $\mu$ l de TEA.
- 60 Se agita durante 15 minutos a 5°C y seguidamente se añaden 20  $\mu$ l de difosgeno.
- Se continúa agitando durante 30 minutos a 5°C.
- 65 Seguidamente, se trata con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se

evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 130 mg de un aceite que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 9/1.

Se recogen entonces 72 mg de trans-4-(benzoilamino)-1-(clorocarbonil)-4-metil-2-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo de fórmula empírica  $C_{21}H_{21}N_2O_4Cl$  ( $M = 400,865$  g), lo que corresponde a un rendimiento de 67%.

Se disuelven 373 mg (0,930 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 9 ml de tetrahidrofurano.

Se enfría seguidamente la solución hasta  $-70^{\circ}C$  y se añade en 5 minutos 1 ml de una solución 1 M en tetrahidrofurano de bis(trimetilsilil)amiduro de litio.

Se deja que el medio de reacción se caliente hasta  $0^{\circ}C$  durante 45 minutos y seguidamente se añaden 69  $\mu$ l de ácido acético.

Se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, seguidamente con una solución de tampón fosfato a  $pH = 7,0$  y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra hasta sequedad bajo presión reducida, para obtener 330 mg de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 98/2 que contiene 0,1% en volumen de TEA.

Se recogen así 123 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{21}H_{20}N_2O_4$  ( $M = 364,404$  g) lo que corresponde a un rendimiento de 36%.

#### Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,76 (s):  $CH_3$ ; 2,11 (dd) y 2,73 (ddd):  $N-CH-CH_2$ ; 2,93 (dt) y 3,00 (d):  $N-CH_2$ ; 3,96 (ddd):  $N-CH-CH_2$ ; 5,21:  $CO_2CH_2C_6H_5$ ; 7,36 (m):  $CH_2C_6H_5$ ; 7,43 (t) y 7,57 (tt) y 7,72 (d):  $COC_6H_5$ .

$IR(CHCl_3)$ : 1776, 1745, 1682; 1601, 1580, 1498  $cm^{-1}$ .

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[2M + Na]^+ = 751$ ;  $[2M + H]^+ = 729$ ;  $[M + Na]^+ = 387$ ;  $[M + H]^+ = 365$

**Ejemplo 10** Sal de 1-propeniltrifenilfosfonio de trans-2-oxo-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.1.]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo

Se disuelven bajo atmósfera inerte 15 g (46,71 mmoles) de cis-4-hidroxi-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) (producto comercial) de fórmula empírica  $C_{17}H_{23}NO_5$  ( $M = 321,377$  g) en 225 ml de diclorometano anhidro.

Se añaden a la solución 5,42 ml de 2,6-lutidina. Se enfría a  $-70^{\circ}C$  y seguidamente se introducen en 5 minutos 8,25 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico.

Se agita durante 10 minutos a  $-70^{\circ}C$  y seguidamente se introducen a  $-70^{\circ}C$  4,43 g de O-alil-hidroxil-amina.

Se deja seguidamente la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 27 horas.

Se diluye con diclorometano, seguidamente se lava con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico, con una solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$  y con agua.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 23 g de un aceite en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, siendo sucesivamente el eluyente una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5, 90/10 y seguidamente 80/20.

Se recuperan 7,18 g de trans-4-[(2-propeniloxio)amino]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{20}H_{28}N_2O_5$  ( $M = 376,456$  g), lo que corresponde a un rendimiento de 40%.

Se disuelven 3,25 g (8,63 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 3,5 ml de acetato de etilo.

Se enfría a aproximadamente  $0-5^{\circ}C$ , seguidamente se añaden 19 ml de una solución de 4,6 mol/l de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo.

Se deja reaccionar todo agitando a aproximadamente 0-5°C durante 40 minutos.

Se evapora el disolvente bajo presión reducida, seguidamente se recoge varias veces en dietil éter, separando el líquido sobrenadante.

5

Se obtienen así 2,54 g de un hidrocloreto en forma de un precipitado de color blanco, que se disuelve en 55 ml de diclorometano bajo agitación. Se añaden 7,3 ml de sosa 2 N. Después de separar por decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio.

10

Se evapora el diclorometano bajo presión reducida.

Se obtienen así 2,12 g de trans-4-[(2-propeniloxi)amino]-2-pirrolidincarboxilato de fenilmetilo de fórmula empírica  $C_{15}H_{20}N_2O_3$  (M = 276,337 g) en forma de un aceite, es decir, un rendimiento de 89%.

15

Se disuelven bajo atmósfera inerte 4,14 g (15 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 1,5 l de acetonitrilo.

Se enfría a aproximadamente 0-5°C y se añaden 1,14 ml de difosgeno. Se agita durante 15 minutos manteniendo a 0-5°C y seguidamente se añaden sucesivamente 4,6 ml de TEA y 1,83 g de DMAP en 80 ml de acetonitrilo.

20

Se deja que la temperatura se eleve hasta temperatura ambiente y se deja reaccionar durante 26 horas, seguidamente se evapora la mitad del disolvente bajo presión reducida.

25

A continuación se trata por medio de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico y seguidamente se extrae con diclorometano. Se lava a fase orgánica por medio de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 43 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10 que contiene 0,1% de TEA.

30

Se recogen 312 mg de trans-2-oxo-3-(2-propeniloxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo de fórmula empírica  $C_{16}H_{18}N_2O_4$  (M = 302,33 g) lo que corresponde a un rendimiento de 7%.

35

Se disuelven bajo atmósfera inerte 70,2 mg (0,232 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 2,3 ml de diclorometano. Se introducen seguidamente 26,5 µl de ácido acético y 134 mg de  $Pd(P(Ph)_3)_4$ .

Se deja reaccionar durante 40 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se disminuye la temperatura a -20°C y se añaden 2,96 ml de una solución de complejo de  $SO_3$ -piridina a 0,314 mol/l. Se deja reaccionar 2 horas y media y seguidamente se añade diclorometano y se evapora el medio de reacción bajo presión reducida. Se recogen así 40 ml de diclorometano y se lavan con 5 ml de agua. La fase orgánica se separa y se seca sobre sulfato de sodio y seguidamente el disolvente se evapora bajo presión reducida.

40

Se obtienen así 280 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo sucesivamente con una mezcla de diclorometano/acetona 80/20 que contiene 0,1% de TEA y seguidamente con una mezcla de diclorometano/acetona 50/50 que contiene 0,1% de TEA.

45

Se recuperan 34,0 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{34}H_{33}N_2O_7SP$  (M = 644,689 g) en forma de un aceite de color amarillo, es decir, un rendimiento de 23%.

50

#### Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
 2,00(m) y 2,48(m):  $\underline{CH_2}$ -CH-C=O; 2,72(d) y 3,12(s): CH- $\underline{CH_2}$ -N; 3,75(m):  $CH_2$ - $\underline{CH}$ -C=O<sub>2</sub>; 4,71(s)  $\underline{CH}$ -CH<sub>2</sub>-N; 5,18 [AB]  $\underline{CH_2}$ -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,35(m):  $\underline{CH_2}$ -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y 2,29(m):  $\underline{CH_3}$ -CH=CH; 6,62 y 7,21  $\underline{CH_3}$ -CH=CH; 7,60-7,85 P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>

55

EM (electropulverización negativa y positiva) m/z:

[Manión]<sup>-</sup> = 341

[Mcatión]<sup>+</sup> = 303

60

**Ejemplo 11** Sal de 1-propeniltrifenilfosfonio de trans-2-oxo-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de metilo

Se procede como en el ejemplo 10, pero partiendo de 207 mg de cis-4-hidroxi-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-metilo.

65

Se obtienen así 12 mg de producto deseado de fórmula  $C_7H_{10}N_2O_7S$  (M = 266,231 g).

EM (electropulverización negativa y positiva) m/z:[Manión]<sup>-</sup> = 265[Mcatión]<sup>+</sup> = 303

5

**Ejemplo 12a** Trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de difenilmetilo

Se mezclan bajo atmósfera inerte 8 ml de diclorometano y 347 mg (1 mmol) de hidrocloreto de cis-5-hidroxi-3-piperidincarboxilato de difenilmetilo (descrito en la publicación Acta Chem. Scand. Ser. B 35(4) 289-294).

10

Se enfría a 0°C y seguidamente se añaden 346 µl de TEA y 72 µl de difosgeno.

Se deja reaccionar durante 15 minutos manteniendo la temperatura a 0°C y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se recoge en 25 ml de tolueno seco. Se filtra para eliminar el hidrocloreto de TEA.

15

Se añaden al filtrado 553 µl de TEA y se calienta a reflujo durante 4 horas.

Se diluye seguidamente con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa que contiene 10% de ácido tartárico, seguidamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio.

20

Se evapora seguidamente bajo presión reducida y se recuperan 339 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo 70/30.

25

Se recogen así 146 mg del compuesto esperado (M = 337,378 g), lo que corresponde a un rendimiento de 43%.

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

30

2,15 (ddd) y 2,73 (dq): N-CH<sub>2</sub>-CHO-CH<sub>2</sub>; 2,92 (tt): O<sub>2</sub>C-CH-; 3,00 (d) y 3,45 (d): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 3,48 (dd) y 4,07 (dd): N-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 4,79 (dt): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 6,90 (s): CO<sub>2</sub>-CH-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; 7,33 (m): (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>.

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1792, 1734; 1600, 1585, 1497 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 337, 292, 183, 167.

35

**Ejemplo 12b** Ácido trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxílico

Se mezclan 320 mg del compuesto obtenido en el ejemplo 12a, 17 ml de acetona y 70 mg de catalizador de Pd/C al 20% en peso.

40

Se agita bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal.

Al cabo de 2 horas y 30 minutos, se añaden 70 mg de catalizador y se deja reaccionar durante 1 hora y 30 minutos adicionales, seguidamente se filtra el medio de reacción.

45

Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtienen así 350 mg de producto en bruto que se cristaliza en pentano.

Se filtra y se recuperan así 158 mg del producto buscado de fórmula empírica C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub> (M = 171,154 g) en la forma de un sólido gris. El rendimiento correspondiente es de 89%.

50

Espectro de RMN protónico

En DMSO, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

55

2,10 (ddd) y 2,43 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CHO-CH<sub>2</sub>; 2,83 (tt): O<sub>2</sub>C-CH-; 3,13 (d) y 3,27 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 3,40 (dd) y 3,72 (d): N-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>H; 4,81 (m): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 12,54 (s grande): CO<sub>2</sub>H.

IR (nujol): 1782, 1692 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 177, 155, 127, 82, 70.

60

**Ejemplo 12c** Trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo

Se mezclan bajo atmósfera inerte 30 mg (0,175 mmoles) del ácido obtenido en el ejemplo 12b y 0,5 ml de diclorometano. Se añaden seguidamente 26,8 mg de alcohol 4-nitrobencílico, 2,2 mg de DMAP y 37 mg de EDCI.

65

Se deja reaccionar agitando durante 2 horas a temperatura ambiente.

La fase orgánica se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y una solución de tampón fosfato a pH 7.

5 Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio, y evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 57 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo 85/15.

10 El producto se cristaliza seguidamente en una mezcla de etil éter y pentano para proporcionar 34 mg de cristales de color blanco del compuesto buscado (M = 306,277 g). El rendimiento correspondiente es de 63,5%.

#### 10 Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

15 2,14 (ddd) y 2,84 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CHO-CH<sub>2</sub>; 2,90 (tt): O<sub>2</sub>C-CH-; 3,10 y 3,49 (dm); N-CH<sub>2</sub>-CHO; 3,43 (dd) y 4,14 (da): N-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 5,27 [AB]: CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,56 y 8,24 [AA'BB']: C-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-NO<sub>2</sub>.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1799, 1789, 1741; 1609, 1526, 1495 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup>: 306, 170, 136, 126, 106, 82.

20 **Ejemplo 13** 6-(Fenilmetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

#### 20 Etapa A:

25 A una solución de 20,71 g de 3-amino-piridina en 200 ml de cloruro de metileno se añaden a aproximadamente 0-5°C 30,7 ml de TEA. Se añaden seguidamente gota a gota en 15 minutos 25,5 ml de cloruro de benzoílo y se deja volver a temperatura ambiente. Después de 1 hora bajo agitación, se lava con agua, seguidamente con una solución saturada de bicarbonato de sodio y seguidamente se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 42,29 g de producto esperado cristalizado (M = 198,226 g).

#### 30 Etapa B:

35 A una solución de 10 g del producto obtenido en la etapa A en 200 ml de metanol se añaden 4,3 ml de ácido clorhídrico concentrado y 500 mg de rodio sobre alúmina al 5% en peso. Se coloca bajo atmósfera de hidrógeno a una presión de 60-110 bares durante 15 horas.

40 Se filtra la mezcla de reacción, se aclara en metanol y seguidamente se concentra el filtrado bajo presión reducida. El hidroccloruro del producto esperado se obtiene mezclado con 10% de hidroccloruro del producto de partida.

45 Se recoge el producto en 250 ml de cloruro de metileno y se añaden 1,1 equivalentes de sosa 1 N. Después de 15 minutos bajo agitación, se separa el cloruro de metileno por decantación, se lava la fase orgánica con agua, se seca y se evapora bajo presión reducida. Se somete a cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno - metanol - trietilamina 92/8/3.

Se obtienen 7,4 g de producto esperado cristalizado, es decir, un rendimiento de 72%.

45 Etapa C: N-(fenilmetil)-3-piperidinamina

50 Se disuelven 20 g del producto obtenido como se describe en la etapa B en 600 ml de 1,2-dimetoxietano. Se añaden a la solución en 30 minutos 14,86 g de hidruro de aluminio y litio. Se calienta bajo agitación y bajo un gas inerte a 75-80°C durante 16 horas y seguidamente se enfría a 0°C y se añaden en 45 minutos, sin sobrepasar 12°C, 11 ml de agua. Se agita durante 10 minutos, se filtra y se lava el precipitado con cloruro de metileno. Se concentra el filtrado bajo presión reducida. Se obtienen 17,8 de producto esperado, en forma de un aceite que se destila bajo presión reducida (punto de ebullición: 114-121°C/0,8 mbar). Se recogen 16 g de producto esperado, es decir, un rendimiento de 86%.

55 Etapa D: 6-(Fenilmetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

60 Se disuelven 1,06 g de producto obtenido en la etapa C en 28 cm<sup>3</sup> de tolueno, seguidamente se enfría a 0°C y se añaden bajo un gas inerte 337 µl de difosgeno. Se deja elevarse la temperatura y se mantiene 2 horas a 20°C. Se concentra bajo presión reducida y seguidamente se somete a cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo sucesivamente con cloruro de metileno-acetona 95/5 y seguidamente 80/20 y finalmente con cloruro de metileno-metanol-trietilamina 92/8/3 y se obtienen 362 mg de producto esperado C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O (M = 216,85 g), es decir, un rendimiento de 30%.

CG/Espectro de masas (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 216, 125, 91.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1718; 1498 cm<sup>-1</sup>.

65

**Ejemplo 14** 6-Benzoil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-onaEtapa A: Ácido 3-(bencilamino)-1-piperidincarboxílico

5 Se disuelven 5 g de producto obtenido en la etapa B del ejemplo 13 en 1,25 l de tolueno anhidro bajo atmósfera de nitrógeno y seguidamente se añaden 3,4 ml de TEA y se introducen a 0-5°C, en 3 minutos, 1,47 ml de difosgeno. Después de 20 minutos a 0-5°C, se deja calentar hasta 20°C, se mantiene bajo agitación durante 75 minutos y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se somete a cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-acetona 8/2. Se obtienen 3,44 g de producto esperado (rendimiento de 52,6%).

Etapa B 6-Benzoil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

15 Se introducen bajo atmósfera de nitrógeno 48 mg de hidruro de sodio al 50% en dispersión en aceite y 20 ml de THF. Se enfría a aproximadamente 0-5°C, y seguidamente se añaden de una vez 266 mg del producto obtenido en la etapa A.

20 Se deja que la temperatura se eleve hasta la temperatura ambiente, seguidamente se añaden 60 µl de ácido acético y 10 ml de tampón de fosfato a pH 7.

Se añade seguidamente un poco de acetato de etilo y seguidamente se separa por decantación y se vuelve a extraer con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y seguidamente se evaporan los disolventes bajo presión reducida.

25 El producto en bruto se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano que contiene 2% de acetona.

Se obtienen así 143 mg del producto buscado C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M = 228,25 g). El rendimiento correspondiente es de 62%.

30

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

35 1,20 - 2,15 (m) y 2,42 (m): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; 2,80 (d) - 2,93 (d); 3,11 (m); 3,28 a 3,58 (m): CH<sub>2</sub>-N; 4,54 (m): CH-N; 7,43 (m); 7,55 (m); 7,69 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1758, 1672; 1605, 1586, 1492;

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 230, 125, 105, 77

**Ejemplo 15** Ácido 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-acético

40

Etapa A: 5-[(1,1-Dimetiletil)dimetilsilil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

45 Se colocan bajo atmósfera de nitrógeno 843 mg de litio y se condensan a -70°C 320 ml de amoníaco. Se añaden a -70°C en 10 minutos 7,56 g (34,8 mmoles) del producto obtenido en el ejemplo 13 en 160 ml de tetrahidrofurano. Se agita 5 minutos y seguidamente se destila el amoníaco bajo una corriente de nitrógeno calentando lentamente hasta 20°C. Se añaden lentamente a la suspensión obtenida, a 20°C, 7,9 g de cloruro de (1,1-dimetiletil)dimetilsililo en 10 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano y seguidamente se mantiene bajo agitación durante 10 minutos. Se añaden seguidamente 160 cm<sup>3</sup> de acetato de etilo y seguidamente 60 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Se separa por decantación, se vuelve a extraer en acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se somete a cromatografía el aceite obtenido sobre sílice al 10% en agua, eluyendo con cloruro de metileno y seguidamente con una mezcla de cloruro de metileno-acetona 8/2 y se obtienen 3,04 g de producto esperado (rendimiento: 36,2%).

