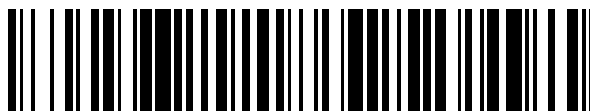


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 344**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2007 E 07860629 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2013 EP 2097400**

54 Título: **Derivado de aminopirrolidina sustituido fusionado**

30 Prioridad:

05.01.2007 JP 2007000667

22.03.2007 JP 2007074991

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

07.11.2013

73 Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

72 Inventor/es:

TAKAHASHI, HISASHI;
KOMORIYA, SATOSHI;
KITAMURA, TAKAHIRO;
ODAGIRI, TAKASHI;
INAGAKI, HIROAKI;
TSUDA, TOSHIFUMI;
NAKAYAMA, KIYOSHI;
TAKEMURA, MAKOTO;
YOSHIDA, KENICHI;
MIYAUCHI, RIE y
NAGAMOCHI, MASATOSHI

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 428 344 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

Derivado de aminopirrolidina sustituido fusionado

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a compuestos de quinolona útiles como medicinas, medicinas veterinarias, medicinas de pesquería o conservantes antibacterianos.

Descripción de la técnica relacionada

10 Desde el descubrimiento de la norfloxacin, se han desarrollado agentes antibacterianos sintéticos de quinolona (incluyendo los que tienen un esqueleto de piridobenzoxacina) con actividad antibacteriana y farmacocinética mejoradas en agentes quimioterapéuticos eficaces para todas las infecciones sistémicas, y muchos de ellos se usan clínicamente en la actualidad (véase Patente Japonesa Abierta N° 61-282382 o la Patente Japonesa Abierta N° 63-45261 y *Clinical Microbiology and Infection*, Vol.11, N° 4, p.256 (2005)).

15 Sin embargo, el número de tipos de bacterias que tienen baja sensibilidad a agentes antibacterianos sintéticos de quinolona ha tendido a aumentar en el campo clínico en años recientes. Por ejemplo, ha aumentado el número de tipos de bacterias resistentes a fármacos distintos de agentes antibacterianos sintéticos de quinolona, que son las llamadas bacterias resistentes a multifármacos, tales como cocos Gram positivos incluyendo *Staphylococcus aureus* (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: MRSA) y neumococos (*Streptococcus pneumonia* resistente a penicilina: PRSP) que tienen baja sensibilidad a antibióticos β lactámicos; y enterococos que tienen baja sensibilidad a agentes antibacterianos aminoglicósidos (enterococo resistente a vancomicina: VRE) y que tienen también baja sensibilidad a agentes antibacterianos sintéticos de quinolona. Se sabe que las infecciones bacterianas provocadas por dichas bacterias Gram positivas resistentes son generalmente graves (letales) e intratables. En consecuencia, se desean particularmente fármacos más eficaces para cocos Gram positivos en el campo clínico (véase *Drugs*, Vol.66, N° 6, p.751 (2005)).

25 Por otro lado, los compuestos antibacterianos sintéticos de quinolona creados en años recientes tienen actividades antibacterianas que son mucho mayores que las de los anteriores (véase Patente Japonesa Abierta N° 22-231475 o Patente Japonesa Abierta N° 3-95176). Sin embargo, muchos de dichos compuestos de quinolona que tienen alta actividad antibacteriana provocan efectos secundarios basándose en sus efectos fisiológicos y farmacológicos no observados para agentes antibacterianos sintéticos de quinolona previos.

30 Ejemplos de los efectos secundarios de agentes antibacterianos sintéticos de quinolona incluyen efectos secundarios presentados de forma convencional tales como inducción de convulsión mediante el uso en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), acciones centrales (trastornos del sistema nervioso central leves tales como desequilibrio, cefalea e insomnio, y efectos secundarios graves tales como la aparición de convulsión letal) y fototoxicidad (fotosensibilidad); así como efectos secundarios recientemente desvelados tales como hepatotoxicidad (hepatitis alérgica grave), cardiotoxicidad (arritmia letal que induce anomalía electrocardiográfica, observada como prolongación de QT o QTc), erupción farmacológica retardada (erupción cutánea) y anomalía del nivel de glucosa sanguínea (véase Hiroyuki Kobayashi (ed.), *Clinical Application of New Quinolone Agents*, Iyaku (Medicine and Drug) Journal Co., Ltd.; *Drugs*, Vol.62, N° 1, p.13 (2002); *Toxicology Letters*, Vol. 127, p.269 (2002); *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 41, p. 1269 (2005)); y *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol.23, N° 5, p.421 (2004)).

40 La aparición clínica de cardiotoxicidad entre dichos efectos secundarios es un problema particular en años recientes. Se ha indicado prolongación de QT o QTc definida y también se han indicado algunas afecciones graves (arritmia letal que induce anomalía electrocardiográfica) para algunos agentes antibacterianos sintéticos de quinolona disponibles en el mercado (tales como grepafloxacin, esparfloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin y gemifloxacin). Efectos secundarios graves tales como la aparición de hepatitis alérgica grave que acompaña a trasplante de hígado (trovafloxacin: véase *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 41, p.1269 (2005)) y anomalía en el nivel de glucosa en sangre incluyendo hipoglicemia letal (gatifloxacin: véase *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 23, N° 5, p.421 (2004)) también son problemas clínicos. Además, se ha indicado la erupción farmacológica retardada (erupción cutánea) provocada por administración repetida de un agente de quinolona en un ensayo clínico (gatifloxacin: véase *Clinical Infectious Diseases*, Vol. 41, p. 1269 (2005)). En dichas circunstancias, la administración de algunos agentes antibacterianos sintéticos de quinolona ha sido limitada, y el desarrollo y uso como medicinas humanas de algunos agentes antibacterianos sintéticos de quinolona se ha abandonado. Es decir, se han observado algunos agentes antibacterianos sintéticos de quinolona que tienen fuerte actividad antibacteriana pero que con respecto a efectos secundarios no son suficientemente adecuados como medicinas.

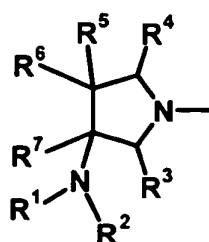
55 En consecuencia, existe la necesidad de agentes antibacterianos sintéticos de quinolona más seguros para su uso como medicinas humanas, que tengan solamente efectos secundarios bajos tales como inducción de convulsión mediante el uso en combinación con fármacos antiinflamatorios no esteroideos, acciones centrales y fototoxicidad (fotosensibilidad) que se conocen convencionalmente como efectos secundarios; así como cardiotoxicidad,

hepatotoxicidad, erupción farmacológica retardada (erupción cutánea), y anomalía del nivel del glucosa en sangre que son problemas clínicos en años recientes. Por lo tanto, existe la necesidad del desarrollo de compuestos conceptualmente diferentes de los compuestos convencionales que tienen actividad antibacteriana alta pero que provocan efectos secundarios y por lo tanto no pueden usarse como medicinas. Es decir, existe la necesidad de compuestos de quinolona que tengan tanto actividad antibacteriana fuerte como alta seguridad (véase The Japanese Journal for History of Pharmacy, Vol. 38, N° 2, p.161 (2003)).

Se sabe que la actividad antibacteriana y farmacocinética y la seguridad de un agente antibacteriano sintético de quinolona están influidas por la estructura de los sustituyentes en cada posición del esqueleto de quinolona, en particular, la estructura del sustituyente en la posición 7 (correspondiente a la posición 10 del esqueleto de piridobenzoxacina) (véase Clinical Microbiology and Infection, Vol.11, N° 4, p.256 (2005), por ejemplo).

El rasgo característico de los compuestos de la presente invención es que tienen, en la posición 7 del esqueleto principal quinolona, un sustituyente representado por la siguiente fórmula 1:

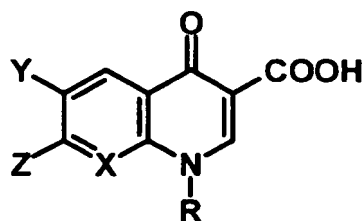
[Fórmula 1]



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son como se definen en la reivindicación 1. Es decir, el sustituyente de la posición 7 en los compuestos de la presente invención tiene una estructura de amina bicíclica condensada que está formada por la fusión del anillo de pirrolidina con una estructura cíclica formada tomando R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos, y además la estructura de amina bicíclica condensada tiene un grupo amino en la posición de cabeza de puente. En relación a derivados de quinolona sustituidos con un sustituyente en la posición 7 que tienen dicha estructura, se conocen los siguientes compuestos.

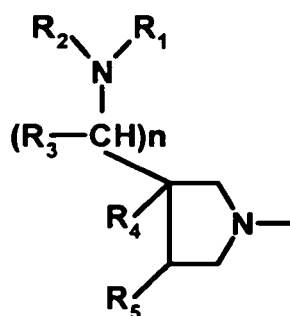
Por ejemplo, la Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 64-56673 describe un derivado de ácido piridonacarboxílico representado por la fórmula general 2:

[Fórmula 2]



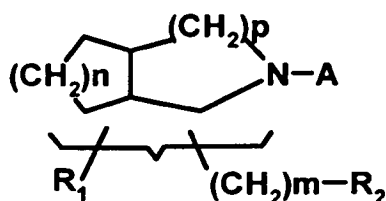
en la que R representa un grupo alquilo inferior, un grupo halógeno alquilo inferior, un grupo alqueno inferior, un grupo cicloalquilo o un grupo fenilo que puede tener un sustituyente; X representa un átomo de nitrógeno o C-A, en el que A representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno; y Z representa un grupo representado por la siguiente fórmula 3:

[Fórmula 3]



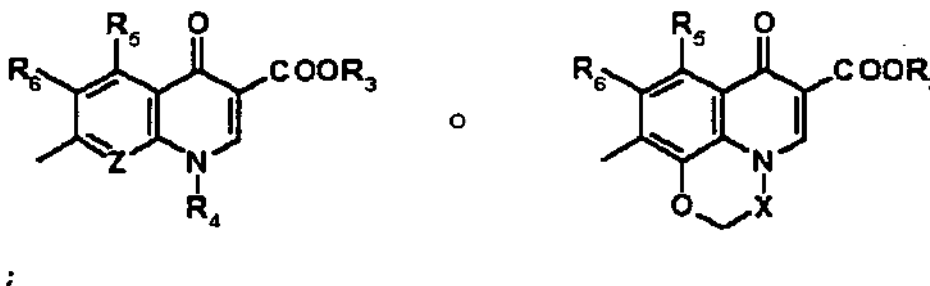
- 5 en la que R_1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo carbonilo inferior, o un grupo acilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno; dos de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 están enlazados directamente o a través de una cadena de alquilo inferior para formar un anillo y los dos restantes de R_2 , R_3 , R_4 y R_5 representan cada uno un átomo de hidrógeno; y n representa 0 o 1, con la condición de que R_2 y R_3 sean un enlace cuando éstos estén enlazados entre sí. Las definiciones de sustituyentes y similares en el compuesto representado por la fórmula 2 no se aplican a los compuestos de la presente invención aunque se usen los mismos símbolos. Sin embargo, la Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 64-56673 no desvela específicamente un compuesto de quinolona de acuerdo con la presente invención, en el que R_4 y R_5 en la fórmula 3 se toman juntos para formar un anillo de cuatro a siete miembros y $n = 0$.
- 10 El documento EP-A-343524 desvela un agente antibacteriano de ácido piridonacarboxílico representado por la fórmula general 4:

[Fórmula 4]



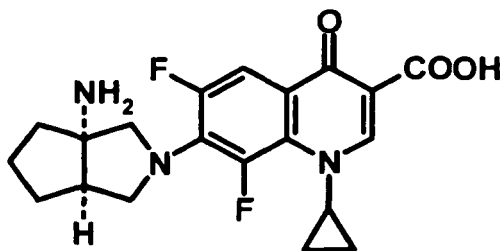
- 15 en la que R_1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , oxo, halógeno o amino que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} y/o alcanóilo C_{1-4} ; R_2 es azida, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcanóilo C_{1-4} o amino que puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} y/o alcanóilo C_{1-4} ; A es una estructura de quinolona representada por la siguiente fórmula 5:

[Fórmula 5]



- 20 R_3 es hidrógeno o un grupo protector de carboxi; R_4 es alquilo C_{1-4} , alquenoilo C_{2-5} , cicloalquilo C_{3-5} , mono o difluorofenilo, o un heterociclo de cinco o seis miembros que puede estar opcionalmente sustituido con halógeno y/o alquilo C_{1-4} ; R_5 es hidrógeno, amino, hidroxilo o alcoxi C_{1-4} ; R_6 es halógeno; X es CH-(alquilo C_{1-4}), C=CH₂, N-H, o N-(alquilo C_{1-4}); Z es CQ o N; Q es hidrógeno, alcoxi C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} , o ciano; m es un número entero de 0 o 1; y cada uno de n y p es un número entero de 1 a 3. Sin embargo, como un compuesto específico
- 25 relacionado con los compuestos de la presente invención, el documento EP-A-343524 desvela únicamente un derivado de ácido quinolonacarboxílico representado por la siguiente fórmula 6, es decir, un derivado en el que m es 0, p es 1, y el sustituyente R_2 es un grupo amino en la posición de cabeza de puente de la amina bicíclica:

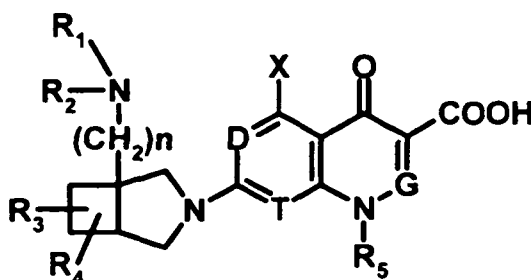
[Fórmula 6]



- 30 Además, el documento EP-A-343524 no desvela ningún compuesto que tenga un grupo halociclopropilo en la posición 1, que es un ejemplo típico de los compuestos de la presente invención. La estructura del sustituyente de la posición 7 es una configuración (1R*,5S*) en el compuesto representado como la fórmula 6 según se desvela en el

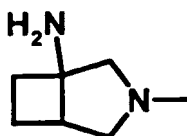
- documento EP-A-343524. Este compuesto es un así denominado cis-racemato, y el documento EP-A-343524 no desvela la actividad antibacteriana de un isómero óptico. Además, el documento EP-A-343524 no describe la seguridad del compuesto desvelado. Se prefiere un compuesto estereoquímicamente sencillo como medicamento para seres humanos en términos de eficacia y seguridad. Además, el compuesto representado por la fórmula 6 tiene un átomo de flúor en la posición 8 del esqueleto de quinolona y por tanto se supone que tiene altas posibilidades de provocar fototoxicidad (fotosensibilidad) (véase *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Vol.33, p.683 (1994), por ejemplo). Es decir, no se cree que el compuesto representado por la fórmula 6 sea necesariamente suficiente como un medicamento de uso eficaz en seres humanos con seguridad. El documento *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol.26, p.889 (1991) únicamente describe el contenido de acuerdo con el documento EP-A-343524.
- El documento WO95/21163 desvela un agente antibacteriano de ácido piridonacarboxílico sustituido con un grupo amino bicíclico, que está representado por la siguiente fórmula general 7:

[Fórmula 7]



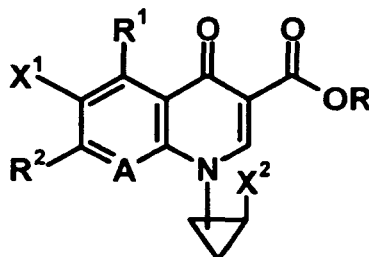
- en la que R_1 y R_2 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo protector de amino; R_3 y R_4 son iguales o diferentes y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo hidroxilo, un grupo oxo, un grupo alcoxi inferior o un grupo alquilo inferior; n representa un número entero de 0 o 1; R_5 representa un grupo alquilo inferior, un grupo alquenilo inferior, un grupo cicloalquilo inferior, un grupo fenilo o un grupo heterocíclico (éstos pueden estar adicionalmente sustituidos); G representa C-E, en el que E representa un átomo de hidrógeno o, junto con R_5 , forma una unión reticulada representada por $-S-SE(CH_3)-$; T representa C-Z o un átomo de nitrógeno, en el que Z representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo alcoxi inferior, un grupo halógeno alcoxi inferior, un grupo alquilo inferior o un grupo halógeno alquilo inferior, o junto con R_5 , forma una unión reticulada representada por $-O-CH_2-CH(CH_3)-$; X representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alquilo inferior o un grupo amino que puede estar protegido; y D representa C-Y, en el que Y representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. Sin embargo, en relación a los compuestos de la presente invención, como un grupo amino bicíclico en el sustituyente de la posición 7 del derivado de quinolona, sólo se describe específicamente el sustituyente representado por la siguiente fórmula 8, es decir, en el que cada uno de R_3 y R_4 es un átomo de hidrógeno en la fórmula 7 y n es 0:

[Fórmula 8]



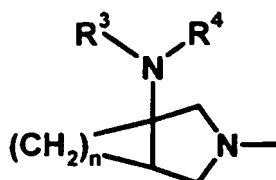
- Además, el documento WO 95/21163 no desvela específicamente un derivado de aminopirrolidina sustituida condensada (amina bicíclica), que es una característica de la presente invención, es decir, en la que en el compuesto representado por la fórmula 7, uno o ambos de los sustituyentes R_3 y R_4 en la amina bicíclica tiene un sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno.
- El documento WO96/23782 desvela un derivado de ácido piridonacarboxílico sustituido con N_1 -(halociclopropilo) representado por la fórmula general 9:

[Fórmula 9]



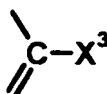
5 en la que X^1 representa un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno; X^2 representa un átomo de halógeno; R^1 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un grupo tiol, un grupo halometilo, un grupo amino, un grupo alquilo o un grupo alcoxi; R^2 representa un sustituyente de fórmula 10:

[Fórmula 10]



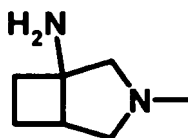
10 en la que cada uno de R^3 y R^4 representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y n representa un número entero de 1 o 2; A representa un grupo de fórmula 11:

[Fórmula 11]



15 en la que X^3 representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo ciano, un grupo amino, un grupo alquilo, un grupo halometilo, un grupo alcoxi o un grupo halometoxi; y R representa un átomo de hidrógeno, un grupo fenilo, un grupo acetoximetilo, un grupo pivaloioximetilo, un grupo etoxicarbonilo, un grupo colina, un grupo dimetilaminoetilo, un grupo 5-indanilo, un grupo ftalidinilo, un grupo 5-alquil-2-oxo-1,3-dioxol-4-ilmetilo, un grupo 3-acetoxi-2-oxobutilo, un grupo alquilo, un grupo alcóximetilo o un grupo fenilo. Las definiciones de sustituyentes y similares en el compuesto representado por la fórmula 9 no se aplican a los compuestos de la presente invención aunque se usen los mismos símbolos. Sin embargo, en relación a los compuestos de la presente invención, como un grupo amino bicyclico en el sustituyente de la posición 7 del derivado de quinolona, sólo se desvela específicamente el sustituyente representado por la siguiente fórmula 12, es decir, en el que n es 2 en la fórmula 10:

[Fórmula 12]



25 Además, el documento WO 96/23782 no desvela ningún derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,2,0]heptano que tenga un sustituyente distinto de un átomo de hidrógeno en el anillo bicyclico, que es una característica de los compuestos de la presente invención.

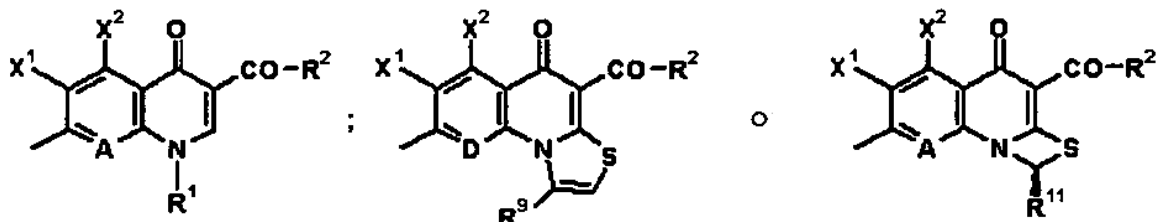
La Patente Japonesa abierta a inspección pública Nº 8-225567 desvela un derivado de ácido quinolon- o naftilidon-carboxílico representado por la fórmula general 13:

[Fórmula 13]

T-Q

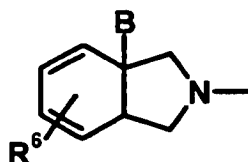
30 en la que Q representa una estructura de quinolona de fórmula 14:

[Fórmula 14]



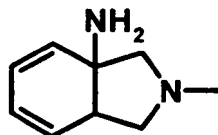
5 en la que X¹ representa halógeno o nitro; X² representa hidrógeno, halógeno, amino, hidroxilo, metoxi o similares; cada uno de A y D representa N o C-R⁷ (en el que R⁷ = H, F, OCH₃ o similares); R¹ representa alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆ o similares; R² representa hidroxilo, metoxi, benciloxi o similares; R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₃; y R¹¹ representa hidrógeno, metilo o CH₂F; y T representa la siguiente fórmula 15:

[Fórmula 15]



10 en la que B representa amino, hidroxilo o similares; y R⁶ representa hidrógeno o metilo. Las definiciones de sustituyentes y similares en el compuesto representado por la fórmula 13 no se aplican a los compuestos de la presente invención aunque se usen los mismos símbolos. Sin embargo, la Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 8-225567 únicamente desvela un compuesto representado por la siguiente fórmula 16 como dicho derivado, en el que B es un grupo amino.

[Fórmula 16]



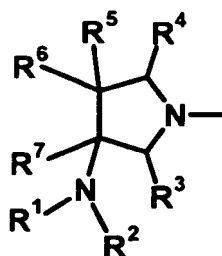
15 Además, la Patente Japonesa abierta a inspección pública N° 8-225567 no describe ningún compuesto específico relacionado con la presente invención.

Sumario de la invención

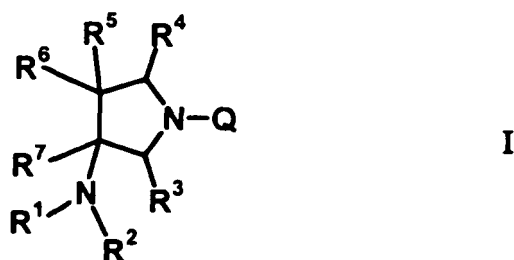
20 En consecuencia, un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente antibacteriano sintético de quinolona y un agente terapéutico para infecciones que tenga actividad antibacteriana amplia y fuerte para bacterias Gram positivas, incluyendo las que tengan baja sensibilidad de quinolona, y para bacterias Gram negativas y que también tenga alta seguridad.

