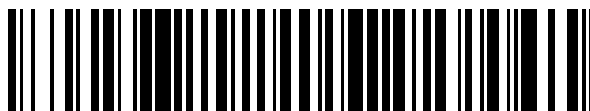


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 419 255**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07C 237/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2008** **E 08804217 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013** **EP 2197881**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de intermediarios monobactamo puenteados**

30 Prioridad:

17.09.2007 EP 07116603

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

20.08.2013

73 Titular/es:

**BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE 487
4005 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**MULLER, MARC;
WU, XIAOPING y
XU, LIN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

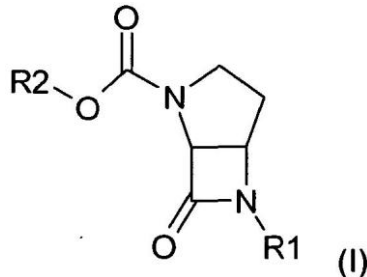
ES 2 419 255 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la fabricación de intermediarios monobactamo puenteados

5 La presente invención se refiere a la fabricación de compuestos de fórmula (I):

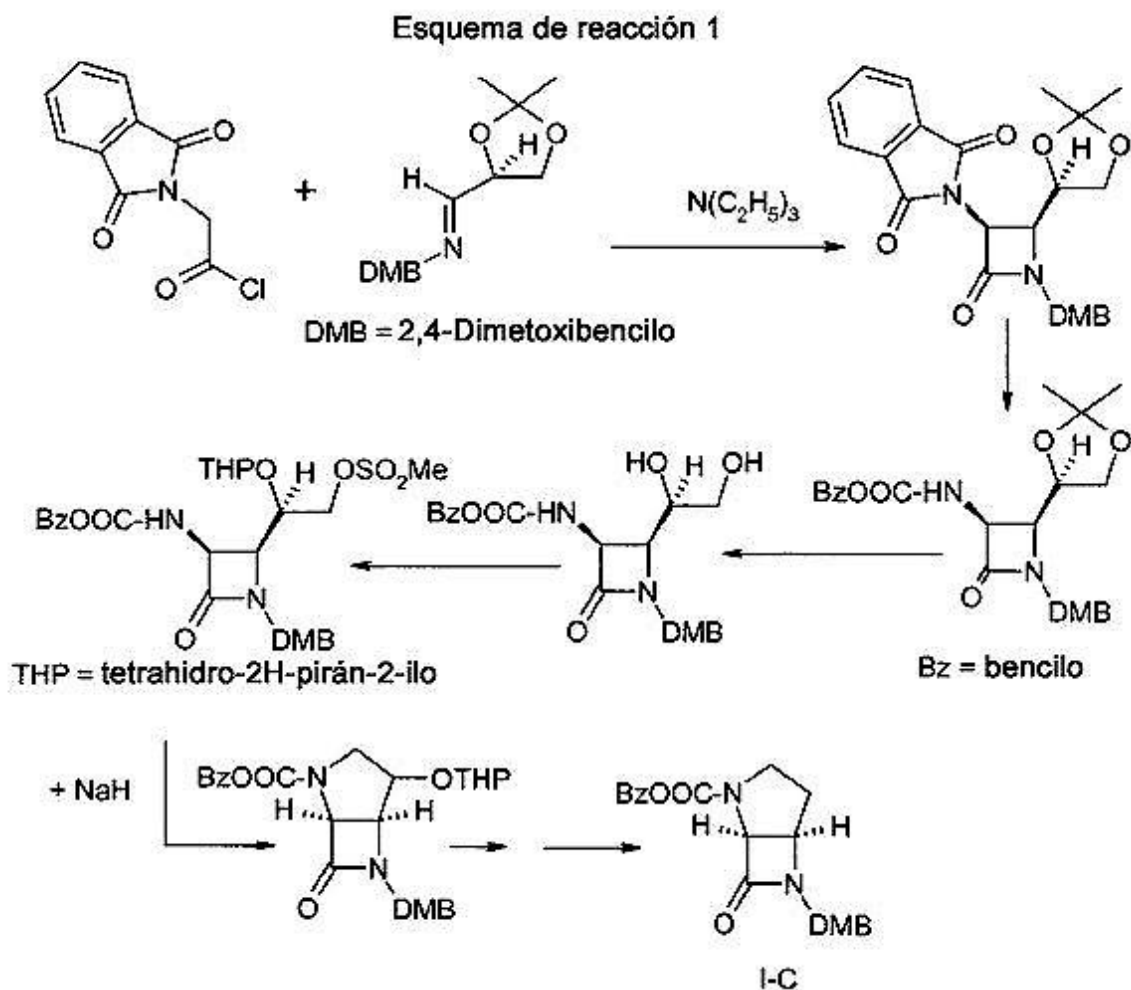


10 que presentan la conformación cis y en los que R1 y R2 presentan los significados definidos en detalle posteriormente en la presente memoria, encontrándose descrita la utilización de los mismos en los documentos nº EP A-0 508 234 y nº WO 2007/065288, que resultan particularmente útiles en el tratamiento de las infecciones bacterianas, determinados nuevos intermediarios de dicha fórmula (I) y un nuevo intermediario para la fabricación de compuestos de fórmula (I).

15 Al contrario que otros β -lactamos, tales como las cefalosporinas o la penicilina, los monobactamos no se derivan de una fermentación de un producto natural sino que son compuestos totalmente sintéticos.

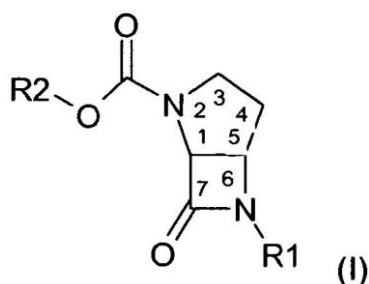
20 Los monobactamos puenteados, un grupo específicos de monobactamos (ver, por ejemplo, Heinze-Krauss *et al.*, J. Med. Chem. 41:3961-3971, 1998, y C. Hubschwerlen *et al.*, J. Med. Chem. 41:3971-3975, 1998) han sido fabricados convencionalmente en un procedimiento que muestra un gran número de etapas de procedimiento y etapas de protección/desprotección de intermediarios, que además requiere la utilización de reactivos caros y que, debido a las muchas etapas requeridas, resulta en un rendimiento global bastante pobre. Además, dichos procedimientos convencionales de fabricación requieren la realización de varias etapas cromatográficas de purificación durante el curso del procedimiento. El procedimiento se muestra esquemáticamente en el Esquema de reacción 1, y se da a conocer en los documentos nº EP-A-0073061 y nº EP-A-0508234, así como en J. Med. Chem. 41:3961-3971, 1998.

25



Además, ya se ha descrito en la técnica anterior una cicloadición [2+2] intramolecular estereoselectiva de una imina en un andamiaje orto-bencílico, que conduce a azetidino-1,2-dihidroquinazolininas (ver Journal of Organic Chemistry 65(22):7512-7515, 2000).

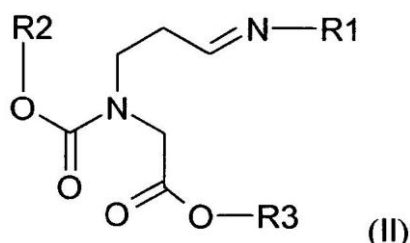
La presente invención se basa en un nuevo resultado: los compuestos de fórmula (I), incluyendo el compuesto de fórmula (I-C) indicado en el Esquema 1,



que presentan conformación cis y en los que:

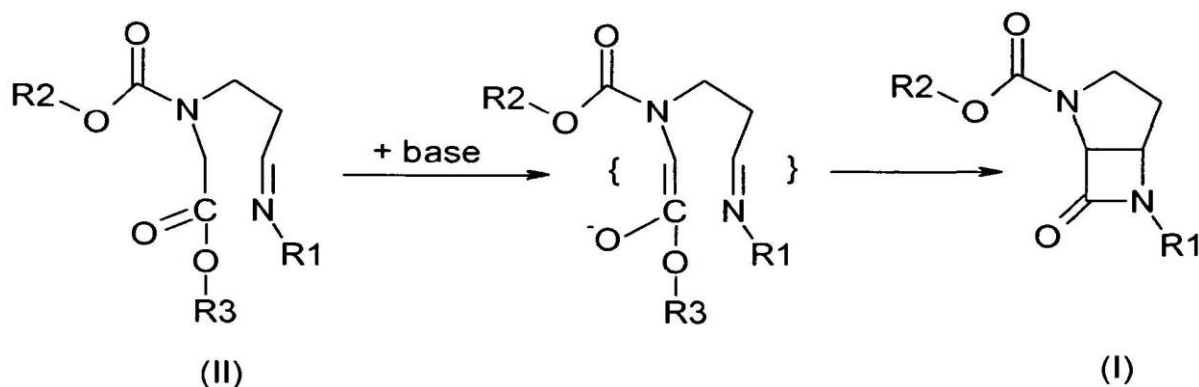
R1 representa un grupo 1-fenil-alquilo-C₁-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₁-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi, y

R2 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido, pueden prepararse mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula (II):

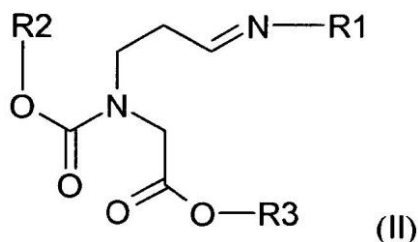


en la que:

- 5 R3 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido, y R1 y R2 presentan el mismo significado que en la fórmula (I) anteriormente indicada, con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I).
- 10 Sin deseo de restringirse a ningún mecanismo específico de reacción, la nueva síntesis podría considerarse formalmente como una cicloadición [2+2] intramolecular de la fracción imina del compuesto de fórmula (II) con una fracción ceteno/enolato formada in situ en dicho compuesto.