Espectro de RMN protónico

55

En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

0,21(S) y 0,40(S): SiCH<sub>3</sub>; 0,97(S): Si<sup>t</sup>Bu; 1,5 a 1,8(m) y 2,07(m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; 2,85 (d) y 3,32 (m); -CH-CH<sub>2</sub>-N;

2,93 (dt) y 3,32 (m): -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N; 3,65 (m): CH - N.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1710; 842 cm<sup>-1</sup>.

60 EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup>: 240, 225, 183, 100, 83, 57.

Etapa B: 7-Oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-acetato de fenilmetilo

65 Se disuelven bajo atmósfera de nitrógeno 1,44 g (5,99 mmoles) del producto obtenido en la etapa A en 14,4 ml de tetrahidrofurano y seguidamente se añaden 941 µl de bromoacetato de fenilmetilo y seguidamente, gota a gota, 6 ml

de una solución 1 M de fluoruro de tetra-n-butil-amonio en tetrahidrofurano. Se agita 10 minutos a 20°C y seguidamente se diluye por medio de 15 ml de acetato de etilo y se añaden 5 ml de solución acuosa de tampón fosfato a pH = 7. Se separa por decantación, se vuelve a extraer con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se somete a cromatografía el residuo aceitoso sobre sílice al 10% en agua eluyendo con una mezcla de cloruro de metileno-acetona 8/2. Se obtienen 140 mg del producto esperado. El rendimiento correspondiente es de 9%.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1746, 1720 cm<sup>-1</sup>

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 274, 183, 155, 139, 91, 83.

10 Etapa C: Ácido 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-acético.

Se disuelven 137 mg del producto obtenido en la etapa B en 1,5 ml de acetato de etilo, seguidamente se añaden a la solución 14 mg de paladio sobre carbono al 10% y se coloca bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 15 minutos se añaden nuevamente 15 mg de paladio sobre carbono y se mantiene bajo agitación durante 15 minutos. Se filtra el catalizador, se aclara con acetato de etilo y seguidamente acetona y metanol y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtiene un total de 68 mg de producto en bruto que se cristaliza en éter. Se obtienen 58 mg del producto esperado de fórmula empírica C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 274,321 g). El rendimiento correspondiente es de 63%.

20 Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,48 (m), 1,63 (m), 1,73 (m) y 1,86 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,85 a 3,00 (m), 3,14 (dm) y 3,64 (m): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub> y CH-N;

3,78 y 4,14 [AB]: CON-CH<sub>2</sub>-CO.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 184, 139, 125, 111, 97, 83.

25

**Ejemplo 16** 7-Oxo-N-fenil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxamida

Se mezclan bajo un gas inerte 1 ml de tetrahidrofurano y 99 mg (0,41 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa A del ejemplo 15.

30

Se añaden sucesivamente 50 µl de isocianato de fenilo y seguidamente 450 µl de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF.

35

Se deja reaccionar durante 10 minutos y seguidamente se diluye con acetato de etilo y se lava con agua. Se separa por decantación y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 140 mg del producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice tomando como eluyente una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.

40

Se recogen 21 mg del compuesto del título, de fórmula empírica C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (M = 245,283 g), lo que corresponde a un rendimiento de 20%.

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,78 (m), 2,02 (m) y 2,17 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,88 (d), 3,13 (dt) y 3,42 (m): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,49 (m): CH-N; 7,11(t); 7,34(t) y 7,54(d): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 10,05: NH.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 3302, 3266; 1734; 1700; 1602, 1553, 1501 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup>: 245, 153, 126, 119, 98, 92.

50

**Ejemplo 17a** 6-[1-(Fenilmetil)-1H-tetrazol-5-il]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

Se colocan bajo un gas inerte 480 mg (2 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa A del ejemplo 15.

55

Se añade seguidamente una solución de 712 mg de 5-fluoro-1-(fenilmetil)-1H-tetrazol en 1,5 ml de tetrahidrofurano y seguidamente 2 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF. Se deja reaccionar durante 1 minuto.

60

Se diluye seguidamente con acetato de etilo, se lava con agua, se separa por decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

60

Se obtienen 1,06 g de un producto aceitoso que se somete a cromatografía sobre sílice en la mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.

65

Se obtienen así 143 mg del compuesto esperado de fórmula empírica C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O (M = 284,324 g) en forma de un producto amorfo de color blanco. El rendimiento correspondiente es de 25%.

Espectro de RMN protónico

En  $\text{CDCl}_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

5 1,80 (m), 2,04 (m) y 2,67 (m):  $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2$ ; 2,83 (d), 2,85 (dm), 3,10 (dd) y 3,44 (dd):  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ; 3,99 (m):  $\text{CH-N}$ ; 5,63 y 5,88 [AB]:  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$ ; 7,18 (m) y 7,32 (m):  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

**Ejemplo 17b** 6-(1H-Tetrazol-5-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

10 Se mezclan 120 mg del producto obtenido en el ejemplo 17a con 2,4 ml de una mezcla de metanol/acetato de etilo 90/10 y seguidamente se añaden 2,4 ml de THF hasta obtener una disolución total.

15 Se añaden seguidamente 24 mg de catalizador de paladio sobre carbono al 10%, seguidamente se agita bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 3 horas de reacción, se filtra el catalizador, se aclara con una mezcla de tetrahidrofurano/metanol y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se cristaliza seguidamente el producto en etil éter.

20 Se obtienen así 72 mg del compuesto del título de fórmula empírica  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$  ( $M = 194,198$  g) en forma de un producto de color blanco cristalizado. El rendimiento correspondiente es de 88%.

Espectro de RMN protónico

En DMSO, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

25 1,63 (m), 1,89 (m) y 2,07 (m):  $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2$ ; 3,14 a 3,20 (m) y 3,43 (m):  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ; 4,51 (m):  $\text{CH-N}$ .

IR (Nujol): 1744; 1594  $\text{cm}^{-1}$ .

EM (EI) m/z:  $[\text{M}]^+ = 194, 165, 124, 111, 98, 83, 68, 56, 41$ .

**Ejemplo 18** 6-Acetil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

30 Se disuelven en 1,4 ml de THF 140 mg (0,582 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa A del ejemplo 15.

Se añaden sucesivamente a la solución obtenida 55  $\mu\text{l}$  de anhídrido acético y seguidamente 0,58 ml de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF.

35 Se diluye seguidamente con acetato de etilo, se lava con agua, se separa por decantación, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

40 Se obtienen así 116 mg de un aceite en bruto que se somete a cromatografía sobre sílice con una mezcla de diclorometano/acetona 80/20.

Se obtienen así 18 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $M = 168,196$  g), lo que corresponde a un rendimiento de 18%.

Espectro de RMN protónico

45 En DMSO, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,65 a 2,20 (m):  $\text{N-CH-CH}_2\text{-CH}_2$ ; 2,54 (s):  $\text{CH}_3\text{CO-N}$ ; 2,83 (d), 3,33(dm), 3,10 (m) y 3,45 (dd)  $\text{CH}_2\text{-N-CH}_2$ ; 4,55 (m):  $\text{O=C-N-CH}$ .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1758, 1696  $\text{cm}^{-1}$ .

50 EM (EI) m/z:  $[\text{M}]^+ = 168, 140, 126, 98, 43$ .

**Ejemplo 19a** 6-(Fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

55 Se disuelven 44,02 g (0,22 moles) de 3-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ,  $M = 199,251$  g) (descrito en la publicación J. Med. Chem. 1986, 29, 224-229) en 440 ml de etanol.

Se añaden seguidamente 38,79 g de hidrocloreto de O-bencil-hidroxilamina. Se introducen seguidamente gota a gota, en la suspensión, 54 ml de piridina.

60 Se deja reaccionar agitando durante 4 horas a aproximadamente 25°C y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se recoge por medio de una mezcla de diclorometano y acetato de etilo, seguidamente se filtra y se aclara con diclorometano y seguidamente con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo. El filtrado se concentra seguidamente hasta sequedad bajo presión reducida.

65 Se obtienen así 69,8 g de un aceite de color amarillo claro que se purifica por cromatografía sobre sílice. El eluyente

utilizado es una mezcla de ciclohexano/acetato de etilo 80/20.

5 Se recuperan 57,21 g de 3-[(fenilmetoxi)imino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, de fórmula empírica  $C_{17}H_{24}N_2O_3$  (M = 304,39 g) en forma de un aceite de color amarillo muy pálido. El rendimiento correspondiente es de 85%.

10 Se disuelven 24,82 g (0,0815 moles) de la oxima obtenida precedentemente en 163 ml de etanol enfriado a  $-10^{\circ}C$  bajo nitrógeno. Se añaden seguidamente 25 ml de un complejo de borano-piridina y a continuación, gota a gota y en una hora y cuarto, 204 ml de ácido clorhídrico 2 N. La solución se agita durante 1 hora y cuarto a  $-5^{\circ}C$  y seguidamente se trata por medio de 100 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, seguidamente con 35 g de carbonato de sodio, que son añadidos en pequeñas fracciones. El pH es entonces de 7-8.

El medio de reacción se extrae con acetato de etilo.

15 Las fases orgánicas se reúnen, se secan sobre sulfato de sodio y el disolvente se evapora bajo presión reducida. Se obtienen así 39,0 g de un líquido aceitoso incoloro que se recoge en 400 ml de acetato de etilo.

20 La solución se lava por medio de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,05 N, seguidamente las fases orgánicas se reúnen y el disolvente se evapora bajo presión reducida.

Se recuperan 35,5 g de un líquido incoloro aceitoso que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5 y seguidamente una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80/20.

25 Se recogen así 17,89 g de 3-[(fenilmetoxi)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica  $C_{17}H_{26}N_2O_3$  (M = 306,41 g) en forma de un aceite incoloro. El rendimiento correspondiente es de 72%.

30 Se disuelven 6,72 g (21,9 mmoles) de la piperidina obtenida precedentemente en 22 ml de acetato de etilo enfriado a  $-10^{\circ}C$ . Se añaden gota a gota, en 30 minutos, 28 ml de una solución de 4,0 mol/l de ácido clorhídrico anhidro en acetato de etilo.

Después de 1 hora a  $0^{\circ}C$ , se añaden 40 ml de etil éter, se filtra el precipitado de dihidrocloruro y se lava con etil éter.

Se obtienen así 3,87 g de un sólido de color blanco.

35 Por cristalización del filtrado, se obtienen 1,80 g adicionales del producto deseado.

40 El producto obtenido se recoge en 60 ml de sosa 1 N y 120 ml de acetato de etilo. Después de separar por decantación, la fase acuosa se satura por medio de cloruro de sodio y seguidamente se extrae dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se reúnen y se secan sobre sulfato de magnesio y seguidamente se concentran hasta sequedad bajo presión reducida.

Se obtienen así 3,67 g de N-(fenilmetoxi)-3-piperidinamina de fórmula empírica  $C_{12}H_{18}N_2O$  (M = 206,29 g) lo que corresponde a un rendimiento de 81%.

45 Se disuelven 518 mg (2,5 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 5 ml de diclorometano anhidro y seguidamente se añaden 0,5 ml de TEA.

50 La suspensión blanquecina obtenida se enfría a  $-65^{\circ}C$  y seguidamente se añaden en 15 minutos 12,5 ml de una solución de difosgeno de 0,10 mol/l en diclorometano.

Después de 45 minutos de reacción, la solución incolora se diluye por medio de 15 ml de diclorometano y se trata con 15 ml de agua.

55 Se deja que el medio se separe por decantación y seguidamente se extrae la fase acuosa por medio de 20 ml de diclorometano.

60 Las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y seguidamente se concentran hasta sequedad bajo presión reducida. Se obtiene así un aceite de color amarillo pálido que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo 90/10 y seguidamente una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80/20.

Se recogen así 196 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  (M = 232,28 g) en forma de un aceite incoloro. El rendimiento correspondiente es de 34%.

65

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,59 (m) y 1,93 a 2,18 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,73 (dt), 2,94 (dt), 3,17(dt) y 3,40 (dd): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 3,29 (t): N-CH; 4,89 (d): N-O-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); 7,38: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1747; 1498 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 232, 91.

**Ejemplo 19b** 6-(Acetiloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

Se disuelven 95 mg (0,41 mmoles) del compuesto obtenido en el ejemplo 19a en 5 ml de metanol, se agitan con 8 mg de paladio sobre carbono al 10% en peso y seguidamente se coloca la suspensión bajo atmósfera de hidrógeno y bajo presión normal durante 1 hora a 25°C y seguidamente el catalizador se filtra.

Después de evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 70 mg de cristales de color blanco.

Los cristales se recogen en 2 ml de diclorometano anhidro. La solución se enfría a -10°C bajo nitrógeno. Se añaden seguidamente 70 µl de piridina y seguidamente 40 ml de anhídrido acético y se agita durante 20 minutos. Se concentra bajo presión reducida y se obtienen 75 mg de cristales de color blanco que se purifican sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80/20.

Se recogen 49 mg del compuesto esperado (M = 184,20 g) en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento correspondiente es de 65%.

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,60 a 2,2: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,24 (s): CH<sub>3</sub>; 2,95 (d) y 3,54 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,07 (dt) y 3,54 (dda): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,94 (ta): O=C-N-CH.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1798; 1764 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 184, 142, 125, 43.

**Ejemplo 19c** 6-(Benzoiloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

Se procede de manera similar a la que se describió en el ejemplo 19b partiendo de 205 mg del compuesto preparado en el ejemplo 19a y 200 mg de anhídrido benzoico.

Se obtienen así 64 mg del compuesto esperado de fórmula empírica C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 246,27 g), es decir, un rendimiento de 30%.

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,64 a 1,95 (m) y 2,10 a 2,35 (m): CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,02 (d) y 3,65 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,13 (dt) y 3,55 (dda): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 4,09 (ta): O=C-N-CH; 7,49 (m): 7,65 (tt); 8,12 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1774, 1756; 1602, 1585, 1495 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 246, 105, 77.

**Ejemplo 19d** 6-(1-Oxopropoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

Se procede de manera similar a la que se describió en el ejemplo 19c, partiendo de 163 mg del compuesto preparado en el ejemplo 19a y 70 µl de cloruro de propionilo.

Se obtienen así 17 mg del compuesto esperado de fórmula empírica C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 198,23 g), es decir, un rendimiento de 12%.

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,25 (t): O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; 1,65 (m), 1,78 (m) y 2,10 (m):

N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,52 (m) O=C-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; 2,94 (d) y 3,55 (da): N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,07 (dt) y 3,48 (dd): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,93 (m): N-CH<sub>2</sub>-CH.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1792; 1763 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 198, 170, 142, 125, 97, 57.

**Ejemplo 19e** 6-[[4-Metilfenil]sulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona.

Se procede de manera similar a la que se describió en el ejemplo 19d, partiendo de 139 mg del compuesto preparado en el ejemplo 19a y 126 mg de cloruro de tosilo.

Se obtienen así 77 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{13}H_{16}N_2O_4S$  ( $M = 296,35$  g), es decir, un rendimiento de 44%.

Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,55 y 2,99 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,45 (s): CH<sub>3</sub>; 2,89 (d), 3,00 (dt), 3,29 (dt) y 3,39 (dd): CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>; 4,04 (m): N-CH; 7,35 y 7,91 [AA'BB'] CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>.

IR ( $CHCl_3$ ): 1775; 1599, 1495, 1383; 1193, 1180  $cm^{-1}$ .

EM (EI) m/z:  $[M]^+$  = 296, 155, 141, 125, 91.

**Ejemplo 19f** 6-[(Metilsulfonil)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona.

Se procede de manera similar a la que se describió en el ejemplo 19e partiendo de 211 mg del compuesto preparado en la etapa 19a y 80  $\mu$ l de cloruro de mesilo.

Se obtienen así 50 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{17}H_{12}N_2O_4S$  ( $M = 220,25$  g), es decir, un rendimiento de 25%.

Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,56 y 2,38 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,00 (d), 3,12 (dt) y 3,49 (m): N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 3,26 (s): CH<sub>3</sub>; 4,12 (m): N-CH.

IR ( $CHCl_3$ ): 1775; 1381, 1187  $cm^{-1}$ .

EM (EI) m/z:  $[M]^+$  = 220, 141, 125, 97, 79.

**Ejemplo 19g** 6-[[4-Nitrofenil]sulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octan-7-ona.

Se procede de manera similar a la que se describió en el ejemplo 19f partiendo de 270 mg del compuesto preparado en el ejemplo 19a y 283 mg de cloruro de 4-nitrobenzenosulfonilo.

Se obtienen así 205,5 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{12}H_{13}N_3O_6S$  ( $M = 327,32$  g) es decir, un rendimiento de 54%.

Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,64 (dt), 1,84 (m), 1,99 (m), 2,31 (dm): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,94 (d), 3,30 (dt), 3,04 (dt), 3,40 (dda): N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 4,14: O=C-N-CH; 8,25 y 8,41 [AA'BB']: NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>.

IR ( $CHCl_3$ ): 1776; 1610, 1590, 1538; 1393, 1191  $cm^{-1}$ .

EM (EI) m/z:  $[M]^+$  = 327, 186, 141, 125, 111.

**Ejemplo 20** 6-[[4-Metilfenil]sulfonil]amino]-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octan-7-ona.

Se disuelven 5 g (25,1 mmoles) de 3-oxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (descrito en la publicación J. Med. Chem. 1986, 29, 224-229) ( $C_{10}H_{17}NO_3$ ,  $M = 199,251$  g) en 50 ml de diclorometano.

Se añaden seguidamente a la solución 4,67 g de tosilihidrazina y se deja reaccionar durante 2 horas bajo agitación, y a continuación se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así, con un rendimiento cuantitativo, 9,56 g de 3-[2-[[4-metilfenil]sulfonil]hidrazono]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo, de fórmula empírica  $C_{17}H_{25}N_3O_4S$  ( $M = 367,47$  g).