25 Los presentes inventores han realizado investigación sobre compuestos que tienen un grupo de 3-aminopirrolidinilo en la posición 7 de compuestos de quinolona o su posición correspondiente (por ejemplo, la posición 10 de compuestos de piridobenzoxacina). Los inventores han descubierto que los derivados de quinolona que tienen un sustituyente de aminopirrolidinilo sustituido fusionado representado por la siguiente fórmula 17:

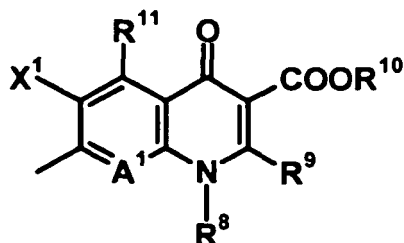
[Fórmula 17]



- en la que los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 en el grupo de 3-aminopirrolidinilo tomados junto con los átomos de carbono con los que están enlazados forman una estructura cíclica de cuatro a siete miembros que puede contener un doble enlace y puede contener un átomo de oxígeno o un átomo de azufre, formando la estructura cíclica junto con el anillo de pirrolidina una estructura cíclica fusionada (bicíclica), tienen actividad antibacteriana amplia y fuerte para bacterias Gram positivas, notablemente para cocos Gram positivos resistentes tales como neumococos resistentes a múltiples fármacos incluyendo quinolona, y para bacterias Gram negativas. Diversas evaluaciones preclínicas han revelado que los compuestos de quinolona no solamente tienen dicha actividad antibacteriana alta sino que también provocan solamente con baja probabilidad efectos secundarios conocidos de forma convencional de agentes antibacterianos de quinolona tales como inducción de convulsión y fototoxicidad (fotosensibilidad) y efectos secundarios presentados clínicamente recientemente tales como cardiotoxicidad (prolongación de QT), anomalía del nivel de glucosa en sangre y erupción farmacológica retardada. También ha resultado evidente que los compuestos de quinolona muestran excelente absorbabilidad oral y permeabilidad para órganos. Estos resultados son bastante inesperados a partir de los contenidos desvelados en los documentos de patente anteriormente mencionados.
- Finalmente, los inventores han descubierto que los compuestos de quinolona representados por la fórmula (I) descrita a continuación y sus sales e hidratos correspondientes son agentes antibacterianos sintéticos de quinolona que tienen excelentes propiedades como medicinas, que tienen alta actividad antibacteriana y seguridad y que también muestran excelente farmacocinética. Estos hallazgos han conducido a la compleción de la presente invención.
- Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), una sal o un hidrato del mismo:



- en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno;
 R² representa un átomo de hidrógeno;
 R³ y R⁴ representan independientemente un hidrógeno;
 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R⁶ y R⁷ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman una estructura cíclica de cinco o seis miembros, representando la estructura cíclica una estructura parcial que, junto con el anillo pirrolidina, forma una estructura cíclica condensada (bicíclica), la estructura cíclica de cinco o seis miembros puede contener un átomo de oxígeno como un átomo constituyente del anillo, R⁵ puede ser un grupo metileno tomado junto con R⁶ para formar un resto de estructura cíclica condensada de tres miembros; y
 Q representa una estructura parcial representada por la siguiente fórmula (II):

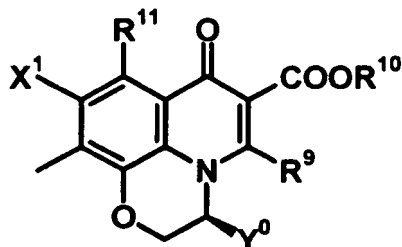


- en la que
- R⁸ representa un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo 6-amino-3,5-difluoropiridin-2-ilo;
 R⁹ representa un átomo de hidrógeno;
 R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno;
 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino;
 X¹ representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno;
 A¹ representa una estructura parcial representada por la fórmula (III):



III

en la que X^2 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano o un átomo de cloro, o X^2 y R^8 tomados junto con sus partes de conexión del esqueleto principal forman una estructura cíclica de manera que Q representa una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:



5

en la que Y^0 es un grupo metilo o un grupo fluorometilo, y X^1 , R^9 , R^{10} , R^{11} son como se han definido anteriormente.

La presente invención también proporciona una medicina que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal o un hidrato del mismo como un principio activo.

La presente invención proporciona además un agente antibacteriano y un agente terapéutico para infecciones, que comprende un compuesto representado por la fórmula (I), una sal o un hidrato del mismo como un principio activo. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto representado por la fórmula (I), una sal o un hidrato del mismo para la producción de un agente terapéutico para infecciones.

La presente invención puede proporcionar un agente antibacteriano sintético de quinolona que tenga excelentes propiedades como una medicina, que tenga fuerte actividad antibacteriana no solamente para bacterias Gram negativas sino también para cocos Gram positivos que tengan baja sensibilidad a agentes antibacterianos de quinolona, y muestre alta seguridad y excelente farmacocinética.

15

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el diagrama de ORTEP obtenido por la cristalografía de rayos X para *tert*-butil éster de ácido (3S)-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

20

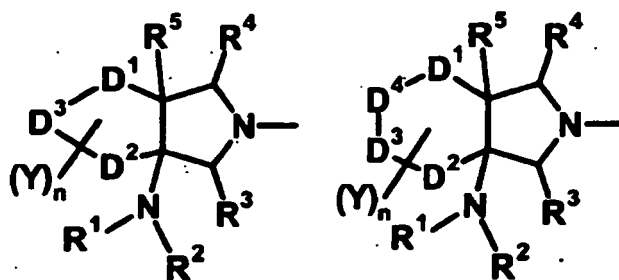
La Figura 2 muestra la configuración absoluta de *tert*-butil éster de ácido (3S)-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico obtenido en el Ejemplo de Referencia 24.

Descripción Detallada de las Realizaciones Preferidas

R^1 representa un átomo de hidrógeno.
 R^2 representa un átomo de hidrógeno.
 R^3 y R^4 átomo de hidrógeno.
 R^5 representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor.
 R^6 y R^7 tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman una estructura cíclica de cinco o seis miembros, representando la estructura cíclica una estructura parcial que, junto con el anillo de pirrolidina, forma una estructura cíclica condensada (bicíclica). El resto de estructura cíclica de cinco o seis miembros formado de esta manera puede contener un átomo de oxígeno como un átomo constituyente del anillo. Dichas aminas cíclicas condensadas se representan mediante las siguientes fórmulas:

30

[Fórmula 21]



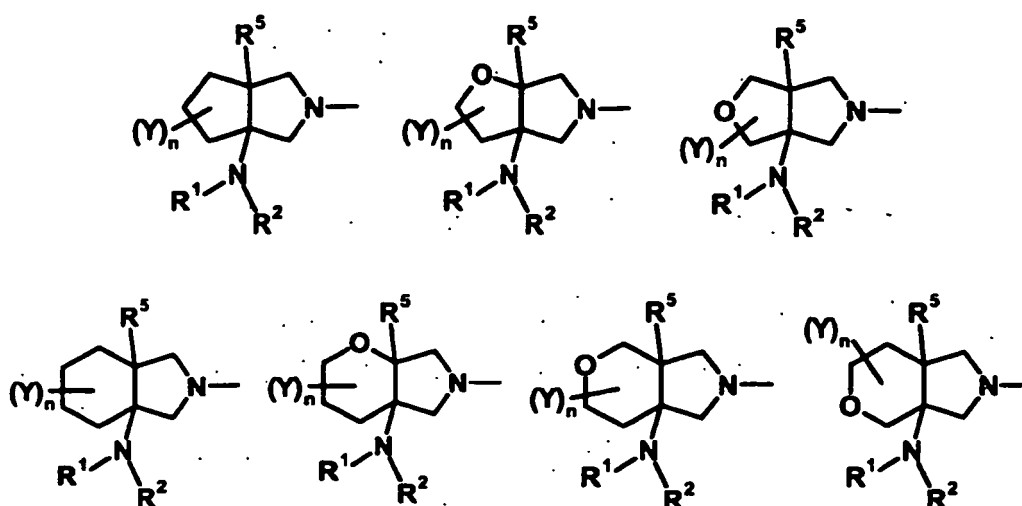
en las que, R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen en la reivindicación 1; cada uno de D^1 , D^2 , D^3 y D^4 representa un

35

átomo de carbono que puede tener un sustituyente, o un átomo de oxígeno, con la condición de que cuando dos o más de cada uno de D¹, D², D³ y D⁴ sean un átomo de oxígeno, dos de ellos no adyacentes sean simultáneamente átomos de oxígeno; Y representa un sustituyente en el anillo; y n representa 0.

- 5 R⁶ y R⁷ forman una estructura cíclica de cinco o seis miembros cuando se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos. Se enumeran ejemplos preferidos de la amina cíclica condensada como de la siguiente manera:

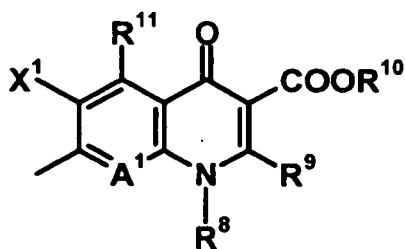
[Fórmula 22]



- 10 R⁵ puede ser un grupo metileno tomado junto con R⁶ para formar una estructura cíclica condensada de tres miembros, y esta estructura cíclica condensada convierte la estructura bicíclica condensada formada por la combinación de R⁶ y R⁷ en un sistema de anillos tricíclico.

Q representa una estructura parcial de sistema heterocíclico condensado representada por la fórmula:

[Fórmula 26]



- 15 en la que R⁸ representa un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo 6-amino-3,5-difluoropiridin-2-ilo. El átomo de halógeno es preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y particular y preferentemente un átomo de flúor. El número de sustituyentes puede ser 1 o 2, pero es preferentemente 1. Específicamente, el grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo es preferentemente un grupo 1,2-cis-2-fluorociclopropilo, y particular y preferentemente un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.

- 20 El R⁸ mencionado anteriormente es preferentemente un grupo ciclopropilo o un grupo 1,2-cis-2-fluorociclopropilo, y más preferentemente un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo.

R⁹ representa un átomo de hidrógeno.

R¹⁰ es un átomo de hidrógeno.

R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino.

- 25 Cuando R¹¹ es un grupo amino, el grupo puede estar protegido mediante un grupo protector de uso común.

Ejemplos de dicho grupo protector incluyen grupos alcoxicarbonilo (sustituido), tales como un grupo *tert*-butoxicarbonilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos aralquilocarbonilo (sustituido), tales como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *p*-metoxibenciloxicarbonilo y un grupo *p*-nitrobenciloxicarbonilo; grupos acilo (sustituido), tales como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo

5 pivaloilo, un grupo formilo y un grupo benzoilo; grupos alquilo (sustituido) o grupos aralquilo (sustituido), tales como un grupo *terc*-butilo, un grupo bencilo, un grupo p-nitrobencilo, un grupo p-metoxibencilo y un grupo trifenilmetilo; éteres (sustituidos), tales como un grupo metoximetilo, un grupo *terc*-butoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo; y grupos siliilo sustituidos con (alquilo y/o aralquilo), tales como un grupo trimetilsiliilo, un grupo isopropildimetilsiliilo y un grupo *terc*-butildifenilsiliilo. Un compuesto que tiene un sustituyente protegido con un grupo protector es particularmente preferido como intermedio de producción.

X^1 representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno.

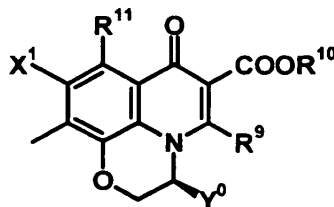
A^1 representa una estructura parcial representada por la fórmula (III):

[Fórmula 29]



III

10 en la que X^2 representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano o un átomo de cloro, o el X^2 y el R^8 pueden tomarse junto con sus partes de conexión del esqueleto principal (incluyendo el átomo de carbono al que X^2 está enlazado y A^2) para formar una estructura cíclica de manera que Q representa una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

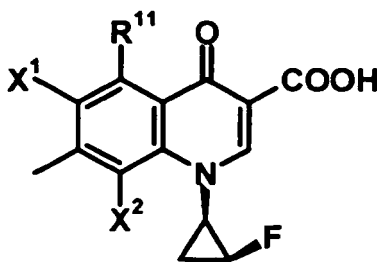


15 en la que Y^0 es un grupo metilo o un grupo fluorometilo, y X^1 , R^9 , R^{10} , R^{11} son como se han definido anteriormente.

Cuando el sustituyente X^2 no forma una estructura cíclica, X^2 es preferentemente un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi o un grupo ciano.

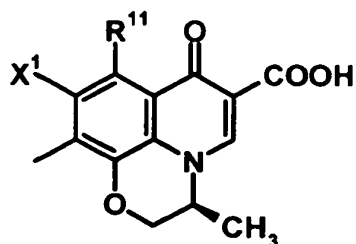
20 Además, dicho sustituyente es más particularmente preferido cuando Q es un esqueleto de ácido 1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico de estructura parcial representado por la la siguiente fórmula:

[Fórmula 32]



25 Cuando el sustituyente X^2 forma una estructura cíclica, se prefiere particularmente un esqueleto de 3-(S)-metilpiridobenzoxazina representado por la siguiente fórmula (el compuesto de Y^0 es metilo):

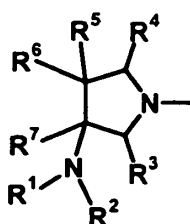
[Fórmula 33]



El compuesto de la presente invención se caracteriza por tener un sustituyente de una estructura representada por la siguiente fórmula en la posición 7 del esqueleto de quinolona (o su posición correspondiente):

5

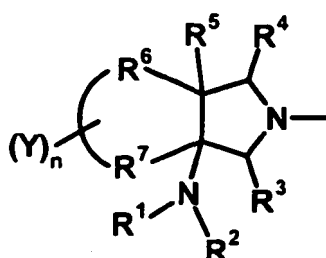
[Fórmula 34]



Específicamente, el sustituyente del compuesto de la presente invención tiene un grupo amino en la posición correspondiente a la posición 3 del grupo pirrolidinilo, y el sustituyente R¹ en el átomo de carbono sustituido con el grupo amino y el sustituyente R⁶ en una posición correspondiente a la posición 4 del grupo pirrolidinilo se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar una estructura cíclica de cinco o seis miembros. Es decir, el sustituyente del compuesto de la presente invención es una estructura de aminopirrolidina sustituida condensada, en la que la estructura cíclica, junto con el anillo de pirrolidina forma una estructura cíclica condensada (bicíclica) representada por la siguiente fórmula, en la que la estructura cíclica condensada está sustituida con un grupo amino en la posición de cabeza de puente como se indica a continuación:

15

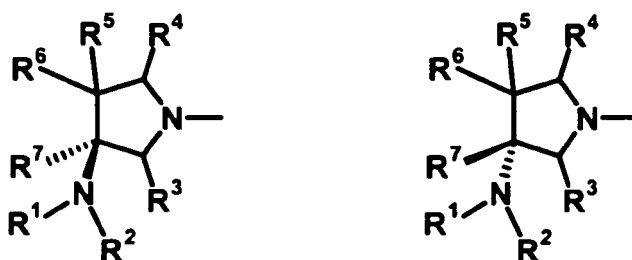
[Fórmula 35]



El grupo amino bicíclico contiene un átomo de carbono asimétrico y aparece estereoisomerismo (isomerismo óptico). Este estereoisomerismo se describirá a continuación. Además, existen las siguientes dos clases con respecto a la posición de cabeza de puente sustituida con un grupo amino:

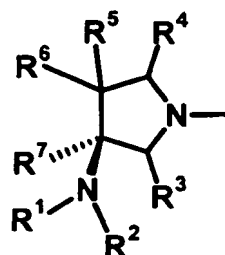
20

[Fórmula 37]



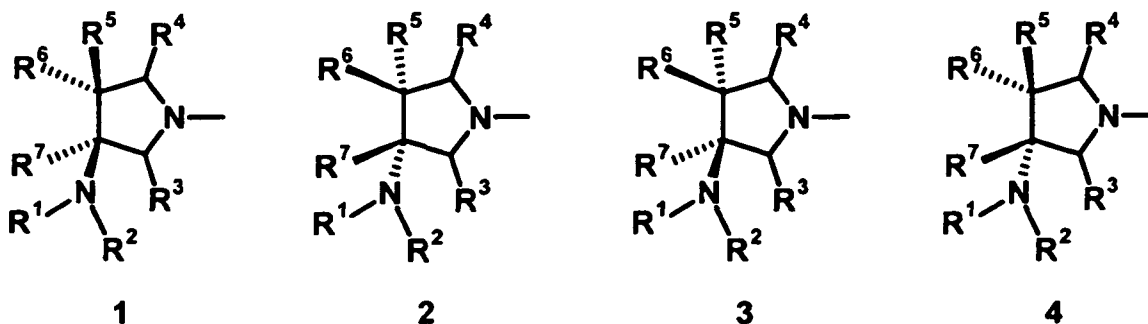
Aquí, se prefiere la siguiente estructura en la que el grupo amino está en la configuración β:

[Fórmula 38]



Además, existen las siguientes cuatro clases con respecto al átomo de carbono asimétrico sustituido con R⁵:

[Fórmula 39]



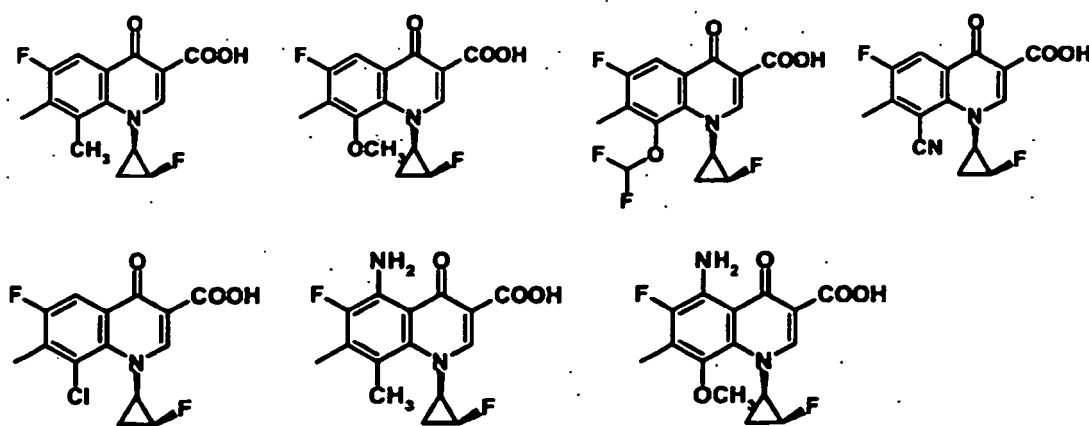
5

Normalmente, la estructura 1 es más preferida que la estructura 2, y las estructura 3 es más preferida que la estructura 4; sin embargo, qué estructura es preferida depende de la estructura del sustituyente R⁵. Normalmente, la estructura 3 es más preferida que la estructura 1 cuando los sustituyentes R⁶ y R⁷ forman un anillo de seis miembros; sin embargo, qué estructura es preferida depende del tamaño del anillo formado por los sustituyentes R⁶ y R⁷. La presente invención incluye todos los tipos mencionados anteriormente.