- 15 La nueva síntesis proporciona buenos rendimientos y permite la utilización de materiales de partida económicos y fácilmente disponibles y es, en el caso de las fracciones R1 quirales, altamente estereoselectivo y enantioselectivo.
- 20 En un aspecto, la invención se refiere de esta manera al procedimiento anteriormente indicado.
- En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (II):



- 25 en la que:
 R1 representa un grupo 1-fenil-alquilo-C₁-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₁-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi, y
- 30 R2 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido, y R3 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido.

Los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 preferentemente se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono.

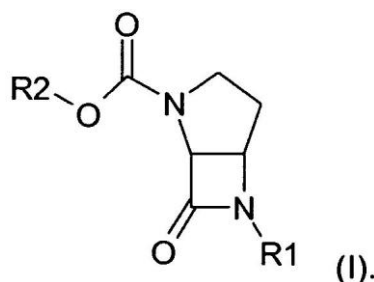
35

Una realización específicamente preferente de los compuestos indicados de fórmula (II) son compuestos de fórmula (II-A) tal como se define posteriormente en la presente memoria.

5 Una realización específicamente preferente adicional de los compuestos indicados de fórmula (II) son compuestos de fórmula (II-B) tal como se define posteriormente en la presente memoria.

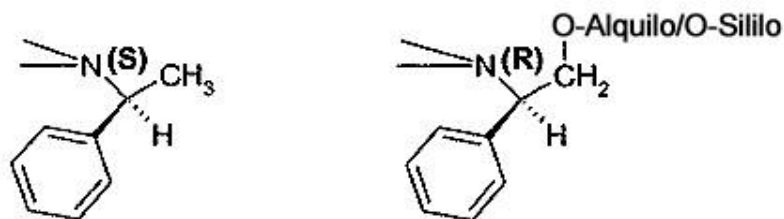
Todavía otra realización específicamente preferente de los compuestos indicados de fórmula (II) son compuestos de fórmula (II-C) tal como se define posteriormente en la presente memoria.

10 En todavía otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto seleccionado de entre los todavía otros compuestos nuevos de fórmula (I):



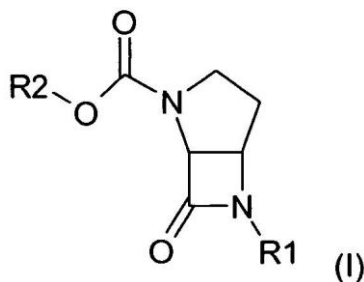
15 Entre estos nuevos compuestos se incluyen específicamente compuestos de fórmula (I) que presentan la conformación *cis*, en los que R1 representa un grupo 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituido o sustituido con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 son, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituido o sustituido con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono, en particular un grupo seleccionado de entre un grupo (1S)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄, un grupo (1S)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, un grupo (1R)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄ y un grupo (1R)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, más preferentemente (1S)-1-fenil-etilo y (1R)-1-fenil-etilo y R2 representa un grupo alquilo-C₁-C₆, preferentemente *terc*-butilo o un grupo bencilo sustituido, o más preferentemente un grupo bencilo no sustituido.

25 Para los fines de la presente solicitud, la descripción de la configuración del átomo en la posición 1 de la parte alquilo en los grupos 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₂-C₄ como "(1S)" o "(1R)" ("el estereodescriptor") se refiere a la configuración del átomo de carbono respectivo en el caso de que dicho grupo se encuentre unido al resto de la molécula y en el caso de que el grupo no se encuentre adicionalmente sustituido o, en el caso de que sí se encuentre, se considera que no se encuentra adicionalmente sustituido. Según la aplicación habitual de los estereodescriptores en la nomenclatura química sistemática (ver R.S. Cahn, C.K. Ingold y V. Prelog, *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 5:385-415, 511, 1966, y V. Prelog y G. Helmchen, *Angew. Chem. Internat. Ed. Eng.* 21:567-583, 1982), el estereodescriptor puede cambiar en el caso de que el grupo 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₂-C₄ se sustituya adicionalmente con alcoxi o sililoxi, en particular en el átomo de carbono de la posición 2 de la parte alquilo de dicho grupo, aunque la disposición estérica de los átomos/grupos unidos al átomo de carbono en la posición 1 no cambia prácticamente, tal como se muestra en el ejemplo siguiente:



40 en los que N representa el átomo de nitrógeno unido a R1 en la fórmula (I) o (II). Sin embargo, para los fines de la presente solicitud, los estereodescriptores "1S" y "1R" en los grupos 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₂-C₄ sustituidos, R1 corresponde a los de los grupos 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o 1-naftil-alquilo-C₂-C₄ no sustituidos correspondientes.

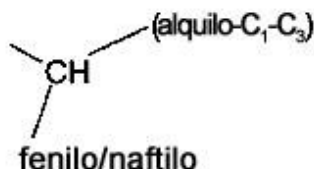
Además, la expresión "compuestos de fórmula (I):



5 que presentan la conformación *cis*" se refiere, para los fines de la presente solicitud, en particular a los compuestos de fórmulas (I-A), (I-B) y (I-C), indicadas posteriormente en la presente memoria.

10 Entre las expresiones "1-fenil-alquilo-C₁-C₄" y "1-naftil-alquilo-C₁-C₄" se incluyen, por ejemplo, bencilo, 1-fenil-etilo, 1-fenil-n-propilo y 1-fenil-n-butilo, así como los grupos naftil-metilo, 1-naftil-etilo, 1-naftil-n-propilo y 1-naftil-n-butilo, incluyendo las formas enantioméricas correspondientes sustancialmente puras de dichos residuos, así como las formas racémicas.

15 La fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida, en particular con uno, dos o más sustituyentes, tales como, por ejemplo, alquilo-C₁-C₄, incluyendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y *terc*-butilo, o alcoxi-C₁-C₄, incluyendo, en particular, metoxi y etoxi. Resultan preferentes como sustituyentes uno o dos sustituyentes metilo, etilo, metoxi y/o etoxi; más preferentemente uno, o particularmente dos, sustituyentes metoxi. Los átomos de carbono en posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de un grupo R1 se encuentran, independientemente de la parte fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi
20 por cada átomo de carbono, preferentemente con grupos alcoxi-C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente y/o grupos sililoxi, tales como, por ejemplo, grupos (alquil-C₁-C₄)₃SiO, en particular trimetilsililoxi o trietilsililoxi. La expresión "átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1" se refiere a los átomos de carbono del grupo alquilo-C₁-C₃ indicados en la ilustración siguiente de los grupos 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ y 1-naftil-alquilo-C₂-C₄ como R1:



25 El término "1-fenil-etilo" incluye (1S)-1-fenil-etilo, (1R)-1-fenil-etilo y 1-fenil-etilo racémico, es decir, una mezcla 1:1 de los compuestos correspondientes, siendo R1 un grupo (1S)-1-fenil-etilo y los compuestos correspondientes, siendo R1 un grupo (1R)-1-fenil-etilo.

30 Resultan especialmente preferentes como grupos R1, bencilo y particularmente 2,4-dimetoxibencilo y 3,4-dimetoxibencilo, así como 1-fenil-etilo.

35 La expresión "grupo alquilo-C₁-C₆" en la definición de R2 y R3 incluye los grupos alquilo lineales y ramificados correspondientes, tales como los ya indicados anteriormente o, por ejemplo, n-pentilo, isopentilo o n-hexilo. Un grupo alquilo R2 es preferentemente *terc*-butilo, un grupo alquilo R3 es preferentemente etilo.

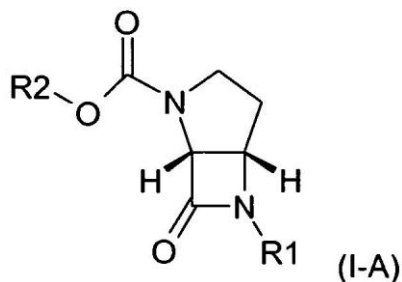
40 La expresión "grupo bencilo no sustituido o sustituido" referido a R2 incluye particularmente bencilo mismo y grupos bencilo, en los que la fracción fenilo del grupo bencilo se encuentra sustituida con uno, dos o tres grupos alquilo-C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente o grupos alcoxi-C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente.

45 La expresión "grupo bencilo no sustituido o sustituido" referido a R3 incluye particularmente bencilo mismo y bencilo sustituido con uno, dos o tres grupos alquilo-C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente o grupos alcoxi-C₁-C₄ tal como se ha definido anteriormente.