Se mezclan bajo un gas inerte 4,5 g del compuesto obtenido precedentemente (12,2 mmoles), 90 ml de una mezcla de metanol/tetrahidrofurano 50/50 y algunos granos de verde de bromocresol.

Se añaden seguidamente 1,62 g de  $NaBH_3CN$  y seguidamente se enfría a aproximadamente 0-5°C y se introducen, de forma que se mantenga el pH del medio entre 3,8 y 5,4, una solución de 0,7 mol/l de cloruro de hidrógeno gaseoso en metanol.

Se deja reaccionar agitando durante 2 horas y media.

Se evaporan bajo presión reducida los 2/3 de los disolventes, seguidamente se añaden 200 ml de diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 4,48 g de 3-[2-[(4-metilfenil)sulfonyl]hidrazino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica  $C_{17}H_{27}N_3O_4S$ , (M = 369,486 g).

El rendimiento correspondiente es de 99%.

Se mezclan bajo un gas inerte a 0°C, 4,48 g del compuesto obtenido precedentemente y 9 ml de acetato de etilo.

Se añaden 30 ml de una solución de 4 mol/l de cloruro de hidrógeno gaseoso en acetato de etilo, se agita durante 15 minutos y seguidamente se filtra y se lava el hidrocloreto con acetato de etilo. Se seca bajo presión reducida y se obtienen 3,48 g de dihidrocloruro de 2-(3-piperidinil)hidrazida de ácido 4-metil-bencenosulfónico de fórmula empírica  $C_{12}H_{19}N_3O_2S \cdot 2HCl$  (M = 342,289 g). El rendimiento correspondiente es de 84%.

Se disuelven seguidamente los 3,48 g del compuesto obtenido precedentemente y 5 ml de agua desmineralizada. Bajo una buena agitación se añaden 10,2 ml de solución acuosa de sosa 2 N.

Se forma un precipitado después de 1 a 2 minutos de contacto. Se agita a continuación durante 10 minutos y seguidamente se filtra el precipitado y se lava con agua y seguidamente con acetato de etilo.

Se seca el sólido obtenido bajo presión reducida.

Se obtienen así 2,21 g de 2-(3-piperidinil)hidrazida de ácido 4-metil-bencenosulfónico de fórmula empírica  $C_{12}H_{19}N_3O_2S$  (M = 269,328 g). El rendimiento correspondiente es de 81%.

Se mezclan bajo un gas inerte 500 mg (1,85 mmoles) de la amina obtenida precedentemente y 20 ml de tetrahidrofurano.

Se añaden a la suspensión obtenida, a una temperatura comprendida entre 0 y 5°C, 112 µl de difosgeno y seguidamente 517 µl de TEA y 23 mg de DMAP.

Se deja reaccionar agitando y dejando la temperatura elevarse hasta 20°C.

Se diluye seguidamente con acetato de etilo y a continuación se lava con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico y seguidamente con agua desmineralizada.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y a continuación se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen 769 mg de un producto en bruto que se disuelve en 7 ml de diclorometano y 517 µl de TEA.

Se deja reaccionar durante una noche bajo agitación.

Se diluye con diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

La espuma obtenida (395 mg) se purifica por cromatografía sobre sílice con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80/20.

Se recogen 44 mg del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{13}H_{17}N_3O_2S$  (M = 295,362 g). El rendimiento correspondiente es de 8%.

#### Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,55 a 1,80 (m) y 2,18 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,42 (s): CH<sub>3</sub>; 2,88 (d) y 2,93 (m); N-CH<sub>2</sub>-CH; 3,18 a 3,32 (m): N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 4,08 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>; 6,98 (sa): NH.

IR ( $CHCl_3$ ): 3264, 1737, 1599, 1490  $cm^{-1}$ .

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[M + Na]^+ = 318$ ,  $[M + H]^+ = 296$

**Ejemplo 21** 6-[[4-Metilfenil]sulfonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-7-ona

- 5 Se disuelven en 3 ml de diclorometano anhidro, 305 mg (1,52 mmoles) de 3-amino-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (descrito en la publicación J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343), de fórmula empírica  $C_{10}H_{20}N_2O_2$  (M = 200,282 g).
- Se añaden a continuación 212  $\mu$ l de TEA y seguidamente se enfría a 5°C y se añaden 278 mg de cloruro de tosilo. Se agita dejando la temperatura volver a 20°C y se deja reaccionar durante 2 horas.
- 10 Se diluye seguidamente con diclorometano y se lava en primer lugar con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico y seguidamente con una solución de tampón fosfato a pH = 7.
- Se separa y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y a continuación se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así un aceite que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 9/1.
- 15 Se recogen 440 mg de 3-[[4-metilfenil]sulfonil]amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (descrito en la publicación J. Med. Chem. 1992, 35, 4334-4343) de fórmula empírica  $C_{17}H_{26}N_2O_4S$  (M = 354,472 g). El rendimiento correspondiente es de 82%.
- 20 Se enfría a 0-5°C una mezcla de 425 mg del compuesto obtenido precedentemente y 2,1 ml de una mezcla de ácido trifluoroacético/diclorometano 50/50.
- Se guarda bajo agitación a 5°C durante 30 minutos.
- 25 Se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida para obtener 403 mg de trifluoroacetato de 4-metil-N-(3-piperidinil)bencenosulfonamida de fórmula empírica  $C_{14}H_{19}F_3N_2O_4S$  (M = 368-377 g).
- Se ponen en suspensión 228 mg del compuesto obtenido precedentemente en 2 ml de metanol. Se trata por medio de un exceso de resina DOWEX 21K de malla 20-50 activada por sosa.
- 30 Se filtra, se aclara la resina con metanol y seguidamente se evapora el filtrado bajo presión reducida.
- Se recuperan así 123 mg de 4-metil-N-(3-piperidinil)bencenosulfonamida de fórmula empírica  $C_{12}H_{18}N_2O_2S$  (M = 254,353 g).
- 35 Se disuelven bajo un gas inerte 118 mg de la amina obtenida precedentemente en 1,2 ml de diclorometano.
- Se introducen a continuación sucesivamente 98  $\mu$ l de TEA y seguidamente 28  $\mu$ l de difosgeno. Se deja reaccionar agitando durante 30 minutos a 0-5°C. Se diluye con diclorometano, se lava la fase orgánica mediante una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con agua. Después de secar sobre sulfato de sodio, filtrar y evaporar el disolvente bajo presión reducida, el producto en bruto se purifica por cromatografía sobre sílice tomando como eluyente una mezcla de diclorometano/acetona 95/5.
- 40 Se obtienen así 112 mg de cloruro de ácido 3-[[4-metilfenil]sulfonil]amino]-1-piperidincarboxílico de fórmula empírica  $C_{13}H_{17}ClN_2O_3S$  (M = 316,308 g). El rendimiento correspondiente es de 76%.
- Bajo atmósfera inerte, se mezclan 10 mg de hidruro de sodio (en suspensión al 55-65% en aceite) y 2 ml de tetrahidrofurano anhidro.
- 50 Se añaden seguidamente 71 mg del producto obtenido precedentemente.
- Se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y seguidamente se añaden 12  $\mu$ l de ácido acético y 2 ml de solución de tampón fosfato a pH = 7.
- 55 Se agita durante 5 minutos adicionales, se añaden 5 ml de acetato de etilo, se separa por decantación y seguidamente se vuelve a extraer con acetato de etilo. Se separa y se seca seguidamente la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 60 Se obtienen así 65 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 95/5.
- Se recogen así 40 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{13}H_{16}N_2O_3S$  (M = 280,348 g). El rendimiento correspondiente es de 64%.
- 65

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad (presencia de dos confómeros 90/10):

- 5 1,46 (m), 1,76 (m) y 2,08 (dm): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,44 (s) y 2,45 (s): CH<sub>3</sub>; 2,82 (d) y 2,98 (m) y 3,28 a 3,50 (m): -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>; 4,55 (m) y 4,65(m): CO-N-CH; 7,33 y 7,78, 7,35 y 8,02 [AA'BB'] CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-SO<sub>2</sub>.  
 IR (CHCl<sub>3</sub>): 1758, 1598, 1995, 1367, 1169 cm<sup>-1</sup>.  
 EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup>: 280, 216, 155, 125, 97, 91.

10 **Ejemplo 22** 6-Oxa-1-azabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

Se mezclan bajo un gas inerte 5 ml de diclorometano y 68 mg de hidrocloreto de 1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-ol (M = 135,5 g) (descrito en la publicación Chem. Pharm. Bull. 30(10) 3617-3623 (1982)).

- 15 Se añaden 33 µl de difosgeno y se agita durante 5 minutos a 0°C. Seguidamente se añaden 140 µl de TEA y 61 mg de DMAP.

- 20 Se deja reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y seguidamente se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico y a continuación con agua. Se separa por decantación y se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 5 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano y seguidamente con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5.

- 25 Se recogen así 3 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>2</sub> (M = 125 g). El rendimiento correspondiente es de 5%.

**Ejemplo 23** Trans-3-benzoil-2-oxo-4-oxa-1,3-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-carboxilato de fenilmetilo

- 30 Se mezclan bajo un gas inerte 5,50 g (13,7 mmoles) de cis-4-[(metilsulfonyl)oxi]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) (descrito en la publicación J. Org. Chem. 1991, 56, 3009-3016), de fórmula empírica C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>7</sub>S (M = 399,466 g) y 110 ml de dimetilformamida y seguidamente se añaden 2,58 g de N-hidroxiptalimida y a continuación 1,52 g de hidrogenocarbonato de potasio.

- 35 Se calienta bajo agitación a 100°C y se mantiene el medio de reacción a esta temperatura durante 4 horas.

Se enfría a 20°C, se añaden 220 ml de agua y de hielo y seguidamente se extrae con isopropil éter.

Se seca sobre sulfato de magnesio y a continuación se evapora hasta sequedad bajo presión reducida.

- 40 Se somete a cromatografía el residuo sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.

Se recogen así 3,06 g de trans-4-[(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)oxi]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M = 466,494 g). El rendimiento correspondiente es de 47%.

- 45 Se disuelven 3,24 g (6,94 mmoles) de la ftalimida obtenida como precedentemente en 33 ml de diclorometano.

Se añaden 372 µl de hidrato de hidrazina.

- 50 Se agita durante 2 horas y 30 minutos adicionales a 20°C.

Se filtra el precipitado formado, se aclara con diclorometano y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

- 55 Se obtienen 2,91 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10 y a continuación 80/20 y 50/50.

Se recupera así un total de 942 mg de trans-4-(aminooxi)-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M = 336,39 g). El rendimiento correspondiente es de 40%.

- 60 Se mezclan bajo un gas inerte 853 mg del compuesto obtenido precedentemente (2,53 mmoles) y 8,5 ml de diclorometano anhidro.

Se enfría a aproximadamente 0-5°C y seguidamente se añaden 706 µl de TEA y 588 µl de cloruro de benzoilo.

- 65

## ES 2 401 855 T3

- Se agita durante 10 minutos a 0-5°C y seguidamente se deja calentar a 20°C y se deja reaccionar durante 30 minutos adicionales.
- 5 Se lava la fase orgánica con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con agua. Se separa por decantación y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- Se obtienen así 1,38 g de producto que se mezcla con 25 ml de diclorometano. Se enfría a aproximadamente 10-15°C y se añaden 123 µl de hidrato de hidrazina.
- 10 Se deja reaccionar agitando a 20°C durante 2 horas y media.
- Se evapora el disolvente bajo presión reducida.
- 15 Se obtienen así 1,13 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 80/20.
- Se recogen 948 mg de trans-4-[(benzoilamino)oxi]-1,2-pirrolidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(fenilmetilo) de fórmula empírica  $C_{24}H_{28}N_2O_6$  (M = 440,50 g).
- 20 El rendimiento global es por tanto de 85%.
- Se disuelven bajo agitación los 948 mg del compuesto obtenido precedentemente en 2 ml de acetato de etilo.
- 25 Se enfría a 0-5°C y seguidamente se añaden de una vez 4,7 ml de una solución aproximadamente 4,6 M de cloruro de hidrógeno gaseoso en acetato de etilo.
- Después de 1 hora el disolvente se evapora bajo presión reducida y el producto se recoge 3 veces con etil éter.
- 30 Se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 842 mg de hidrocloruro de trans-4-[(benzoilamino)oxi]-2-pirrolidindicarboxilato de fenilmetilo, en la forma de una espuma friable de color blanco de fórmula  $C_{19}H_{20}N_2O_4 \cdot HCl$  (M = 376,84 g).
- El rendimiento es cuantitativo.
- 35 Se disuelven 47 mg (0,125 mmoles) del hidrocloruro obtenido precedentemente bajo un gas inerte en 0,5 ml de diclorometano. Se añaden 25,2 µl de piridina y seguidamente se enfría a 0-5°C y se añaden 9,5 µl de difosgeno.
- Se deja la temperatura elevarse a 20°C, se diluye con diclorometano y seguidamente se lava el medio de reacción con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico y seguidamente con agua.
- 40 Se separa por decantación la fase orgánica y se seca sobre sulfato de sodio. Se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida.
- 45 Se obtienen así 43,8 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.
- Se recogen 34,9 mg de trans-4-[(benzoilamino)oxi]-1-(clorocarbonil)-2-pirrolidindicarboxilato de fenilmetilo, de fórmula empírica  $C_{20}H_{19}ClN_2O_5$  (M = 402,83 g).
- 50 El rendimiento correspondiente es de 69%.
- Se disuelven 13 mg (0,032 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 4 ml de tolueno.
- Se añaden 9 µl de TEA y 7,8 mg de DMAP.
- 55 Se calienta a 100°C durante una noche.
- Se evapora el disolvente bajo presión reducida y seguidamente se purifica el residuo por cromatografía eluyendo con diclorometano.
- 60 Se recuperan así 4,3 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{20}H_{18}N_2O_5$  (M = 336,37 g). El rendimiento correspondiente es de 40%.

Espectro de RMN protónico

En  $\text{CDCl}_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

5 1,97 (ddd) y 2,85 (ddd):  $\text{N-O-CH-CH}_2\text{-CH}$ ; 3,80 (dd) y 4,14 (dd):  $\text{N-O-CH-CH}_2\text{-N}$ ; 4,75 (dd):  $\text{N-CH-CH}_2$ ; 4,93 (t):  $\text{N-O-CH-CH}_2$ ; 5,04 y 5,31 [AB]:  $\text{O-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ; 7,77: y 7,25 a 7,50 (m)  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$  y  $\text{OC-C}_6\text{H}_5$ .  
 IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1735; 1612, 1575, 1496  $\text{cm}^{-1}$

**Ejemplo 24** 3-Benzoil-1,3-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-ona.

10 Bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 2,4 g (10 mmoles) de hidrocloreto de N-(4-piperidinil)benzamida (descrita en la publicación J. Med. Chem. EN. 17(1974), 736-739), de fórmula empírica  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  en 30 ml de diclorometano.

Se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , se añaden bajo agitación 2,8 ml de TEA y 0,66 ml de difosgeno.

15 Después de algunos minutos, se diluye con diclorometano y seguidamente se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y a continuación con agua. Se separa por decantación la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se purifica sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.

20 Se obtienen 1,62 g de cloruro de ácido 4-(benzoilamino)-1-piperidincarboxílico de fórmula empírica  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_5$  (M = 266,5 g). El rendimiento correspondiente es de 61%.

Bajo atmósfera de nitrógeno se disuelven 1,21 g (48 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 37 ml de tetrahidrofurano.

25 Se enfría la solución a  $-78^\circ\text{C}$  y seguidamente se añaden gota a gota 5 ml de una solución de bis(trimetililil)amido de litio 1 M en tetrahidrofurano.

30 Se mantiene a  $-78^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y seguidamente se deja elevarse la temperatura hasta la temperatura ambiente, y se deja reaccionar durante una hora adicional.

Se enfría la solución a  $0^\circ\text{C}$ , se añaden 720  $\mu\text{l}$  de ácido acético. Se forma un precipitado. Se diluye con acetato de etilo y seguidamente se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y con una solución de tampón fosfato a  $\text{pH} = 7,0$ .

35 Se separa por decantación la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio. Se filtra, seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo 90/10.

40 Se obtienen así 0,214 g del compuesto esperado, de fórmula  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (M = 230 g) cristalizado en etil éter.

El rendimiento correspondiente es de 20%.

Espectro de RMN protónico

45 En DMSO, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
 1,71 a 2,02 (m):  $(\text{CH}_2)_2\text{-CHN}$ ; 3,14 (t):  $\text{N-(CH}_2)_2$ ; 4,84 (m):  $(\text{CH}_2)_2\text{-CHN}$ ; 7,39 a 7,65 (m):  $\text{C}_6\text{H}_5$ .  
 IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1735, 1682; 1618, 1602, 1582; 1488  $\text{cm}^{-1}$ .

50 EM (electropulverización positiva) m/z:  $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 483$ ;  $[\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}]^+ = 294$ ;  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 253$

**Ejemplo 25** Trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de difenilmetilo

55 Se mezclan bajo atmósfera inerte 15 ml de diclorometano y 197 mg (0,633 mmoles) de trans-5-hidroxi-2-piperidincarboxilato de difenilmetilo (descrito en la publicación Rec. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658), de fórmula empírica  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ .

Se enfría a  $0^\circ\text{C}$ , seguidamente se añaden sucesivamente 42  $\mu\text{l}$  de difosgeno, 177  $\mu\text{l}$  de TEA y a continuación 77 mg de DMAP. Se deja reaccionar 4 horas a temperatura ambiente.

60 Se lava seguidamente la mezcla de reacción con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

65 Se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de magnesio, se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtienen así 195 mg del producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con diclorometano que contiene 0,1% de agua.

Se recogen un aceite que cristaliza en una mezcla de pentano/etil éter.

5 Se recuperan así 108 mg del compuesto esperado en forma de cristales de color blanco correspondientes a la fórmula empírica  $C_{20}H_{19}NO_4$  ( $M = 337,338$  g).