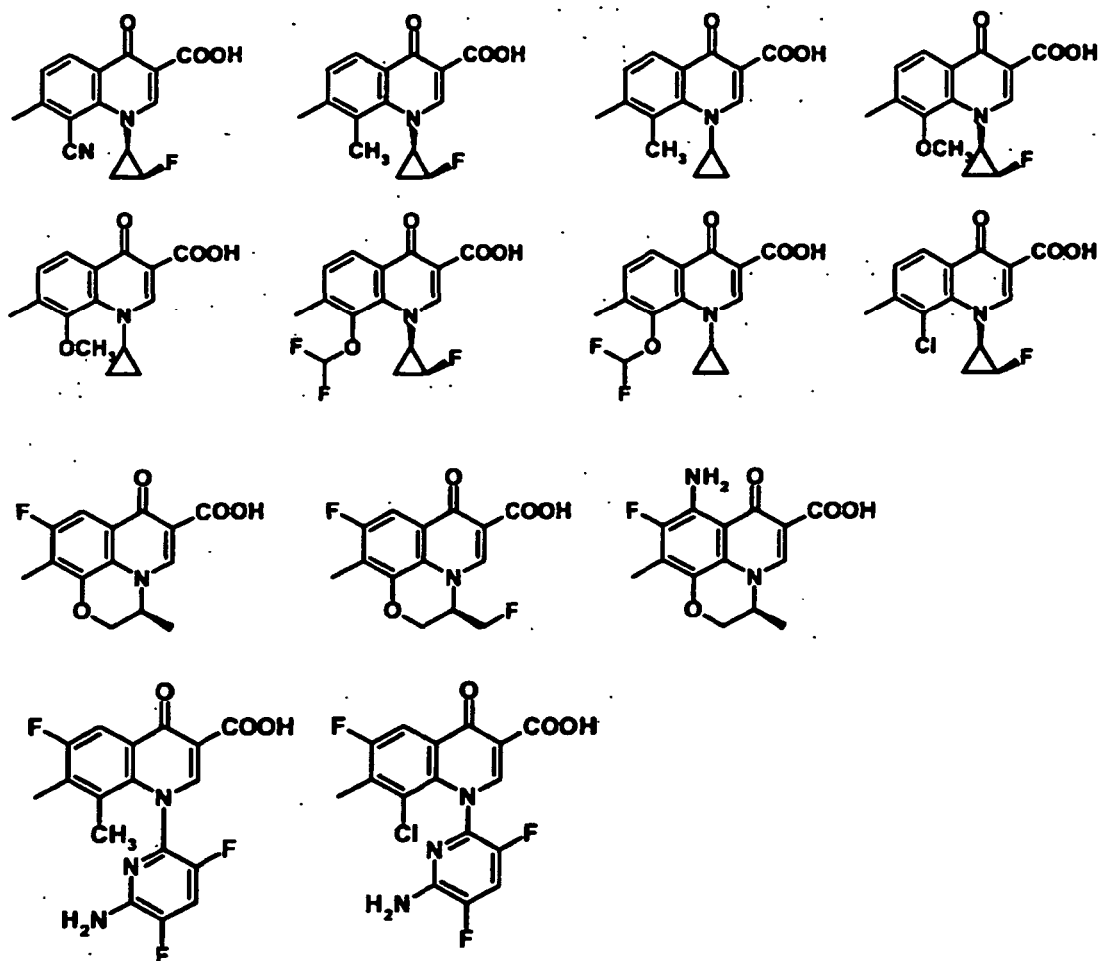
10

A continuación, se enumeran esqueletos principales preferidos tomando, como ejemplo, un esqueleto principal de ácido quinoloncarboxílico (o ácido piridobenzoxazincarboxílico) que tiene el sustituyente mencionado anteriormente en la posición 7 (o su posición correspondiente):

[Fórmula 40]



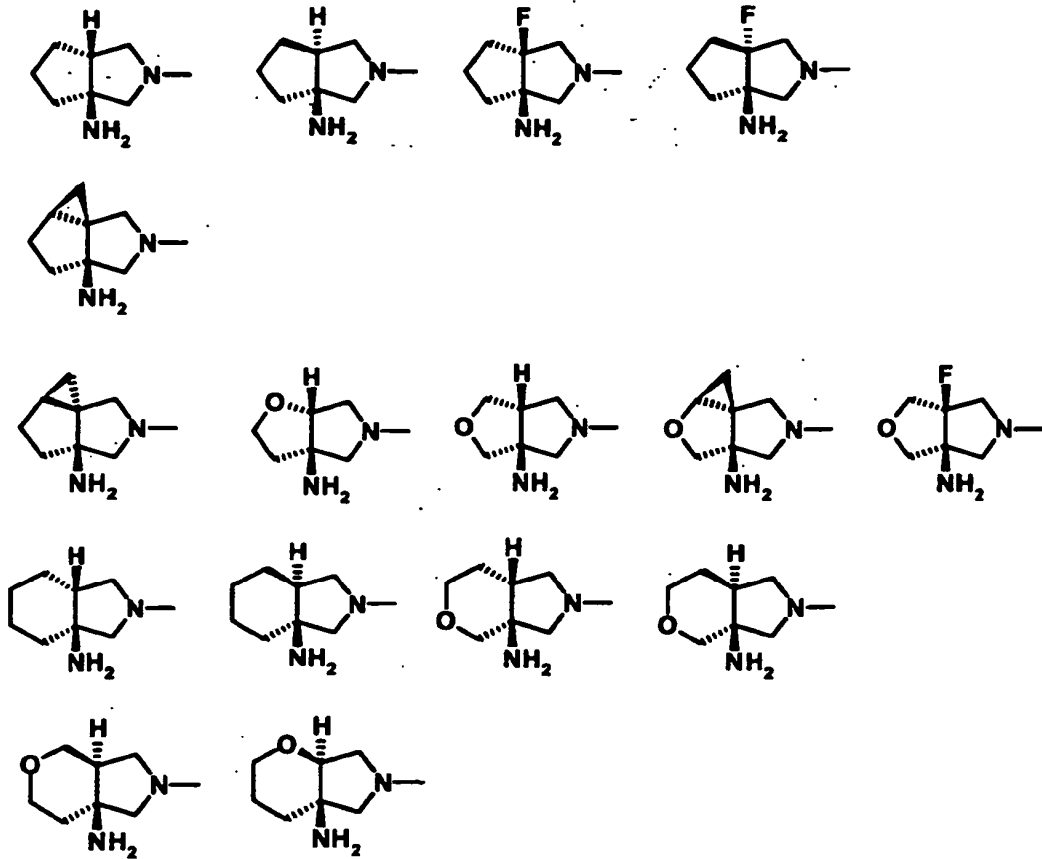
15



A continuación, se enumeran ejemplos preferidos del sustituyente en la posición 7 (o su posición correspondiente):

- un grupo (1S,5R)-1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- un grupo (1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- 5 un grupo (1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- un grupo (1R,5R)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- un grupo (1S,5R,6S)-1-amino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- un grupo (1S,5R)-1-amino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- 10 un grupo (1S,5R,7S)-1-amino-7-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- un grupo (1S,5R,7R)-1-amino-7-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-ilo;
- un grupo (1R,5R)-1-amino-3-oxa-5-azabicyclo[3,3,0]octan-5-ilo;
- un grupo (1R,5S)-1-amino-3-oxa-5-azabicyclo[3,3,0]octan-5-ilo;
- un grupo (1R,5R)-1-amino-4-oxa-5-azabicyclo[3,3,0]octan-5-ilo;
- un grupo (1R,5S)-1-amino-4-oxa-5-azabicyclo[3,3,0]octan-5-ilo;
- 15 un grupo 6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-ilo;
- un grupo (1S,5R)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-ilo;
- un grupo (1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-ilo;
- un grupo (1R,6S)-1-amino-5-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-ilo;
- un grupo (1S,6S)-1-amino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-ilo; y
- 20 un grupo (1S,6S)-1-amino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-ilo.

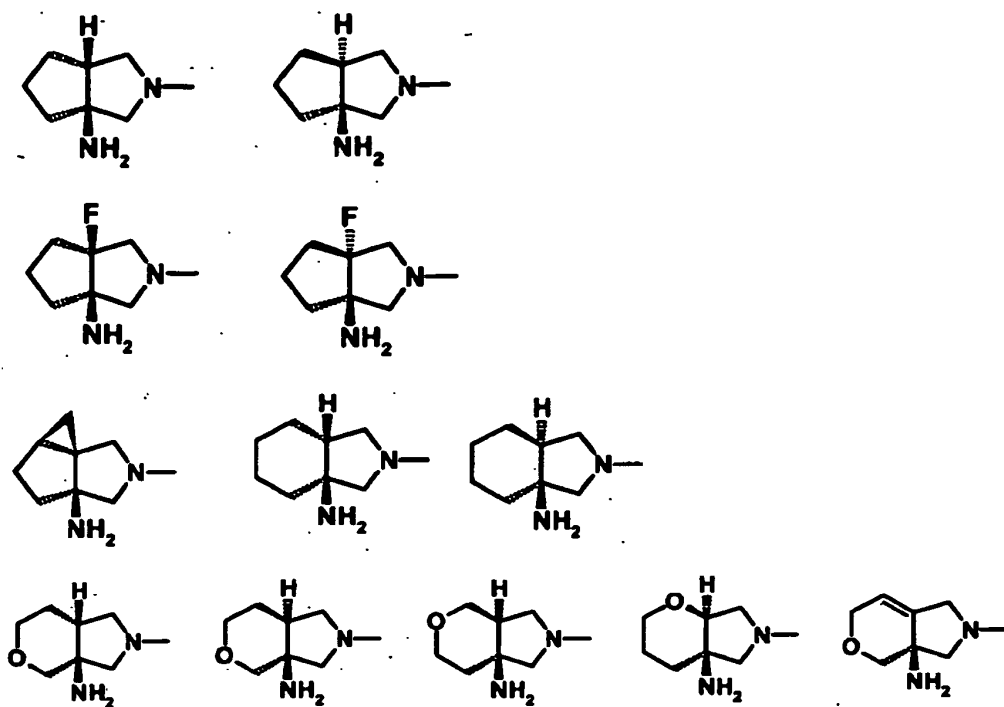
[Fórmula 41]



Y a continuación, se enumeran ejemplos todavía más preferidos del sustituyente en la posición 7 (o su posición correspondiente):

5

[Fórmula 42]



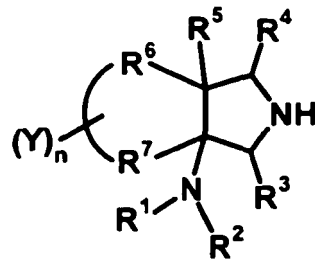
Por consiguiente, son compuestos preferidos de la presente invención, compuestos que tienen cada uno el esqueleto quinoloncarboxílico ilustrado anteriormente con el sustituyente de la posición 7 ilustrado anteriormente (una combinación del esqueleto principal ilustrado, con el sustituyente ilustrado). En las fórmulas anteriores, la configuración de la posición 3 (o su posición correspondiente) sustituida con un grupo amino en el anillo de pirrolidina es preferentemente la configuración β . La configuración absoluta de la posición 3 (o su posición correspondiente) puede ser 3S o 3R, de acuerdo con el tipo del sustituyente de la posición 4. Preferentemente, los compuestos de la presente invención son estereoquímicamente sencillos.

Son ejemplos preferidos de los compuestos de la presente invención, que pueden estar en forma de sales o hidratos, los que se indican a continuación:

- 10 ácido 7-[(1S,5R)-1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 10-[(1R,5S)-1-amino-3-aza-5-fluorobicyclo[3,3,0]octan-3-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido [1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico;
 15 ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-3-aza-5-fluorobicyclo[3,3,0]octan-3-il]-8-cloro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-3-aza-5-fluorobicyclo[3,3,0]octan-3-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 20 ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-3-aza-5-fluorobicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 10-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico;
 25 ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 30 ácido 7-[(1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 7-[(1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 35 ácido 7-[(1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 7-[(1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 40 ácido 10-[(1S,5S)-1-amino-3-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico;
 ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-aza-3-oxabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-8-cloro-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-aza-3-oxabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 45 ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-aza-3-oxabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico;
 ácido 10-[(1S,6S)-1-amino-8-aza-3-oxa-bicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido [1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico.

- 50 A continuación se describirá el sustituyente en la posición 7 del esqueleto de quinolona (o su posición correspondiente) en relación al compuesto de la presente invención. Específicamente, el sustituyente tiene un grupo amino en la posición correspondiente a la posición 3 del grupo pirrolidinilo, y el sustituyente R⁷ en el átomo de carbono sustituido con el grupo amino y el sustituyente R⁶ en una posición correspondiente a la posición 4 del grupo pirrolidinilo se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar una estructura cíclica de cinco o seis miembros. Más específicamente, el sustituyente es un derivado de aminopirrolidina sustituida condensada, en el que la estructura cíclica, junto con el anillo de pirrolidina, forma una estructura cíclica condensada (bicíclica) representada por la siguiente fórmula, en la que la estructura cíclica condensada está sustituida con un grupo amino en la posición de cabeza de puente:
- 55

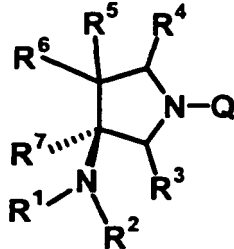
[Fórmula 43]



Se ilustran compuestos preferidos de la presente invención, que pueden estar en forma de una sal o un hidrato, como se indica a continuación:

- 5 [1] El compuesto representado por la fórmula (I), en donde es un compuesto representado por la siguiente fórmula:

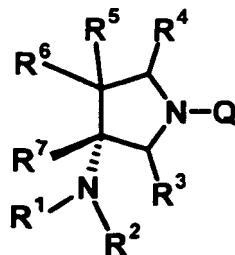
[Fórmula 45]



o la siguiente fórmula:

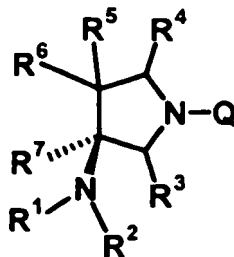
10

[Fórmula 46]



- [2] El compuesto representado por la fórmula (I), en el que éste es un compuesto representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 47]



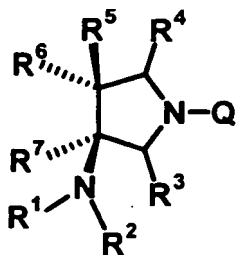
15

- [3] El compuesto, en el que la estructura cíclica formada tomando R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos en la fórmula (I) es un anillo de cinco o seis miembros que contiene un átomo de oxígeno como un átomo constituyente del anillo.

20

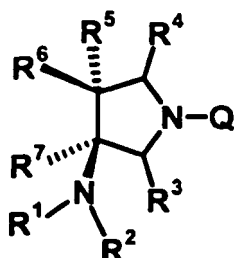
- [4] El compuesto, en el que la estructura cíclica formada tomando R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos en la fórmula (I) es un anillo de cinco o seis miembros y está condensado con el anillo de pirrolidina para formar una estructura bicíclica condensada en posición cis, representada por la siguiente fórmula:

[Fórmula 51]



5 [5] El compuesto, en el que la estructura cíclica formada tomando R⁶ y R⁷ junto con los átomos de carbono a los que están unidos en la fórmula (I) es un anillo de cinco o seis miembros y está condensado con el anillo de pirrolidina para forma una estructura bicíclica condensada en posición trans, representada por la siguiente fórmula:

[Fórmula 52]



10 [6] El compuesto, en el que X¹ es un átomo de flúor en la estructura parcial Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).

[7] El compuesto, en el que X² en la fórmula (III) es un grupo metilo o un grupo metoxi.

15 [8] El compuesto, donde R⁸ es un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo en la estructura parcial Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).

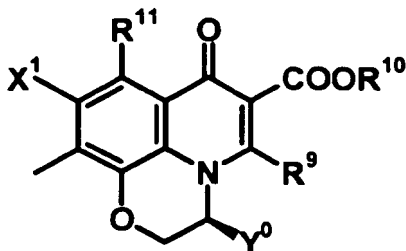
[9] El compuesto, donde R⁸ es un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo estereoquímicamente sencillo en la estructura parcial Q, en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).

[10] El compuesto, en el que el grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo de R⁸ es un grupo (1R,2S)-2-halociclopropilo en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).

20 [11] El compuesto, en el que el grupo (1R,2S)-2-halociclopropilo de R⁸ es un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo, en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).

[12] El compuesto, en el que Q en el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula:

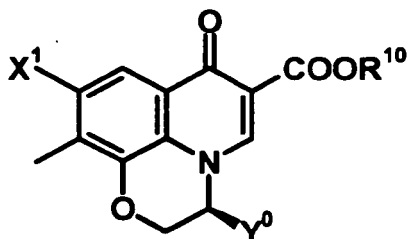
[Fórmula 54]



25 en la que Y⁰ es un grupo metilo o un grupo fluorometilo.

[13] El compuesto, en el que Q en el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):

[Fórmula 55]



IV

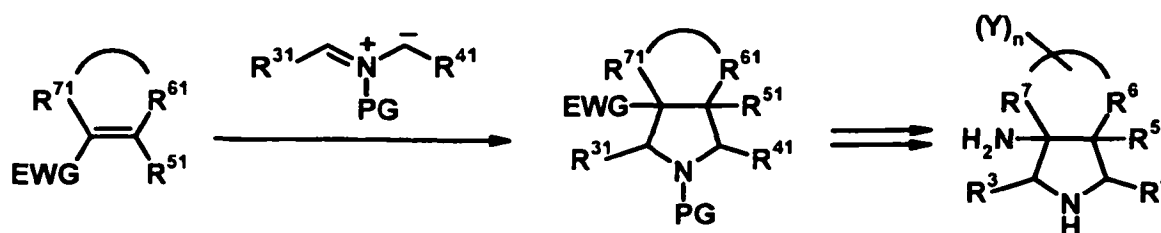
30 en la que Y⁰ es un grupo metilo.

[14] El compuesto, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente sencillo

A continuación, se describirá la síntesis de un compuesto de pirrolidina necesario para introducir el sustituyente en el esqueleto principal de quinolona. Existen muchos procedimientos posibles para sintetizar el derivado de aminopirrolidina sustituida condensado. A continuación, se describirán varios ejemplos de procedimientos de síntesis representativos realizados por los inventores de la presente invención (los detalles se describen en los ejemplos de referencia en la sección "Ejemplos"). Sin embargo, el procedimiento para sintetizar el derivado de aminopirrolidina sustituida condensado de la presente invención no se limita a los mismos.

Los inventores de la presente invención han sintetizado un intermedio sintético importante usando la reacción de cicloadición 1,3-dipolar representada por el siguiente esquema, con un compuesto cíclico o no cíclico, α,β -insaturado sustituido con un grupo de retirada de electrones β y un iluro de azometina como elementos reactivos, y se sintetizaron derivados de aminopirrolidina sustituida condensados a través de etapas de reacción adecuadas:

[Fórmula 56]



En este esquema, EWG es un grupo de retirada de electrones; PG es un grupo protector de amino; cada uno de R^{31} , R^{41} , R^{51} , R^{61} y R^{71} es un átomo de hidrógeno o un sustituyente adecuado para el intermedio; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , Y y n son como se han definido anteriormente.

El compuesto α,β -insaturado sustituido con un grupo de retirada de electrones β usado en esta reacción puede ser cíclico o no cíclico. Los derivados de pirrolidina bicíclicos pueden sintetizarse a partir de compuestos cíclicos en una etapa. Pueden convertirse compuestos no cíclicos en derivados de pirrolidina bicíclicos sometiendo un intermedio sintético adecuado a una reacción de ciclación o cerrado de anillo adecuada, tal como reacción de formación de enlace carbono-carbono o reacción de formación de enlace carbono-oxígeno (o azufre) por reacción nucleófila de un carbanión; reacción de formación de anillo éter (o tioéter) por reacción de Mitsunobu intramolecular; esterificación cíclica o amidación cíclica que se denomina reacción de formación de lactona o lactama; reacción de cierre de anillo por condensación intramolecular, tal como condensación de aldol, condensación de Dieckmann, condensación aciloínica, condensación de Wittig o reacción de Reformatsky; reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM); reacción de Diels-Alder; reacción de ciclación por acoplamiento por desoxigenación, tal como reacción de McMurry; reacción de ciclación de radicales; reacción de cierre de anillo por acoplamiento usando un complejo metálico; o reacción de fotociclación.

Además, el grupo de retirada de electrones (EWG) en el compuesto α,β -insaturado sustituido con un grupo de retirada de electrones β usado en la reacción anterior puede convertirse en un grupo amino o un grupo amino protegido con un grupo protector adecuado en una o varias etapas. Ejemplos de dicho grupo incluyen un grupo éster, un grupo ciano, un grupo acilo, un grupo carbamoilo, un grupo carboxilo y un grupo nitro. El grupo éster o grupo ciano puede convertirse en un derivado de amina por reacción de reordenamiento de Curtius después de conversión en un grupo carboxílico (ácido carboxílico) por hidrólisis. El grupo ciano o grupo carboxílico puede convertirse en un derivado de amina por una reacción de reordenamiento de Hofmann después de la conversión en un grupo carbamoilo. El grupo acilo puede convertirse en un derivado de amina por una reacción de reordenamiento de Beckmann o similar después de conversión en un grupo hidroximino. El grupo nitro puede convertirse en un derivado de amina por reducción.

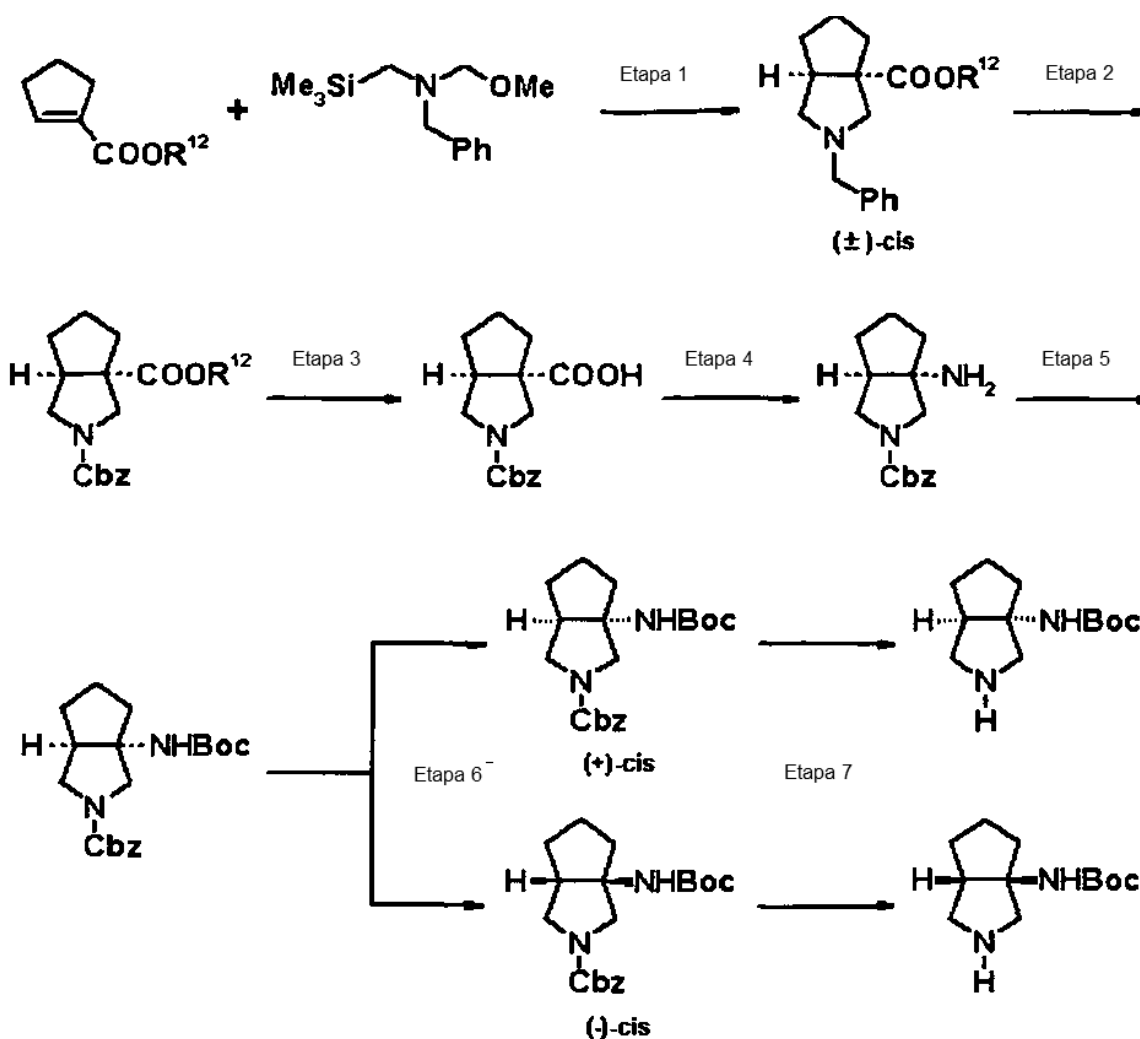
Por otro lado, el iluro de azometina usado como elemento reactivo en esta reacción puede producirse añadiendo una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético o una cantidad catalítica de fluoruro de plata a N-bencil-N-(metoximetil)trimetilsililmetilamina como reactivo, por ejemplo [véase Journal of Organic Chemistry, Vol.52, Nº 2, p. 235 (1987)]. PG en el iluro de azometina en la fórmula de la reacción anterior representa un grupo protector de amino adecuado. El grupo protector es un grupo bencilo en el reactivo mencionado anteriormente para producir el iluro de azometina, pero puede ser un grupo 1-feniletilo ópticamente activo como ejemplo preferido. El grupo protector de amino (PG) y un grupo protector de amina producido convirtiendo el grupo de retirada de electrones en una etapa posterior pueden ser iguales o diferentes; los grupos protectores pueden seleccionarse adecuadamente entre los grupos protectores usados de forma general para un grupo amino siempre y cuando no afecten a la reacción, por ejemplo, no inhiban ninguna etapa de reacción y puedan desprotegerse fácilmente más tarde.