Entre las realizaciones específicas de los procedimientos según la presente invención se incluyen en particular:

- un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I), en la que dicho compuesto se selecciona

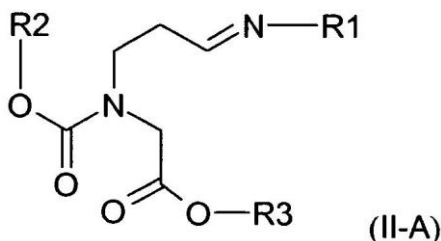
de entre los compuestos de fórmula (I-A):



5 en la que:

10 R1 representa un grupo (1S)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o (1S)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono, y:

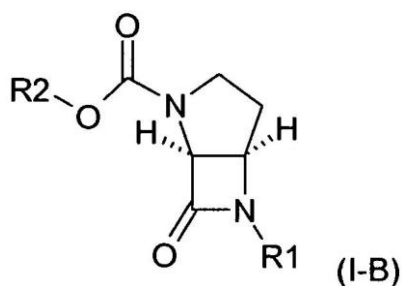
R2 presenta el significado ya indicado anteriormente, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II-A):



15 en la que:

20 R1 presenta el mismo significado que en la fórmula (I-A), y R2 y R3 presentan los significados ya indicados anteriormente, se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I-A),

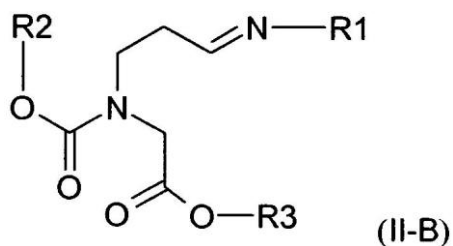
• un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I), en la que dicho compuesto se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I-B):



25 en la que:

30 R1 representa un grupo (1R)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o (1R)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono y R2 presenta el significado ya indicado anteriormente, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II-B):

35



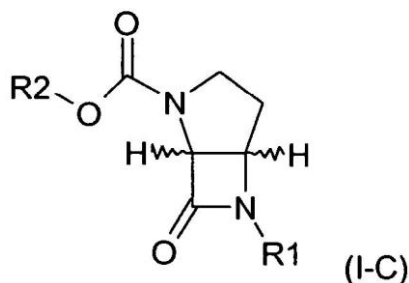
en la que:

R1 presenta el mismo significado que en la fórmula (I-B), y

R2 y R3 presentan los significados ya indicados anteriormente,

se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I-B), y

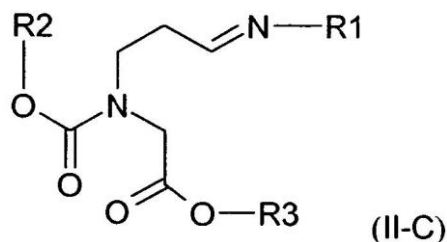
• un procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I), en la que dicho compuesto se selecciona de entre los racematos (I-C) de compuestos de fórmula (I):



que presentan conformación cis y en los que:

R1 representa un grupo bencilo o naftilo o un grupo racémico 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o un grupo 1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono y R2 presenta el significado ya indicado anteriormente,

en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II-C):



en la que:

R1 presenta el mismo significado que en la fórmula (I-C), y

R2 y R3 presentan los significados ya indicados anteriormente,

se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I-C).

La base utilizada en los procedimientos anteriormente indicados preferentemente se selecciona de entre NaH, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio, sodio o potasio (LiHMDS, NaHMDS, KHMDS), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En determinados casos también puede resultar apropiado utilizar mezclas de bases tales como las indicadas. Las bases preferentes son diisopropilamida de litio (LDA) y, más particularmente, hexametildisilazida de litio (LiHMDS).

La reacción del compuesto de fórmula (II) con la base en los procedimientos anteriormente indicados se lleva a cabo, en general, a una temperatura de aproximadamente 0°C o inferior, por ejemplo a temperaturas de entre -78°C

y 0°C. Más preferentemente, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y -50°C, en particular de entre -78°C y -70°C.

5 El solvente aprótico utilizado para dicho procedimiento debe ser líquido a la temperatura de reacción. El solvente preferentemente se selecciona de entre éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), éter *tert*-butilmetílico (TBME), éter de petróleo; alcanos líquidos con un máximo de 8 átomos de carbono, cicloalcanos líquidos con un máximo de 8 átomos de carbono, benceno o un benceno sustituido con uno o más grupos alquilo-C₁-C₄, tales como, por ejemplo, tolueno, xilenos o mesitilenos o mezclas de los mismos.

10 Los tiempos de reacción adecuados preferentemente están comprendidos entre 1 y 20 horas, más particularmente entre 3 y 12 horas, por ejemplo entre 5 y 10 horas. Los tiempos de reacción más prolongados también se encuentran comprendidos dentro del alcance de la presente invención. La mezcla de reacción puede mantenerse, por ejemplo, opcionalmente bajo agitación, durante algunas horas más, por ejemplo 1 a 10 horas a aproximadamente la temperatura ambiente, aunque ello normalmente no resulta necesario debido a que la reacción es suficientemente rápida.

15 Entre las realizaciones preferentes de los procedimientos indicados anteriormente se incluyen variantes de procedimiento en las que resultan de aplicación una o más de las condiciones siguientes, y particularmente la totalidad de dichas condiciones:

20 la base se selecciona de entre diisopropilamida de litio (LDA) y hexametildisilazida de litio (LiHMDS), la temperatura es de entre -78°C y -70°C, el solvente es tetrahidrofurano (THF), y/o el tiempo de reacción es de entre 1 y 12 horas.

25 En otro aspecto preferente, resulta preferente aplicar los procedimientos anteriormente indicados a un compuesto de fórmula (II), en la que:

R1 se selecciona de entre (1S)-1-fenil-etilo, (1R)-1-fenil-etilo, 1-fenil-etilo racémico, 2,4-dimetoxibencilo y 3,4-dimetoxibencilo,

R2 se selecciona de entre *tert*-butilo y bencilo, y

30 R3 se selecciona de entre grupos alquilo-C₁-C₄, en particular etilo y bencilo.

El compuesto de fórmula (II) puede obtenerse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una amina primaria de fórmula (IV):



en las que las fórmulas R1, R2 y R3 presentan cualquiera de los significados definidos anteriormente.

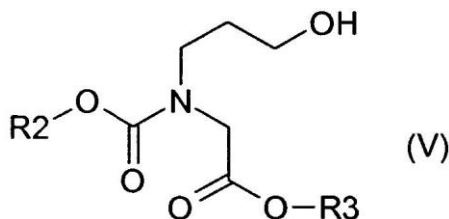
40 En dicho procedimiento, el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con la amina primaria de fórmula (IV) a temperaturas generalmente comprendidas entre -20°C y 80°C en un solvente aprótico líquido, en presencia de un agente desecante o con eliminación azeotrópica del agua formada en dicho procedimiento bajo presión reducida.

45 Más preferentemente, en dicho procedimiento se utilizan una o más de las condiciones siguientes, y particularmente la totalidad de dichas condiciones de procedimiento:

50 la temperatura de reacción es aproximadamente la temperatura ambiente, es decir, por ejemplo entre 10°C y 35°C, preferentemente entre 20°C y 30°C; el solvente se selecciona de entre éter *tert*-butilmetílico (TBME), éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), cloruro de metileno, dioxano, alcanos-C₅-C₇, cicloalcanos-C₅-C₇, benceno o bencenos sustituidos con uno o más grupos alquilo-C₁-C₄, formamida, dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H9-pirimidinona (DPMU) y/o el agente desecante se selecciona de entre sulfato de magnesio anhidro, sulfato sódico anhidro y tamices moleculares o, más preferentemente, el agua formada en dicho procedimiento se elimina azeotrópicamente bajo presión reducida.

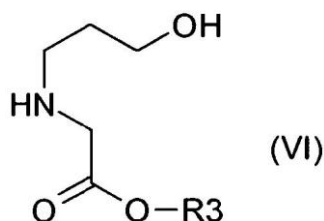
55 En una realización especialmente preferente del procedimiento de fabricación del compuesto de fórmula (III), la utilización de una temperatura de reacción de entre 20°C y 30°C se combina con una eliminación azeotrópica del agua formada en dicho procedimiento bajo presión reducida.

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse ventajosamente, por ejemplo de los alcoholes correspondientes de fórmula (V):



5 en la que R2 y R3 presentan el mismo significado que en la fórmula (III), mediante métodos convencionales conocidos de oxidación de alcoholes (tales como la oxidación de Swern).

10 Los compuestos de fórmula (V) pueden obtenerse a su vez mediante reacción de los aminoalcoholes correspondientes de fórmula (VI):

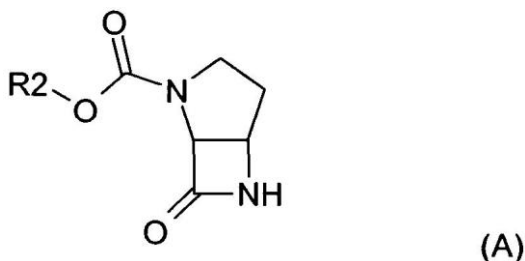


15 en la que R3 presenta el mismo significado que en la fórmula (V) con los carbonatos, cloroformatos o anhídridos correspondientes.

Los compuestos de fórmula (VI) pueden obtenerse, por ejemplo, mediante reacción de 3-aminopropanol con los ésteres de ácido haloacético correspondientes (ver, por ejemplo, Tetrahedron Letters 29(18):2195-2196, 1988).

20 También es una ventaja del procedimiento de fabricación de un compuesto de fórmula (I) según la presente invención que el compuesto de fórmula (II) pueda utilizarse sin purificación previa en el caso de que se haya obtenido según el procedimiento descrito en la presente memoria.

25 Los compuestos de fórmula (I) pueden, por ejemplo, procesarse adicionalmente para rendir compuestos de fórmula (A):



30 que presentan la conformación cis y en los que: R2 presenta el mismo significado que para el compuesto de fórmula (I).

Dependiendo del residuo R1 del compuesto de fórmula (I) utilizado en dicha reacción, pueden aplicarse diferentes métodos para dicha reacción.

35 En particular, en el caso de que R1 en la fórmula (I) se selecciona de entre 2,4-dimetoxibencilo y 3,4-dimetoxibencilo, el compuesto de fórmula (I) se convierte ventajosamente en el compuesto de fórmula (A) mediante la reacción del mismo con una sal peroxosulfato o peroxodisulfato en un solvente tal como, por ejemplo, acetonitrilo, acetonitrilo/agua y similar. Dicha reacción se describe en mayor detalle en, por ejemplo, J. Med. Chem. 41:3961-3971, 1998, en particular 3968.