El rendimiento correspondiente es de 51%.

#### Espectro de RMN protónico

10

En  $CDCl_3$ , a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,86 (m) y 2,03 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 2,27 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 3,07 (d) y 3,29 (m): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 4,31 (dd): N-CH-CH<sub>2</sub>; 4,73 (m): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 6,93 (s): CO<sub>2</sub>-CH-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>; 7,27 a 7,41 (m): CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>;  
IR ( $CHCl_3$ ): 1788, 1736; 1496  $cm^{-1}$ ;

15 EM (SIMS) m/z:  $[M+Na]^+ = 360$ ,  $[M+Li]^+ = 344$ ;  $[M]^+ = 337$ , 167

**Ejemplo 26a** Trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

20 Se mezclan bajo atmósfera inerte 66 ml de diclorometano y 1 g (3,56 mmoles) de trans-5-hidroxi-2-piperidincarboxilato de (4-nitrofenil)metilo de fórmula empírica  $C_{13}H_{16}N_2O_5$  ( $M = 280,282$  g).

Se enfría a 0°C y se añaden 0,24 ml de difosgeno. Se deja reaccionar agitando durante 10 minutos a 0°C y seguidamente se deja calentar hasta la temperatura ambiente. Se evapora el disolvente bajo presión reducida.

25 Se disuelve el residuo en 66 ml de tolueno y se añaden 0,99 ml de TEA.

Se sumerge el matraz en un baño de aceite a 110°C y se mantiene así durante 15 minutos. A continuación se deja volver a temperatura ambiente.

30 Se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

35 Se obtienen así 0,885 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo 85/15.

Se recuperan así 0,184 g del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{14}H_{14}N_2O_6$  ( $M = 306,276$  g) en forma de un aceite de color amarillo.

40

El rendimiento correspondiente es de 17%.

#### Espectro de RMN protónico

45 En  $CDCl_3$ , a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,92 (m) y 2,07 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 2,22 (m) y 2,30 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 3,17 (d) y 3,35 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 4,28 (dd): N-CH-CH<sub>2</sub>; 4,79 (m): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 5,33 [AB]: CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>; 7,56 y 8,25 [AA'BB']: CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>;  
IR ( $CHCl_3$ ): 1791, 1745; 1609, 1526, 1495  $cm^{-1}$ ;

50 EM (EI) m/z:  $[M]^+ = 306$ , 262, 136, 126, 82, 55

**Ejemplo 26b** Ácido trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1+]<sub>8</sub>octano-2-carboxílico.

55 Se mezclan 140 mg (0,457 mmoles) del éster obtenido en el ejemplo 26a, 7 ml de acetona y 28 mg de catalizador Pd/C al 20% en peso.

Se deja reaccionar seguidamente agitando durante 25 minutos bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal.

Se filtra el catalizador y se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida.

60 Se obtienen así 137 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_7H_9NO_4$  ( $M = 171,152$  g) en forma de un aceite, mezclado con un mol de p-toluidina.

El rendimiento correspondiente es de 97%.

65

Espectro de RMN protónico

En DMSO, a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,84 (m) y 1,95 a 2,05 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 3,13 (d) y 3,24 (dd): N-CH<sub>2</sub>-CHO; 4,02 (dd): N-CH-CH<sub>2</sub>; 4,81 (dm): N-CH<sub>2</sub>-CHO.

**Ejemplo 26c** Trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo.

Se disuelven 17,25 mg (0,1 mmol) del ácido obtenido en el ejemplo 26b en 3 ml de diclorometano.

Se trata con un exceso de diazometano en solución en diclorometano y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 30 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo 90/10.

Se recogen 6,7 mg del compuesto esperado (M = 485,187 g).

El rendimiento correspondiente es de 36%.

**Ejemplo 27** Cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

Bajo atmósfera de nitrógeno, se introducen 0,802 g (2,034 mmoles) de trifluoroacetato de cis-5-hidroxi-2-piperidin-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo (descrito en la publicación Rec. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658), de fórmula empírica C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (M = 394,303 g) en 40 ml de diclorometano y se enfría a 0°C. Se añaden 0,135 ml de difosgeno. Se agita durante 15 minutos a 0°C, se deja elevarse la temperatura hasta temperatura ambiente y se continúa la agitación durante 35 minutos.

Se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se disuelve este producto en 40 ml de tolueno y 1,1 ml de trietilamina. Se lleva la mezcla de reacción a 100°C durante 35 minutos y seguidamente se deja enfriar hasta temperatura ambiente.

Se lava con agua y seguidamente con una solución de tampón fosfato a pH = 7.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 0,56 g de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 95/5.

Se recogen así 110 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M = 306,275 g) en forma de un aceite.

El rendimiento correspondiente es de 17%.

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,80 a 1,94 y 2,10 a 2,45: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO; 3,07 (d), 3,04 (dm) y 3,86 (dd): CH-N-CH<sub>2</sub>; 4,80 (t): O=C-O-CH; 5,28 y 5,43 [AB]: O=C-O-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,61 y 8,24 [AA'BB'] C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1801, 1794, 1745, 1704; 1609, 1525, 1498 cm<sup>-1</sup>.

EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 306, 262, 136, 126, 83, 55

**Ejemplo 28a** Sal de 1-propeniltrifenilfosfonio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Etapa A Cis-5-hidroxi-1-trifluoroacetil-2-piperidin-carboxilato de fenilmetilo.

Se disuelven bajo atmósfera inerte 6,19 g (22,77 mmoles) de hidrocloreto de 5-hidroxi-2-piperidincarboxilato de fenilmetilo, de fórmula empírica C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>3</sub> (M = 271,746 g) (descrito en la publicación Rec. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658) en 80 ml de diclorometano anhidro.

Se enfría a 5°C y se añaden 9,5 ml de TEA y a continuación, gota a gota, 6,46 ml de anhídrido trifluoroacético.

Se deja reaccionar bajo agitación a 5°C durante una hora y seguidamente se diluye con diclorometano, se lava

sucesivamente con una solución de ácido tartárico al 10%, una solución acuosa de tampón fosfato a pH = 7 y una solución acuosa de cloruro de sodio.

5 Se separa por decantación la fase orgánica y se seca sobre sulfato de magnesio. Seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

10 Se obtienen así 10 g de un aceite de color rojo que se disuelve en 100 ml de metanol. Se enfría a aproximadamente 10°C y se añaden lentamente, a 20°C como máximo, 6,8 g (78 mmoles) de hidrogenocarbonato de sodio en solución en 100 ml de agua.

Se deja reaccionar bajo agitación a 20°C durante 30 minutos y se extrae con diclorometano.

15 Se separa por decantación la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio.

Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se recogen así 7,6 g de un aceite de color anaranjado que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 95/5.

20 Se recuperan así 6 g del compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{15}H_{16}F_3NO_4$  (M = 331,294 g). El rendimiento correspondiente es de 68%.

Etapa B Trans-5-[(2-propeniloxi)amino]-1-(trifluoroacetil)-2-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

25 Se introducen 1,74 g (5,26 mmoles) del alcohol obtenido precedentemente en 29 ml de acetonitrilo. Se enfría a -40°C y se añaden a esta temperatura 0,61 ml de 2,6-lutidina ( $C_5H_3N(CH_3)_2$ ) y a continuación 0,91 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico.

30 Se deja reaccionar bajo agitación durante 30 minutos a -40°C. A continuación se añaden, siempre a -40°C, en un minuto, 0,7 ml (10,52 mmoles) de O-alil-hidroxilamina.

Se deja volver a 0°C y seguidamente se añaden 0,61 ml de 2,6-lutidina y se deja reaccionar toda la noche (15 horas) a aproximadamente 5°C, y a continuación 2 horas a 20°C.

35 Se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

40 Se separa por decantación la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 2,1 g de un aceite de color amarillo que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de tolueno/acetato de etilo 90/10.

45 Se recogen 1,23 ml de compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$  (M = 386,374 g).

El rendimiento correspondiente es de 61%.

Etapa C Trans-5-[(2-propeniloxi)amino]-2-piperidincarboxilato de fenilmetilo.

50 Se disuelven bajo atmósfera inerte 1,41 g (3,65 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 25 ml de metanol anhidro.

Se enfría a 0-5°C y seguidamente se hacen 3 adiciones, separadas en 45 minutos, de 145 mg de  $NaBH_4$ .

55 El medio de reacción se acidifica seguidamente a pH = 2 por medio de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N previamente enfriado a 5°C.

Se extrae con acetato de etilo.

60 Se enfría a 5°C la fase acuosa, se añaden 100 ml de acetato de etilo y se trata con una solución saturada de carbonato de sodio hasta obtener un pH de 8,5 a 9.

65 Se extrae seguidamente la amina con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguidamente se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación del disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 0,628 g del producto esperado de fórmula empírica  $C_{16}H_{22}N_2O_3$  ( $M = 290,364$  g).

El rendimiento correspondiente es de 59%.

Etapa D Trans-7-oxo-6-(2-propeniloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Se disuelven bajo atmósfera inerte 103 mg (0,35 mmoles) de la amina obtenida precedentemente en 35 ml de diclorometano anhidro.

Se enfría la solución a aproximadamente 0-5°C y se añade gota a gota, a esta temperatura, 0,1 ml de TEA y seguidamente 21  $\mu$ l de difosgeno.

Se deja reaccionar bajo agitación durante 15 minutos a 0-5°C y seguidamente se deja que la temperatura se eleve hasta 20°C y se añaden 42 mg de DMAP. Se continúa agitando a 20°C durante aproximadamente 5 horas.

Se diluye con diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente con agua.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación del disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 70 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre 5 g de sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 98/2.

Se recogen 48 mg de producto esperado de fórmula  $C_{17}H_{20}N_2O_4$  ( $M = 316,36$  g).

El rendimiento correspondiente es de 43%.

IR ( $CHCl_3$ ): 1750; 1642; 1600, 1496  $cm^{-1}$ .

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[M + Na + CH_3CN]^+ = 380$ ;  $[M + Na]^+ = 339$ ;  $[M + H]^+ = 317$ .

Etapa E Sal de 1-propeniltrifenilfosfonio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Se disuelven bajo atmósfera inerte 202 mg (0,638 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa D en 5,5 ml de diclorometano anhidro.

A la solución obtenida se añaden a 20°C 73  $\mu$ l de ácido acético y seguidamente 369 mg de  $Pd(P(C_6H_5)_3)_4$ .

Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, se trata la N-hidroxi-urea formada con 5,5 ml de piridina y 358 mg del complejo de  $SO_3$ -piridina.

Se deja reacción bajo agitación durante 18 horas a 20°C y seguidamente se concentra el medio de reacción por evaporación del disolvente bajo presión reducida.

Se recoge con 50 ml de diclorometano y se lava con agua. Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se evapora el diclorometano bajo presión reducida.

Se obtienen así 650 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 60/40 que contiene 0,1% en volumen de TEA.

Se recogen así 280 mg de la sal de fosfonio del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{35}H_{35}N_2O_7PS$  ( $M = 646,705$  g).

El rendimiento correspondiente es de 68%.

Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

2,05 (m), 2,22 (dm) y 2,33 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,95 (d) y 3,30 (dt); O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,10 (m) y 4,32 (m): O=C-N-CH y O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,12 (s): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,36: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y 2,30 (m): CH<sub>3</sub>-CH=CH; 6,65 y 7,20 CH<sub>3</sub>-CH=CH; 7,65-7,85  $P(C_6H_5)_3$ .

IR ( $CHCl_3$ ): 1746; 1638, 1605, 1587, 1495  $cm^{-1}$ .

EM (electropulverización negativa y positiva) m/z:  $[Manión]^- = 355$ ;  $[Mcatión]^+ = 303$ .

**Ejemplo 28b** Sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Se disuelven 236 mg (0,364 mmoles) de la sal de fosfonio obtenida en la etapa E del ejemplo 28a en 0,8 ml de tetrahidrofurano y 4 gotas de agua.

5 Se hace pasar la solución obtenida sobre una columna de resina DOWEX 50WX8 en la forma de Na<sup>+</sup>, eluyendo con agua.

Después de la liofilización, se obtienen 127 mg de la sal de sodio esperada, de fórmula empírica C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>SNa (M = 378,339 g).

10 El rendimiento correspondiente es de 92%.

#### Espectro de RMN protónico

15 En DMSO, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,65 a 2,02: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,91 (d) y 3,04 (dt): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,00 a 4,05: O=C-N-CH y O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,20 [AB]:  
COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,39 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

IR (Nujol): 1744; 1495 cm<sup>-1</sup>.

20 EM (electropulverización negativa) m/z [M]<sup>-</sup> = 355.

**Ejemplo 28c** Trans-7-oxo-6-[(fenilsulfonyl)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Se disuelven 48 mg (0,152 mmoles) del derivado obtenido en la etapa D del ejemplo 28a en 1,2 ml de diclorometano.

25 Se añaden a 20°C 26 µl de ácido acético y seguidamente 88 mg de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se deja reaccionar durante 2 h a 20° bajo agitación.

30 Se diluye mediante la adición de tolueno y se evaporan los disolventes bajo presión reducida.

Al producto en bruto obtenido se añaden 1,5 ml de diclorometano, 25 µl de piridina y 24 µl de cloruro de bencenosulfonilo.

35 Se deja reaccionar a 20°C bajo agitación durante 1 hora y seguidamente se añaden 12,5 µl de piridina y 10 µl de cloruro de bencenosulfonilo.

Se agita durante 15 minutos a 20°C y se diluye con diclorometano.

40 A continuación se lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, una solución de tampón fosfato a pH = 7 y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio.

Se seca la fase acuosa sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen 180 mg de un aceite de color amarillo que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/éter de metilo y de t-butilo 95/5.

45 Se recogen así 20 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S (M = 416,456 g). El rendimiento correspondiente es de 31%.

#### Espectro de RMN protónico

50 En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
1,83 (m) y 2,00 a 2,25 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,02 (d) y 3,16 (dm): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,04 (m) y 4,11 (dd): O=C-N-CH y  
O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,21 (s): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,34 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,56 (m), 7,70 (m) y 8,03 (m): O<sub>2</sub>S-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1780, 1738; 1600, 1585, 1498; 1386, 1193 cm<sup>-1</sup>.

55 EM (electropulverización positiva) m/z: [2M + Na]<sup>+</sup> = 855; [M + Na + CH<sub>3</sub>CH]<sup>+</sup> = 480; [M+Na]<sup>+</sup> = 439; [MH]<sup>+</sup> = 417.

**Ejemplo 28d** Trans-7-oxo-6-[(2-tienilsulfonyl)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo

60 Partiendo de 100 mg (0,316 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa D del ejemplo 28a, se procede de manera similar a la que se acaba de describir, con la excepción de que en lugar de utilizar cloruro de bencenosulfonilo, se utiliza cloruro de 2-tienil-sulfonilo.

Se recogen así 8 mg del producto esperado, de fórmula empírica C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> (M = 422,481 g). El rendimiento correspondiente es de 30%.

65

Espectro de RMN protónico

En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

5 1,84 (m) y 2,10 a 2,25: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,02 (d) y 3,24 (dt): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,06 (m): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 4,14 (dd): O=C-N-CH; 5,22 (s): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,17 (dd): SO<sub>3</sub>-C-S-CH=CH; 7,35 (sa): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,80 (dd): SO<sub>3</sub>-C=CH; 7,87 (m): SO<sub>3</sub>-C-S-CH.

IR (CHCl<sub>3</sub>): 1780, 1739; 1600, 1503, 1495 cm<sup>-1</sup>.

EM (electropulverización positiva) m/z: [M + Na + CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup> = 867; [2M + Na]<sup>+</sup> = 445; 339, 298, 91.

10 **Ejemplo 28e** Trans-6-(2-hidroxi-2-oxoetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Etapa A Trans-7-oxo-6-[2-oxo-2-(2-propeniloxi)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

15 Se disuelven bajo atmósfera inerte 48 mg (0,15 mmoles) del compuesto obtenido en la etapa D del ejemplo 28a en 1,5 ml de diclorometano anhidro.

Se añaden a 20°C 18 µl de ácido acético y seguidamente 88 mg de Pd(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se deja bajo agitación durante 1 hora a 20°C.

20 Se filtra sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/éter de t-butilo y de metilo 7/3.

Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se obtienen 70 mg de hidroxi-urea que se recoge con 2 ml de diclorometano y seguidamente se añaden 85 µl de TEA y 64 µl de bromo-acetato de alilo.

25 Se agita a 20°C durante 3 horas y media.

Se lava sucesivamente con una solución acuosa de ácido tartárico al 10%, una solución acuosa de tampón fosfato a pH = 7 y con agua.

30 Se seca la fase orgánica y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 60 mg de producto en bruto que se somete a cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/éter de t-butilo y de metilo 90/10 que contiene 0,1% de TEA.

35 Se recogen 22 mg de fórmula empírica C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> (M = 374,396 g). El rendimiento correspondiente es de 39%.

Etapa B Trans-6-(2-hidroxi-2-oxoetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

40 Se disuelven bajo atmósfera inerte 22 mg (0,0587 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 1 ml de diclorometano anhidro.

Se añaden a 20°C 10 µl de ácido acético y 34 mg de Pd/P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)<sub>4</sub> y se deja reaccionar bajo agitación a 20°C durante 30 minutos.

45 Se concentra el medio de reacción y se recoge en tolueno para eliminar el ácido acético.

Se obtienen así 49 mg de producto en bruto al que se añaden 2 ml de tampón de fosfato a pH 7, y seguidamente se lava dos veces con 1 ml de diclorometano.

50 Se evapora el disolvente y se obtienen 46 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo en primer lugar con una mezcla de diclorometano/éter de t-butilo y de metilo 90/10 y a continuación con una mezcla de diclorometano/etanol 60/40.

55 Se obtienen así 4,5 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P (M = 636,691 g). El rendimiento correspondiente es de 12%.