A continuación, se describirá la síntesis de una sustancia ópticamente activa. Una sustancia ópticamente activa

5 puede sintetizarse por resolución óptica de un intermedio adecuado, por ejemplo. Ejemplos específicos de la
 10 resolución óptica incluyen resolución por HPLC usando una columna quiral y cristalización preferencial de sal
 15 diastereomérica para un intermedio adecuado; y un procedimiento de enlazar un elemento quiral a un intermedio
 adecuado para convertir el intermedio en diastereómeros, después separando los diastereómeros usando una
 técnica de separación adecuada, tal como cromatografía de gel de sílice, y retirada del elemento quiral para convertir
 el diastereómero en una sustancia ópticamente activa. Una sustancia ópticamente activa también puede sintetizarse
 a partir de un componente básico quiral como material de partida. Específicamente, un cicloaducto ópticamente
 activo pueden obtenerse por reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva usando un dipolarófilo que tenga
 un elemento asimétrico (por ejemplo, un grupo funcional asimétrico, tal como un grupo 1-metilo, un grupo (2'S)-
 bornano-10,2-sultama o un grupo (S)-4-bencil-2-oxazolidinona); reacción de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva
 usando un iluro de azometina que tiene un elemento asimétrico (por ejemplo, un grupo (1R)-1-feniletilo) en la
 molécula; o reacción de cicloadición 1,3-dipolar diastereoselectiva usando un dipolarófilo asimétrico y un iluro de
 azometina asimétrico [véase Journal of the Chemical Society Perkin Transactions 1, p.1076 (2002)]. Además, un
 cicloaducto ópticamente activo puede obtenerse por reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica usando un
 complejo metálico asimétrico o sal como catalizador [véase Angewandte Chemie International Edition, Vol.44, p.6272
 (2005)].

20 La síntesis de derivados de aminopirrolidina sustituida condensados realizadas por los inventores de la presente
 invención usando, como reacción clave, una reacción de cicloadición 1,3-dipolar con un compuesto α,β -insaturado
 sustituido con un grupo de retirada de electrones β y un iluro de azometina como elementos reactivos se describirá
 más específicamente tomando la síntesis de un derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano como ejemplo:

[Fórmula 57]



25 En el esquema anterior, Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo y Cbz representa un grupo benciloxicarbonilo, con la condición de que estos sustituyentes puedan ser grupos protectores de uso común iguales o diferentes para un grupo amino; y R^{12} representa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

La Etapa 1 es una etapa de síntesis de un derivado de 1-alcoxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octano, que es un derivado de pirrolidina sustituida condensado, usando reacción de cicloadición 1,3-dipolar con un 1-ciclopenteno-1-éster y un iluro de azometina como elementos reactivos. El elemento reactivo de iluro de azometina se produce añadiendo una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético o una cantidad catalítica de fluoruro de plata a N-bencil-N-(metoximetil)trimetilsililmetilamina como reactivo, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente. El disolvente de reacción puede ser cualquier disolvente que no inhiba la producción del iluro de azometina ni la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, pero es preferentemente diclorometano o 1,2-dicloroetano. La reacción puede realizarse de -20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, pero preferentemente, de temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente.

La Etapa 2 es una etapa de conversión del grupo bencilo en la posición 3 del anillo 3-azabicyclo[3,3,0]octano en un grupo protector. Esta etapa se realiza en orden para extraer, aislar y purificar fácilmente el derivado de ácido carboxílico producido después de la hidrólisis de éster de la posición 1 (si conversión del grupo bencilo, se forma un derivado de aminoácido y pueden dificultarse el aislamiento y purificación). El grupo protector de la posición 3 es preferentemente un grupo protector que puede distinguirse generalmente en la etapa de desprotección del grupo protector para el grupo amino de la posición 1 producido después de la conversión del ácido carboxílico de la posición 1, pero puede ser igual que el grupo protector para el grupo amino de la posición 1. El grupo protector de la posición 3 es preferentemente un grupo benciloxicarbonilo o un grupo *terc*-butoxicarbonilo, y particular y preferentemente un grupo benciloxicarbonilo. La reacción de benciloxicarbonilación se realiza normalmente por conversión directa mediante reacción de von Braun, usando cloroformiato de bencilo en un disolvente, tal como diclorometano; o haciendo reacción cloroformiato de bencilo en un disolvente adecuado, en presencia de una base después de hidrogenólisis catalítica usando un catalizador, tal como paladio-carbono.

La Etapa 3 es una etapa de hidrolización del éster en la posición 1 del anillo 3-azabicyclo[3,3,0]octano. El éster es un alquil éster que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferentemente un metil éster, etil éster o *terc*-butil éster. La reacción de hidrólisis puede realizarse por un procedimiento común usando una base o un ácido que no afecte al grupo protector de la posición 3. En la hidrólisis de un metil éster o etil éster, el éster se hace reaccionar con una solución alcalina, tal como una solución de hidróxido sódico, solución de hidróxido potásico o solución de hidróxido de bario, en etanol o agua, después se hace alcalina con un ácido adecuado que no afecte al grupo protector de la posición 3, y se aísla y purifica. El *terc*-butil éster se hidroliza en un disolvente adecuado en el que el éster puede disolverse en condiciones ácidas o en presencia de un catalizador ácido. Los ácidos preferidos incluyen ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico.

La Etapa 4 es una etapa de conversión del ácido carboxílico en la posición 1 del anillo 3-azabicyclo[3,3,0]octano en una amina. Normalmente, esta etapa se realiza mediante reacción de reordenamiento de ácido carboxílico en una amina. Por ejemplo, cuando la reacción de reordenamiento es reacción de reordenamiento de Curtius, el ácido carboxílico se convierte en una azida de ácido en un disolvente adecuado, tal como tolueno, usando un reactivo, tal como azida sódica, trimetilsililazida o difenilfosforilazida (DPPA), después la solución de reacción se calienta para formar un isocianato, y el isocianato se convierte en una amina por hidrólisis, usando ácido clorhídrico o similar.

La Etapa 5 es una etapa de protección del grupo amino en la posición 1 del anillo 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano; sin embargo, las etapas posteriores pueden realizarse sin esta protección. El grupo protector para el grupo amino de la posición 1 puede ser un grupo protector de amino de uso común, pero es preferentemente un grupo protector que puede distinguirse del grupo protector de la posición 3 en la etapa de desprotección. Ejemplos específicos de grupos protector incluyen un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo acetilo y un grupo a trifluoroacetilo. Los inventores de la presente invención han seleccionado un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

Las Etapas 4 y 5 pueden realizarse en una reacción de reordenamiento de una sola etapa usando un disolvente adecuado. Por ejemplo, puede prepararse un derivado de 1-(*terc*-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano por reacción de reordenamiento de Curtius, usando difenilfosforilazida (DPPA) en alcohol *terc*-butílico.

La etapa 6 es una etapa de resolución óptica del derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano. Esta etapa puede realizarse por resolución de HPLC usando una columna quiral adecuada. Como resultado de esta resolución óptica, se ha descubierto que un derivado de ácido quinoloncarboxílico obtenido del enantiómero resultante del derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano que tiene una rotación óptica positiva es superior en actividad antibacteriana a un derivado de ácido quinoloncarboxílico obtenido del enantiómero resultante que tiene una rotación óptica negativa (véase la sección "Ejemplos"). Los inventores de la presente invención han seleccionado un grupo *terc*-butoxicarbonilo como grupo protector para el grupo amino de la posición 1; sin embargo, es posible realizar resolución óptica incluso cuando el grupo amino de la posición 1 no está protegido o está protegido por un grupo protector distinto de un grupo *terc*-butoxicarbonilo. Por ejemplo, cuando el grupo amino de la posición 1 no está protegido o está protegido con un grupo protector, tal como un grupo bencilo o un grupo *terc*-butilo (el grupo amino protegido es básico en este caso), también es posible realizar un procedimiento de conversión de un ácido ópticamente activo adecuado en una sal diastereomérica y cristalización diferencial de la sal diastereomérica, además de la resolución óptica de HPLC usando una columna quiral adecuada. En este caso, puede obtenerse un derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano ópticamente activo convirtiendo las sal diastereomérica cristalizada preferencialmente a una base libre. Además, cuando la posición del grupo de la posición 1 no está protegida, es posible usar un procedimiento de enlace de un elemento quiral para convertir el derivado en diastereómeros,

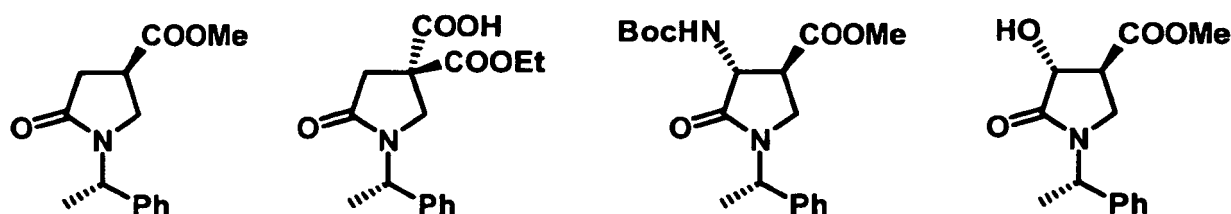
separando después los diastereómeros, usando una técnica de separación adecuada, tal como cromatografía sobre gel de sílice, y retirando el elemento quiral para convertir el diastereómero en una sustancia ópticamente activa.

Los inventores de la presente invención han descrito un procedimiento de resolución óptica específico en esta etapa; sin embargo, cuando un intermedio sintético adecuado puede resolverse ópticamente, el intermedio puede seleccionarse adecuadamente y resolverse ópticamente como se ha descrito anteriormente.

La Etapa 7 es una etapa de desprotección de la posición 3 del derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano. La reacción de desprotección puede realizarse en cualquiera de las condiciones que no cambien otros grupos funcionales ni la configuración. Por consiguiente, puesto que el grupo protector de la posición 1 en relación al compuesto de la presente invención es un grupo benciloxicarbonilo, la reacción de desprotección se realiza en condiciones de desprotección de uso común, por ejemplo, en condiciones que usan un catalizador, tal como paladio-carbono, o por reacción de hidrogenólisis catalítica usando formiato amónico en un disolvente prótico polar. Cuando el derivado de 3-azabicyclo[3,3,0]octano tiene un enlace insaturado carbono-carbono en la molécula, la desprotección debe realizarse manteniendo el enlace insaturado carbono-carbono. Por consiguiente, puesto que el grupo protector de la posición 3 en relación al compuesto de la presente invención es un grupo benciloxicarbonilo, la desprotección puede realizarse manteniendo el enlace insaturado carbono-carbono en el anillo 3-azabicyclo[3,3,0]octano en condiciones ácidas fuertes (por ejemplo, ácido bromhídrico-ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido trifluorometanosulfónico-ácido trifluoroacético), mediante el uso de amoniaco líquido con sodio (condiciones de reducción de Birch), o mediante el uso de hidróxido de bario, por ejemplo.

Además, el derivado de aminopirrolidina sustituida condensado que es el compuesto de la presente invención puede sintetizarse a partir de un derivado de pirrolidina quiral como material de partida. Los siguientes intermedios sintéticos se usan en síntesis que usan usando un denominado componente básico quiral, por ejemplo. Los derivados de pirrolidina quirales que pueden usarse como intermedios no se limitan a los siguientes compuestos.

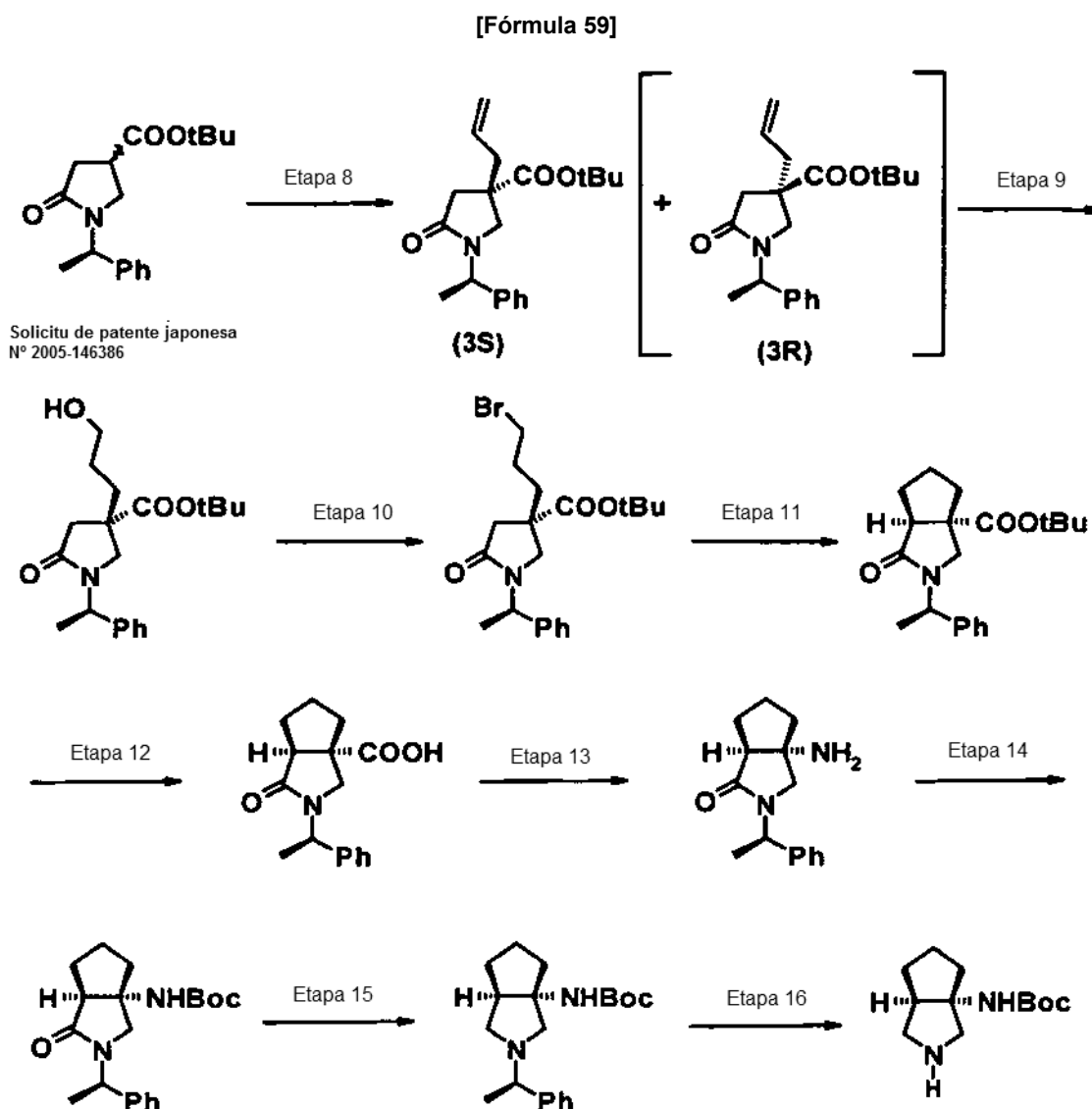
[Fórmula 58]



[Journal of Medicinal Chemistry, Vol.30, No. 10, p.1171 (1987); WO 94/14794; Tetrahedron, Vol.61, No.23, p.5465 (2005); Tetrahedron Asymmetry, Vol.15, No.20, p.3249 (2004)]

Dichos derivados de pirrolidina quiral pueden convertirse en los derivados de pirrolidina bicíclicos que son los compuestos de la presente invención en un número de etapas adecuados. Por ejemplo, los derivados de pirrolidina quirales pueden convertirse en los derivados de aminopirrolidina sustituida condensados introduciendo los sustituyentes adecuados en las posiciones 3 y 4 en el anillo de pirrolidina, realizando después una reacción de homologación adecuada o conversión del grupo funcional, y realizando una reacción de ciclación (cierre de anillo). Ejemplos de reacciones de ciclación (cierre de anillo) para un intermedio sintético adecuado, que es una etapa importante para la presente conversión, incluyen reacción de formación de enlace carbono-carbono o reacción de formación de enlace carbono-oxígeno (o azufre) por reacción nucleófila de un carbanión; reacción de formación de anillo éter (o tioéter) por reacción de Mitsunobu intramolecular; esterificación cíclica o amidación cíclica que se denomina reacción de formación de lactona o lactama; reacción de cierre de anillo por condensación intramolecular, tal como condensación de aldol, condensación de Dieckmann, condensación aciloínica, condensación de Wittig o reacción de Reformatsky; reacción de ciclación por acoplamiento con desoxigenación, tal como reacción de McMurry; reacción de metátesis de cierre de anillo (RCM); reacción de Diels-Alder; reacción de ciclación de radicales; reacción de cierre de anillo por acoplamiento usando un complejo metálico; y reacción de fotociclación.

La síntesis de derivados de aminopirrolidina sustituida condensados realizadas por los inventores de la presente invención usando un derivado de pirrolidina quiral como un intermedio importante se describirá de forma más específica tomando la síntesis de un derivado de (1S,5R)-1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano como ejemplo. Los inventores de la presente invención han seleccionado un grupo *tert*-butoxicarbonilo como el grupo protector para el resto de amina de la posición 1; sin embargo, el grupo protector para el grupo amino de la posición 1 puede ser un grupo protector distinto de un grupo *tert*-butoxicarbonilo que no afecte, por ejemplo, que no inhiba ninguna etapa de reacción y que pueda desprotegerse fácilmente, y el grupo protector puede ser igual que el grupo protector de la posición 3. En el siguiente caso, el grupo protector de la posición 1 es un grupo (1R)-1-feniletilo:



En el esquema anterior, Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo.

5 La Etapa 8 es una etapa de alilación de la posición 3 del anillo de pirrolidina (la posición α del éster). La Etapa 8 se realiza normalmente usando un haluro de alilo, tal como bromuro de alilo, como agente de alilación en presencia de una base. Ejemplos de la base incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, sodio metálico, etóxido sódico, *tert*-butóxido potásico, diisopropilamida de litio (LDA) y bis(trimetilsilil)amida de litio. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen tetrahidrofurano, acetona, *N,N*-dimetilformamida, tolueno y disolventes mixtos de los mismos. Después de que se complete la reacción, pueden separarse diastereómeros del compuesto aliado y purificarse por cromatografía sobre gel de sílice o similar. Los inventores de la presente invención han usado un éster *tert*-butílico como éster en la posición 3 del anillo de pirrolidina; sin embargo, también pueden usarse otros derivados de éster. La operación de separado de diastereómeros anterior se realiza fácilmente cuando se usa un éster *tert*-butílico voluminoso.

15 La Etapa 9 es una etapa de conversión del resto de grupo alilo en un alcohol primario, específicamente, un grupo 1-hidroxipropilo por reacción de hidrobromación-oxidación del término olefina del resto de grupo alilo. La reacción de hidrobromación se realiza normalmente en tetrahidrofurano anhidro usando, como reactivos, diversos complejos de borano (tal como un complejo borano-tetrahidrofurano y un complejo borano-sulfuro de dimetilo), monoalquilboranos (tal como hexilborano), dialquilboranos (tal como 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (9-BBN), dicalohexilborano y disiamilborano), un complejo cloroborano-sulfuro de dimetilo, un complejo dicloroborano-sulfuro de dimetilo, catecolborano y similares. Normalmente, se realiza oxidación del compuesto organoborano producido por la reacción de hidrobromación usando peróxido de hidrógeno acuoso en condiciones alcalinas de una solución de hidróxido sódico o similar en agua o agua que contiene etanol.

20

Los inventores de la presente invención han sintetizado un compuesto en el que se introduce un grupo 1-hidroxipropilo en la posición 3 del anillo de pirrolidina en dos etapas mostradas como Etapas 8 y 9; sin embargo, este producto puede sintetizarse por otro procedimiento sintético. Por ejemplo, el producto puede sintetizarse protegiendo un resto de grupo hidroxilo de 3-yodopropanol disponible en el mercado, usando un grupo protector adecuado (tal como un grupo *terc*-butildimetilsililo), oxipropilación por sustitución en 3 en presencia de una base adecuada (tal como una base descrita para la Etapa 8), y desprotección posterior en condiciones adecuadas. Además, la reacción de oxipropilación por sustitución en 3 puede realizarse después de proteger un grupo hidroxilo de 1,3-propanodiol usando un grupo protector adecuado y convirtiendo después el otro grupo hidroxilo en un átomo de halógeno o un grupo saliente comúnmente conocido. Ejemplos del grupo saliente en este caso incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.

La etapa 10 es una etapa de bromación del grupo hidroxilo. Es inadecuado realizar la reacción de bromación en condiciones ácidas fuertes típicas de ácido bromhídrico-ácido sulfúrico concentrado, bromuro sódico-ácido sulfúrico o similares, puesto que hay un éster *terc*-butílico en la molécula. La reacción de bromación es una reacción que usa adecuadamente trifenilfosfina-tetrabromometano en diclorometano o tetrahidrofurano, reacción que usa dibromuro de trifenilfosfina en *N,N*-dimetilformamida o similar [véase Journal of American Chemical Society, Vol.125, No.43, p.13625 (2003)]. Además, puede usarse bromuro de tetrabutilamonio o un reactivo de Vilsmeier [cloruro de (clorometileno)dimetiliminio] como un reactivo en *N,N*-dimetilformamida en esta reacción de bromación. La reacción de bromación puede realizarse usando un agente de bromación, tal como bromuro sódico, bromuro de litio o bromuro de calcio en *N,N*-dimetilformamida o dimetilsulfóxido después de convertir el resto de grupo hidroxilo en un grupo saliente adecuado. Ejemplos del grupo saliente en este caso incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.

Los inventores de la presente invención han sintetizado un compuesto en el que se introduce un grupo 1-bromopropilo en la posición 3 del anillo de pirrolidina como un compuesto usado en la siguiente etapa. Ejemplos de compuestos que pueden usarse en la siguiente etapa distintos de este producto incluyen un compuesto de 1-yodo y un compuesto en el que se introduce un grupo saliente, tal como un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo o un grupo p-toluenosulfonilo.