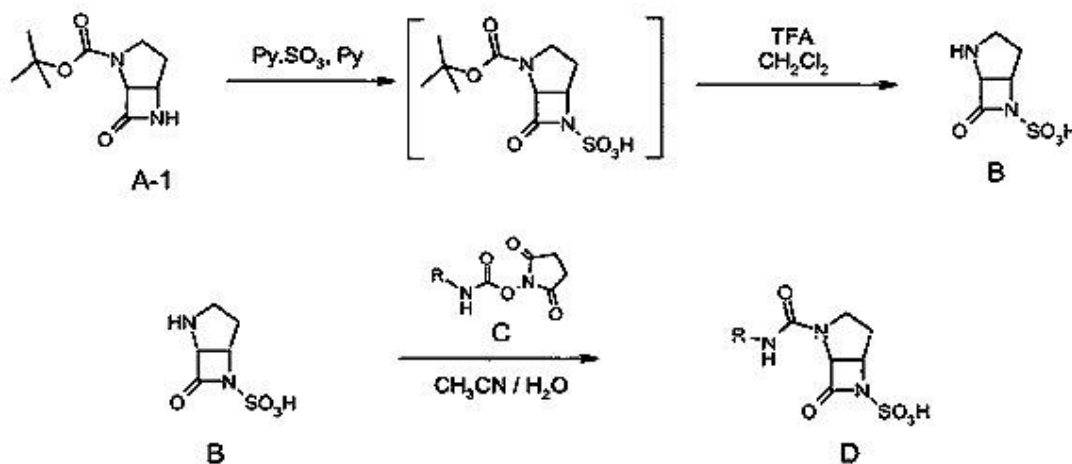
40 Preferentemente se selecciona Oxone[®] como la sal peroxosulfato o peroxodisulfato para la reacción anteriormente

indicada, que es una sal disponible comercialmente de la composición: $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$.

En el caso de que R1 en la fórmula (I) sea un grupo 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ ó 1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en particular un grupo seleccionado de entre (1S)-1-fenil-etilo, (1R)-1-fenil-etilo y 1-fenil-etilo racémico, el compuesto de fórmula (I) se convierte ventajosamente en el compuesto de fórmula (A) haciéndolo reaccionar con un metal alcalino seleccionado de entre litio, potasio y preferentemente sodio en amonio líquido en presencia de un alcohol C₁-C₄. Esta reacción se conoce como reacción BIRCH (ver, por ejemplo, R.C. Richards, Tetrahedron Letters 30(39):5239-5242, 1989).

Preferentemente, el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con metal sodio en amonio líquido a una temperatura de entre aproximadamente -78°C en dicha reducción BIRCH. Los tiempos de reacción se encuentran comprendidos entre aproximadamente 30 minutos y unas cuantas horas, por ejemplo entre 30 minutos y 3 horas.

Los compuestos de fórmula (A) también pueden procesarse adicionalmente para rendir un derivado de los mismos, tal como, por ejemplo, un compuesto correspondiente de ácido 6-sulfónico o una sal del mismo, preferentemente un compuesto inhibidor de β-lactamasa correspondiente, tal como, en particular, (1S,5R)-2-[N-(4-((2-amino-etil)amino)carbonilamino)fenil]aminocarbonil]-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico o una sal del mismo. El procedimiento se muestra de manera general en el Esquema de reacción 2 a continuación, en el que Py·SO₃ representa el complejo piridina-trióxido de azufre, Py se refiere a piridina y TFA, a ácido trifluoroacético.



Esquema de reacción 2

La sulfonación del Compuesto A-1, seguido de la eliminación del grupo protector BOC genera el compuesto B y puede llevarse a cabo, por ejemplo, tal como se encuentra descrito (J. Med. Chem. 3961, 1998, y J. Org. Chem. 5160, 1982).

En el caso de que R2 en el compuesto de fórmula (A) represente un grupo bencilo no sustituido o sustituido, puede, por ejemplo, primero hidrogenarse en presencia de BOC_2O , proporcionando el compuesto intermediario A-1 del Esquema de reacción 2. Lo anterior se describe en, por ejemplo, Tetrahedron Lett. 2983, 1988.

A continuación, el compuesto B puede hacerse reaccionar con el derivado succinimidilo C apropiado, rindiendo un compuesto D deseado. Los derivados succinimidilo C adecuados pueden sintetizarse e introducirse según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 3961, 1998. Se describen ejemplos adecuados de grupos R en la técnica anterior, por ejemplo en los documentos n° EP-A-0 508 234, n° WO2007/065288, etc.

Se ejemplifica el ácido (1S,5R)-2-[N-(4-((2-amino-etil)amino)carbonilamino)fenil]aminocarbonil]-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico como el compuesto 324 en el documento n° WO2007/065288 y se demuestra su utilidad farmacéutica con datos biológicos en dicha referencia. Por lo tanto, la presente invención se refiere además a un procedimiento tal como se ha indicado anteriormente, en el que un compuesto de fórmula (I) se procesa adicionalmente para rendir un derivado del mismo, un ácido 6-sulfónico correspondiente o una sal del mismo, en particular un compuesto inhibidor de β-lactamasa tal como, en particular, ácido (1S,5R)-2-[N-(4-((2-amino-etil)amino)carbonilamino)fenil]aminocarbonil]-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico o una sal del mismo.

Ejemplo 1

Etil-éster de ácido (3-hidroxi-propilamino)-acético.

- 5 Se enfría a -5°C 3-aminopropán-1-ol (154 g, 2,05 moles). Se añade gota a gota bromoacetato de etilo (143,6 g, 817 mmoles) durante un periodo de 1,5 horas, manteniendo la temperatura entre aproximadamente 5°C y 10°C. Se continúa con la agitación durante 10 minutos. La CL-EM demostró que había reaccionado la totalidad del bromoacetato de etilo. A continuación, se añadió agua (570 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo (3 veces 140 ml). Las fases orgánicas agrupadas se retroextrajeron con agua (2
10 veces 140 ml). Se agruparon las fases acuosas y se saturaron con cloruro sódico (255 g). La solución acuosa se extrajo con cloruro de metileno (6 veces 750 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo (83 g, rendimiento: 63%).
RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 4,15 (q; J=7,2 Hz; 2H); 3,75 (t; J=5,6 Hz; 2H); 3,36 (s; 2H); 3,03 (s(br); 2H ; OH and NH); 2,80 (t; J=5,6 Hz; 2H); 1,68 (quint.; J=5,6 Hz; 2H); 1,22 (t; J=7,2 Hz; 3H).

15

Ejemplo 2

Etil-éster de ácido 2-[(*tert*-butiloxicarbonil)-(3-hidroxi-propil)-amino]-acético.

- 20 Se disolvió etil-éster de ácido (3-hidroxi-propilamino)-acético (83 g, 0,515 moles) en cloruro de metileno (240 ml) a una temperatura de entre 2°C y 5°C. Se añadió lentamente anhídrido de BOC (112,5 g, 0,514 moles). La mezcla se agitó a temperatura de entre 2°C y 5°C durante una hora. La CL-EM demostró que había reaccionado la totalidad del material de partida. Se eliminó el solvente bajo presión reducida a 30°C. Se obtuvo un aceite amarillo (157 g, rendimiento cuantitativo).
25 RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 4,16 (q; J=7,2 Hz; 2H); 4,01 y 3,92 y 3,82 (2s; 2H); 3,63 (t; J=5,6 Hz; 2H); 3,49 y 3,42 (2t; J=5,6 Hz; 2H); 1,74 y 1,63 (2quint.; J=5,6 Hz; 2H); 1,45 y 1,40 (2s; 9H); 1,24 (t; J=7,2 Hz; 3H).

Ejemplo 3

- 30 Etil-éster de ácido 2-[(*tert*-butiloxicarbonil)-(3-oxo-propil)-amino]-acético.

- Se disolvió cloruro de oxalilo (131,5 g, 1,03 moles) en cloruro de metileno (680 ml). La mezcla se enfrió a -74°C (temperatura interna) y se añadió gota a gota DMSO (110 ml, 1,54 moles). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió gota a gota durante un periodo de 20 minutos una solución de etil-éster de ácido *tert*-butiloxicarbonil-(3-hidroxi-propil)-amino]-acético (157 g, 0,515 moles) en cloruro de metileno (340 ml) durante un periodo de 20 minutos. La mezcla se agitó durante 25 minutos, después se añadió trietilamina (384 ml, 2,75 moles) durante un periodo de 25 minutos. La mezcla se agitó durante 45 minutos. La CL-EM indicó que había reaccionado la totalidad del alcohol a -78°C. Se dejó que la reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se apagó con una solución acuosa 1,5 M de KH₂PO₄ (1,7 l). Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con cloruro de metileno (2 veces 400 ml). Se agruparon las fases orgánicas y se lavaron tres veces con agua y posteriormente una vez con solución hipersalina. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se obtuvo un aceite amarillo (150 g, rendimiento cuantitativo).
35 RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 9,82 (s; 1H); 4,21 (q; J=7,2 Hz; 2H); 4,02 y 3,96 (2s; 2H); 3,60 (m; 2H); 2,86 y 2,80 (m; 2H); 1,49 y 1,43 (2s; 9H) 1,28 (m; 3H).

45

Ejemplo 4

Etil-éster de ácido 2-{*tert*-butiloxicarbonil-[3-1(R)-fenil-etilimino]-propil]-amino}-acético.