**Ejemplo 29a** Trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

Etapa A Cis-5-(metilsulfonil)oxi-1,2-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo]

60 Se disuelven bajo atmósfera inerte en 112 ml de diclorometano, 11,25 g (29,5 mmoles) de cis-5-hidroxi-1,2-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo] (descrito en la publicación Rec. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658), de fórmula empírica C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> (M = 380-398 g).

65 Se enfría a 0-5°C y seguidamente se introducen sucesivamente 5 ml de TEA y a continuación 2,44 ml de cloruro de

metanosulfonilo.

5 Se deja la temperatura volver a 20°C bajo agitación y se deja reaccionar así durante 1 hora. Se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con dos recogidas en agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 16 g de un aceite en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con diclorometano que contiene 2% de acetato de etilo.

10 Se recogen 9,14 g de producto esperado de fórmula empírica  $C_{19}H_{26}N_2O_9S$  (M = 458,491 g). El rendimiento correspondiente es de 67%.

Etapa B Trans-5-azido-1,2-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo].

15 Se disuelven bajo atmósfera inerte 11,1 g (24,2 mmoles) del mesilato obtenido precedentemente en 111 ml de dimetilformamida.

Se añaden seguidamente 1,73 g de nitruro de sodio  $NaN_3$ .

20 Se calienta bajo agitación a 80°C y se mantiene a esta temperatura durante 18 horas. Se deja volver a 20°C y seguidamente se evapora la dimetilformamida bajo presión reducida hasta obtener un volumen pequeño, a continuación se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución de sosa 2 N y seguidamente con agua. Se seca sobre sulfato de magnesio y seguidamente se evaporan los disolventes bajo presión reducida.

25 El aceite en bruto obtenido se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano que contiene 2% de acetato de etilo.

Se obtienen así 7,34 g de compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{18}H_{23}N_5O_6$  (M = 405,413 g) en forma de un aceite de color amarillo que cristaliza.

30 El rendimiento correspondiente es de 75%.

Etapa C Trans-5-amino-1,2-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo].

35 Se introducen los 7,34 g (18,1 mmoles) de la azida obtenida precedentemente en 150 ml de tetrahidrofurano y 30 ml de agua.

Se añaden 7,2 g de trifetilfosfina y seguidamente se deja reaccionar bajo agitación a 20°C durante una noche.

40 Se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida y se efectúan dos extracciones con acetato de etilo.

Se obtiene así un extracto seco que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con diclorometano que contiene 5% de metanol.

45 Se recogen 5,62 g de compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{18}H_{25}N_3O_6$  (M = 379,416 g). El rendimiento correspondiente es de 82%.

Etapa D Trans-5-(benzoilamino)-1,2-piperidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo].

50 Se disuelven 700 mg (1,84 mmoles) de la amina obtenida precedentemente en 8 ml de diclorometano.

Se enfría a 0°C y seguidamente se introducen 257  $\mu$ l de TEA y a continuación 214  $\mu$ l de cloruro de benzoilo.

55 Se deja que la temperatura vuelva a 20°C.

Después de 40 minutos de reacción, se diluye con diclorometano, se lava con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y seguidamente con agua.

60 Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 867 mg de compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{25}H_{29}N_3O_7$  (M = 483,525 g). El rendimiento correspondiente es de 97%.

Etapa E Hidrocloruro de trans-5-(benzoilamino)-2-piperidin-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

65

## ES 2 401 855 T3

Se mezclan 861 mg (8 mmoles) de la amida obtenida precedentemente, 9 ml de metanol y 2,3 ml de una solución de cloruro de hidrógeno gaseoso a 8 mol/l en metanol.

5 Se deja que la temperatura vuelva a 20°C y se deja reaccionar durante 3 horas. Se añaden seguidamente 1,15 ml de solución de cloruro de hidrógeno en metanol.

Se agita durante 20 minutos a 20°C y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

10 Se efectúan seguidamente dos extracciones con diclorometano y a continuación dos extracciones con etil éter.

El producto cristaliza en etil éter.

Se obtienen así 715 mg de compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{20}H_{22}ClN_3O_5$  (M = 419,967 g).

15 El rendimiento correspondiente es de 96%.

Etapa F Trans-5-(benzoilamino)-1-(clorocarbonil)-2-piperidin-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

20 Se mezclan 1,08 g (2,58 mmoles) del hidrocloreuro obtenido como precedentemente y 11 ml de diclorometano.

Se enfría la suspensión obtenida a aproximadamente 0-5°C y se añaden 791 µl de TEA y seguidamente, a la solución obtenida, se le añaden 161 µl de difosgeno.

25 Se agita durante 5 minutos a 0-5°C y a continuación se deja volver a 20°C y se deja bajo agitación durante 30 minutos más.

Se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y a continuación con agua.

30 Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

El producto en bruto se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano que contiene 5% de acetona.

35 Se recogen 969 mg de compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{21}H_{20}ClN_3O_6$  (M = 445,862 g).

El rendimiento correspondiente es de 84%.

Etapa G Trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

40 Se mezclan bajo un gas inerte 928 mg (2,08 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente y 27 ml de tetrahidrofurano.

45 La solución obtenida se enfría a -78°C bajo agitación y seguidamente se introducen 2,1 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amidiuro de litio 1 M en tetrahidrofurano.

Se deja bajo agitación durante 10 minutos a -78°C y seguidamente se añaden 130 µl de ácido acético y se agita dejando la temperatura elevarse a 15°C.

50 Se diluye con acetato de etilo y a continuación se lava sucesivamente con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico, con una solución de tampón fosfato a pH = 7 y con agua.

Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

55 Se obtienen así 1,6 g de un extracto seco que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 98/2.

El producto se cristaliza seguidamente en etil éter para proporcionar 204 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{21}H_{19}N_3O_6$  (M = 409,441 g).

60 El rendimiento correspondiente es de 24%.

Espectro de RMN protónico

65 En  $CDCl_3$ , a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,98 (m), 2,22 (m) y 2,40 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,08 (d) y 3,42 (dt): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,23 (dd): O=C-N-CH; 4,53 (m): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 5,34 [AB]: COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,69 (m): 8,25 (m): 7,44 (m) y 7,56 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub>.  
 IR (CHCl<sub>3</sub>): 1763, 1744, 1676; 1609, 1603, 1583, 1526, 1492 cm<sup>-1</sup>.  
 EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 409, 304, 273, 201, 105, 77.

5

**Ejemplo 29b** Ácido trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-azabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxílico.

Se mezclan 89 mg del éster obtenido en el ejemplo 29a, 4 ml de acetona y 6 mg de catalizador de Pd/C al 10%.

10 Se deja reaccionar bajo agitación a 20°C y bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 horas y 45 minutos y seguidamente se filtra el catalizador y se evapora el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 88 mg de una resina que se cristaliza en 0,5 ml de etil éter.

15 Se obtienen así 54 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = 274,278 g). El rendimiento correspondiente es de 91%.

#### Espectro de RMN protónico

20 En CDCl<sub>3</sub>, a 250 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
 1,96 (m), 2,10 (m) y 2,37 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,13 (d) y 3,41 (dm): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,10 (da): O=C-N-CH; 4,52 (m): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 7,44 (m): 7,56 (tt) y 7,69 (dd) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.  
 EM (EI) m/z: M<sup>+</sup> = 274, 229, 169, 105, 77.

25 **Ejemplo 29c** Trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo.

Se añaden a 28 mg (0,102 mmoles) del ácido obtenido en el ejemplo 29b, bajo agitación, 2 ml de una solución de diazometano a 12,7 g/l en diclorometano.

30 Se evapora el disolvente bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 98/2.

Se recogen 18,4 mg del compuesto esperado de fórmula empírica C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = 288,305 g). El rendimiento correspondiente es de 63%.

35

#### Espectro de RMN protónico

40 En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
 1,90 a 2,42: N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 3,12 (d) y 3,44 (dt): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 3,83 (s): CH<sub>3</sub>; 4,17 (da): O=C-N-CH; 4,54 (m): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 7,44 (t), 7,56 (t) y 7,69 (d): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.  
 EM (EI) m/z: [M]<sup>+</sup> = 288, 229, 183, 155, 105, 77.

**Ejemplo 29d** Trans-6-benzoil-7-oxo-N-(fenilmetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

45 Se mezclan 30 mg (0,109 mmoles) de ácido trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 29b, 0,5 ml de diclorometano, 23 mg de EDCI y 13 µl de bencilamina.

50 Se deja reaccionar durante 30 minutos bajo agitación. Se diluye seguidamente con diclorometano, se lava con una solución acuosa al 10% de ácido tartárico, se separa por decantación y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio.

Se evapora el disolvente bajo presión reducida para obtener un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 98/2.

55 Se obtienen así 19,5 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M = 363,419 g). El rendimiento correspondiente es de 49%.

#### Espectro de RMN protónico

60 En CDCl<sub>3</sub>, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:  
 1,97 (m), 2,34 (m) y 2,59 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,90 (d), 3,33 (m), 3,99 (da) y 4,50 (m): O=C-N-CH, O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH, O=C-N-CH<sub>2</sub>, CO-NH-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 6,94 (ta): NH; 7,24 a 7,58 (m) y 7,68 (m): C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO y C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>.  
 IR (CHCl<sub>3</sub>): 3411, 1763, 1680; 1603, 1583, 1519, 1498 cm<sup>-1</sup>.

65

**Ejemplo 29e** 6-Benzoil-N-[metil(fenilmetil)]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

Se procede de forma análoga al ejemplo 29d partiendo de 50 mg (0,182 mmoles) del ácido obtenido en el ejemplo 29b y 45 µl de N-metil-bencilamina.

Se recogen así 12 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{22}H_{23}N_3O_3$  (M = 377,45 g). El rendimiento correspondiente es de 17%.

EM (EI) m/z:  $[M]^+$  = 377, 272, 105.

**Ejemplo 29f** 6-Benzoil-2-(hidroximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona.

Se disuelven bajo atmósfera inerte, en 3 ml de tetrahidrofurano, 100 mg (364 mmoles) de ácido trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico obtenido en el ejemplo 29b.

Se enfría a -10°C y se añaden 40 µl de metilmorfolina y seguidamente 38 µl de cloroformiato de etilo.

Se deja reaccionar durante 15 minutos a -10°C y seguidamente se deja que la temperatura se eleve hasta 0°C y se añaden 27 mg de  $NaBH_4$  y a continuación, gota a gota, 1,5 ml de metanol.

Se deja bajo agitación a 0°C durante 2 horas y seguidamente se deja volver a temperatura ambiente.

Se añaden 3 ml de agua, se deja bajo agitación durante 15 minutos y seguidamente se añaden algunas gotas de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 85 mg de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/metanol 98/2.

Se recogen así 25 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{14}H_{16}N_2O_3$  (M = 260,3 g). El rendimiento correspondiente es de 26%.

Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,61 (m,1H), 2,00 (m,2H) 2,30 (m,1H):  $CH-CH_2-CH_2-CH$ ; 2,19: 3,23 (d) y 3,26 (dt):  $N-CH_2$ ; 3,60 (m):  $N-CH-CH_2-OH$ ; 3,70 (m) y 3,77 (dd):  $CH-CH_2-O$ ; 4,56 (m):  $N-CH-CH_2-N$ .

EM (SIMS) m/z:  $[M + Na]^+$  = 283,  $[M + H]^+$  = 261,  $[M]^+$  = 260, 229, 105.

**Ejemplo 30** Trans-6-acetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo.

Se disuelve 1 g (2,63 mmoles) de producto preparado en la etapa C del ejemplo 29 en 12 ml de diclorometano. Se añaden 250 µl de anhídrido acético, se deja reaccionar durante 10 minutos bajo agitación y seguidamente se diluye con diclorometano y se lava con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio.

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se evapora hasta sequedad bajo presión reducida para obtener 1,2 g de trans-5-(acetilamino)-1,2-piperidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo], de fórmula empírica  $C_{20}H_{27}N_3O_7$  (M = 421,453 g).

Se utiliza este producto sin purificación en etapas similares para las etapas E a G del ejemplo 29 y se recogen así 14 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{16}H_{17}N_3O_6$  (M = 347,330 g). El rendimiento correspondiente es de 17%.

Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,87 (m), 2,00 a 2,30 (m):  $N-CH-CH_2-CH_2$ ; 2,54 (s):  $N-CO-CH_3$ ; 2,95 (d) y 3,21 (m):  $O=C-N-CH_2$ ; 4,26 (da):  $O=C-N-CH$ ; 4,55 (m):  $O=C-N-CH_2-CH$ ; 5,34 [AB]:  $CO_2-CH_2-C_6H_4$ ; 7,57 y 8,25 [AA'BB']:  $C_6H_4-NO_2$ .

EM (EI) m/z:  $[M]^+$  = 347, 304, 211, 169, 125, 43.

**Ejemplo 31** Trans-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2,6-dicarboxilato de (4-nitrofenil)metilo y 2-propenilo.

Se disuelven en 8 ml de diclorometano, bajo atmósfera de nitrógeno, 1,24 g (3,278 mmoles) de producto preparado en la etapa C del ejemplo 29a.

Se enfría la solución a 0°C y seguidamente se añaden gota a gota 0,45 ml de TEA y a continuación 0,35 ml de cloroformiato de alilo.

5 Se mantiene a 0°C durante 15 minutos y seguidamente se deja reaccionar bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente.

Se diluye seguidamente con 20 ml de diclorometano, se lava con una solución acuosa de bicarbonato de sodio y dos veces con agua.

10 Se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 1,5 g de trans-5-[[2-propenilo]oxi]carbonilamino]-1,2-piperidindicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-[(4-nitrofenil)metilo] de fórmula empírica  $C_{22}H_{28}N_3O_8$  (M = 462,486 g).

15 El rendimiento correspondiente es de 99%.

Se utiliza este producto en etapas similares para las etapas E a G del ejemplo 29a y se obtienen así 30,6 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{18}H_{19}N_3O_7$  (M = 389,368 g) en forma de un sólido de color blanco. El rendimiento correspondiente es de 40%.

#### 20 Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

25 1,91 (m), 2,00 a 2,29 (m): N-CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>; 2,98 (d) y 3,25 (da): O=C-N-CH<sub>2</sub>; 4,27 (t) O=C-N-CH; 4,37 (sa): O=C-N-CH<sub>2</sub>-CH; 4,77 (da): COO-CH<sub>2</sub>-CH=; 5,33 (s): COO-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; 5,29 a 5,46: CH<sub>2</sub>=CH; 5,98 (m): CH<sub>2</sub>=CH; 7,96 y 8,29 [AA'BB']: C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-NO<sub>2</sub>.

IR ( $CHCl_3$ ): 1801, 1775, 1738, 1724; 1649; 1608, 1595, 1526  $cm^{-1}$ .

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[2M + Na]^+ = 801$ ,  $[M + Na + CH_3CN]^+ = 453$ ,  $[M + Na]^+ = 412$

30 **Ejemplo 31bis** Trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo.

Se mezclan bajo atmósfera inerte 200 mg de trans-5-(benzoilamino)-1-(clorocarbonil)-2-piperidincarboxilato de fenilmetilo, de fórmula empírica  $C_{21}H_{21}ClN_2O_4$  (M = 400,87 g), preparado de forma similar a las etapas A a F del ejemplo 29a y 6 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfría a -78°C.

35 Se añaden gota a gota 0,55 ml de una solución de bis(trimetilsilil)amidiuro de litio 1 M en tetrahidrofurano.

Se deja reaccionar bajo agitación a -78°C durante 10 minutos y seguidamente se añaden 25  $\mu$ l de ácido acético.

40 Se deja elevarse la temperatura a temperatura ambiente y seguidamente se vierte en 10 ml de una solución acuosa al 10% de ácido tartárico. Se extrae con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa de tampón fosfato a pH = 7 y seguidamente con agua y se seca sobre sulfato de magnesio.

Se lleva hasta sequedad por evaporación del disolvente bajo presión reducida.

45 Se obtienen así 158 mg de un producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 98/2.

Se recogen así 70 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{21}H_{20}N_2O_4$  (M = 364,40 g). El rendimiento correspondiente es de 39%.

#### 50 Espectro de RMN protónico

En  $CDCl_3$ , a 400 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

55 2,15 (m) y 2,25 (m): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 1,94 (m) y 2,36 (m): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 4,20 (d) N-CH-CO<sub>2</sub>; 4,50 (q): NCH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH-CO<sub>2</sub>; 3,08 (d) y 3,40 (dt): N-CH<sub>2</sub>; 5,25 [AB]: CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,38 (sa): CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; 7,43 (ta) y 7,55 (ta) y 7,69 (da) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CO.

IR ( $CHCl_3$ ): 1764, 1744, 1675; 1602, 1584, 1498  $cm^{-1}$ .

EM (SIMS) m/z:  $[M + Na]^+ = 387$ ,  $[M + H]^+ = 365, 259, 257, 229, 105, 91$ .

60 **Ejemplo 31ter** 6-Benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxilato de fenilmetilo.

Se mezclan, bajo atmósfera de nitrógeno, 46 mg (0,126 mmoles) de producto obtenido en el ejemplo 31bis y 0,5 ml de tetrahidrofurano anhidro.

65 Se enfría a -70°C y se añaden 0,31 ml de bis(trimetilsilil)amidiuro de litio 1 M en tetrahidrofurano.

Se deja reaccionar durante 2 horas a  $-70^{\circ}\text{C}$  y seguidamente se deja elevarse la temperatura a  $15^{\circ}\text{C}$  y se añaden a esta temperatura 0,41 ml de una solución de  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-SeCl}$  a 0,7 mol/l en THF.

5 Se deja bajo agitación a  $-15^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y seguidamente se deja volver a temperatura ambiente durante 15 minutos y se vierte en una mezcla de agua y de hielo que contiene algunas gotas de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio.

10 Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 98/2 y se recogen así 15 mg de 6-benzoil-7-oxo-2-(fenilselenil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo, de fórmula empírica  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$  ( $M = 519,46$  g). El rendimiento correspondiente es de 23%.