La etapa 11 es una etapa de generación de un carbanión en la posición 4 del anillo de pirrolidina del compuesto de bromo sintetizado en la Etapa 10 (amida: posición α de pirrolidona), usando una base adecuada para provocar una reacción de formación de doble enlace carbono-carbono por sustitución nucleófila intramolecular (reacción de cierre de anillo intramolecular). Ejemplos típicos de la base incluyen carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico, sodio metálico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, diisopropilamida de litio (LDA), bis(trimetilsilil)amida de litio, bis(trimetilsilil)amida potásica y bis(trimetilsilil)amida sódica. Ejemplos del disolvente de reacción incluyen tetrahidrofurano, acetona, *N,N*-dimetilformamida, tolueno y disolventes mixtos de los mismos. El anillo ciclopentano formado por la reacción de cierre de anillo intramolecular forma normalmente un anillo cis-condensado (anillo cis-3-azabicyclo[3,3,0]octano) junto con el resto de anillo de pirrolidina. Este procedimiento sintético puede aplicarse a la síntesis de un derivado de derivado de aminopirrolidina sustituida condensado, tal como un derivado de 3-azabicyclo[4,3,0]nonano, pero puede producir una mezcla de isómeros cis y trans del derivado de aminopirrolidina sustituida condensado. En este caso, puede separarse un isómero necesario por una operación adecuada de separación y purificación, tal como cromatografía sobre gel de sílice.

La Etapa 12 es una etapa de conversión del éster *terc*-butílico en ácido carboxílico por hidrólisis o desprotección. Los inventores de la presente invención han seleccionado éster *terc*-butílico como éster; sin embargo, el éster es adecuadamente un alquil éster que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y preferentemente un éster metílico, éster etílico o éster *terc*-butílico. El éster *terc*-butílico se hidroliza o desprotege en un disolvente adecuado, en el que el éster puede disolverse en condiciones ácidas o en presencia de un catalizador ácido. Los ácidos preferidos incluyen ácido clorhídrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. En la hidrólisis de un éster metílico o éster etílico, el éster se hace reaccionar con una solución alcalina, tal como una solución de hidróxido sódico, solución de hidróxido potásico o solución de hidróxido de bario en etanol o agua, después se hace ácida con un ácido adecuado que no afecte al grupo protector de la posición 3, y se aísla y purifica.

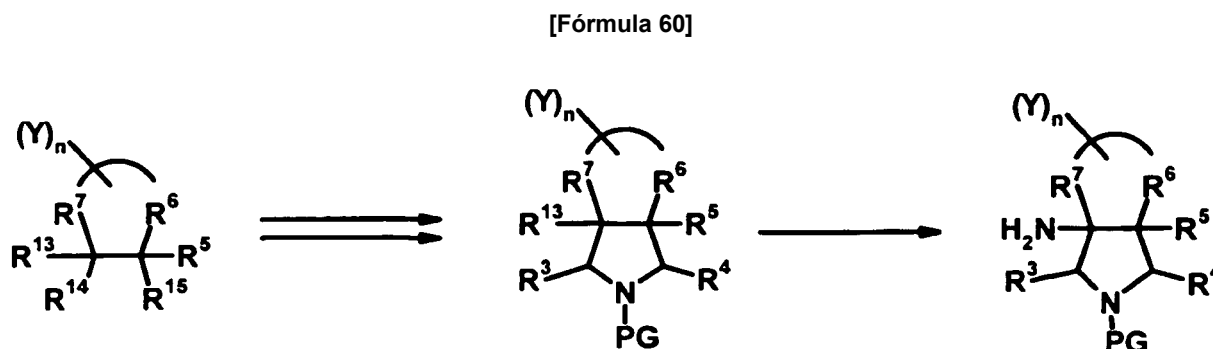
La Etapa 13 es una etapa de conversión del ácido carboxílico en la posición 1 del anillo de 3-azabicyclo[3,3,0]octano en una amina. Normalmente, esta etapa se realiza por reacción de reordenamiento de ácido carboxílico en una amina. Por ejemplo, cuando la reacción de reordenamiento es reacción de reordenamiento de Curtius, el ácido carboxílico se convierte en una azida de ácido en un disolvente adecuado, tal como tolueno, usando un reactivo, tal como azida sódica, trimetilsilil azida o difenilfosforil azida (DPPA), después la solución de reacción se calienta para formar un isocianato y el isocianato se convierte en una amina por hidrólisis, usando ácido clorhídrico o similar.

La Etapa 14 es una etapa de protección del grupo amino en la posición 1 del anillo de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano; sin embargo, las etapas posteriores pueden realizarse sin esta protección. El grupo protector para la posición 1 del grupo amino puede ser un grupo protector de amino de uso común, pero es preferentemente un grupo protector que pueda distinguirse del grupo protector de la posición 3 en la etapa de desprotección. Ejemplos específicos del grupo protector incluyen un grupo *terc*-butoxicarbonilo, un grupo acetilo y un grupo trifluoroacetilo. Los inventores de la presente invención han seleccionado un grupo *terc*-butoxicarbonilo.

Las Etapas 13 y 14 pueden realizarse en una reacción de reordenamiento de una sola etapa usando un reactivo de azida en un disolvente adecuado. Por ejemplo, puede prepararse un derivado de 1-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano por reacción de reordenamiento de Curtius, usando difenilfosforilazida (DPPA) en alcohol *tert*-butílico.

- 5 La Etapa 15 es una etapa de reducción del grupo carbonilo de la pirrolidona (denominado amida). La Etapa 15 se realiza usando un hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, o un compuesto borohidruro, tal como diborano o un complejo borano-tetrahidrofurano, como reactivo de reducción. Un disolvente de éster representado por tolueno o tetrahidrofurano se usa normalmente como disolvente. Normalmente, la reacción se realiza a una temperatura de -78 °C a 100 °C.
- 10 La Etapa 16 es una etapa de desprotección de la posición 1 del anillo de pirrolidina. La reacción de desprotección puede realizarse en cualquiera de las condiciones que no cambien otros grupos funcionales ni la configuración. Por consiguiente, puesto que el grupo protector de la posición 1 en relación al compuesto de la presente invención es un grupo (1R)-1-feniletilo, la reacción de desprotección se realiza en condiciones de desprotección de uso común, por ejemplo, en condiciones que usan un catalizador, tal como paladio-carbono o por reacción de hidrogenólisis catalítica usando formiato amónico en un disolvente prótico polar. Cuando hay un enlace insaturado carbono-carbono como sustituyente en la molécula, la desprotección debe realizarse manteniendo el enlace insaturado carbono-carbono. Por consiguiente, puesto que el grupo protector de la posición 1 en relación al compuesto de la presente invención es un grupo (1R)-1-feniletilo, la desprotección puede realizarse manteniendo el enlace insaturado carbono-carbono en la molécula mediante el uso de amoniaco líquido con sodio (condiciones de reducción de Birch), por ejemplo. Después de que se convierta el grupo (1R)-1-feniletilo de la posición 1 en un grupo benciloxicarbonilo por reacción de von Braun usando cloroformiato de bencilo, normalmente en un disolvente, tal como diclorometano, el grupo puede desprotegerse por el procedimiento descrito anteriormente.

Además, el anillo de pirrolidina del derivado de aminopirrolidina sustituida condensado que son los compuestos de la presente invención pueden formarse por un procedimiento sintético común o similar, después de sinterizar previamente un compuesto heterocíclico correspondiente (intermedio sintético importante) adecuadamente, como se muestra en el siguiente esquema:



30 en el que R¹³ es un grupo éster que tiene de 2 a 7 átomos de carbono, un grupo carbamoilo, un grupo nitro o un grupo ciano, que puede convertirse en un grupo amino, o un grupo amino que puede tener un sustituyente; PG es un grupo protector de amino; R¹⁴ y R¹⁵ son sustituyentes adecuados generalmente conocidos que pueden tomarse juntos y y después someterse opcionalmente a una reacción adecuada para formar un anillo de pirrolidina; y R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Y y n son como se han definido anteriormente.

35 El sustituyente R¹³ es preferentemente un grupo éster que tiene de 2 a 7 átomos de carbono o un grupo amino que puede tener un sustituyente, y particular y preferentemente dicho grupo estable en cada etapa de reacción enumerada más adelante en la reacción de formación de anillo de pirrolidina.

Aquí, se describirán los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ y el procedimiento de formación de anillo e pirrolidina, en el que R¹⁹ y R¹⁵ se toman juntos y después se someten a una reacción adecuada.

40 Cuando los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno un grupo hidroximetilo (-CH₂OH), el anillo de pirrolidina puede formarse alquilando directamente la amina primaria o después de convertir el resto de grupo hidroxilo en un átomo de halógeno o un grupo saliente adecuado. Ejemplos preferidos del átomo de halógeno incluyen cloro, bromo y yodo. Ejemplos del grupo saliente incluyen un grupo metanosulfonilo, un grupo trifluorometanosulfonilo, un grupo bencenosulfonilo y un grupo p-toluenosulfonilo.

45 Cuando los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ son cada uno un grupo carboxilo, un grupo éster o un grupo haluro de ácido, el intermedio sintético puede convertirse en el derivado de pirrolidina sintetizando directamente un derivado de imida o a través de un anhídrido de ácido sintetizado por una reacción de condensación adecuada y después se somete la imida a una reducción. Preferentemente, el grupo éster tiene de 2 a 7 átomos de carbono. La imida se reduce usando un hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico, o un

compuesto borohidruro, tal como diborano o un complejo borano-tetrahidrofurano, como un reactivo de reducción de imida. Un disolvente de éster representado por tetrahidrofurano se usa normalmente como disolvente. Normalmente, la reacción se realiza a una temperatura de -78 °C a 100 °C.

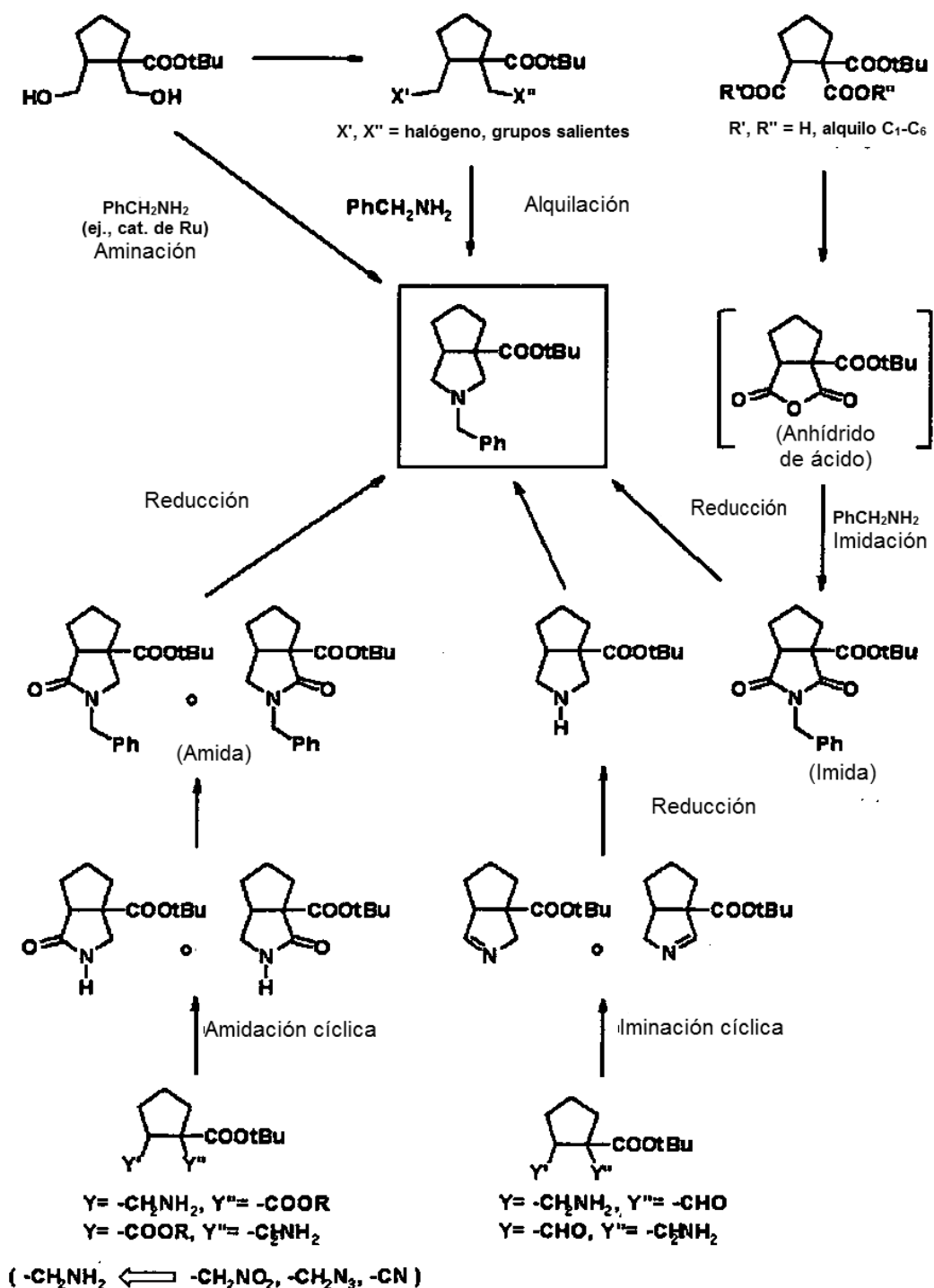
5 Cuando uno de los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo aminometilo (-CH₂NH₂) y el otro es un grupo carboxílico o un grupo éster, el intermedio sintético puede convertirse en el derivado de pirrolidina sintetizando un derivado de amida (derivado de lactama) usando una reacción de condensación adecuada y después sometiendo la amida a reducción. Preferentemente, el grupo éster tiene de 2 a 7 átomos de carbono. El derivado de amida (derivado de lactama) se sintetiza generalmente por calentamiento en un disolvente alcohol, en presencia o ausencia de una base adecuada. La amida se reduce usando un hidruro metálico, tal como hidruro de litio y aluminio o hidruro de bis(2-
10 metoxietoxi)aluminio sódico, o un compuesto borohidruro, tal como diborano o un complejo borano-tetrahidrofurano como reactivo de reducción de imida. Un disolvente de éster representado por tetrahidrofurano se usa normalmente como disolvente. Normalmente, la reacción se realiza a una temperatura de -78 °C a 100 °C. Uno de los sustituyente R¹⁴ y R¹⁵ de un precursor útil para sintetizar el derivado de amida intermedio (derivado de lactama) puede ser un nitrometilo (-CH₂NO₂), un grupo azidometilo (-CH₂N₃) o un grupo ciano (-CN) (en este caso, el otro sustituyente es un grupo carboxilo o un grupo éster). El precursor puede convertirse en el derivado de amida (derivado de lactama) convirtiendo el sustituyente en un grupo aminometilo (-CH₂NH₂) en una etapa de reducción y después realizando una reacción de condensación. La etapa de reducción se realiza usando reducción catalítica de hidrógeno; un hidruro metálico, tal como borohidruro de litio, hidruro de litio y aluminio o hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico ; o un compuesto borohidruro, tal como diborano o un complejo borano-tetrahidrofurano. Además, cuando
20 uno de los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo hidroximetilo (-CH₂OH) o un grupo halometilo y el otro es un grupo carboxílico o un grupo éster, un derivado de lactona sintetizado por una reacción de condensación adecuada puede convertirse en el derivado de lactama.

25 Cuando uno de los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo aminometilo (-CH₂NH₂) y el otro es un grupo formilo, el intermedio sintético puede convertirse en el derivado de pirrolidina sintetizando un derivado de imina cíclico, usando una reacción de condensación adecuada y después sometiendo la imina a una reducción, específicamente, una reacción de aminación reductora. El intermedio sintético puede convertirse en el derivado de pirrolidina sometiendo la imina a reducción catalítica de hidrógeno y una reacción de condensación adecuada para sintetizar un derivado de amida (derivado de lactama) y después sometiendo la amida a reducción.

30 Cuando uno de los sustituyentes R¹⁴ y R¹⁵ es un grupo metilo y el otro es un grupo N-haloaminometilo (tal como -CH₂NCl-), el anillo de pirrolidina puede formarse por reacción de radicales (reacción de síntesis de pirrolidina de Hofmann-Loeffler-Freitag).

Varios procedimientos de formación de nanillo de pirrolidina representativos se representan mediante el siguiente esquema tomando, como ejemplo, la síntesis de un derivado de 3-bencil-1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-azabicyclo[3,3,0]octano que es un intermedio sintético para un derivado de 1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano que es un compuesto representativo de la presente invención:
35

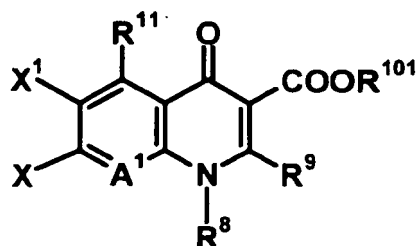
[Fórmula 61]



Las reacciones en las etapas ilustradas anteriormente para sintetizar los derivados de aminopiperidina sustituida condensados pueden modificarse adecuadamente los expertos en la materia basándose en la descripción anterior para encontrar un nuevo procedimiento de síntesis, y la descripción anterior no debe interpretarse como limitante.

Para producir un compuesto incluido en la presente invención por introducción de un derivado de 1-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano que es un derivado de aminopiperidina sustituida condensado obtenido como se ha descrito anteriormente como el sustituyente de la posición 7 (posición 10) de un esqueleto principal de ácido quinoloncarboxílico (esqueleto principal de ácido piridobenzoxazincarboxílico), puede hacerse reaccionar un compuesto de esqueleto principal de ácido quinoloncarboxílico representado por la siguiente fórmula:

[Fórmula 62]

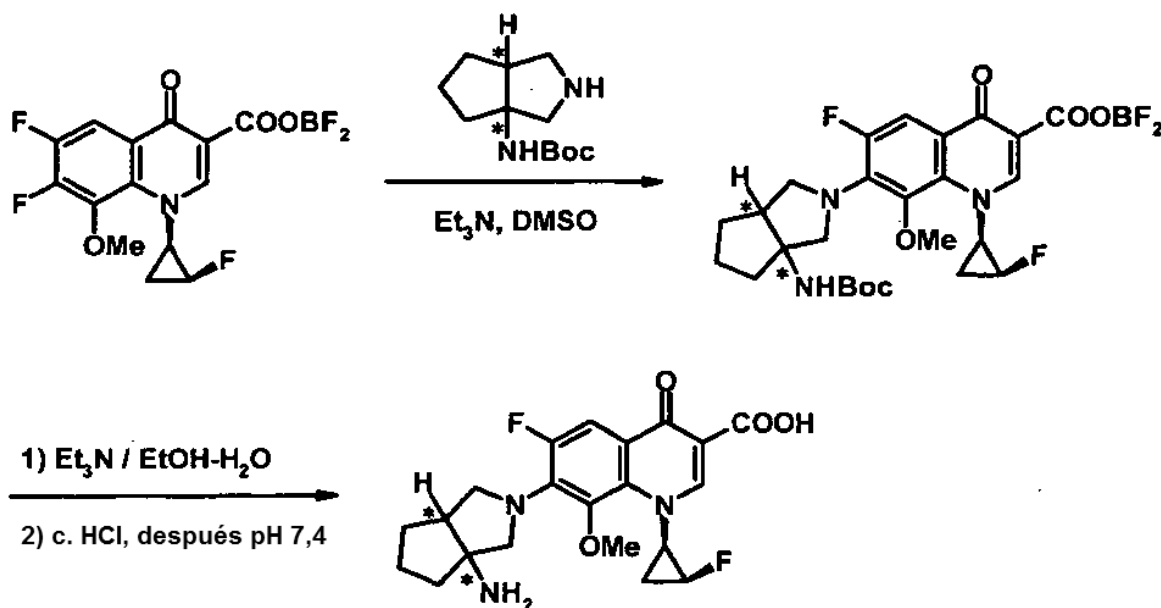


5 en la que R^8 , R^9 , R^{11} , X^1 y A^1 son como se han definido anteriormente; R^{101} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, o un sustituyente de boro que puede formar un quelato de boro; y X representa un grupo saliente, con 1-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano.

Ejemplos preferidos del grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo y un grupo *tert*-butilo. El sustituyente de boro puede ser dihaloboro o diaciloxiboro. El dihaloboro es preferentemente difluoroboro ($-BF_2$). El diaciloxiboro es preferentemente diacetiloxiboro [$-B(OAc)_2$]. Dichos sustituyentes de boro pueden obtenerse de acuerdo con procedimientos conocidos.

10 La producción de dicho compuesto incluido en la presente invención se describirá tomando como ejemplo un compuesto del último Ejemplo 11 descrito.

[Fórmula 63]



15 El compuesto diana puede obtenerse disolviendo un compuesto de esqueleto principal de ácido quinoloncarboxílico en un disolvente adecuado y haciendo reaccionar el compuesto con (-)-1-(*tert*-butoxicarbonil)amino-3-azabicyclo[3,3,0]octano que es un compuesto para su introducción como el sustituyente de la posición 7 en presencia de una base. El grupo amino en el compuesto para su introducción como el sustituyente de la posición 7 puede protegerse con un grupo protector. Los ejemplos del grupo protector incluyen, además de un grupo *tert*-butoxicarbonilo (grupo Boc), un grupo benciloxicarbonilo, un grupo *p*-metoxibenciloxicarbonilo, un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo, un grupo benzoilo, un grupo *tert*-butilo, un grupo bencilo, un grupo trimetilsililo y un grupo isopropildimetilsililo. Ejemplos de bases que pueden usarse incluyen carbonatos, bicarbonatos o sales hidróxido de metales alcalinos o metales alcalinotérreos; trialquilaminas, tales como trietilamina y *N,N*-diisopropiletilamina; y compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, tales como piridina, 1,8-diazabicycloundeceno y *N*-metilpiperidina. Se prefieren trialquilaminas, *N*-metilpiperidina y trietilamina. No hay limitaciones específicas con respecto al disolvente usado, siempre y cuando no inhiban la reacción. El disolvente es preferentemente *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo, dimetilacetamida, tetrahydrofurano o *N*-metilpirrolidona, y particular y preferentemente dimetilsulfóxido, sulfolano, acetonitrilo o dimetilacetamida.