- 50 Se disolvió en ciclohexano (600 ml) etil-éster de ácido *tert*-butiloxicarbonil-(3-oxo-propil)-amino]-acético (59,7 g, 0,23 moles). Se añadió (R)-1-metilbencilamina (26,5 g, 0,218 moles) a una temperatura de entre 10°C y 13°C. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se eliminó el solvente bajo presión reducida (eliminación azeotrópica de agua). Se utilizó directamente en la etapa siguiente el residuo aceitoso (99 g, rendimiento cuantitativo).
55 RMN: (DMSO; 400 MHz): 7,81 (m; 1H); 7,34-7,11 (m; 5H); 4,27 (m; 1H); 4,09 (m; 1H); 3,93 y 3,90 (2s; 2H); 3,45 (m; 1H); 1-39-1,29 (m; 11H); 1,21-1,17 (m; 6H).

Ejemplo 5

tert-Butil-éster de ácido (1S, 5R)-7-oxo-6-(1(R)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

60

- Se disolvió en THF seco (420 ml) etil-éster de ácido {*tert*-butiloxicarbonil-[3-1(R)-fenil-etilimino]-propil]amino}-acético (99 g, 0,23 moles). La mezcla se enfrió a -74°C y se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (219 ml de una solución 1 M) durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción fría (-74°C) se añadió en una solución

acuosa 1,5 M de KH_2PO_4 (820 ml). Se eliminó el THF bajo presión reducida, manteniendo una temperatura del baño inferior a 28°C. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se obtuvo un aceite amarillo en bruto (68,7 g). Se disolvió dicho aceite en cloruro de metileno y se filtró a través de un pequeño filtro de gel de sílice (33 g, grosor aproximado de 3 cm) utilizando cloruro de metileno como eluyente. Se obtuvieron 61,4 g de un aceite naranja en bruto. Dicho aceite se disolvió en una mezcla de heptano/acetato de etilo (136 ml, 12/1) a temperatura ambiente y el compuesto deseado se dejó precipitar a 0°C durante un periodo de 2 días.

Se obtuvo un sólido amarillo (10,7 g, rendimiento: 14,6%).

10 RMN: (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,38-7,28 (m; 5H); 5,12 (s(ancho); 0,4H); 4,92 (s(ancho); 0,6H) 4,83 (q; J=7,2; 1H); 4,08 (m (br); 1H); 3,94 (m(br); 1H); 3,21 (td; 1H); 1,82 (m; 1H); 1,64 (d; J=7,2; 3H); 1,57(m;1H); 1,47 (s; 9H).

Ejemplo 6

15 *terc*-Butil-éster de ácido (1S, 5R)-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

Se condensó amonio (aproximadamente 100 ml) en un matraz de 4 cuellos a -78°C. Se añadieron trozos de metal sodio (2,3 g, 0,1 moles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante una hora. La mezcla de reacción se volvió de un color azul profundo. A continuación, se añadió gota a gota a dicha temperatura *terc*-butil-éster de ácido (1S, 5R)-7-oxo-6-(1(R)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico (10,57 g, 33,4 mmoles) disuelto en THF seco (40 ml) y se añadió gota a gota *terc*-butanol seco (4,4 ml) a dicha temperatura. El análisis de CL/EM indicó que 2 minutos después del final de la adición se había completado la reacción. La reacción se apagó mediante la adición de cloruro amónico sólido (10,56 g) y se agitó durante 30 minutos adicionales a -78°C. La reacción se volvió incolora. El exceso de amonio se evaporó y el residuo se disolvió en solución acuosa 1,5 M de KH_2PO_4 (95 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó bajo presión reducida a 30°C y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol/agua (48 ml de MeOH y 80 ml de agua). Esta fase acuosa se lavó tres veces con heptano. Se eliminó el metanol bajo presión reducida a 35°C y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente y se obtuvieron 5,51 g de producto en bruto. El sólido en bruto se disolvió en acetato de etilo (17 ml) bajo reflujo y se añadió heptano (32 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se dejó que el producto se cristalizase durante la noche. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron. Se obtuvieron cristales incoloros (4,46 g, rendimiento: 62,9%). RMN: (CDCl_3 ; 400 MHz): 5,76 (s(br); 1H; NH); 5,15 y 5,09 (2s(ancho); 1H); 4,30 (s(br); 1H); 4,04 (s(br); 1H); 3,33 (td; J=11,6, 6,1; 1H); 1,95 (dd; J=13,8, 6,1; 1H); 1,76 (m; 1H); 1,48 (s; 9H). HPLC quiral: ee>99,5%. Se confirmó la configuración absoluta mediante HPLC quiral (columna: Daicel AD-H) comparada con una muestra auténtica preparada según Hubschwerlen *et al.*, J. Med. Chem. 41:3972-3975, 1998.

Síntesis del enantiómero: *terc*-Butil-éster de ácido (1R, 5S)-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

Ejemplo 4'

40 Etil-éster de ácido 2-{*terc*-butiloxicarbonil-[3-1(S)-fenil-etilimino]-propil]-amino}-acético

Se disolvió en THF (200 ml) etil-éster de ácido *terc*-butiloxicarbonil-(3-oxo-propil)-amino]-acético (28 g, 0,108 moles). Se añadió (S)-1-metilbencilamina (13,7 g, 0,108 moles) a 15°C. Se añadieron tamices moleculares (4 Angströms, 14 g) a la mezcla de reacción y esta mezcla se agitó a 15°C durante 2 horas. Esta mezcla se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 5'

50 *terc*-Butil-éster de ácido (1R, 5S)-7-oxo-6-(1(S)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

La mezcla anteriormente indicada se enfrió a -78°C y se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (107 ml de una solución 1 M) durante un periodo de 1 hora. La mezcla de reacción fría (-78°C) se añadió en una solución acuosa 1,5 M de KH_2PO_4 (350 ml). Se eliminó el THF bajo presión reducida, manteniendo una temperatura del baño inferior a 28°C. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y se obtuvo un aceite amarillo en bruto (31,3g). Dicho aceite se disolvió en una mezcla de heptano/acetato de etilo (215 ml, 40/3) a 60°C y el compuesto deseado se dejó precipitar a 5°C durante un periodo de 3 días. Se obtuvo un sólido amarillo (11,5 g, rendimiento: 33,8%; pureza según HPLC: 92,4%; de: 97,2%)

60 RMN: (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,38-7,28 (m; 5H); 5,12 (s(ancho); 0,4H); 4,92 (s(ancho); 0,6H) 4,83 (q; J=7,2; 1H); 4,08 (m (br); 1H); 3,94 (m(br); 1H); 3,21 (td; 1H); 1,82 (m; 1H); 1,64 (d; J=7,2; 3H); 1,57(m;1H); 1,47 (s; 9H).

Ejemplo 6'

terc-Butil-éster de ácido (1R, 5S)-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

5 Se condensó amonio (aproximadamente 100 ml) en un matraz de 4 cuellos a -78°C. Se añadieron trozos de metal sodio (4,1 g, 0,178 moles). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante una hora. La mezcla de reacción se volvió de un color azul profundo. A continuación, se añadió gota a gota a dicha temperatura *terc*-butil-éster de ácido (1R, 5S)-7-oxo-6-(1(S)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico (10,57 g, 33,4 mmoles) disuelto en THF seco (100 ml) y *terc*-butanol seco (0,5 ml) a dicha temperatura. El análisis de CL/EM indica que 2 minutos después del final de la adición se había completado la reacción. La reacción se apagó mediante la adición de cloruro amónico sólido (10,56 g) y se agitó durante 30 minutos adicionales a -78°C. La reacción se volvió incolora. El exceso de amonio se evaporó y el residuo se disolvió en solución saturada de cloruro amónico (200 ml). La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó bajo presión reducida a 30°C y el residuo se disolvió en una mezcla de metanol/agua (50 ml de MeOH y 100 ml de agua): Esta fase acuosa se lavó tres veces con hexanos. Se eliminó el metanol bajo presión reducida a 35°C y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el solvente y se obtuvieron 4 g de producto en bruto. El sólido en bruto se disolvió en acetato de etilo (21 ml) bajo reflujo y se añadió hexano (100 ml). La mezcla se enfrió a 0°C y se dejó que el producto se cristalizase durante la noche. Se separaron los cristales mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron. Se obtuvieron cristales incoloros (2,4 g, rendimiento: 31,3%, pureza según HPLC: 98,8%; HPLC quiral ee: 99,45%).

RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 5,76 (s(br); 1H; NH); 5,15 y 5,09 (2s(ancho); 1H); 4,30 (s(br); 1H); 4,04 (s(br); 1H); 3,33 (td; J=11,6, 6,1; 1H); 1,95 (dd; J=13,8, 6,1; 1H); 1,76 (m; 1H); 1,48 (s; 9H).

Ejemplo 7

Etil-éster de ácido 2-[(benciloxicarbonil)-(3-hidroxi-propil)-amino]-acético.

30 Se añadió una solución acuosa fría (5°C) (750 ml) de etil-éster de ácido (3-hidroxi-propilamino)-acético, bicarbonato sódico (125 g, 1,49 moles). Tras 30 minutos, se añadió lentamente cloroformato de bencilo (63,5 g, 372 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 horas a 5°C. A continuación, se añadió acetato de etilo (1.000 ml) a la mezcla. Se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 veces 500 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron dos veces con agua (2 veces 500 ml) y con solución hipersalina (500 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Se separaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Las impurezas contenidas en el producto en bruto (principalmente alcohol bencilico) se eliminaron mediante destilación a presión reducida. Se obtuvieron 57,5 g de un aceite amarillo pálido (rendimiento: 82,4%, basado en etil-acetato de bromo; ver el Ejemplo 1).