15 Se mezclan los 15 mg (0,029 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente y 0,3 ml de diclorometano.

Se enfría a  $0^{\circ}\text{C}$  y se añaden 15 mg de ácido metacloroperbenzoico en solución en 0,15 ml de diclorometano.

20 Se deja bajo agitación a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 15 minutos y seguidamente se deja volver a temperatura ambiente.

Se vierte en aproximadamente 20 ml de agua, se extrae con diclorometano y se lava la fase orgánica con una solución acuosa de tampón fosfato a  $\text{pH} = 7$ . Se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

25 Se obtienen así 15 mg de producto en bruto que se purifica sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 98/2.

Se recogen así 5 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 362,39$  g). El rendimiento correspondiente es de 48%.

30

#### Espectro de RMN protónico

En  $\text{CDCl}_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 2,66 (td) y 2,99 (tdd): N-CH- $\text{CH}_2$ ; 3,03 (d) y 3,77 (ddd): N- $\text{CH}_2$ ; 4,76 (tt): N-CH; 5,23 [AB]:  $\text{CO}_2\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ; 7,02 (dt): N-C=CH; 7,30 a 7,38 (m):  $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$ ; 7,42 (tm), 7,54 (tm) y 7,62 (dm);  $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO}$ ;

35

#### **Ejemplo 31** quarter Ácido 6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-eno-2-carboxílico.

40 Se mezclan 20 mg (0,055 mmoles) del producto obtenido en el ejemplo 31ter, se añaden 0,4 ml de acetona y 4 mg de catalizador de Pd/C al 10%.

Se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y se deja reaccionar durante 3 horas bajo fuerte agitación.

45 Se filtra y se lava el catalizador con acetona y seguidamente con metanol. Se evapora el filtrado bajo presión reducida.

Se obtienen así 14 mg del compuesto esperado, de fórmula empírica  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  ( $M = 272,4$  g). El rendimiento correspondiente es de 93%.

50 EM (EI) m/z:  $[\text{M}]^+$ : 272, 105.

#### **Ejemplo 32a** Trans-7-oxo-6-(2-fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-propenilo.

##### Etapa A Cis-5-hidroxi-1-(trifluoroacetil)-2-piperidin-carboxilato de 2-propenilo.

55

Se disuelven en 17 ml de acetato de etilo, 17 g (0,059 moles) de cis-5-hidroxi-1,2-piperidincarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) y de 2-(2-propenilo) (descrito en la publicación Rec. Trav. Chim. (1959), 78, 648-658), de fórmula empírica  $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_5$  ( $M = 285,3431$  g).

60 Se añade a  $0^{\circ}\text{C}$  una solución de 51 ml de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo a 150 g/l.

Se deja volver a temperatura ambiente y se deja reaccionar bajo agitación durante 1 hora y 30 minutos.

65 Se evapora el acetato de etilo bajo presión reducida y seguidamente se recoge en etil éter, que se elimina a su vez bajo presión reducida.

## ES 2 401 855 T3

Se obtienen así 12 g de un sólido de color amarillo pálido que se mezcla con 200 ml de tetrahidrofurano. Se enfría a 0°C y seguidamente se añaden 37,6 ml de TEA.

5 Se mantiene la temperatura a 0°C y seguidamente se añaden lentamente 16,8 ml de anhídrido trifluoroacético.

Se deja la temperatura elevarse a 20°C y se deja reaccionar durante 20 minutos adicionales bajo agitación.

Se añaden seguidamente 20 ml de agua.

10

La solución obtenida se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se vierte sobre 300 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

15 Se obtienen 15,7 g de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetato de etilo 90/10.

Se obtienen así 12,3 g de compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{11}H_{14}F_3NO_4$  (M = 281,23 g) en forma de un aceite de color amarillo. El rendimiento correspondiente es de 73%.

20

Etapa B Trans-5-[(fenilmetoxi)amino]-1-(trifluoroacetil)-2-piperidincarboxilato de 2-propenilo.

Se mezclan 10,9 g (38,7 mmoles) de compuesto obtenido en la etapa A y 150 ml de acetonitrilo.

25 La solución de color amarillo pálido obtenida se enfría a -30°C y seguidamente se añaden 4,94 ml de 2,6-lutidina y 6,7 ml de anhídrido trifluorometanosulfónico. Se agita durante 15 minutos y seguidamente se añaden, siempre a -30°C 9,57 g de O-bencilhidroxilamina.

30 Al final de la adición, se deja que la temperatura se eleve a 0°C y se deja reaccionar durante 1 hora a esta temperatura. Se añaden seguidamente 4,9 ml de 2,6-lutidina y se deja en contacto durante 3 días a 0°C.

Se vierte seguidamente la mezcla de reacción en 500 ml de agua y se extrae con acetato de etilo. Se lava sucesivamente con agua, con una solución acuosa de tampón fosfato a pH = 7,0, con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y a continuación nuevamente con agua.

35

Se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 23 g de producto en bruto que se disuelven en 150 ml de diclorometano. Se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y seguidamente se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

40

Se recuperan así 16,1 g de un aceite de color amarillo que se purifica por cromatografía sobre sílice.

Se recogen 12,1 g de compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{18}H_{21}F_3N_2O_4$  (M = 386,37 g) en forma cristalizada. El rendimiento correspondiente es de 72%.

45

Etapa C Trans-5-[(fenilmetoxi)amino]-2-piperidincarboxilato de 2-propenilo.

Se enfrían a -10°C 80 ml de metanol y seguidamente se añaden 4,15 g (37,8 mmoles) de  $NaBH_4$ .

50

A esta mezcla, bajo agitación, se añade lentamente durante un período de 30 minutos, y manteniendo la temperatura a -10°C una solución de 10,6 (27,4 mmoles) del compuesto obtenido precedentemente en 80 ml de metanol.

55 Se deja seguidamente que la temperatura se eleve a 0°C y seguidamente se mantiene a esta temperatura durante 3 horas.

Se vierte la mezcla de reacción en 450 ml de hielo y agua y 150 ml de acetato de etilo. Se separa por decantación, se lava con agua y seguidamente se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y a continuación se evapora el disolvente bajo presión reducida.

60

Se obtienen así 8,2 g de un aceite de color amarillo que se disuelven en 80 ml de tetrahidrofurano, se añade una solución de 2,43 g de ácido oxálico en 25 ml de THF. El oxalato que cristaliza se filtra y se lava con un poco de THF y seguidamente se seca bajo presión reducida y se disuelve en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lava con agua la fase orgánica, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora el

65

disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 4,39 g de compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{16}H_{22}N_2O_3$  ( $M = 290,36$  g) en forma de un aceite que cristaliza cuando la temperatura es inferior a  $20^\circ\text{C}$ . El rendimiento correspondiente es de 55%.

**Etapa D** Trans-7-oxo-6-(2-fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-propenilo.

Se disuelven bajo atmósfera de nitrógeno 3,2 g (11 mmoles) del aceite obtenido precedentemente en 500 ml de acetonitrilo.

La solución obtenida se enfría a  $0^\circ\text{C}$  por medio de un baño de hielo y se añaden 3,37 ml de TEA y seguidamente 0,796 ml de difosgeno y 1,48 g de DMAP.

Se deja la temperatura elevarse hasta  $20^\circ\text{C}$  y se deja reaccionar durante 2 horas bajo agitación.

Se vierte seguidamente la mezcla de reacción sobre 200 ml de una solución acuosa de ácido clorhídrico 0,1 N, se añaden 400 ml de agua, se extrae con diclorometano, se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio.

Se evapora seguidamente el disolvente bajo presión reducida de forma que se obtienen 3,1 g del compuesto esperado, de fórmula empírica  $C_{17}H_{20}N_2O_4$  ( $M = 316,36$  g) en forma de cristales. El rendimiento correspondiente es de 89%.

Espectro de RMN protónico

1,66 (m) y 2,00 a 2,16 (m)  $\text{O}=\text{C}-\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}$ ; 2,94 (d) y 3,07 (dt)  $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$ ; 3,31 (m)  $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}$ ; 4,14 (dd)  $\text{O}=\text{C}-\underline{\text{CH}}$ , 4,68 (dt)  $\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}=\text{CH}_2$ ; 4,90 y 5,06 [AB]  $\underline{\text{CH}_2}-\text{C}_6\text{H}_5$ ; 5,26 (dq) y 5,34 (dq)  $\text{CH}_2-\text{CH}=\underline{\text{CH}_2}$ ; 5,92 (m)  $\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}=\text{CH}_2$ ; 7,37 a 7,42 (m)  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

IR ( $\text{CHCl}_3$ ): 1748; 1646;  $1496\text{ cm}^{-1}$ .

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[2\text{M} + \text{Na}]^+ = 655$ ,  $[\text{M} + \text{Na} + \text{CH}_3\text{CN}]^+ = 380$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 339$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 317$ , 289, 91.

**Ejemplo 32b** Ácido trans-7-oxo-6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico y su sal de ciclohexilamina.

Se disuelven bajo atmósfera de nitrógeno 2,21 g (6,98 mmoles) del compuesto obtenido en el ejemplo 32a en 44 ml de diclorometano.

Se añade una solución 0,5 M de etil-hexanoato de sodio en acetato de etilo.

Se añaden seguidamente de una vez 242 mg de tetrakis-trifenilfosfina de paladio y seguidamente se mantiene bajo agitación durante 1 hora. Se diluye con 22 ml de acetato de etilo y se vierte en 75 ml de una solución saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ .

Se extrae a continuación con acetato de etilo y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se evapora el disolvente bajo presión reducida para obtener 3,5 g de un residuo de color amarillo que se disuelve en una mezcla de 11 ml de acetato de etilo y de 0,8 ml de ciclohexilamina.

La sal de ciclohexilamina cristalizada se separa por filtración y se lava con etil éter y a continuación el disolvente se evapora bajo presión reducida. Se obtienen así en total 2,51 g de sal cristalizada que se disuelve en 25 ml de una solución acuosa saturada de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ . Se extrae con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas y se secan sobre sulfato de sodio y a continuación se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se recogen así 1,82 g de compuesto esperado de fórmula empírica  $C_{14}H_{16}N_2O_4$  ( $M = 276,29$  g) en forma cristalizada. El rendimiento correspondiente es de 94%.

Espectro de RMN protónico

En  $\text{CDCl}_3$ , a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad:

1,68 (m) y de 2,20 a 2,22 (m):  $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$ ; 2,89 (d) y 3,11 (ddd):  $\text{N}-\underline{\text{CH}_2}$ ; 3,34 (dd)  $\text{N}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}}$ , 4,13 (da):  $\text{N}-\underline{\text{CH}}-\text{C}=\text{O}$ ; 4,90 y 5,05 [AB]:  $\underline{\text{CH}_2}-\text{O}$ ; 7,32 a 7,43:  $\text{C}_6\text{H}_5$ .

EM (SIMS) m/z:  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 299$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 277,91$ .

**Ejemplo 33a** Sal de piridinio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

**Etapa A** Trans-7-oxo-6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

## ES 2 401 855 T3

Se disuelven en 30 ml de diclorometano 1,1 g (4 moles) del compuesto obtenido en el ejemplo 32b.

Se añaden a esta solución 0,67 ml de TEA.

5

Se enfría la solución a 5°C y se añaden de forma bastante rápida 0,57 ml de cloroformiato de isobutilo.

Se mantiene la agitación durante 20 minutos a 5°C y seguidamente se añaden, lentamente, bajo agitación vigorosa, 3 ml de amoníaco concentrado.

10

La agitación se mantiene durante una hora a temperatura ambiente, el medio de reacción se diluye con 30 ml de agua, se extrae con diclorometano, se lava con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

15 Se obtienen así 1,1 g de producto esperado de fórmula empírica  $C_{14}H_{17}N_3O_3$  (M = 275,31 g).

El rendimiento es cuantitativo.

Etapa B Trans-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

20

Se mezclan 1,1 g del compuesto obtenido en la etapa A, 30 ml de metanol y 300 mg de Pd/C al 10%.

Se coloca bajo atmósfera de hidrógeno y seguidamente se agita la mezcla vigorosamente durante 45 minutos.

25 A continuación se filtra el catalizador, se lava con metanol y seguidamente con una mezcla de diclorometano/metanol.

El filtrado se evapora bajo presión reducida.

30 Se obtienen así 800 mg de producto esperado de fórmula empírica  $C_7H_{11}N_3O_3$  (M = 185,18 g) en forma de una espuma incolora.

Etapa C Sal de piridinio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

35 Se mezclan bajo atmósfera de nitrógeno 800 mg del compuesto obtenido precedentemente y 20 ml de piridina anhidra.

Se añaden seguidamente 1,91 g de complejo de  $SO_3$ -piridina.

40 La mezcla se agita durante 20 horas a temperatura ambiente.

El medio de reacción se filtra seguidamente y el disolvente se evapora bajo presión reducida.

45 Se obtiene así el producto esperado de fórmula empírica  $C_{12}H_{16}N_4O_6S, C_5H_5N$  (M = 344,35 g) en forma de un producto de color amarillo.

**Ejemplo 33b** Sal de tetrabutilamonio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

50 El producto obtenido precedentemente se introduce en 40 ml de una solución acuosa concentrada de  $NaH_2PO_4$  de forma que se obtenga un pH de 4.

Se extrae con acetato de etilo y seguidamente se añade a la fase acuosa 1,01 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio.

55 Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, se extrae 4 veces con 300 ml de acetato de etilo, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentra bajo presión reducida.

Se obtienen así 1,530 g de una espuma incolora que se purifica por cromatografía sobre sílice, eluyendo con un disolvente de acetona/diclorometano/TEA 50/48/2.

60

Se recogen así 1,02 g de producto esperado de fórmula empírica  $C_{23}H_{46}N_4O_6S$  (M = 506,71 g) en forma de una espuma incolora. El rendimiento global correspondiente es de 50%.

**Ejemplo 33c** Sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

El producto obtenido en el ejemplo 33b se disuelve en 7 ml de una mezcla de acetona/agua 1/1 y seguidamente se deposita sobre una columna de 180 g de resina DOWEX 50WX8 en forma de  $\text{Na}^+$  y eluida con agua. Después de evaporar el agua bajo presión reducida, se cristaliza el producto.

Se obtienen así 542 mg del compuesto esperado, de fórmula  $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}$  ( $M = 287,23$  g). El rendimiento correspondiente es de 94%.

Espectro de RMN protónico

En DMSO, a 300 MHz, desplazamientos químicos de los picos en ppm y multiplicidad: 1,55 a 2,10 (3H):  $\text{CH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}$ ; 2,91 (d) y 3,02 (da):  $\text{N-CH}_2$ ; 3,38 (sa):  $\text{N-CH}_2\text{-CH}$ ; 3,68 (d):  $\text{N-CH-C=O}$ ; 7,23 y 7,44:  $\text{NH}_2$ .

EM (electropulverización negativa) m/z:  $[\text{M}]^- = 264$

**Ejemplos 34 a 47**

Las carboxamidas siguientes se prepararon siguiendo un modo de actuación similar al que se utilizó en el ejemplo 33 partiendo de 110 mg de ácido obtenido en el ejemplo 32b.

La única diferencia es que en la etapa 1, el reactivo utilizado, es decir, la solución de amoníaco, se sustituye por una solución de la amina correspondiente.

Así, solo varía el grupo  $\text{R}_1$  que se definió para la fórmula I.

**Ejemplo 34**

A partir de 49  $\mu\text{l}$  de bencilamina se obtienen 64 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-(fenilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento global de 38%.

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 400$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 378$

**Ejemplo 35**

A partir de 43  $\mu\text{l}$  de 2-piridinmetanamina se obtienen 37 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-(2-piridinilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento global de 14%.

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 379$

**Ejemplo 36**

A partir de 51,3 mg de 3-piridinetanamina se obtienen 42 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-[2-(3-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento global de 20%.

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 393$

**Ejemplo 37**

A partir de 51,3 mg de 4-piridinetanamina se obtienen 40 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-[2-(4-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 20%.

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 415$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 393$

**Ejemplo 38**

A partir de 50,2 mg de 2-piridinetanamina se obtienen 45 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 23%.

EM (electropulverización positiva) m/z:  $[\text{M} + \text{H}]^+ = 393$

**Ejemplo 39**

A partir de 58,3 mg de 3-amino-benzamida se obtienen 43 mg de sal de sodio de trans-N-[3-(aminocarbonil)fenil]-7-

oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 22%.

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 383.

5 **Ejemplo 40**

A partir de 58,3 mg de 4-dimetilamino-benzamina se obtienen 65,3 mg de sal de sodio de trans-N-[4-(dimetilamino)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 40%.

10 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 383.

**Ejemplo 41**

15 A partir de 58,3 mg de 3-dimetilamino-bencenammina se obtienen 91 mg de sal de sodio de trans-N-[3-(dimetilamino)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-e-carboxamida, es decir, un rendimiento de 54%.

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 383.

20 **Ejemplo 42**

A partir de 43 µl de 4-piridinmetanammina se obtienen 24,6 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-[(4-piridinil)metil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 15%.

25 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 355.

25 **Ejemplo 43**

A partir de 44 µl de 3-piridinmetanammina se obtienen 44,7 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-N-(3-piridinilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 26%.

30 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 355.

**Ejemplo 44**

35 A partir de 84 mg de (+-)-alfa-amino-bencenopropanamida se obtienen 55 mg de sal de sodio de trans-N-(1-amino-1-oxo-3-fenil-2-propil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 27%.

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 411, 321.

40 **Ejemplo 45**

A partir de 46 mg de hidrocloreuro de 2-amino-acetamida y 61 µl de TEA se obtienen 25 mg de sal de sodio de trans-N-(2-amino-2-oxoetil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 13%.

45 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 321, 249.

**Ejemplo 46**

50 A partir de 64 mg de (3-aminofenil)urea se obtienen 43 mg de sal de sodio de trans-N-[3-[(aminocarbonil)amino]fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 24%.

55 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 398, 153, 111.