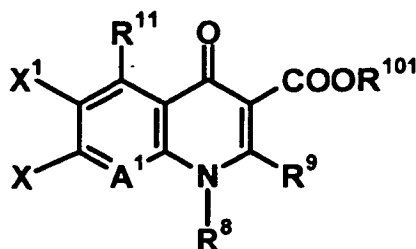
20

25

5 Cuando el compuesto de esqueleto principal de ácido quinoloncarboxílico es un compuesto quelato de boro, el compuesto diana puede obtenerse escindiendo el resto de sustituyente de boro por hidrólisis y después desprotegiendo el grupo protector para dar el grupo amino. El sustituyente de boro puede hidrolizarse en condiciones comúnmente usadas. Por ejemplo, el sustituyente de boro puede hidrolizarse haciendo reaccionar una base en presencia de un disolvente alcohol, tal como metanol o etanol. La base es preferentemente trietilamina. La reacción se realiza preferentemente en un intervalo de temperaturas entre refrigeración con hielo y 90 °C. La desprotección puede realizarse en condiciones adecuadas para el grupo protector usado por el tratamiento del hidrolisato con ácido clorhídrico concentrado, por ejemplo. Después de que se complete la reacción, la solución de reacción se hace básica con una solución de hidróxido sódico, por ejemplo, y después se neutraliza con un ácido adecuado, tal como ácido clorhídrico; posteriormente, los cristales precipitados se recogen por filtración se extrae en cloroformo; y el compuesto resultante se purifica adecuadamente por una operación de recristalización usando un disolvente adecuado, por ejemplo, para obtener el compuesto diana.

15 Los compuestos de quinolona de la presente invención, especialmente los que tienen un grupo metilo en la posición 8, se preparan por la reacción de derivados de aminopirrolidina sustituida condensados y los compuestos de esqueleto de quinolona de la siguiente fórmula:

[Fórmula 64]

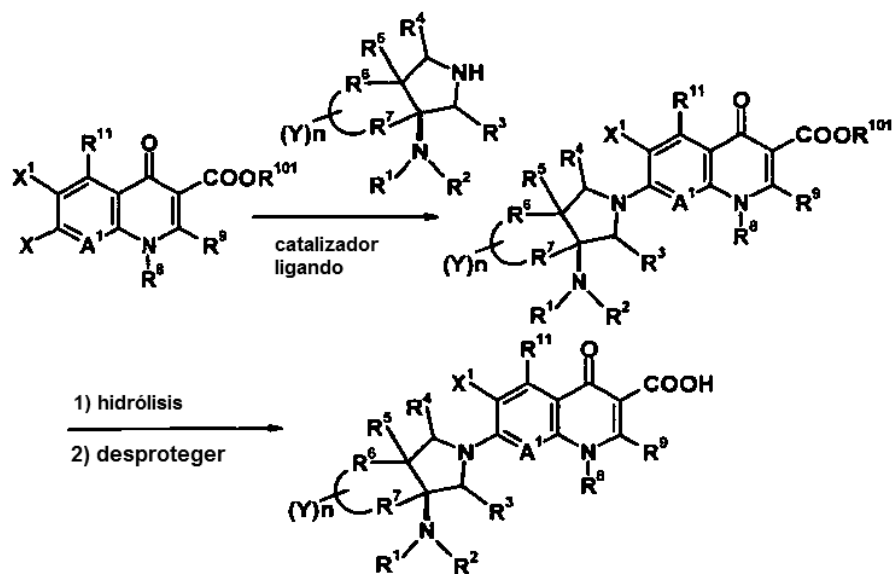


en presencia de un disolvente adecuado y un catalizador, opcionalmente con la coexistencia de un ligando, y en presencia de una base. Esta reacción puede realizarse sin ligando.

20 El sustituyente R¹⁰¹ del compuesto de esqueleto de quinolona es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos de grupos alquilo preferidos, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo isopropilo y un grupo *tert*-butilo. En relación al grupo saliente X¹, los que se usan de forma habitual en este campo también pueden aplicarse preferentemente a esta reacción. El ejemplo de preferido de dicho grupo saliente es un átomo de halógeno, tal como un átomo de bromo o un átomo de yodo; un grupo sulfoniloxi sustituido, tal como un grupo trifluorometansulfoniloxi. Como para el catalizador, los que se usan de forma habitual en este campo pueden aplicarse preferentemente a esta reacción. Se usa preferentemente un catalizador de Pd, catalizador de Cu o catalizador de Ni, y más preferentemente un catalizador de Pd a un catalizador de Cu. El catalizador pueden aplicarse a la mezcla de reacción en forma de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)níquel (0), acetilacetato de níquel (II), yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I), y similares. Como para el ligando para la presente reacción, pueden aplicarse preferentemente ligandos de monodentato o ligandos de bidentato de uso común a esta reacción. Son ejemplos de dichos ligandos, 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o BINAP. Como para la base, los que se usan de forma habitual en este campo pueden aplicarse preferentemente a esta reacción. Se usan preferentemente los carbonatos de metal alcalinotérreo o de metal alcalino, tales como carbonato de cesio, carbonato potásico o carbonato sódico, y alcóxido de metal alcalino, tal como metóxido sódico, etóxido sódico o *tert*-butóxido potásico.

35 Esta reacción se explica en el siguiente esquema de reacción:

[Fórmula 65]



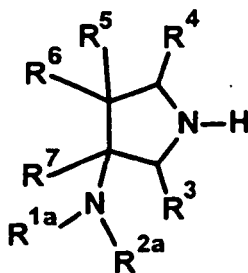
Los compuestos de quinolona de la presente invención se obtienen por la reacción de los compuestos de esqueleto de ácido quinoloncarboxílico con compuestos de aminopirrolidina sustituida condensados en un disolvente adecuado, en presencia de un catalizador, opcionalmente con la coexistencia de un ligando, y en presencia de una base. El grupo amino del compuesto de pirrolidina sustituida condensado usado para la introducción de un sustituyente en la posición 7 puede tener un grupo protector. Son ejemplos de dichos grupos protectores, un grupo alquiloxicarbonilo, tal como un grupo *tert*-butoxicarbonilo; un grupo aralquiloxicarbonilo, tal como un grupo benciloicarbonilo o un grupo *p*-metoxi benciloicarbonilo; un grupo acil o alquil carbonilo, tal como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pivaloilo o un grupo formilo; un grupo aralquilcarbonilo, tal como un grupo benzoilo o un grupo *p*-nitrobenzoilo; un grupo alquilo, tal como un grupo *tert*-butilo; un grupo aralquilo, tal como un grupo bencilo, un grupo *p*-metoxibencilo o un grupo *p*-nitro bencilo; un grupo sililo sustituido, tal como un grupo trimetilsililo o un grupo isopropildimetilsililo. El ejemplo de la base para esta reacción es un carbonato, un bicarbonato, un fosfato, un hidrato o un alcóxido de un átomo de metal alcalino o un átomo de metal alcalinotérreo; una trialkilamina, tal como una trietilamina o una *N,N*-diisopropiletilamina; un compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno, tal como una piridina, un 1,8-diazabicycloundeceno o un *N*-metilpiperidina. Como para el disolvente, cualquier disolvente que no inhiba la reacción se aplica preferentemente para esta reacción. Son ejemplos del disolvente, una amida, tal como una *N,N*-dimetilformamida, una *N,N*-dimetilacetamida o una *N*-metil-2-pirrolidona; un hidrocarburo de arilo, tal como un tolueno o un xileno; un éter, tal como un tetrahydrofurano, un 1,4-dioxano o un 1,2-dimetoxietano; y un acetonitrilo. Son disolvente más preferidos, una *N,N*-dimetilformamida, un xileno, un 1,4-dioxano o un 1,2-dimetoxietano.

La reacción puede realizarse en forma de reacciones homogéneas y heterogéneas. La reacción también se realiza preferentemente en una reacción de fase catalítica. La reacción se completa de 10 minutos a 7 días. La reacción puede realizarse a una temperatura de 0 °C a 300 °C, preferentemente de 30 °C a la temperatura del punto de ebullición del disolvente usado. El compuesto catalizador y el compuesto ligando pueden mezclarse para formar el complejo catalizador antes de la adición de los otros compuestos reactivos, o pueden mezclarse de una sola vez todos los componentes de la reacción. La cantidad del catalizador está en el intervalo de una cantidad catalítica a la cantidad equimolar equimolar y se prefiere una cantidad catalítica.

En caso de que los compuestos de esqueleto de quinolona tengan un resto éster, los compuestos carboxi se obtienen por escisión del grupo éster de acuerdo con procedimientos ya conocidos en este campo. Los compuestos de quinolona se obtienen por escisión del grupo protector del resto amino en el resto de aminopirrolidina sustituida condensado de acuerdo con un procedimiento ya conocido del grupo protector correspondiente. Los compuestos de quinolona se aíslan después de la escisión del grupo protector por un procedimiento ya conocido en este campo, tal como recristalización en disolventes adecuados o similares.

Los compuestos representados por las siguientes dos fórmulas son útiles como intermedios de producción para el compuesto (I) de la presente invención, respectivamente:

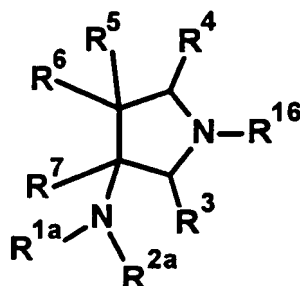
[Fórmula 66]



En la fórmula anterior, R^{1a} representa R^1 como ya se ha definido (un átomo de hidrógeno) o un grupo protector de amino; R^{2a} representa R^2 como ya se ha definido (un átomo de hidrógeno) o un grupo protector de amino; y R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como ya se han definido.

Aquí, se describirá el grupo protector de amino representado por R^{1a} o R^{2a} . El grupo protector no está limitado, siempre y cuando se use de forma general en la técnica. Ejemplos del grupo protector incluyen grupos alcoxicarbonilo, tales como un grupo *terc*-butoxicarbonilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos aralquioxycarbonilo, tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo *p*-metoxibenciloxycarbonilo y un grupo *p*-nitrobenciloxycarbonilo; grupos acilo, tales como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo y un grupo benzoilo; grupos alquilo o grupos aralquilo, tales como un grupo *terc*-butilo, un grupo bencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo *p*-metoxibencilo y un grupo trifenilmetilo; éteres, tales como un grupo metoximetilo, un grupo *terc*-butoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo; grupos sililo sustituidos con (alquilo y/o aralquilo), tales como un grupo trimetilsililo, grupo isopropildimetilsililo, grupo *terc*-butildimetilsililo, grupo tribencilsililo y grupo *terc*-butildifenilsililo; y grupo alilo.

[Fórmula 67]



En la fórmula anterior, R^{16} representa un grupo protector de amino; y R^{1a} , R^{2a} , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como ya se han definido.

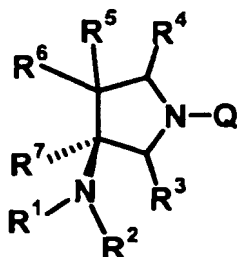
El grupo protector representado por R^{16} no está limitado, siempre y cuando se use de forma general en la técnica. Ejemplos del grupo protector incluyen grupos alcoxicarbonilo, tales como un grupo *terc*-butoxicarbonilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo; grupos aralquioxycarbonilo, tales como un grupo benciloxycarbonilo, un grupo *p*-metoxibenciloxycarbonilo y un grupo *p*-nitrobenciloxycarbonilo; grupos acilo, tales como un grupo acetilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo trifluoroacetilo, un grupo cloroacetilo, un grupo pivaloilo, un grupo formilo y un grupo benzoilo; grupos alquilo o grupos aralquilo, tales como un grupo *terc*-butilo, un grupo bencilo, un grupo *p*-nitrobencilo, un grupo *p*-metoxibencilo y un grupo trifenilmetilo; éteres, tales como un grupo metoximetilo, un grupo *terc*-butoximetilo, un grupo tetrahidropiranilo y un grupo 2,2,2-tricloroetoximetilo; grupos sililo sustituidos con (alquilo y/o aralquilo), tales como un grupo trimetilsililo, un grupo isopropildimetilsililo, un grupo *terc*-butildimetilsililo, un grupo tribencilsililo y un grupo *terc*-butildifenilsililo; y un grupo alilo.

Cuando dos o más de R^{1a} , R^{2a} y R^{16} son grupos protectores, cualquiera de los grupos protectores puede seleccionarse basándose en el conocimiento común en la técnica de manera que los grupos protectores puedan retirarse de forma selectiva.

Se ha descubierto, a partir del último ejemplo de ensayo descrito que compuestos obtenidos como se ha descrito anteriormente, que tienen la posición 7 del esqueleto principal de ácido quinoloncarboxílico (o su posición correspondiente) sustituida con el derivado de aminopirrolidina bicíclico condensado de la presente invención, que se representa por un compuesto de Ejemplo X, tiene actividad antibacteriana, en particular, actividad antibacteriana frente a *Staphylococcus aureus* y bacteria Gram positiva, tal como *pneumococcus*, más potente que la de levofloxacina o ciprofloxacina usada de forma queneal en la técnica. Se ha confirmado que en este caso, el sitio sustituido con un grupo amino en el sustituyente de la posición 7 es un carbono asimétrico, y ese ácido

quinoloncarboxílico sustituido con un sustituyente en la posición 7 obtenido a partir de un enantiómero tiene actividad mayor y muestra propiedades más excelentes, farmacocinéticas y de seguridad. Como resultado de la cristalografía de rayos X del sustituyente altamente activo de la posición 7 o síntesis de cada enantiómero por el procedimiento de combinación quiral y medición de la actividad antibacteriana, se confirmó después que el grupo amino de la posición 7 tiene una configuración representada por la siguiente fórmula:

[Fórmula 68]



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ y Q son como ya se han definido.

El compuesto de la presente invención puede estar en forma libre. Como alternativa, puede formarse una sal de adición de ácidos o una sal con un grupo carboxílico. Ejemplos de la sal de adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, sulfato, nitrato, bromhidrato, yodhidrato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos, tales como sulfonato (por ejemplo, metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato) y carboxilato (por ejemplo, acetato, citrato, maleato, fumarato, lactato). Ejemplos de la sal con un grupo carboxilo incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio, sal de trietilamina, sal de N-metilglucamina y sal de tris-(hidroximetil)aminometano. El compuesto de la presente invención en forma libre y una sal de adición de ácidos o una sal con un grupo carboxilo del compuesto pueden estar presentes en forma de un hidrato.

El compuesto (I) de la presente invención tiene fuerte actividad antibacteriana y puede por lo tanto usarse como una medicina para seres humanos, animales y peces, un compuesto químico agrícola o un conservante alimentario. La dosis del compuesto de la presente invención usada como una medicina humana es de 50 mg a 1 g, y más preferentemente de 100 a 500 mg, por día para un adulto. La dosis para un animal varía dependiendo del fin de la administración, el tamaño del animal para tratar, el tipo del patógeno con el que está infectado el animal, y el grado de la enfermedad; la dosis diaria es generalmente de 1 a 200 mg, y más preferentemente de 5 a 100 mg, por kg de peso corporal del animal. La dosis diaria se administra una vez o de dos a cuatro dosis divididas. La dosis diaria puede exceder la dosis anteriormente mencionada si es necesario.

El compuesto (I) de la presente invención es activo para una amplia serie de microorganismos que provocan diversas infecciones y puede tratar, prevenir o aliviar enfermedades provocadas por estos patógenos. Ejemplos de bacterias o microorganismos de tipo bacteriano para los que el compuesto de la presente invención es eficaz incluyen *Staphylococcus*, *Streptococcus pyogenes*, estreptococo hemolítico, enterococo, neumococo, *Peptostreptococcus*, gonococo, *Escherichia coli*, *Citrobacter*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Acinetobacter*, *Campylobacter* y *Chlamydia trachomatis*.

Ejemplos de enfermedades provocadas por estos patógenos incluyen foliculitis, forúnculo, carbunco, erisipelas, celulitis, linfangitis, panadizo, absceso subcutáneo, hidradenitis, acné conglobada, ateroma infeccioso, absceso perirrectal, mastitis, infección secundaria superficial tal como infección traumática, infección por quemadura o infección de herida quirúrgica, laringofaringitis, bronquitis aguda, tonsilitis, bronquitis crónica, bronquiectasis, panbronquiolititis difusa, infección secundaria de una enfermedad respiratoria crónica, neumonía, pielonefritis, cistitis, prostatitis, epididimitis, uretritis gonocócica, uretritis no gonocócica, colecistitis, colangitis, shigelosis, enteritis, adnexitis, infección intrauterina, bartolinitis, blefaritis, orzuelo, dacriocistitis, meibomianitis, úlcera corneal, otitis media, sinusitis, periodontitis, inflamación de la mandíbula, peritonitis, endocarditis, septicemia, meningitis e infección cutánea.

Ejemplos de *Mycobacterium* spp. para los que el compuesto (I) de la presente invención es eficaz incluyen bacilos tuberculosos (*Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, y *M. africanum*) y micobacterias atípicas (*M. cansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. xenopi*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*). Las infecciones micobacterianas provocadas por estos patógenos se clasifican en general en tuberculosis, infecciones micobacterianas atípicas y lepra. Se observan infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* en la cavidad torácica, traquea y bronquios, ganglios linfáticos, diseminación sistémica, articulaciones óseas, meninges y cerebro, órganos digestivos (intestino e hígado), piel, glándulas mamarias, ojos, oído medio y faringe, tracto urinario, órganos genitales masculinos y órganos genitales femeninos, además de pulmón. Las infecciones micobacterianas atípicas (infecciones micobacterianas no tuberculosas) afectan principalmente al pulmón, y también pueden aparecer como

linfadenitis locales, infección de tejido cutáneo blando, osteoartritis o infección de tipo diseminación sistémica.

El compuesto de la presente invención también es eficaz para diversos microorganismos que provocan infecciones animales tales como *Escherichia*, *Salmonella*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Bordetella*, *Staphylococcus* y *Mycoplasma*. Ejemplos específicos de enfermedades animales incluyen enfermedades de aves tales como enfermedad por *Escherichia coli*, pullorosis, paratifoidea aviar, cólera aviar, coriza infecciosa, enfermedad estafilocócica e infección por microplasma, enfermedades porcinas tales como enfermedad por *Escherichia coli*, salmonelosis, pasteurelisis, infección por *Haemophilus*, rinitis atrófica, epidermitis exudativa e infección por micoplasma; enfermedades bovinas tales como enfermedad por *Escherichia coli*, salmonelosis, septicemia hemorrágica, infección por micoplasma, pleuronemonía bovina contagiosa y mastitis; enfermedades caninas tales como septicemia por *Escherichia coli*, infección por salmonela, septicemia hemorrágica, piometra y cistitis; y enfermedades felinas tales como pleuritis exudativa, cistitis, rinitis crónica, infección por *Haemophilus*, diarrea felina e infección por micoplasma.

Un agente antibacteriano que contenga el compuesto (I) de la presente invención puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el procedimiento de administración y prepararse por un procedimiento para preparar diversas preparaciones usadas habitualmente. Ejemplos de la forma farmacéutica del agente antibacteriano que contiene el compuesto de la presente invención como un agente principal incluyen comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, soluciones, jarabes, elixires y suspensiones oleosas o acuosas. Una preparación de inyección puede contener un aditivo tal como un estabilizador, un conservante, o un adyuvante en solución, y puede prepararse antes de su uso a partir de una preparación sólida formada almacenando una solución que pueda contener dicho aditivo en un recipiente y liofilizando después la solución, por ejemplo. Una dosis puede almacenarse en un recipiente, o pueden almacenarse múltiples dosis en un único recipiente. Ejemplos de preparaciones externas incluyen soluciones, suspensiones, emulsiones, pomadas, geles, cremas, lociones y pulverizaciones. Una preparación sólida puede contener un aditivo farmacéuticamente aceptable junto con el compuesto activo. Ejemplos del aditivo incluyen cargas, aglutinantes, disgregantes, promotores de la solución, agentes humectantes y lubricantes. Una preparación líquida puede ser una solución, una suspensión, una emulsión o similares, y puede contener un aditivo tal como un agente de suspensión o un emulsionante.

A continuación, se describirán ejemplos de preparación.

Ejemplo de Preparación 1 [Cápsulas]:

| | |
|------------------------------|----------------|
| Compuesto del Ejemplo 11 | 100,0 mg |
| Almidón de maíz | 23,0 mg |
| Carboximetilcelulosa cálcica | 22,5 mg |
| Hidroximetilcelulosa | 3,0 mg |
| Estearato de magnesio | 1,5 mg |
| <hr/> Total | <hr/> 150,0 mg |

Ejemplo de Preparación 2 [Preparación de solución]:

| | |
|----------------------------------|---------------|
| Compuesto del Ejemplo 11 | 1 a 10 g |
| Ácido acético o hidróxido sódico | 0,5 a 2 g |
| Etil p-oxibenzoato | 0,1 g |
| Agua purificada | 87,9 a 98,4 g |
| <hr/> Total | <hr/> 100 g |

Ejemplo de preparación 3 [Polvo para mezcla con forraje]

| | |
|---------------------------------|---------------|
| Compuesto del Ejemplo 17 | 1 a 10 g |
| Almidón de maíz | 89,5 a 98,5 g |
| Ácido silícico anhídrido ligero | 0,5 g |
| <hr/> Total | <hr/> 100 g |

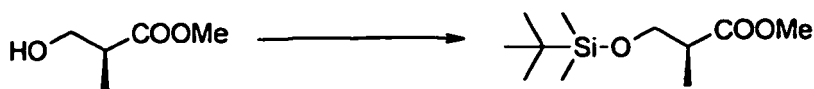
Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación de forma específica con referencia a ejemplos; sin embargo, la presente invención no se limita a los ejemplos, y los ejemplos no deben interpretarse como limitativos en ningún caso.