35 RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 7,36-7,29 (m; 5H); 5,15 y 5,13 (2s; 2H); 4,21 and 4,11 (2q; J=7,2 Hz; 2H); 4,01 y 3,94 (2s; 2H); 3,63 (t; J=5,6 Hz; 2H); 3,50 y 3,45 (2t; J=5,6 Hz; 2H); 2,41 (s(br); 1H; NH); 1,74 y 1,69 (2quint.; J=5,6 Hz; 2H); 1,28 y 1,19 (2t; J=7,2 Hz; 3H).

Ejemplo 8

Etil-éster de ácido 2-[(benciloxicarbonil)-(3-oxo-propil)-amino]-acético.

45 Se disolvió en DMSO (60 ml) etil-éster de ácido benciloxicarbonil-(3-hidroxi-propil)-amino]-acético (10 g, 33,9 mmoles). Se añadió trietilamina (30 ml, 215 mmoles). A continuación, se añadió complejo de piridina-trióxido de azufre (16,2 g, 102 mmoles) disuelto en DMSO (60 ml) a 14°C y la mezcla se agitó durante 3,5 horas. Se añadió solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) hasta que el pH alcanzó un valor de 5, manteniendo la temperatura a 14°C. A continuación, se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 veces 200 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron dos veces con HCl acuoso (solución 0,5 M, 2 veces 200 ml) y con solución hipersalina (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se separaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo el aldehído en forma de un aceite amarillo (9,4 g, rendimiento: 94,6%).

50 RMN: (CDCl₃; 400 MHz): 9,79 y 9,73 (2s; 1H); 7,36-7,26 (m; 5H); 5,15 y 5,10 (2s; 2H); 4,17 y 4,12 (2q; J=7,2 Hz; 2H); 4,07 y 4,03 (2s; 2H); 3,63 (m; 2H); 2,86 and 2,80 (2t; J=5,6 Hz; 2H); 1,26 y 1,18 (2t; J=7,2 Hz; 3H).

Ejemplo 9

60 Bencil-éster de ácido [(1R, 5S), (1S,5R) 1:1]-6-(2,4-dimetoxi-bencil)-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

Se disolvió en diclorometano (10 ml) etil-éster de ácido 2-[(benciloxicarbonil)-(3-oxo-propil)-amino]-acético (0,25 g, 0,85 mmoles). Se añadió sulfato de magnesio anhidro (1 g). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió 2,4-

dimetoxi-bencilamina (0,143 g, 0,85 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Se separaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvieron 0,35 g de un aceite incoloro (rendimiento: 93%). La imina obtenida se utilizó directamente en la etapa siguiente.

5 La imina (0,175 g, 0,4 mmoles) se disolvió en THF seco (10 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió lentamente LDA (0,24 ml en una solución 2 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 10 horas a -78°C, seguido del calentamiento de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua fría y se extrajo con acetato de etilo; se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 veces 10 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua (10 ml) y con solución hipersalina dos veces (dos veces 10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato
10 sódico. Se separaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 0,045 g de un sólido ceroso incoloro (rendimiento: 33%).
IR: (película; en cm^{-1}): 3013; 2920; 2848; 1753; 1703; 1614; 1589; 1508; 1421; 1294; 1209; 1157; 1035; 756; 698; 667.

15 Ejemplo 10

Etil-éster de ácido 2-{benciloxicarbonil-[3-(1(R)-fenil-etilimino)-propil]-amino}-acético.

20 Se disolvió en diclorometano (10 ml) etil-éster de ácido 2-[(benciloxicarbonil)-(3-oxo-propil)-amino]-acético (0,32 g, 1,09 mmoles). Se añadieron tamices moleculares (2 g, 3 Angström). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió (R)-(+)-1-feniletilamina (0,132 g, 1,09 mmoles) y la mezcla se agitó a 0°C durante 4 horas. Se separaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvieron 0,35 g de un aceite amarillo pálido (rendimiento: 93%).

25 La imina obtenida se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Ejemplo 11

Bencil-éster de ácido (1S, 5R)-7-oxo-6-(1(R)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico.

30 Se disolvió en THF seco (20 ml) etil-éster de ácido 2-{benciloxicarbonil-[3-(1(R)-fenil-etilimino)-propil]-amino}-acético (0,909 g, 2,29 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a -78°C y se añadió lentamente LDA (1,6 ml en una solución 2 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a -78°C. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada fría de cloruro amónico y se extrajo con acetato de etilo; se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (2 veces 100 ml). Las fases orgánicas agrupadas se lavaron con agua (50 ml) y con solución hipersalina dos veces (dos veces 50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. Se separaron los sólidos mediante filtración y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 50:1 a 10:1). Se obtuvieron 0,418 g de un aceite amarillo incoloro (rendimiento: 52%).

40 RMN: (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,38-7,28 (m; 10H); 5,12 (d(AB ancho); 2H); 5,02 (m; 1H); 4,83 (q; J=7,2; 1H); 4,12-3,90 (m; 2H); 3,29 (m; 1H); 1,85 (m; 1H); 1,66 (d; J=7,2; 3H); 1,57 (m; 1H).

Ejemplo 12

45 *tert*-Butil-éster de ácido (1S, 5R)-7-oxo-6-(1(R)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico

Se disolvió en etanol (20 ml), bencil-éster de ácido (1S, 5R)-7-oxo-6-(1(R)-fenil-etil)-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico (500 mg, 1,43 mmoles). A continuación a la mezcla de reacción se añadió paladio sobre carbono (5%, 150 mg). A continuación, se añadió anhídrido de BOC (370 mg, 1,71 mmoles). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a una presión de 1 bar durante 4 horas. Se separó mediante filtración el catalizador de paladio. Se eliminó el solvente bajo presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 10:1). Se obtuvieron 0,3 g de un semisólido blanco (rendimiento: 66,5%).

50 RMN: (CDCl_3 ; 400 MHz): 7,38-7,28 (m; 5H); 5,12 (s(ancho); 0,4H); 4,92 (s(ancho); 0,6H) 4,83 (q; J=7,2; 1H); 4,08 (m (br); 1H); 3,94 (m(br); 1H); 3,21 (td; 1H); 1,82 (m; 1H); 1,64 (d; J=7,2; 3H); 1,57(m;1H); 1,47 (s; 9H).

Ejemplo 13

60 El presente ejemplo ilustra el procesamiento posterior de los intermediarios según la presente invención mediante el ejemplo de conversión del producto del Ejemplo 6 de la presente solicitud en el Compuesto 324 dado a conocer en el documento nº WO2007/065288, es decir, en ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico (ver también el Esquema de reacción 2).

(a) Preparación de ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico (Compuesto B según el Esquema de reacción 2):

5 Una solución de *tert*-butil-éster de ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diaza-bicyclo[3.2.0]heptán-2-carboxílico (Compuesto A-1 según el Esquema de reacción 2) obtenida según el Ejemplo 6 de la presente solicitud (10,00 g, 47,11 mmoles, 1,0 eq.) en piridina (90 ml) se calentó a 80°C antes de la adición de Pyr-SO₃ (22,64 g, 141,34 mmoles, 3,0 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 1 hora 30' y después se vertió en KH₂PO₄ acuoso 0,5 M (100 ml). A
10 continuación, la solución acuosa se extrajo dos veces con CH₂Cl₂ (2x100 ml) y las capas orgánicas agrupadas resultantes se retroextrajeron con una solución de fosfato adicional (100 ml). El tratamiento de las fases acuosas agrupadas con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (16,00 g, 47,11 mmoles, 1,0 eq.) seguido de la extracción con CH₂Cl₂ (3x200 ml) y el secado sobre Na₂SO₄ proporcionó, tras la concentración, el intermediario esperado. Dicho intermediario se disolvió en CH₂Cl₂ (240 ml) y se añadió TFA (18,15 ml, 235,57 mmoles, 5,0 eq.) a 0°C con el fin de
15 eliminar el grupo protector BOC. La mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras 24 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió TFA adicional (18,15 ml, 235,57 mmoles, 5,0 eq.). Tras agitar a temperatura ambiente durante 24 horas adicionales, la mezcla de reacción se filtró, proporcionando el Compuesto B esperado, en forma de unos polvos blancos: 8,00 g (84%) RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,75 (m, 1H); 2,45 (dd, J = 5,8 y 14,2, 1H); 3,07 (m, 1H); 3,62 (m, 1H); 4,43 (t, J = 4,2, 1H); 4,89 (d, J = 3,8, 1H); 9,50 (br, 2H).

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

Se añadió trietilamina (7,36 ml, 52,82 mmoles, 1,1 eq.) a 0°C a una solución bajo agitación de N-BOC-1,4-fenilendiamina (10,00 g, 48,02 mmoles, 1,0 eq.) en CH₃CN (240 ml), seguido de cloruro de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (14,90 g, 57,62 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la
25 temperatura ambiente. Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción, proporcionando 20,60 g del producto crudo en forma de unos polvos blancos que se utilizaron en la etapa siguiente sin ninguna purificación adicional.
RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,46 (s, 9H); 4,29 (t, J = 6,6, 1H); 4,44 (d, J = 6,3, 2H); 7,30-7,45 (m, 8H); 7,75 (d, J = 7,4, 2H); 7,91 (d, J = 7,4, 2H); 9,22 (br, 1H); 9,59 (br, 1H).

30 (c) Preparación de N-(4-aminofenil)(fluorén-9-ilmetoxi)carboxamida

Se añadió TFA (55,30 ml, 717,76 mmoles, 15,0 eq.) a 0°C a una solución bajo agitación de (tert-butoxi)-N-{4-[(fluorén-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}carboxamida (20,60 g, 47,85 mmoles, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (900 ml). La
35 solución resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y el residuo se trituró en agua. A continuación, se filtró la mezcla, proporcionando 15,80 g del producto en bruto esperado, en forma de unos polvos blancos.
RMN ¹H (DMSO-d₆): 4,30 (t, J = 6,4, 1H); 4,49 (d, J = 6,4, 2H); 7,06 (d, J = 7,7, 2H); 7,40 (m, 6H); 7,74 (d, J = 7,4, 2H); 7,91 (d, J = 7,4, 2H); 8,95 (br, 2H); 9,73 (br, 1H).