**Ejemplo 47**

A partir de 63 mg de (+-)-alfa-amino-bencenoacetamida se obtienen 64 mg de sal de sodio de trans-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletíl)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, es decir, un rendimiento de 38%.

60 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 397.

**Ejemplos 48 a 51**

65 Los compuestos siguientes se prepararon a partir de 110 mg del compuesto obtenido en la etapa E del ejemplo 32,

que se esterifica cada vez con el alcohol apropiado para conseguir el producto final.

A continuación, se opera de forma similar a la que se describió en las etapas B a E del ejemplo 33.

#### 5 **Ejemplo 48**

A partir de 31,5 mg de 2-hidroxi-acetamida se obtienen 54 mg de la sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo, es decir, un rendimiento de 32%.

10 EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 322.

#### **Ejemplo 49**

15 A partir de 51,7 mg de 4-piridinetanol se obtienen 20 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(4-piridinil)etilo, es decir, un rendimiento de 8,5%.

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 370.

#### 20 **Ejemplo 50**

A partir de 47,3 mg de 2-piridinetanol se obtienen 47 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(2-piridinil)etilo, es decir, un rendimiento de 23,4%.

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 370.

25

#### **Ejemplo 51**

A partir de 57,7 mg de 3-piridinetanol se obtienen 50 mg de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(3-piridinil)etilo, es decir, un rendimiento de 26%.

30

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 370.

#### **Ejemplo 52**

35 Sal de sodio de 3-metoxi-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona.

#### Etapas A

40 Se disuelven 10 g (50 mmoles) de 3,5-dioxo-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo en 10 ml de metanol y seguidamente se añaden 6 g (54 mmoles) de hidrocloreto de O-alilhidroxilaminoamina.

Se deja bajo agitación durante 3 horas y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

45 Se recoge el residuo en agua, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y seguidamente se seca sobre sulfato de sodio.

Después de filtrar y evaporar el disolvente bajo presión reducida, se obtienen 10,6 g de 5-metoxi-3-[(2-propenilo)imino]-3,6-dihidro-1(2H)-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M = 282,342 g). El rendimiento correspondiente es de 75%.

50

#### Etapas B

En un matraz se colocan 10,6 g (37,6 mmoles) del producto obtenido en la etapa A y 212 ml de metanol.

55 Se enfría la solución a -5°C y se añaden 37,8 g de cianoborohidruro de sodio y a continuación 58,2 ml de eterato de fluoruro de boro.

60 Se diluye seguidamente con diclorometano, se vierte sobre una mezcla de agua y sosa 2 N, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se purifica el producto obtenido por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/diclorometano 10/90.

65 Se obtienen así 5,5 g de 5-metoxi-3-[(2-propenilo)amino]-3,6-dihidro-1(2H)-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de

fórmula empírica  $C_{14}H_{24}N_2O_2$  (M = 284,36 g).

El rendimiento correspondiente es de 51%.

5 Etapa C

Se introducen en un matraz 5,5 g (19,3 mmoles) del producto obtenido en la etapa B, 27,5 ml de diclorometano y 4,2 ml de anisol.

10 Se añaden seguidamente 27,5 ml de ácido trifluoroacético.

Se eliminan el TFA y el diclorometano bajo presión reducida.

15 Se recoge el residuo en agua y se extra 3 veces con AcOEt. La fase acuosa se hace básica mediante la adición de amoníaco y seguidamente se extrae con AcOEt.

Se lavan las fases orgánicas con agua y se secan sobre sulfato de sodio. Se filtra, seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

20 Se obtienen así 2,45 g de 5-metoxi-N-(2-propeniloxi)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinamina de fórmula empírica  $C_9H_{16}N_2O_2$  (M = 184,24 g).

El rendimiento correspondiente es de 69%.

25 Etapa D

Se disuelven bajo atmósfera inerte 2,45 g (0,0133 mmoles) del producto obtenido en la etapa C en 826 ml de acetonitrilo y se enfría la solución a 0°C.

30 Se añaden 0,778 ml de difosgeno.

Se deja que la temperatura se eleve hasta la temperatura ambiente y seguidamente se añaden 5,56 ml de TEA.

Se agita durante una noche a temperatura ambiente y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

35 Se recoge el residuo en agua, se extrae con AcOEt, se lava la fase orgánica con agua, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de AcOEt/diclorometano 1/9.

40 Se recogen así 1,13 g de 3-metoxi-6-(2-propeniloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona de fórmula empírica  $C_{10}H_{14}N_2O_3$  (M = 210,23 g).

El rendimiento correspondiente es de 40,3%.

45 Etapa E

En un matraz colocado bajo atmósfera inerte se disuelven 105 mg (0,5 mmoles) del producto obtenido en la etapa D en 1,1 ml de diclorometano, se añaden 57 µl de ácido acético y seguidamente 317 mg de  $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$ .

50 Después de 1 hora de reacción se añaden 1,1 ml de piridina y a continuación 238 mg de complejo de  $SO_3$ -piridina.

Se deja bajo agitación durante una noche y seguidamente se evapora el disolvente bajo presión reducida.

55 Se recoge el residuo en agua, se extrae con diclorometano, se lava con agua, se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se purifica el residuo por cromatografía sobre sílice, eluyendo con una mezcla de triclorometano/acetonitrilo 50/50.

60 Se recogen así 148 mg de sal de 1-propeniltrifenilfosfonio de 3-metoxi-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona de fórmula empírica  $C_{28}H_{29}N_2O_6PS$ .

El rendimiento correspondiente es de 53%.

65

Etapa F

Se disuelven 148 mg del producto obtenido en la etapa E en agua que contiene 10% de THF.

5 Se hace pasar la solución obtenida por una columna de resina DOWEX 50WX8 en la forma de Na<sup>+</sup>, eluyendo con agua que contiene 10% de THF.

Se liofiliza el producto recogido para obtener 51 mg de la sal de sodio esperada, de fórmula empírica C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SNa (M = 272,21 g).

10 El rendimiento correspondiente es de 70%.

Espectro de RMN protónico

15 3,04 (d) y 3,25 (dd): C=CH-CH-CH<sub>2</sub>-N; 3,41 (d) y 3,71 (dd): N-CH<sub>2</sub>-C=CH; 3,47 (s): CH<sub>3</sub>-O; 4,20 (dd): C=CH-CH-CH<sub>2</sub>-N; 5,19 (da): C=CH-CH-CH<sub>2</sub>-N

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 249, [M -CH<sub>3</sub>]<sup>-</sup> = 235

20 **Ejemplo 53** Sal de sodio de 6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]oct-3-en-7-ona.

Etapa A

25 Se disuelven 1,03 g (5,2 mmoles) de 3,6-dihidro-3-oxo-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub> en 15 ml de etanol. Se añaden 572 mg (5,2 mmoles) de O-alilhidroxilaminoamina y a continuación 1,3 ml de piridina.

30 Se deja bajo agitación durante 15 minutos y seguidamente se añaden 100 ml de diclorometano, se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y a continuación se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio.

Se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida. Se obtienen así 1,36 g de 3,6-dihidro-3-[(2-propeniloxi)imino]-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 252,32 g). El rendimiento correspondiente es cuantitativo.

Etapa B

Se procede como se indicó en la etapa A del ejemplo 52 a partir de 1,38 g de producto obtenido en la etapa A, 15,1 g de cianoborohidruro de sodio y 8,3 ml de eterato de trifluoruro de boro.

40 Se recogen así después de purificar 0,99 g de una mezcla 2/3 de 3-[(2-propeniloxi)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 1/3 de 3,6-dihidro-3-[(2-propeniloxi)amino]-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M = 254,33 g). El rendimiento correspondiente es de 71%.

Etapa C

45 Se disuelven 1,07 g (4,26 mmoles) de la mezcla obtenida en la etapa B en 2 ml de AcOEt. Se enfría a 0°C y seguidamente se añaden 5,8 ml de una solución de cloruro de hidrógeno 7,3 M en AcOEt. Se deja reaccionar durante 2 horas y 30 minutos a 0°C.

50 Se evapora el disolvente bajo presión reducida y seguidamente se recoge en éter, se filtra el precipitado y se seca a continuación bajo presión reducida.

Se obtienen así 560 mg de dicloruro de N-(2-propeniloxi)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinamina de fórmula empírica C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O (M = 227,14 g).

55 El rendimiento correspondiente es de 57%.

Etapa D

60 Se disuelven 560 mg (2,46 mmoles) del producto obtenido en la etapa C en 6 ml de diclorometano y seguidamente se añaden 2,5 ml de sosa 2 N.

Se separa por decantación y se extrae la fase acuosa con AcOEt.

65 Se reúnen las fases orgánicas, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y seguidamente se evapora el

disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 278 mg de N-(2-propeniloxi)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinamina de fórmula empírica  $C_8H_{14}N_2O$  (M = 154,21 g).

5

El rendimiento correspondiente es de 73%.

#### Etapa E

10 Se disuelven bajo atmósfera de argón 270 mg (1,75 mmoles) del producto obtenido en la etapa D en 45 ml de acetonitrilo, se añaden 760  $\mu$ l de TEA y 105  $\mu$ l de difosgeno.

Se deja reaccionar durante 15 minutos a 0°C y seguidamente se deja volver a temperatura ambiente y se deja reaccionar adicionalmente durante 2 horas.

15

Se añaden seguidamente 213 mg de DMAP y se deja reaccionar durante una noche.

Se añade AcOEt, seguidamente se lava con una solución acuosa de ácido tartárico al 10% y con agua.

20

Se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se purifica el producto el bruto obtenido sobre sílice, eluyendo con una mezcla de diclorometano/acetona 95/5 que contiene 0,1% de TEA.

25

Se recogen así 36 mg de 6-(2-propeniloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona de fórmula empírica  $C_9H_{12}N_2O_2$  (M = 180,21 g).

El rendimiento correspondiente es de 11%.

30

#### Etapa F

Se procede de manera análoga a la descrita en la etapa E del ejemplo 52 a partir de 51 mg (0,27 mmoles) del producto obtenido en la etapa E, 33  $\mu$ l de ácido acético, 165 mg de  $Pd[P(C_6H_5)_3]_4$  y 132 mg de complejo de  $SO_3$ -piridina.

35

Se recogen así 29,6 mg de sal de 1-propeniltrifenilfosfonio de 6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona.

Esta sal se hace pasar por una columna de resina DOWEX 50WX8 en la forma de  $Na^+$ , eluyendo con agua que contiene 10% de THF.

40

Se liofiliza el producto recogido para obtener 13 mg de la sal de sodio esperada, de fórmula empírica  $C_6H_7N_2O_5SNa$  (M = 242,19 g).

El rendimiento correspondiente es de 20%.

45

EM (electropulverización negativa) m/z: [M]<sup>-</sup> = 219.

#### **Ejemplo 54** Sal de sodio de 6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona.

50

Se procede como se indicó en la etapa A del ejemplo 53 a partir de 12 g (0,061 moles) de 3,6-dihidro-3-oxo-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica  $C_{10}H_{15}NO_3$ , 9,7 g de hidrocloreto de O-bencilhidroxilamina y 15 ml de piridina.

Se obtienen así 19,4 g de 3,6-dihidro-3-[(fenilmetoxi)imino]-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica  $C_{17}H_{22}N_2O_3$  (M = 302,38 g). El rendimiento correspondiente es cuantitativo.

55

#### Etapa B

60 Se procede como se indicó en la etapa B del ejemplo 53 a partir de 14,9 g (0,0496 moles) del producto obtenido en la etapa A, 12 g de cianoborohidruro de sodio y 30 ml de eterato de trifluoruro de boro.

Se obtienen así, después de purificar, 8,2 g de una mezcla de 2/3 de 3,6-dihidro-3-[(fenilmetoxi)amino]-1(2H)-piridincarboxilato de 1,1-dimetiletilo y 1/3 de 3-[(fenilmetoxi)amino]-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo de fórmula empírica  $C_{17}H_{24}N_2O_3$  (M = 304,39 g). El rendimiento correspondiente es de 55%.

65

Etapa C

Se procede como se indicó en la etapa C del ejemplo 53 a partir de 9,3 g (0,0306 moles) de la mezcla obtenida en la etapa B y 106 ml de una solución de cloruro de hidrógeno en AcOEt a 7 mol/l.

Se obtienen así 8,39 g de una mezcla de 2/3 de dihidrocloruro de N-(fenilmetoxi)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinamina y 1/3 de dihidrocloruro de N-(fenilmetoxi)-3-piperidinamina de fórmula empírica  $C_{12}H_{18}Cl_2N_2O$  (M = 277,20g).

El rendimiento correspondiente es de 98%.

Etapa D

Se procede como se indicó en la etapa D del ejemplo 53 a partir de 8,30 g (0,0299 moles) de la mezcla obtenida en la etapa C y 30 ml de sosa 2 N.

Se obtienen así 5,95 g de mezcla de 2/3 de N-(fenilmetoxi)-1,2,3,6-tetrahidro-3-piridinamina y 1/3 de N-(fenilmetoxi)-3-piperidinamina de fórmula empírica  $C_{12}H_{16}N_2O$  (M = 204,27 g).

El rendimiento correspondiente es de 98%.

Etapa E

Se procede como se indicó en la etapa E del ejemplo 53 a partir de 5,02 g (0,0246 moles) de la mezcla obtenida en la etapa D, 2,43 ml de difosgeno, 7,4 ml de TEA y 3 g de DMAP. En un matraz equipado con agitación magnética, a 0°C y bajo argón, se introducen 5,020 g (0,0246 moles) del producto obtenido en la etapa D y 1,2 ml de 1,2-dicloroetano.

Se añaden 2,43 g de difosgeno.

Se recogen así después de purificar 2,4 g de 6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona de fórmula empírica  $C_{13}H_{14}N_2O_2$  (M = 230,27 g).

El rendimiento correspondiente es de 42%.

Se recogen igualmente 512 mg de 6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona de fórmula empírica  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  (M = 232,27 g).

El rendimiento correspondiente es de 9%.

Etapa F

Se disuelven 0,128 g (0,551 mmoles) de 6-(fenilmetoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona obtenido en la etapa E en 1 ml de metanol.

Se añaden 0,035 g de catalizador de Pd/C y se coloca bajo atmósfera de hidrógeno a presión normal.

Al final de la reacción, se filtra el medio de reacción, se aclara con metanol y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 76 mg de 6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona de fórmula empírica  $C_6H_{10}N_2O_2$  (M = 142,16 g).

El rendimiento correspondiente es cuantitativo.

Etapa G

En un matraz colocado bajo atmósfera inerte, se introducen 75 mg (0,528 mmoles) del producto obtenido en la etapa F en 2 ml de piridina.

Se añaden 235 mg de complejo de  $SO_3$ -piridina y se deja reaccionar durante 2 horas.

Se añaden seguidamente algunas gotas de agua y se evapora el disolvente bajo presión reducida.

Se obtienen así 361 mg de producto en bruto que se purifica por cromatografía sobre sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano/etanol 6/4 que contiene 0,1% en peso de TEA.

Se recogen así 32 mg de sal de trietilamonio de 6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona purificada, de fórmula empírica  $C_{11}H_{15}N_3O_5S$  ( $M = 301,32$  g).

5 El rendimiento correspondiente es de 17%.

Etapa H

Se disuelven 31 mg del producto obtenido en la etapa G en 0,5 ml de agua que contiene 10% de THF.

10

Se hace pasar la solución obtenida sobre una columna de resina DOWEX 50WX8 en forma de  $Na^+$ , eluyendo con agua que contiene 10% de THF.

Se liofiliza el producto recogido para obtener 20 mg de la sal de sodio esperada, de fórmula empírica  $C_9H_9N_2O_5SNa$  ( $M = 221$  g).

15

El rendimiento correspondiente es de 77%.

EM (electropulverización negativa) m/z:  $[M-H]^- = 221$ .

20

**ESTUDIO FARMACOLÓGICO DE LOS PRODUCTOS DE LA INVENCION**

I/ Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables presentan actividades inhibitoras apreciables contra  $\beta$ -lactamasas de diversas cepas bacterianas, y estas propiedades terapéuticamente interesantes pueden ser determinadas *in vitro* sobre  $\beta$ -lactamasas aisladas:

25

A. Preparación de las  $\beta$ -lactamasas Tem-1 y P99

Las  $\beta$ -lactamasas se aíslan a partir de cepas bacterianas resistentes a las penicilinas y a las cefalosporinas (Tem1 y P99 son respectivamente producidas por *E. coli* 250HT21 y *E. Cloacae* 293HT6).

30

Las bacterias se cultivan en un caldo de cultivo de corazón-cerebro a 37 g/l (DIFCO), a 37°C. Se recolectan al final de la fase exponencial, se enfrían y se centrifugan. Los sedimentos bacterianos se recogen en tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 7,0, y se centrifugan nuevamente. Las bacterias se recogen en dos volúmenes de este mismo tampón y son lisadas por medio de una prensa French-Press mantenida a 4°C. Después de una centrifugación 1 h a 100.000 g, a 4°C, las materias sobrenadantes que contienen la fracción soluble de los extractos bacterianos se recuperan y se congelan a -80°C.

35

B. Determinación de la actividad de  $\beta$ -lactamasas

40

El método utiliza como sustrato nitrocefina (OXOID), cefalosporina cromógena, cuyo producto de hidrólisis por  $\beta$ -lactamasas es rojo y absorbe a 485 nm. La actividad de  $\beta$ -lactamasa se determina en cinética mediante la medida de la variación de la absorbancia a 485 nm que resulta de la hidrólisis del sustrato sobre un espectrofotómetro de placas (Spectra Max Plus de Molecular Devices). Los experimentos se hacen a 37°C. La cantidad de enzima fue normalizada y las mediciones se hicieron en velocidad inicial.

45

C. Determinación de la actividad inhibitora de las  $\beta$ -lactamasas

Se efectuaron dos mediciones, sin preincubación y con preincubación de la enzima y del inhibidor (5 minutos) con el fin de ensayar la irreversibilidad de la reacción. Los productos se ensayaron a 6 u 8 concentraciones por duplicado. La mezcla de reacción contiene una concentración 100  $\mu$ M de nitrocefina y tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 7,0.