[Ejemplo de Referencia 1]

Éster metílico del ácido (S)-3-(*terc*-butildimetilsililo)-2-metilpropiónico

[Fórmula 69]



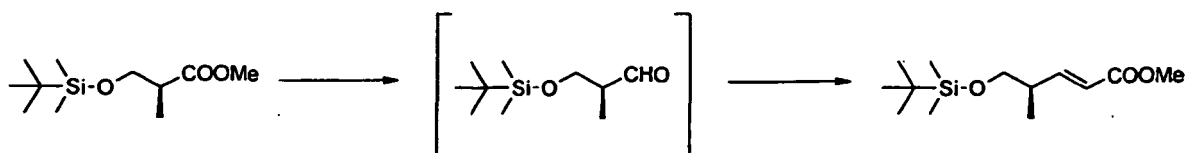
Se añadieron imidazol (13,3 g, 196 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (14,2 g, 94,1 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (S)-3-hidroxi-2-metilpropiónico (11,0 g, 93,1 mmol) en dimetilformamida (100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con hexano dos veces. Después, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 24 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,76-3,72 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,63-3,59 (1H, m), 2,65-2,57 (1H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,84 Hz), 0,84 (9H, s), 0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 2]

Éster metílico del ácido (E)-(R)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-metilpent-2-eno

[Fórmula 70]

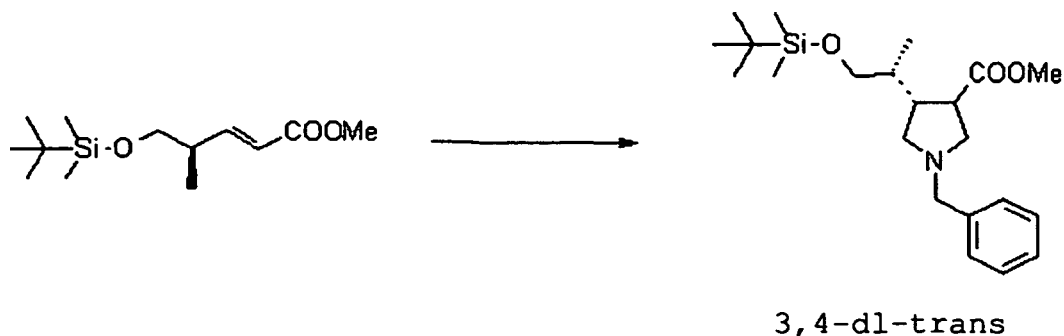


Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 M en hexano, 86 ml) a una solución de éster metílico del ácido (S)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropiónico (20 g, 86,1 mmol) en diclorometano (400 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante dos horas. Se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y potasio a la mezcla de reacción que después se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano (200 ml). Se añadió éster metílico del ácido trifenilfosfonilideneacético (32 g, 94,7 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución de reacción se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió hexano al residuo resultante y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando 25 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,94 (1H, dd, J = 7,10, 15,90 Hz), 5,84 (1H, dd, J = 1,20, 15,90 Hz), 3,73 (3H, s), 3,57-3,49 (2H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,80 Hz), 0,89 (9H, s), 0,09 (6H, s).

[Ejemplo de Referencia 3]

Éster metílico del ácido 1-bencil-4-[(R)-2-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-(metil)etil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 71]



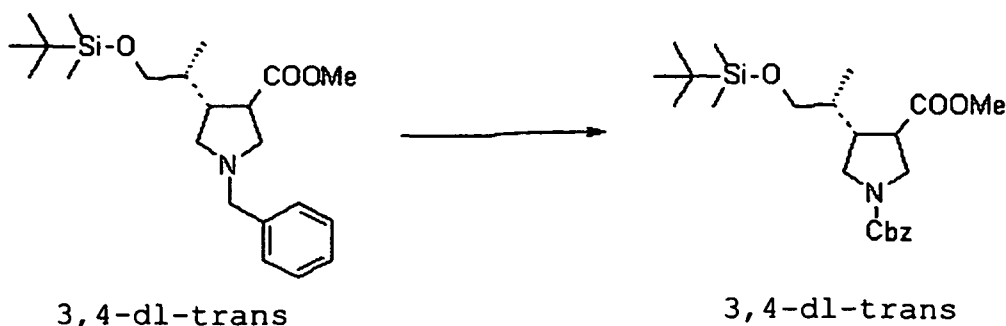
Se añadió N-bencil-N-(metoximetil)-N-trimetilsililmetilamina (16,6 ml, 65,0 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (E)-(R)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-4-metilpent-2-eno (14 g, 54,2 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) y después se añadió una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio.

Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando 14,6 g (69 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

5 [Ejemplo de Referencia 4]

3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(R)-2-(*terc*-butildimetilsililo)-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula 72]

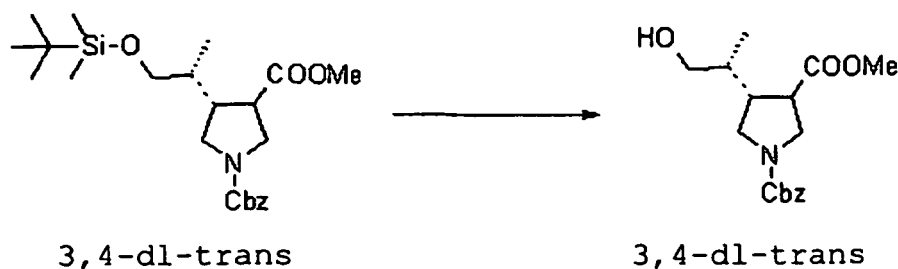


Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (10,2 ml, 71,5 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-[(R)-2-(*terc*-butildimetilsililo)-1-(metil)etil]pirrolidin-3-carboxílico (14,0 g, 35,8 mmol) en diclorometano (200 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando 13,9 g (89 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

[Ejemplo de Referencia 5]

3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(R)-2-hidroxi-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico

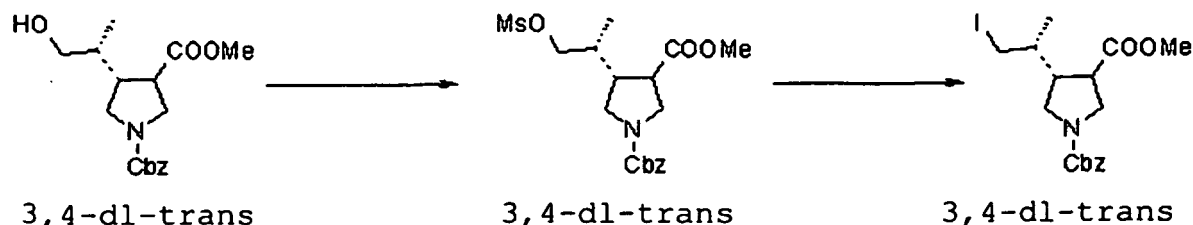
[Fórmula 73]



Se añadió fluoruro de hidrogeno-piridina (4 ml) a una solución de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(R)-2-(*terc*-butildimetilsililo)-1-(metil)etil]-pirrolidin-1,3-dicarboxílico (6,0 g, 7,1 mmol) en piridina (20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo y lavado con ácido clorhídrico 1 N y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 4,1 g (93 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

[Ejemplo de Referencia 6]

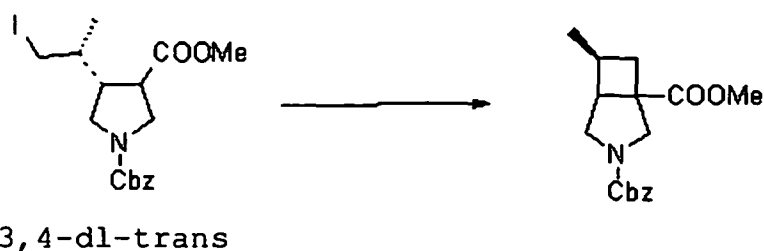
3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido 9-[(R)-2-yodo-1-(metil)etil]-pirrolidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula 74]

- 5 Se añadieron trietilamina (2,7 ml, 19,1 mmol) y cloruro de mesilo (1,2 ml, 15,3 mmol) a una solución de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(R)-2-hidroxi-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico (4,1 g, 12,8 mmol) en diclorometano (100 ml) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir metanol a la mezcla de reacción, la mezcla se combinó con una mezcla de acetato de etilo y una solución al 10 % de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio.
- 10 Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetona (100 ml). Se añadió yoduro sódico (4,1 g, 27,4 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se combinó con una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 → 7:3), dando 5,0 g (84 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,33 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,83-3,71 (4H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,27-3,23 (1H, m), 3,18-3,09 (2H, m), 2,92-2,83 (1H, m), 2,64-2,55 (1H, m), 1,81-1,75 (1H, m), 1,53-1,48 (1H, m), 1,06-1,01 (3H, m).

[Ejemplo de Referencia 7]

1-Metil éster de 3-bencil éster del ácido (S)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico

[Fórmula 75]

- 25 Una solución 0,5 M de hexametildisilazida potásica en tolueno (28 ml, 14,0 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(R)-2-yodo-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico (5,0 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) en una atmósfera de argón a -78 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de amonio y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato de magnesio y la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 → 7:3), dando 3,2 g (91 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,32 (5H, m), 5,17-5,14 (2H, m), 3,94 (0,5H, dd, J = 10,86, 18,92 Hz), 3,76-3,69 (5H, m), 3,46 (0,5H, d, J = 11,72 Hz), 3,36 (0,5H, dd, J = 6,10, 11,47 Hz), 3,25 (0,5H, dd, J = 8,06, 11,96 Hz), 3,06 (0,5H, t, J = 8,30 Hz), 2,73-2,65 (1,5H, m), 2,13-2,09 (1,5H, m), 1,11 (1,5H, d, J = 6,10 Hz), 0,94 (1,5H, s a).
- 35

[Ejemplo de Referencia 8]

3-Bencil éster del ácido (S)-6-Metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico

[Fórmula 76]



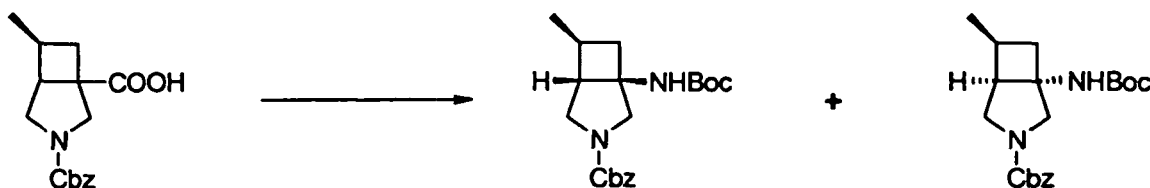
- 5 Una solución 1 N de hidróxido sódico (21 ml) se añadió gota a gota a una solución mixta de (S)-6-metil-3-azabicyclo [3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico 1-metil éster de 3-bencil éster del ácido (3,2 g, 10,4 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar 3,0 g (cuantitativo) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la
- 10 siguiente etapa sin purificación.

[Ejemplo de Referencia 9]

Éster bencilico del ácido (S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico (isómero óptico A, isómero óptico B)

15

[Fórmula 77]



20

25

Se añadieron trietilamina (2,9 ml, 20,7 mmol) y difenil fosfoazida (3,4 ml, 15,6 mmol) a una solución de 3-bencil éster del ácido (S)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico (3,0 g, 10,4 mmol) en tolueno (60 ml) a temperatura ambiente y después se añadió alcohol *tert*-butílico (60 ml). La mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 → 8:2), dando la mezcla diastereomérica del compuesto del título (3,1 g) en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se separaron mediante Chiralpak AD (2 cm, hexano:alcohol isopropílico = 92,5:7,5, flujo: 30 ml/min), dando 1,48 g (40 %) de una primera fracción de aceite incoloro (isómero óptico A) y 1,38 g (37 %) de una segunda fracción de aceite incoloro (isómero óptico B).

Isómero óptico A:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,81-4,76 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 10,70 Hz), 3,61-3,53 (3H, m a), 2,93-2,31 (2H, m), 1,92-1,86 (1H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,14 (3H, d, J = 6,80 Hz).

Isómero óptico B:

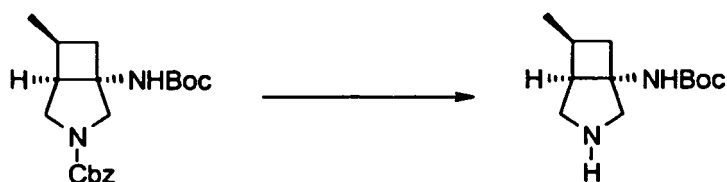
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,30 (5H, m), 5,16 (2H, s), 4,87-4,73 (1H, m a), 3,88-3,79 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 11,00 Hz), 3,43-3,28 (2H, m a), 2,89-2,77 (1H, m a), 2,67-2,58 (1H, m), 2,32 (1H, t, J = 11,70 Hz), 1,76-1,68 (1H, m), 1,44 (9H, s), 0,95-0,92 (3H, m).

35

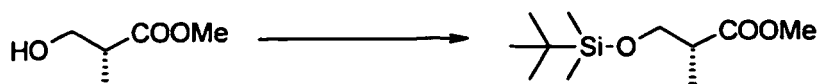
Basándose en la comparación de RMN entre el isómero más polar y el isómero menos polar, el isómero óptico A se identificó como éster bencilico del ácido (1R,5S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico y el isómero óptico B se identificó como éster bencilico del ácido (1S,5R,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico.

[Ejemplo de Referencia 10](1R,5S,6S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 78]**

- 5 Se disolvió éster bencílico del ácido (1R,5S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico (1,4 g, 3,9 mmol) en un disolvente mixto de metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió una pequeña cantidad de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 0,89 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,80 (1H, s a), 3,09 (1H, d, J = 11,20 Hz), 3,02 (2H, dd, J = 5,40, 11,20 Hz), 2,82 (2H, d, J = 11,20 Hz), 2,27-2,22 (2H, m), 1,77-1,69 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,60 Hz).

[Ejemplo de Referencia 11](1S,SR,6S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 79]**

- 15 Se disolvió éster bencílico del ácido (1S,SR,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico (1,4 g, 3,8 mmol) en un disolvente mixto de metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió una pequeña cantidad de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 0,85 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,88 (1H, s a), 3,06 (1H, d, J = 12,00 Hz), 2,96-2,89 (2H, m), 2,71-2,61 (3H, m), 2,39-2,33 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J = 7,40, 12,80 Hz), 1,45 (9H, s), 0,94 (3H, d, J = 6,80 Hz).

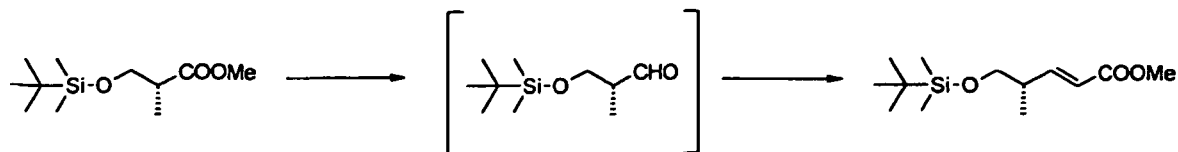
[Ejemplo de Referencia 12]Éster metílico del ácido (R)-3-(*tert*-butildimetilsililo)-2-metilpropiónico**[Fórmula 83]**

- 25 Se añadieron imidazol (6,44 g, 42,8 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (6,05 g, 88,8 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (R)-3-hidroxi-2-metilpropiónico (5,0 g, 42,33 mmol) en dimetilformamida (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con hexano dos veces. Después, el extracto se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 9,3 g (95 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 3,76-3,72 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,63-3,59 (1H, m), 2,65-2,57 (1H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,84 Hz), 0,84 (9H, s), 0,01 (3H, s), 0,00 (3H, s).

35

[Ejemplo de Referencia 13]

Éster metílico del ácido (E)-(S)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilpent-2-eno

[Fórmula 84]

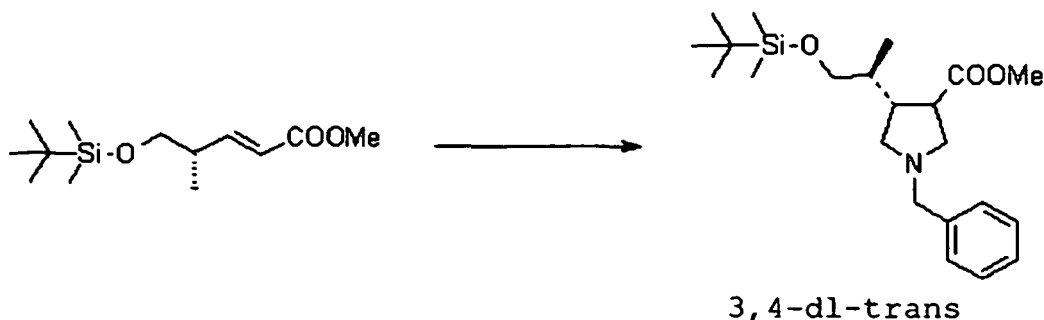
- 5 Se añadió hidruro diisobutilaluminio (solución 1 M en hexano, 17,2 ml) a una solución de éster metílico del ácido (R)-3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropiónico (4,0 g, 17,2 mmol) en diclorometano (100 ml) a -78 °C y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cuatro horas. Se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y potasio a la mezcla de reacción que después se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando un aldehído
- 10 (3,5 g) en forma de un aceite incoloro. El aldehído se disolvió en diclorometano (50 ml). Se añadió éster metílico del ácido trifenilfosfonilideneacético (7,08 g, 20,75 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando 3,8 g (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,94 (1H, dd, J = 7,10, 15,90 Hz), 5,84 (1H, dd, J = 1,20, 15,90 Hz), 3,73 (3H, s), 3,57-3,49 (2H, m), 2,53-2,46 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,80 Hz), 0,89 (9H, s), 0,04 (6H, s).

[Ejemplo de Referencia 14]

Éster metílico del ácido 1-bencil-4-[(S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(metil)etil]pirrolidin-3-carboxílico

20

[Fórmula 85]

25

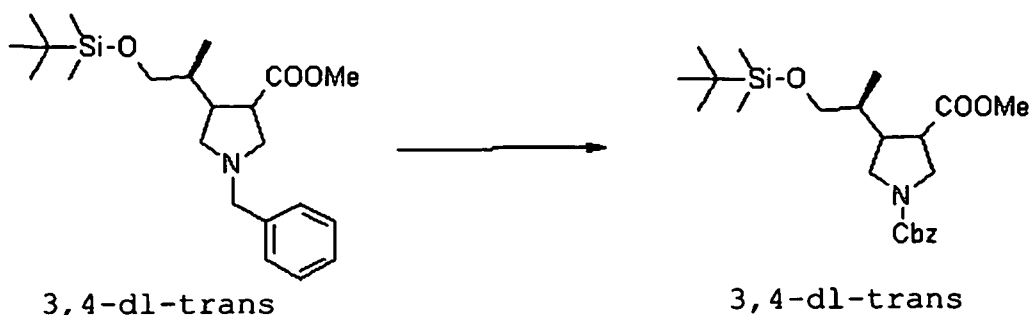
Se añadió N-bencil-N-(metoximetil)-N-trimetilsililmetilamina (2,97 ml, 11,6 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (E)-(S)-5-(*terc*-butildimetilsililoxi)-4-metilpent-2-eno (2,5 g, 9,67 mmol) en diclorometano (20 ml), y después se añadió una pequeña cantidad de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando 3,0 g (78 %) de la mezcla diasteteromérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

30

[Ejemplo de Referencia 15]

3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico

[Fórmula 86]

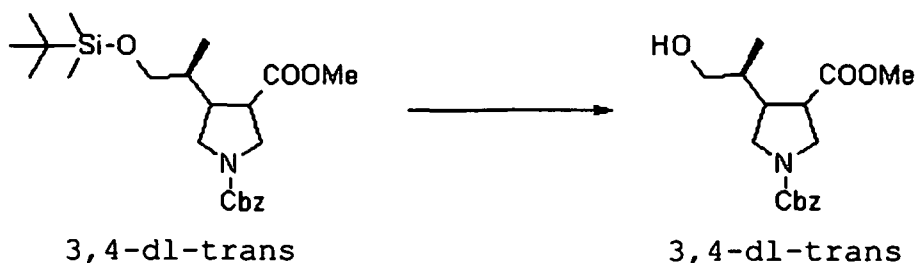


- 5 Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (3,25 ml, 22,8 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 1-bencil-4-[(S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(metil)etil]pirrolidin-3-carboxílico (2,97 g, 7,58 mmol) en diclorometano (20 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la mezcla de reacción. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1), dando 3,1 g (96 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

[Ejemplo de Referencia 16]

3-Metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico

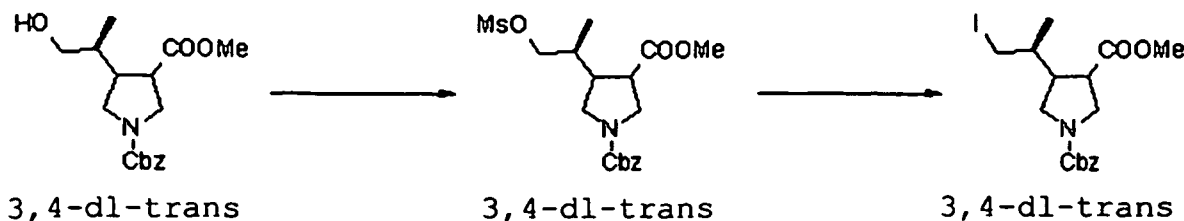
[Fórmula 87]



- 15 Se añadió fluoruro de hidrógeno-piridina (2 ml) a una solución de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(S)-2-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico (6,0 g, 7,1 mmol) en piridina (20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. Se añadieron 2 ml más de fluoruro de hidrógeno-piridina y la mezcla se agitó durante 23 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo y lavado con ácido clorhídrico 1 N y salmuera. Después de secar sobre sulfato de magnesio y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 4,5 g (cuantitativo) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,31 (5H, m), 5,13 (2H, s a), 3,87-3,75 (2H, m a), 3,72 (3H, s), 3,52-3,47 (3H, m), 3,27-3,11 (1H, m), 2,98-2,90 (1H, m), 2,69-2,58 (1H, m), 1,82-1,66 (2H, m), 0,95 (3H, d, J = 19,80 Hz).

[Ejemplo de Referencia 17]

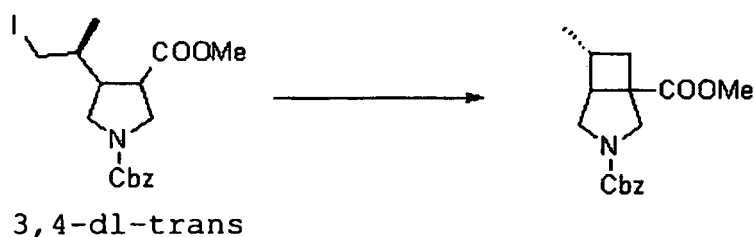
4-[(S)-2-Yodo-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido

[Fórmula 88]

- 5 Se añadieron trietilamina (3,4 ml, 24 mmol) y cloruro de mesilo (1,5 ml, 19,2 mmol) a una solución de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(S)-2-hidroxi-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico (5,1 g, 16 mmol) en diclorometano (50 ml) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir metanol a la mezcla de reacción, la mezcla se combinó con una mezcla de acetato de etilo y una solución al 10 % de ácido cítrico. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se disolvió en acetona (100 ml). Se añadió yoduro sódico (4,8 g, 32 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se combinó con una mezcla de acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y después se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 \rightarrow 7:3), dando 6,5 g (94 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,37-7,35 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,83-3,71 (4H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,27-3,23 (1H, m), 3,18-3,09 (2H, m), 2,92-2,83 (1H, m), 2,64-2,55 (1H, m), 1,59-1,48 (2H, m), 1,02 (3H, d, J = 6,60 Hz).