40 (d) Preparación de N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}(fluorén-9-ilmetoxi)carboxamida

Se añadió N,N'-disuccinimildcarbonato (16,20 ml, 63,26 mmoles, 1,1 eq.) a temperatura ambiente a una solución
45 bajo agitación de N-(4-aminofenil)(fluorén-9-ilmetoxi)carboxamida (20,00 g, 60,53 mmoles, 1,0 eq.) en CH₃CN (1.100 ml). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción, proporcionando 28,50 g del producto en bruto esperado, en forma de unos polvos blancos.
RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,83 (br, 4H); 4,31 (t, J = 6,4, 1H); 4,48 (m, 2H); 7,20-7,50 (m, 8H); 7,5 (d, J = 7,4, 2H); 7,91 (d, J = 7,4, 2H); 9,72 (br, 1H); 10,67 (br, 1H).

50 (e) Preparación de N-{4-[(2-[(tert-butoxi)carbonilaminoetil]amino)-carbonilamino]fenil}(fluorén-9-ilmetoxi)carboxamida

Una solución de N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}(fluorén-9-ilmetoxi)carboxamida (16,10 g, 34,15
55 mmoles, 1,0 eq.) en H₂O/CH₃CN (1/1, v/v, 360 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente con NaHCO₃ (2,86 g, 34,15 mmoles, 1,0 eq.) y N-BOC-etilendiamina (5,47 g, 34,15 mmoles, 1,0 eq.). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción, proporcionando 16,36 g del producto en bruto esperado, en forma de un sólido blanco.
RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H); 2,98 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,29 (t, J = 6,4, 1H); 4,44 (d, J = 6,4, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 7,30-7,50 (m, 8H); 7,74 (d, J = 7,4, 2H); 7,90 (d, J = 7,4, 2H); 8,40 (s, 1H); 9,53 (br, 1H).

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

5 Se añadió piperidina (9,68 ml, 97,75 mmoles, 5,0 eq.) a temperatura ambiente a una solución bajo agitación de N-{4-
 10 [({2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]amino)carbonilamino]-fenil}(fluorén-9-ilmetoxi)carboxamida (10,10 g, 19,55 mmoles,
 1,0 eq.) en DMF (140 ml). Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla de
 reacción y se produjo la precipitación. Se filtró la mezcla resultante y se concentró la fase líquida, proporcionando
 6,75 g del producto esperado, en forma de un aceite naranja:
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H); 2,98 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,69 (s, 2H); 6,00 (t, *J* = 5,5, 1H); 6,44 (d, *J* = 8,6, 2H);
 6,81 (t, *J* = 5,3, 1H); 6,97 (d, *J* = 8,6, 2H); 8,00 (s, 1H).

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

15 Se añadió N,N'-disuccinimildicarbonato (5,49 g, 21,44 mmoles, 1,1 eq.) a temperatura ambiente a una solución bajo
 agitación de N-(4-aminofenil){2-[(*tert*-butoxi)carbonilamino]etil}amino}carboxamida (6,75 g, 19,49 mmoles, 1,0 eq.)
 en CH₃CN (350 ml). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción,
 proporcionando 9,70 g del producto en bruto esperado, en forma de un sólido marrón pálido.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H); 2,82 (br, 4H); 2,99 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 6,12 (t, *J* = 5,2, 1H); 6,85 (t, *J* = 5,5, 1H);
 7,27 (d, *J* = 8,9, 2H); 7,36 (d, *J* = 8,9, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

20 (h) Preparación de [(2-aminoetil)amino]-N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida (Compuesto C-
 1)

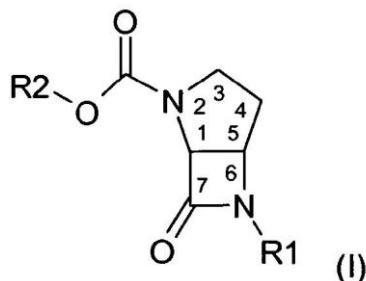
25 Se añadió TFA (11,59 ml, 150,54 mmoles, 5,0 eq.) a temperatura ambiente a una solución bajo agitación de ({2-
 [(*tert*-butoxi)carbonilamino]etil}amino)-N-{4-[(2,5-dioxoazolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida (13,8 g, 30,11
 mmoles, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (165 ml). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se evaporó el solvente y
 el producto en bruto se trituró con Et₂O, proporcionando 14,2 g del producto en bruto esperado en forma de un sólido
 de color beige y en forma de la sal del ácido trifluoroacético.
 RMN ¹H (DMSO-d₆): 2,82 (br, 4H); 2,88 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 6,51 (t, *J* = 5,6, 1H); 7,30 (d, *J* = 8,9, 2H); 7,40 (d, *J* =
 8,9, 2H); 7,77 (br, 3H); 8,85 (s, 1H); 10,61 (s, 1H).

30 (i) Preparación de ácido (1*S*,5*R*)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo
 [3.2.0]heptán-6-sulfónico (Compuesto D-1)

35 Se disolvió ácido (1*S*,5*R*)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico (Compuesto B del Esquema de reacción 2,
 2,0 g, 10,41 mmoles, 1,0 eq.) en H₂O (12,5 ml). A continuación, se añadió CH₃CN (100 ml) a temperatura ambiente
 a la solución, seguido de NaHCO₃ (1,57 g, 18,73 mmoles, 1,8 eq.) y [(2-aminoetil)amino]-N-{4-[(2,5-
 dioxoazaolidinilo)carbonilamino]fenil}carboxamida (Compuesto C-1) (6,89 g, 14,57 mmoles, 1,4 eq.). Tras agitar
 durante la noche a temperatura ambiente, se filtró la mezcla de reacción, proporcionando 3,27 g del ácido (1*S*,5*R*)-2-
 [N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico esperado en
 forma de un sólido blanco.
 40 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, *J* = 5,8 y 13,5, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 3,98
 (m, 1H); 4,41 (t, *J* = 4,7, 1H); 5,22 (d, *J* = 4,3, 1H); 6,23 (t, *J* = 5,7, 1H); 7,28 (d, *J* = 8,2, 2H); 7,33 (d, *J* = 8,2, 2H);
 7,65 (br, 3H); 8,38 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de fórmula (I):



5

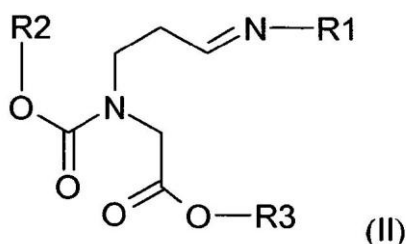
que presentan conformación cis y en los que:

R1 representa un grupo 1-fenil-alquilo-C₁-C₄ ó 1-naftil-alquilo-C₁-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono, y:

R2 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido,

15

en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II):



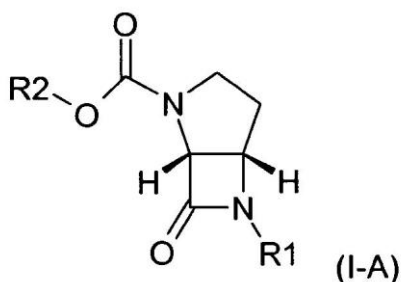
20

en la que: R3 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido, y R1 y R2 presentan el mismo significado que en la fórmula (I):

se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I).

25

2. Procedimiento según la reivindicación 1 para la fabricación de un compuesto de fórmula (I), en la que dicho compuesto se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I-A):



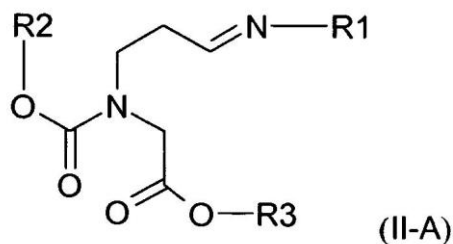
30

en la que:

R1 representa un grupo (1S)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o un grupo (1S)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono, y:

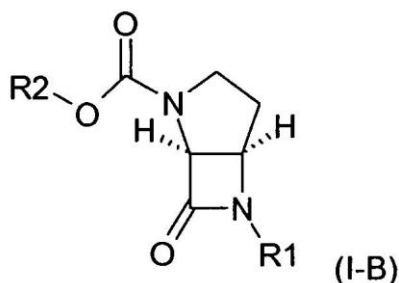
R2 presenta el significado que en la reivindicación 1, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II-A):

35



5 en la que: R1 presenta el mismo significado que en la fórmula (I-A), y R2 y R3 presentan el mismo significado que en la reivindicación 1, se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I-A).