50

D. Cálculo de las  $CI_{50}$

Las velocidades de hidrólisis se midieron con y sin inhibidor. Se determina la concentración de inhibidor que inhibe un 50% de la reacción de hidrólisis y de nitrocefina por la enzima ( $CI_{50}$ ). El tratamiento de datos se realiza por medio de software GraFit (Erathycus Software).

55

EJEMPLO n°	$CI_{50}$ nM/TEM1	$CI_{50}$ nM/P99
1bis	700	(> 10 000)
2	462	-
2bis	6730	-
3	590	9800
3bis	4400	-

3ter	2010	-
4	2710	-
5	1010	-
7	650	250
7bis	55	17
8	1400	62
9	8500	630
10	0,26	1,50
14	6400	-
19 <sup>e</sup>	11	-
19f	110	-
19g	29	-
22	5100	-
25	28	600
26a	115	1850
26b	4900	-
26c	1100	7000
28b	9,5	12
28c	29	1100
28d	1,3	390
28 <sup>e</sup>	52	-
29b	460	4200
29c	450	-
29d	9500	2000
29 <sup>e</sup>	4200	6300
29f	5200	-
30	3500	-
31	5700	-
33	17	330
34	27	32
35	53	56
36	23	110
37	29	160
38	35	77
39	31	50
40	51	96
41	14	120
42	25	70
43	31	76
44	59	100
45	12	60
46	26	70
47	18	43
48	15	120
49	8,2	98
50	18	150
52	11	4600
53	15	5900
54	3100	-

5 II/ La actividad inhibidora de  $\beta$ -lactamasas demostrada con anterioridad refuerza la actividad de los antibióticos de tipo  $\beta$ -lactaminas, por tanto, entraña un efecto sinérgico, como lo demuestran los resultados posteriores, que expresan la concentración mínima inhibidora *in vitro* (CMI en  $\mu\text{g/ml}$ ) contra un cierto número de microorganismos patógenos, de asociaciones de cefotaxima y de piperacilina con compuestos de fórmula (I) a la concentración de 5 mg/l. Se opera como sigue, por el método denominado de micro-dilución en medio líquido.

10 Se preparan una serie de concentraciones de la  $\beta$ -lactamina en presencia de una concentración constante (5 mg/l) del producto que va a ser estudiado, y cada una es sembrada seguidamente con diversas cepas bacterianas.

Después de incubar 24 horas en una estufa a 37°C, la inhibición del crecimiento se aprecia por la ausencia de cualquier desarrollo bacteriano, lo que permite determinar las concentraciones mínimas inhibitoras (CMI) para cada cepa, expresadas en miligramos/l.

ES 2 401 855 T3

Se obtuvieron los resultados siguientes:

Ensayo N°	Cepa		Fenotipo	Cefotaxima	Pdt. Ej.35	Ej.33
1	011GO66	<i>S.aureus</i>	PeniR	1,2	1,2	2,5
2	250HT21	<i>E.coli</i>	Tem1	<=0,04	<=0,04	<=0,04
3	250HT22	<i>E.coli</i>	Tem2	<=0,04	<=0,04	<=0,04
4	250CF1	<i>E.coli</i>	Tem3	>40	0,15	<=0,04
5	250SJ1	<i>E.coli</i>	Tem7	0,08	<=0,04	<=0,04
6	250HT26	<i>E.coli</i>	SHV1	0,6	<=0,04	<=0,04
7	250BE1	<i>E.coli</i>	SHV4	40	0,08	<=0,04
8	250HT23	<i>E.coli</i>	ClasseD	0,08	<=0,04	<=0,04
9	293HT6	<i>E.cloacae</i>	ClasseC	>40	0,6	<=0,04
10	301HT6	<i>Serratia</i>	<i>Serratia</i>	0,3	<=0,04	0,08
11	391HT7	<i>P.aeruginosa</i>	PSE	40	20	20
12	391HT8	<i>P.aeruginosa</i>	PSE	40	20	20

Ensayo N°	Ej.34	Ej.36	Ej.37	Ej.38	Ej.39	Ej.40	Ej.41
1	1,2	1,2	1,2	1,2	2,5	2,5	2,5
2	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
3	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
4	0,15	0,3	0,3	0,3	0,08	0,6	2,5
5	<=0,04	<=0,04	0,08	<=0,04	<=0,04	0,15	0,6
6	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
7	0,08	0,3	0,6	0,3	0,08	1,2	>40
8	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	0,08
9	0,6	20	>40	20	1,2	>40	>40
10	<=0,04	0,08	0,08	0,08	<=0,04	0,08	0,08
11	20	40	20	40	20	>40	>40
12	20	40	20	40	20	>40	>40

5

Ensayo N°	Ej.42	Ej.43	Ej.44	Ej.48	Ej.49
1	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
2	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
3	<=0,04	<=0,04	0,15	<=0,04	<=0,04
4	<=0,04	0,08	0,3	<=0,04	0,08
5	<=0,04	<=0,04	0,08	<=0,04	<=0,04
6	<=0,04	<=0,04	0,08	<=0,04	<=0,04
7	<=0,04	<=0,04	0,6	0,08	<=0,04
8	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04	<=0,04
9	0,3	0,08	>40	0,15	Nd
10	<=0,04	<=0,04	10	<=0,04	Nd
11	20	20	>40	40	Nd
12	20	20	>40	>40	nd

Ensayo N°	Cepa	Fenotipo	Piperacilina	Pdt. Ej.35	Ej.33	Ej.34
1	011GO66	peniR	10	1,2	1,2	0,6
2	250HT21	Tem1	>40	2,5	0,3	5
3	250HT22	Tem2	>40	20	0,6	>40
4	250CF1	Tem3	>40	10	1,2	>40
5	250SJ1	Tem7	>40	5	0,6	>40
6	250HT26	SHV1	>40	5	1,2	20
7	250BE1	SHV4	>40	20	1,2	>40
8	250HT23	ClasseD	>40	10	2,5	40
9	293HT6	ClasseC	>40	5	0,6	10
10	301HT6	<i>Serratia</i>	5	1,2	0,6	1,2
11	391HT7	PSE	>40	>40	>40	>40
12	391HT8	PSE	>40	>40	10	>40

Ensayo N°	Ej.36	Ej.37	Ej.38	Ej.39	Ej.40	Ej.41	Ej.42
1	1,2	0,6	0,6	1,2	0,6	1,2	1,2
2	5	2,5	5	2,5	10	40	1,2
3	40	>40	>40	20	>40	>40	2,5
4	40	40	20	40	>40	>40	2,5
5	20	>40	>40	>40	>40	>40	2,5
6	20	20	40	40	>40	>40	5
7	>40	>40	>40	20	>40	>40	5
8	20	40	>40	10	20	40	5
9	20	40	40	20	>40	>40	1,2
10	1,2	2,5	1,2	0,6	1,2	1,2	0,6
11	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40
12	>40	>40	>40	>40	>40	>40	>40

Ensayo N°	Ej.43	Ej.44	Ej.45	Ej.46	Ej.47	Ej.48	Ej.49	Ej.50
1	1,2	2,5	1,2	0,6	0,6	1,2	1,2	1,2
2	1,2	5	1,2	5	2,5	0,6	1,2	2,5
3	1,2	>40	2,5	>40	20	2,5	2,5	40
4	2,5	40	2,5	2,5	5	1,2	1,2	5
5	5	>40	2,5	>40	40	1,2	5	40
6	5	>40	2,5	>40	2,5	1,2	20	40
7	10	>40	5	40	5	2,5	20	40
8	2,5	40	10	10	10	5	10	40
9	2,5	>40	1,2	>40	>40	2,5	10	>40
10	0,6	>40	0,6	1,2	1,2	0,6	nd	0,6
11	>40	>40	>40	>40	>40	>40	nd	>40
12	>40	>40	>40	>40	>40	>40	nd	>40

**Ejemplo de composición farmacéutica:**

5

1/ Se preparó una composición farmacéutica (liofilizados) para inyección que comprende

- Por una parte: compuesto del ejemplo 35.....500 mg
- Por otra parte: Cefotaxima ..... 1 g

10

- Excipiente acuoso esterilizado, c.s.p..... 5 cm<sup>3</sup>

Los dos principios activos pueden ser introducidos separadamente si se desea en dos ampollas o viales distintos.

15

2/ Se preparó una composición farmacéutica (liofilizados) para inyección que comprende

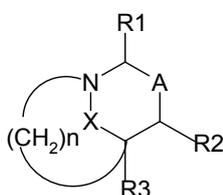
- Por una parte: compuesto del ejemplo 33.....250 mg
- Por otra parte: Cefpirona ..... 1 g
- Excipiente acuoso esterilizado, c.s.p..... 5 cm<sup>3</sup>

20

Los dos principios activos pueden ser introducidos separadamente si se desea en dos ampollas o viales distintos.

## REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general (I):



en la cual:

R<sub>1</sub> representa un átomo de hidrógeno, un radical COOH, CN, COOR, CONR<sub>5</sub>, R<sub>7</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub> o

R se escoge entre el grupo constituido por un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, eventualmente sustituido con un radical piridilo o carbamoilo, un radical -CH<sub>2</sub>-alquenilo que comprende en total de 3 a 9 átomos de carbono, arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono o aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono, estando eventualmente sustituido el núcleo del radical arilo o aralquilo con un radical OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o con uno o varios átomos de halógenos,

R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub>, iguales o diferentes, se escogen entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que comprende de 7 a 11 átomos de carbono, eventualmente sustituidos con un radical carbamoilo, ureido o dimetilamino, y un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con un radical piridilo, n' es igual a 1 ó 2,

R<sub>5</sub> se escoge entre el grupo constituido por un radical COOH, CN, OH, NH<sub>2</sub>, CO-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, COOR, OR, OCHO, OCOR, OCOOR, OCONHR, OCONH<sub>2</sub>, NHR, NHCOH, NHCOR, NHSO<sub>2</sub>R, NH-COOR, NH-CO-NHR o NHCONH<sub>2</sub>, estando definidos R, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> como anteriormente;

R<sub>2</sub> representa un átomo de hidrógeno o un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, siendo n' igual a 0, 1 ó 2 y estando definido R<sub>5</sub> como anteriormente;

R<sub>3</sub> representa un átomo de hidrógeno o un radical alquilo que comprende de 1 a 6 átomos de carbono;

A representa un enlace entre los dos átomos de carbono portadores de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> o un grupo

representando R<sub>4</sub> un átomo de hidrógeno o un grupo (CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>R<sub>5</sub>, estando definidos n' y R<sub>5</sub> como anteriormente, y representando la línea de puntos un enlace eventual complementario con uno cualquiera de los átomos de carbono portadores de los sustituyentes R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub>, n es igual a 1 ó 2,

X representa un grupo divalente -C(O)-B- unido al átomo de nitrógeno por el átomo de carbono, B representa un grupo divalente -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>- unido al grupo carbonilo por un átomo de oxígeno, un grupo -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>- o -NR<sub>8</sub>-O- unido al grupo carbonilo por el átomo de nitrógeno, n'' es igual a 0 ó 1 y R<sub>8</sub>, en el caso de -NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub>- se escoge entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical OH, R, OR, Y, OY, Y<sub>1</sub>, OY<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, OY<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>m</sub>R, OSiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub> y SiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, y en el caso de -NR<sub>8</sub>-O- se escoge entre el grupo constituido por un átomo de hidrógeno, un radical R, Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub>, Y<sub>3</sub> y SiR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>R<sub>c</sub>, representando individualmente R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> y R<sub>c</sub> un radical alquilo lineal o ramificado que comprende de 1 a 6 átomos de carbono o un radical arilo que comprende de 6 a 10 átomos de carbono, y estando definido R como anteriormente y siendo m igual a 0, 1 ó 2,

Y se escoge entre el grupo constituido por los radicales COH, COR, COOR, CONH<sub>2</sub>, CONHR, CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOR, CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>tetrazol, CH<sub>2</sub>tetrazol protegido, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R, CH<sub>2</sub>PO(OR)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OR)(OH), CH<sub>2</sub>PO(R)(OH) y CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>,

Y<sub>1</sub> se escoge entre el grupo constituido por los radicales SO<sub>2</sub>R, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCOR, SO<sub>2</sub>NHCOOR, SO<sub>2</sub>NHCONHR, SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub> y SO<sub>3</sub>H,

Y<sub>2</sub> se escoge entre el grupo constituido por los radicales PO(OH)<sub>2</sub>, PO(OR)<sub>2</sub>, PO(OH)(OR) y PO(OH),

Y<sub>3</sub> se escoge entre el grupo constituido por los radicales tetrazol, tetrazol sustituido con el radical R, escuarato, NH- o NR-tetrazol, NH- o NR-tetrazol sustituido con el radical R, NHSO<sub>2</sub>R y NRSO<sub>2</sub>R, estando definido R como anteriormente;

debiendo entenderse que cuando n es igual a 1 y A representa un grupo

en el que R<sub>4</sub> es un átomo de hidrógeno y

- o bien X representa el grupo -C(O)-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub> en el que n'' es 0 ó 1,

- o bien X representa el grupo -CO-NR<sub>8</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n''</sub> en el que n'' es 1 y R<sub>8</sub> es el grupo isopropilo,

- o bien X representa el grupo  $-\text{CO}-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n$  en el que  $n$  es 0 y  $\text{R}_8$  es hidrógeno o fenilo, entonces  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  y  $\text{R}_3$  no pueden representar los tres al mismo tiempo un átomo de hidrógeno, así como sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso como inhibidores de la producción de  $\beta$ -lactamasas por bacterias patógenas que producen  $\beta$ -lactamasas, durante el tratamiento, mediante un antibiótico de tipo  $\beta$ -lactaminas, de infecciones provocadas por dichas bacterias durante el tratamiento de infecciones bacterianas en el hombre o los animales.
2. Compuestos de fórmula (I) para su implementación según la reivindicación 1, en los que  $n$  es igual a 1,  $\text{A}$  y  $\text{R}_2$  son como se definieron en la reivindicación 1,  $\text{R}_3$  representa un átomo de hidrógeno,  $\text{R}_1$  representa un átomo de hidrógeno, un radical  $\text{COOR}$  o  $\text{CONR}_6\text{R}_7$ , siendo  $\text{R}_6$  y  $\text{R}_7$  como se definieron en la reivindicación 1 y X representa un grupo  $-\text{C}(\text{O})-\text{B}-$  en el que B representa un grupo  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-$  o  $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ , siendo  $n$  igual a 0 y teniendo  $\text{R}_8$  los valores que se definieron en la reivindicación 1.
3. Compuestos para su implementación según la reivindicación 2, **caracterizados porque**  $\text{R}_8$  representa un radical Y,  $\text{Y}_1$  o  $\text{OY}_1$ , siendo Y e  $\text{Y}_1$  como se definieron en la reivindicación 1.
4. Compuestos para su implementación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizados porque** A representa un grupo  $-\text{C}(\text{O})-\text{B}-$  en el que  $\text{R}_4$  representa un átomo de hidrógeno,  $\text{R}_2$  representa un átomo de hidrógeno y B representa un grupo  $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$  en el que  $n$  es igual a 0 y  $\text{R}_8$  representa un radical  $\text{OY}_1$ .
5. Compuestos para su implementación según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizados porque** los compuestos se escogen entre la lista constituida por:
- ácido cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-propanoico,
  - trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de difenilmetilo,
  - cis-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-4-acetato de difenilmetilo,
  - trans-3-benzoil-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo,
  - trans-2-oxo-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de fenilmetilo,
  - 6-[[4-(metilfenil)sulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octan-7-ona,
  - 6-[(metilsulfonil)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
  - 6-[(4-nitrofenil)sulfonil]oxi]-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octan-7-ona,
  - trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de difenilmetilo,
  - trans-7-oxo-6-oxa-1-(azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4-nitrofenil)metilo,
  - ácido trans-7-oxo-6-oxa-1-azabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico,
  - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
  - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
  - trans-7-oxo-6-[(fenilsulfonil)oxi]-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
  - trans-7-oxo-6-[(2-tienilsulfonil)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de fenilmetilo,
  - ácido trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octano-2-carboxílico,
  - trans-6-benzoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo,
  - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-(fenilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-(2-piridinilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-[2-(3-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-[2-(4-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-[2-(2-piridinil)etil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-[3-(aminocarbonil)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-[4-(dimetilamino)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-[3-(dimetilamino)fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-[(4-piridinil)metil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-N-(3-piridinilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-(1-amino-1-oxo-3-fenil-2-propil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-(2-amino-2-oxoetil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-[3-[(aminocarbonil)amino]fenil]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-N-(2-amino-2-oxo-1-feniletil)-1-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
  - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-amino-2-oxoetilo,
  - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(4-piridinil)etilo,
  - trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-(2-piridinil)etilo,
  - 6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona,
  - 3-metoxi-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona,
- así como sus sales.
6. La trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida y sus sales para su uso como se definió en la reivindicación 1.

7. La sal de sodio de la trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida para su uso como se definió en la reivindicación 1.
- 5 8. La trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]-octano-2-carboxamida y sus sales para su uso como se definió en la reivindicación 1, eligiéndose el antibiótico del tipo de  $\beta$ -lactaminas entre el grupo que comprende las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactamas.
- 10 9. La sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida para su uso como se definió en la reivindicación 1, eligiéndose el antibiótico del tipo de  $\beta$ -lactaminas entre las penicilinas, cefalosporinas, carbapenemes y monobactamas.
- 15 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como inhibidores de la producción de  $\beta$ -lactamasas por bacterias patógenas que producen  $\beta$ -lactamasas durante el tratamiento, mediante un antibiótico de tipo  $\beta$ -lactaminas, en administración simultánea, administración separada o administración escalonada a lo largo del tiempo de principios activos.