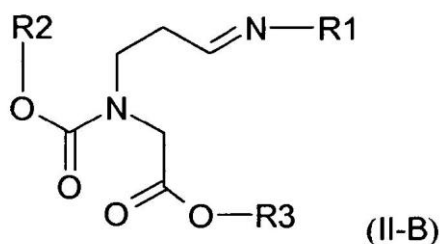
10 3. Procedimiento según la reivindicación 1 para la fabricación de un compuesto de fórmula (I), en la que dicho compuesto se selecciona de entre los compuestos de fórmula (I-B):



en la que:

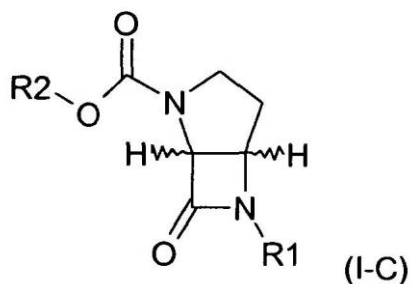
15 R1 representa un grupo (1R)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o un grupo (1R)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono y R2 presenta el significado que en la reivindicación 1,

20 en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II-B):



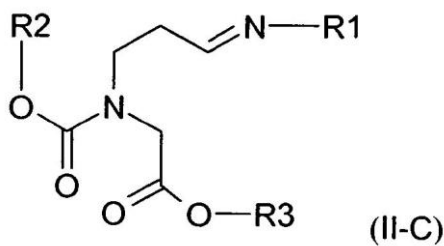
25 en la que: R1 presenta el mismo significado que en la fórmula (I-B), y R2 y R3 presentan el mismo significado que en la reivindicación 1, se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I-B).

30 4. Procedimiento según la reivindicación 1 para la fabricación de un compuesto de fórmula (I), en la que dicho compuesto se selecciona de entre los racematos (I-C) de compuestos de fórmula (I):



que presentan conformación cis y en los que:

- 5 R1 representa un grupo bencilo o naftilmetilo o un grupo racémico 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ o un grupo 1-naftil-alquilo-C₂-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono y R2 presenta el mismo significado que en la reivindicación 1, en cuyo procedimiento un compuesto de fórmula (II-C):
- 10



15 en la que:

R1 presenta el mismo significado que en la fórmula (I-C), y

R2 y R3 presentan el mismo significado que en la reivindicación 1,

se trata con una base a una temperatura de 0°C o inferior en un solvente aprótico líquido durante un periodo de tiempo suficiente para obtener el compuesto de fórmula (I-C).

20

5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicha base se selecciona de entre NaH, diisopropilamida de litio (LDA), hexametildisilazida de litio, sodio o potasio (LiHMDS, NaHMDS, KHMDS), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU).

25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que dicha temperatura es de entre -78°C y 0°C.

30 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho solvente se selecciona de entre éter dietílico, tetrahydrofurano (THF), éter *tert*-butilmetílico (TBME), éter de petróleo; alcanos líquidos con un máximo de 8 átomos de carbono, cicloalcanos líquidos con un máximo de 8 átomos de carbono, benceno o un benceno sustituido con uno o más grupos alquilo-C₁-C₄.

35 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el tiempo de reacción es de entre 1 y 20 horas.

9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que resultan de aplicación una o más de las condiciones siguientes, y particularmente la totalidad de dichas condiciones:

40 dicha base se selecciona de entre diisopropilamida de litio (LDA) y hexametildisilazida de litio (LiHMDS), dicha temperatura es de entre -78°C y -70°C, dicho solvente es tetrahydrofurano (THF), y dicho tiempo de reacción es de entre 1 y 12 horas.

10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que:

R1 se selecciona de entre (1S)-1-fenil-etilo, (1R)-1-fenil-etilo, 1-fenil-etilo racémico, 2,4-dimetoxibencilo y 3,4-

dimetoxibencilo,

R2 se selecciona de entre *tert*-butilo y bencilo, y

R3 se selecciona de entre grupos alquilo-C₁-C₄, en particular etilo y bencilo.

- 5 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el compuesto de fórmula (II) se obtiene haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III) con una amina primaria de fórmula (IV):



- 10 en la que R1, R2 y R3 son tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 ó 10.

12. Procedimiento según la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (II) obtenido según la reivindicación 11 se utiliza para fabricar el compuesto de fórmula (I) sin purificación previa.

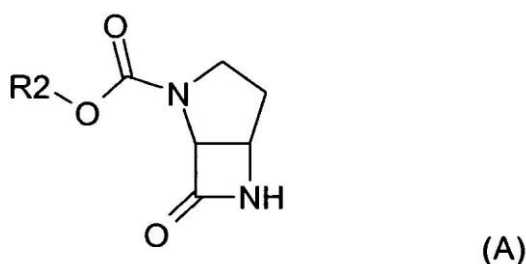
- 15 13. Procedimiento según la reivindicación 11 ó 12, en el que el compuesto de fórmula (III) se hace reaccionar con la amina primaria de fórmula (IV) a temperaturas de entre -20°C y 80°C en un solvente aprótico líquido, en presencia de un agente desecante o con eliminación azeotrópica del agua formada en dicho procedimiento bajo presión reducida.

- 20 14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que resultan de aplicación una o más de las condiciones siguientes, y particularmente la totalidad de dichas condiciones:

dicha temperatura es la temperatura ambiente, por ejemplo de entre 20°C y 30°C,

- 25 dicho solvente se selecciona de entre éter *tert*-butilmetílico (TBME), éter dietílico, tetrahydrofurano (THF), cloruro de metileno, dioxano, alcanos-C₅-C₇, cicloalcanos-C₅-C₇, benceno o bencenos sustituidos con uno o más grupos alquilo-C₁-C₄, formamida, dimetilformamida (DMF), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (DMPU), dicho agente desecante se selecciona de entre sulfato de magnesio anhidro, sulfato de sodio anhidro y tamices moleculares o, preferentemente, el agua formada en dicho procedimiento se elimina azeotrópicamente bajo presión reducida.

- 30 15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que dicho compuesto de fórmula (I) es un intermediario y se procesa adicionalmente, rindiendo un compuesto de fórmula (A):



- 35 que presenta la conformación *cis* y en el que: R2 presenta uno de los significados según la reivindicación 1 ó 10 y presenta el mismo significado en la fórmula (I).

16. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que:

- 40 R1 en la fórmula (I) se selecciona de entre (1S)-1-fenil-etilo, (1R)-1-fenil-etilo y 1-fenil-etilo racémico,

R3 en la fórmula (I) presenta uno de los significados según la reivindicación 1 ó 10, y

R2 presenta el significado definido en la reivindicación 15,

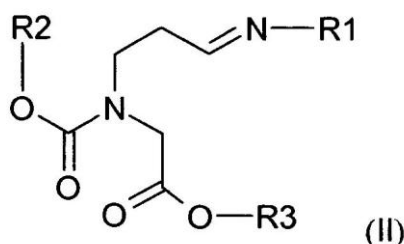
en el que el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con un metal alcalino seleccionado de entre litio, potasio y preferentemente sodio, en amonio líquido en presencia de un alcohol C₁-C₄.

- 45 17. Procedimiento según la reivindicación 15, en el que:

R1 en la fórmula (I) se selecciona de entre 2,4-dimetoxibenilo y 3,4-dimetoxibenilo,
 R3 en la fórmula (I) presenta uno de los significados según la reivindicación 1 ó 10, y
 R2 presenta el significado definido en la reivindicación 15,
 en el que el compuesto de fórmula (I) se hace reaccionar con una sal peroxosulfato o peroxidisulfato en un solvente
 tal como, por ejemplo, acetonitrilo, acetonitrilo/agua y similar.

18. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en el que un compuesto de fórmula (I) o un
 compuesto de fórmula (A) obtenido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 se procesa adicionalmente,
 rindiendo un derivado del mismo, en particular un compuesto ácido 6-sulfónico correspondiente o una sal del mismo,
 en particular un compuesto inhibidor de β -lactamasa, tal como, en particular, ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-amino-
 etil)amino]carbonilamino)fenil]aminocarbonil]-7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptán-6-sulfónico o una sal del mismo.

19. Compuesto de fórmula (II):



en la que:

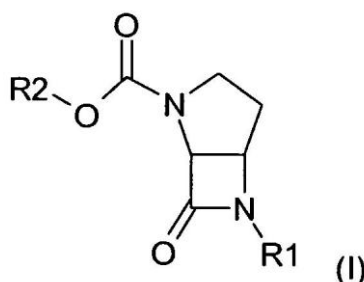
R1 representa un grupo 1-fenil-alquilo-C₁-C₄ ó 1-naftil-alquilo-C₁-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se
 encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3
 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e
 independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se
 encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₁-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono,
 R2 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido, y
 R3 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido.

20. Compuesto según la reivindicación 19 que presenta la fórmula (II-A) según la reivindicación 2.

21. Compuesto según la reivindicación 19 que presenta la fórmula (II-B) según la reivindicación 3.

22. Compuesto según la reivindicación 19 que presenta la fórmula (II-C) según la reivindicación 4.

23. Compuesto de fórmula (I):



que presenta la conformación cis y en el que:

R1 representa un grupo 1-fenil-alquilo-C₂-C₄ ó 1-naftil-alquilo-C₁-C₄, en los que la fracción fenilo o naftilo de R1 se
 encuentra no sustituida o sustituida con uno o más grupos alcoxi-C₁-C₄ y los átomos de carbono en la posición 2, 3
 y/o 4 de la parte alquilo de R1 se encuentran, independientemente de la fracción fenilo o naftilo de R1 e
 independientemente unos de otros, no sustituidos o sustituidos con alcoxi-C₁-C₄ y/o sililoxi o, preferentemente, se
 encuentran no sustituidos o sustituidos con un grupo alcoxi-C₂-C₄ y/o grupo sililoxi por cada átomo de carbono, y:
 R2 representa un grupo alquilo-C₁-C₆ o un grupo bencilo no sustituido o sustituido.

24. Compuesto según la reivindicación 23, en el que:

R1 se selecciona de entre un grupo (1S)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄, un grupo (1S)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄, un grupo (1R)-1-fenil-alquilo-C₂-C₄ y un grupo (1R)-1-naftil-alquilo-C₂-C₄.

5 25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que: R1 se selecciona de entre (S)-1-fenil-etilo y (1R)-1-fenil-etilo.