[Ejemplo de Referencia 18]

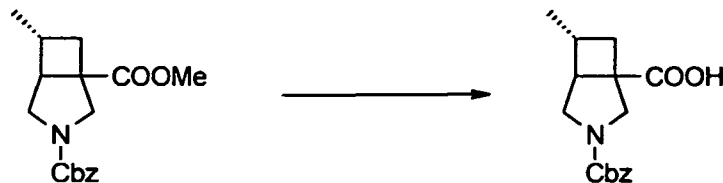
1-Metil éster de 3-bencil éster del ácido (R)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico

[Fórmula 89]

- 25 Una solución 0,5 M de hexametildisilazida potásica en tolueno (33 ml, 16,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 3-metil éster de 1-bencil éster del ácido 4-[(S)-2-yodo-1-(metil)etil]pirrolidin-1,3-dicarboxílico (6,4 g, 14,8 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (100 ml) en una atmósfera de argón a -78 °C. Después de completar la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de amonio y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Después de la extracción con acetato de etilo, el secado sobre sulfato de magnesio y la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 \rightarrow 7:3), dando 3,5 g (78 %) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,39-7,29 (5H, m), 5,18 (2H, s), 3,97-3,89 (1H, m), 3,77-3,69 (4H, m), 3,46 (1H, d, J = 11,70 Hz), 3,25 (1H, dd, J = 12,10, 7,90 Hz), 3,08-3,03 (1H, m), 2,60-2,75 (2H, m), 1,51-1,57 (1H, m), 0,94 (3H, s).
- 35 a).

[Ejemplo de Referencia 19]

3-Bencil éster del ácido (R)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico

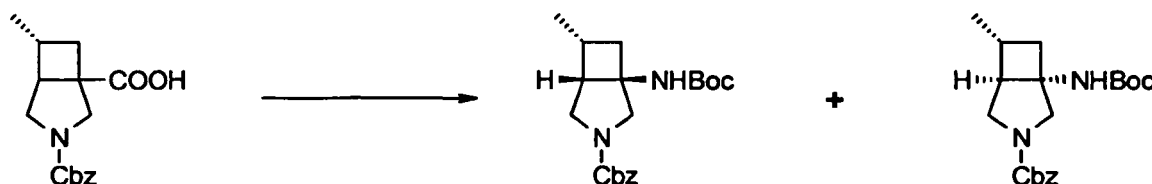
[Fórmula 90]

- 5 Una solución 1 N de hidróxido sodico (23 ml) se añadió gota a gota a una solución mixta de 1-metil éster de 3-bencil éster del ácido (R)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico (3,5 g, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (20 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando 3,4 g (cuantitativo) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin purificación.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,30 (5H, m), 5,19 (2H, s a), 4,00-3,91 (1H, m), 3,81-3,70 (1H, m), 3,50 (1H, d, J = 11,70 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 11,70, 7,80 Hz), 3,11 (1H, t, J = 7,70 Hz), 2,80-2,66 (2H, m), 0,95 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 20]

- 15 Éster bencilico del ácido (R)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico (isómero óptico C, isómero óptico D)

[Fórmula 91]

- 20 Se añadieron trietilamina (3,2 ml, 22,8 mmol) y difenil fosfoazida (3,7 ml, 17,1 mmol) a una solución de 3-bencil éster del ácido (R)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1,3-dicarboxílico (3,3 g, 11,4 mmol) en tolueno (70 ml) a temperatura ambiente y después se añadió alcohol *terc*-butílico (70 ml). La mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:0 → 8:2), dando 3,5 g de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Los diastereómeros se separaron mediante Chiralpak AD (2 cm, hexano:alcohol isopropílico = 92,5:7,5, flujo: 30 ml/min), dando 1,72 g (42 %) de una primera fracción de aceite incoloro (isómero óptico C) y 1,68 g (41 %) de una segunda fracción de aceite incoloro (isómero óptico D).

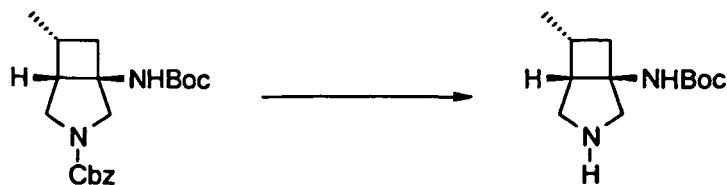
Isómero óptico C:

- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,30 (5H, m), 5,16 (2H, s), 4,87-4,73 (1H, m a), 3,88-3,79 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 11,00 Hz), 3,43-3,28 (2H, m a), 2,89-2,77 (1H, m a), 2,67-2,58 (1H, m), 2,32 (1H, t, J = 11,70 Hz), 1,76-1,68 (1H, m), 1,44 (9H, s), 0,95-0,92 (3H, m).

Isómero óptico D:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,81-4,76 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 10,70 Hz), 3,61-3,53 (3H, m a), 2,43-2,31 (2H, m), 1,92-1,86 (1H, m), 1,75-1,68 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,14 (3H, d, J = 6,80 Hz).

- 35 Basándose en los resultados del ensayo NOE, el isómero óptico C se identificó como éster bencilico del ácido (1R,5S,6R)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico y el isómero óptico D se identificó como éster bencilico del ácido (1S,5R,6R)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico.

[Ejemplo de Referencia 21](1R,5S,6R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 92]**

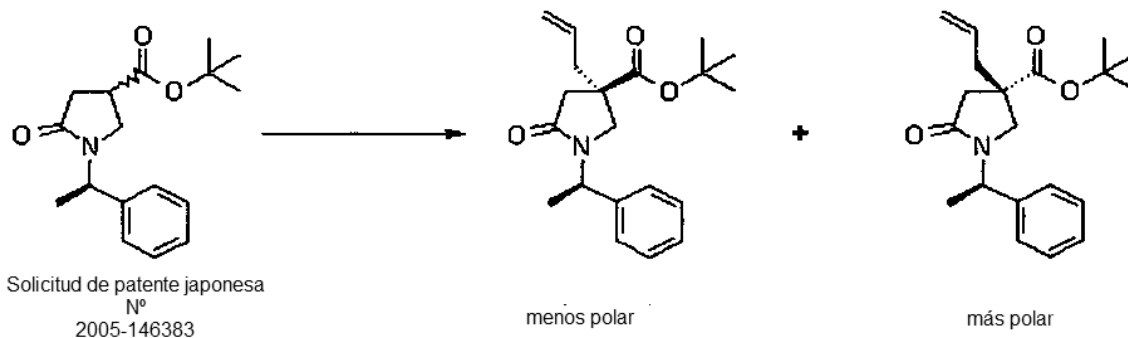
- 5 Se disolvió éster bencílico del ácido (1R,5S,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico (180 mg, 0,59 mmol) en un metanol (5 ml). Se añadió una pequeña cantidad de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 114 mg (85 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,88 (1H, s a), 3,06 (1H, d, J = 12,00 Hz), 2,96-2,89 (2H, m), 2,71-2,61 (3H, m), 2,39-2,33 (1H, m), 1,58 (1H, dd, J = 12,80, 7,40 Hz), 1,45 (9H, s), 0,94 (3H, d, J = 6,80 Hz).

[Ejemplo de Referencia 22](1S,5R,6R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 93]**

- 15 Se disolvió éster bencílico del ácido (1S,5R,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-metil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-3-carboxílico (1,1 g, 3,1 mmol) en un disolvente mixto de metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió una pequeña cantidad de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 0,70 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,80 (1H, s a), 3,09 (1H, d, J = 11,20 Hz), 3,02 (2H, dd, J = 11,20, 5,40 Hz), 2,82 (2H, d, J = 11,20 Hz), 2,27-2,22 (2H, m), 1,77-1,69 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,17 (3H, d, J = 6,60 Hz).

[Ejemplo de Referencia 23]Éster *tert*-butílico del ácido (3R)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (isómero menos polar)Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (isómero más polar)

- 25
- [Fórmula 96]**



Se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido 5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (30 g, 104 mmol) y bromuro de alilo (62,71 g, 518 mmol) en dimetilformamida (300 ml) y la atmósfera se reemplazó por argón. Se añadió hidruro sódico (dispersión en aceite al 55 %, 11,3 g, 259 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura

ambiente durante cinco horas. Se añadió una solución al 10 % de ácido tartárico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se separó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 80:20 → 65:35), dando 15,8 g (46 %) de un aceite incoloro como una primera fracción (isómero menos polar) y 15,1 g (44 %) de un aceite incoloro en forma de una segunda fracción (isómero más polar). El isómero menos polar resultante se dejó en reposo a temperatura ambiente y se cristalizó.

La configuración absoluta en la posición 3 de cada isómero se determinó basándose en la cristalografía de rayos X del producto que se describe en el Ejemplo de Referencia 24 después de convertir el isómero más polar en el producto.

Isómero menos polar:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,26 (5H, m), 5,52-5,42 (2H, m), 4,95 (1H, dd, J = 10,30, 1,00 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 17,10, 1,20 Hz), 3,60 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,86 (1H, d, J = 17,10 Hz), 2,80 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,35 (1H, d, J = 17,10 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 13,70, 6,80 Hz), 2,16 (1H, dd, J = 13,70, 7,80 Hz), 1,52 (3H, d, J = 7,30 Hz), 1,44 (9H, s).

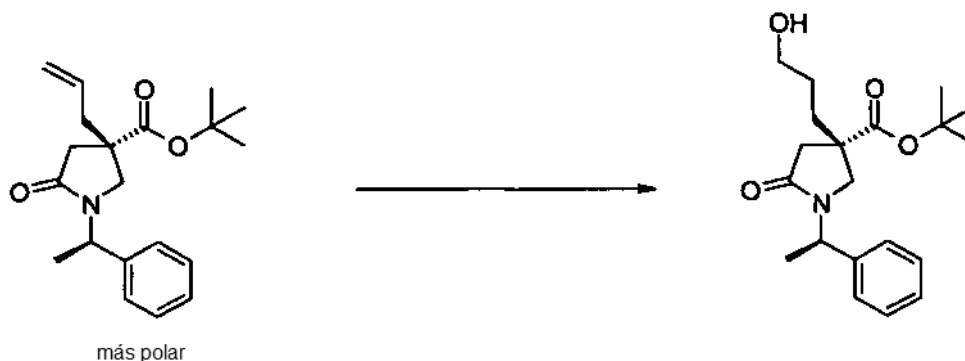
Isómero más polar:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,24 (5H, m), 5,72-5,62 (1H, m), 5,49 (1H, c, J = 7,20 Hz), 5,15 (1H, s), 5,13-5,10 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 10,30 Hz), 3,16 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,88 (1H, d, J = 17,10 Hz), 2,48-2,35 (3H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,10 Hz), 1,35 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 24]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (obtenido del isómero más polar)

[Fórmula 97]



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (isómero más polar) (51,5 g, 0,156 mol) en tetrahidrofurano (780 ml). Después, se añadió gota a gota una solución 0,5 M de 9-BBN en tetrahidrofurano (345 ml, 0,173 mol) desde un embudo de goteo en una corriente de nitrógeno en refrigeración y agitación en un baño a una temperatura interna de 0 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y posteriormente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño de sales enfriado con hielo y se añadió gota a gota una solución 0,5 M de 9-BBN en tetrahidrofurano (156 ml, 78 mmol) desde un embudo de goteo a una temperatura interna de 2 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño de sales enfriado con hielo y se añadió gota a gota una solución 0,5 M de 9-BBN en tetrahidrofurano (120 ml, 60 mmol) desde un embudo de goteo a una temperatura interna de 2 °C. Después de la finalización de la adición gota a gota, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño de sales enfriado con hielo y se añadieron gota a gota 780 ml de una solución 1 N de hidróxido sódico a una temperatura interna de 0 °C durante 15 minutos (temperatura interna: 2 °C o inferior). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se añadieron gota a gota 78 ml de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno a una temperatura interna de 4 °C o menos durante 30 minutos. Después de agitar vigorosamente a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadieron 1,6 l de éter dietílico. Después de la adición de 1,6 l de una solución saturada de bicarbonato sódico, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, una solución al 10 % de ácido cítrico, una solución al 10 % de tiosulfato sódico, y después salmuera, y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró y el residuo resultante se sometió a cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice y se eluyó con un disolvente mixto de metanol-cloroformo (1:50, v/v). Las fracciones que contenían la sustancia diana se

combinaron, concentraron y se secaron a presión reducida, dando 40,61 g (74,9 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Además, parte del compuesto del título se purificó por recristalización en éter dietílico para proporcionar cristales similares a agujas que se usaron para cristalografía de rayos X. Como resultado, la configuración absoluta en la posición 3 de este producto se determinó como una configuración (3S). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,24 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,34 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,14 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,95 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,33 (1H, d, J = 16,8 Hz), 1,88-1,67 (3H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,54-1,47 (1H, m), 1,33 (9H, s).

[Tabla 1]

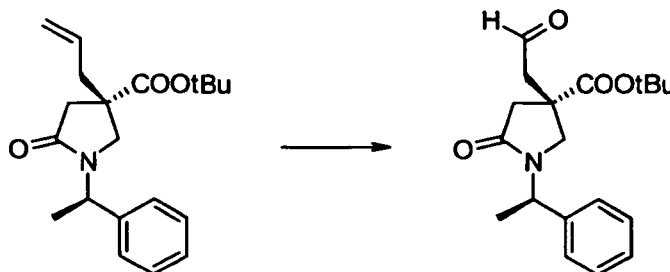
| | |
|---|--|
| Condiciones de cristalografía de rayos X: | |
| Tamaño de cristal | 0,36 mm x 0,18 mm x 0,08 mm |
| Radiación | CuKα (1,54178 Å) |
| Corriente del tubo | 50 kV |
| Voltaje del tubo | 80 mA |
| Difractómetro | AFC7R |
| Temperatura | 25 °C |
| | |
| Formula | C ₂₀ H ₂₉ NO ₄ |
| Peso de la fórmula | 347,45 |
| Sistema del cristal | ortorrómbico |
| Grupo espacial | P2 ₁ 2 ₁ 2 |
| valor Z | 4 |
| Parámetros de celda | a = 13,2806(14) Å b = 26,6894(16) Å c = 5,8585(11) Å |
| α = 90,0000° β = 90,0000° γ = 90,0000° | |
| d _{calc} | 1,11 g/cm ³ |
| Número de reflexión medido | 1828 (único) |
| μ | 6,19 cm ⁻¹ |
| Determinación de Fase | Procedimiento directo (software; SIR92) |
| Refinamiento de Fase | Matriz completa de mínimos cuadrados |
| R1 | 5,3 % = $\sum F_o - F_c / \sum F_o $ datos 20 σ |
| R | 7,0 % = $\sum (F_o^2 - F_c^2) / \sum F_o^2$ |
| Rw | 14,0 % = $[\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2]^{1/2}$ |

Se recogieron datos en las condiciones de medición que se muestran en la tabla anterior, y después la fase inicial se determinó por el procedimiento directo, y la fase se refinó por el procedimiento de matriz completa de mínimos cuadrados. Para el refinamiento, se aplicó un factor de temperatura anisotrópico a un átomo distinto de hidrógeno y se determinó la posición de un átomo de hidrógeno mediante cálculo para fijar las coordenadas. Como resultado del análisis, la configuración relativa de este compuesto es como se muestra en el diagrama ORTEP de la FIG. 1. La configuración absoluta del carbono asimétrico b se determinó desde el carbono asimétrico a que tiene una configuración absoluta conocida. Los resultados se muestran en la FIG. 2.

[Ejemplo de Referencia 25]

Éster *terc*-butílico del ácido (3S)-5-oxo-3-(2-oxoetil)-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 98]



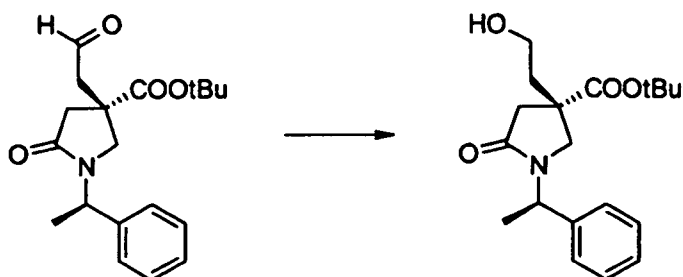
Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (3,29 g, 10,0 mmol) en metanol (100 ml) se burbujeó con ozono a -74 °C. Cuando la solución de reacción se volvió azul, se detuvo el burbujeo de ozono y después la solución se burbujeó con nitrógeno a la misma temperatura. Se añadió borohidruro sódico (568 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba a -40 °C. La solución de reacción se vertió en una solución al 10 % de ácido cítrico (50 ml) y después la mezcla se agitó suficientemente. El componente de metanol se evaporó y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml, 100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2) y después se secó sobre sulfato sódico

anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida en una suspensión. Se añadió hexano al residuo resultante y la suspensión se agitó. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar 1,70 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró, se añadió hexano al residuo resultante y la suspensión se agitó. El sólido se recogió por filtración para dar 0,66 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. La misma operación se repitió para dar 0,35 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (rendimiento total: 2,71 g, 82 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,71 (1H, s), 7,35-7,24 (5H, m), 5,50 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,41 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 2,98 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,92 (1H, d, J = 17,8 Hz), 2,87 (1H, d, J = 17,8 Hz), 2,37 (1H, d, J = 17,1 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,31 (9H, s). EM (IEN) m/z: 332 (M+H)⁺.

10 [Ejemplo de Referencia 26]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-Hidroxietil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 99]

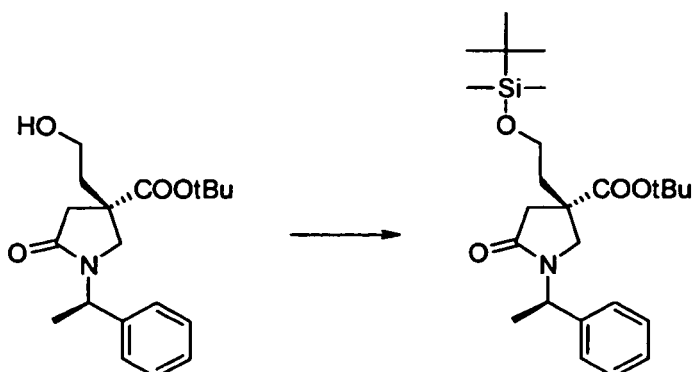


Se añadió borohidruro sódico (465 mg) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-5-oxo-3-(2-oxoetil)-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (2,71 g, 8,19 mmol) en metanol a -40 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico a la solución de reacción y la mezcla se agitó. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y una solución al 10 % de ácido cítrico (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y después las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml x 2). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 → 0:1 → acetato de etilo-metanol = 10:1), dando 2,20 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,24 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,73-3,64 (2H, m), 3,38 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,23 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,97 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,41 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,05 (1H, dt, J = 14,0, 6,8 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 14,0, 6,6 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,32 (9H, s). EM (IEN) m/z: 334 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 27]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-Butildimetilsililo)etil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 100]



Trietilamina (3,0 ml, 21,8 mmol) se añadió a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-hidroxietil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (2,42 g, 7,25 mmol) en diclorometano (70 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (2,50 ml, 10,9 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1,5 horas. Después de la adición de una porción de hielo y de agitación, la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y bicarbonato sódico saturado (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml, 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50

ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1), dando 2,84 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

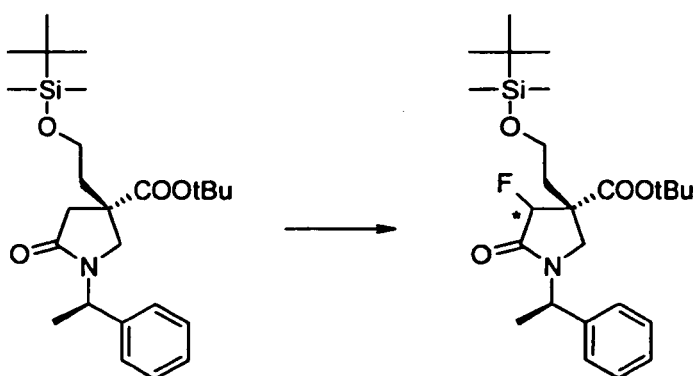
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,22 (5H, m), 5,45 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,62-3,57 (2H, m), 3,38 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,26 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,93 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,42 (1H, d, J = 17,0 Hz), 1,98 (1H, dt, J = 13,7, 6,8 Hz), 1,88 (1H, dt, J = 13,7, 6,7 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,31 (9H, s)

[Ejemplo de Referencia 28]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

10

[Fórmula 101]



Una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio en tetrahydrofurano (4,10 ml) se añadió gota a gota a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico en tetrahydrofurano en una atmósfera de nitrógeno a -73 °C durante 10 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (2,63 g, 8,33 mmol) en tetrahydrofurano (18 ml) durante 15 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla se calentó a 0 °C. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y 1 mol/ml de ácido clorhídrico (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml x 2) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano al residuo resultante para preparar una suspensión y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró y el sólido resultante se retiró por filtración. El filtrado se concentró adicionalmente para dar 3,44 g del compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido. El material en bruto resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

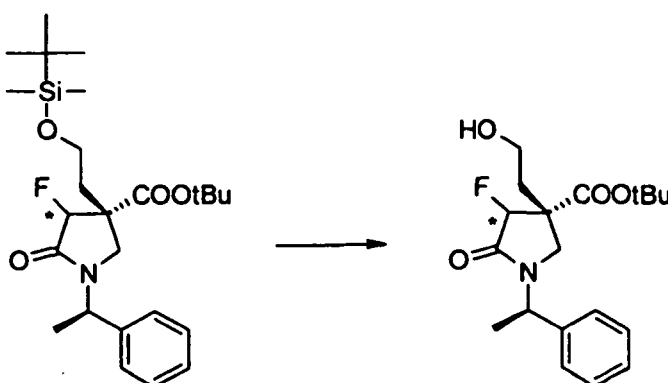
15

20

25 **[Ejemplo de Referencia 29]**

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-4-fluoro-3-(2-hidroxi)etil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 102]



30

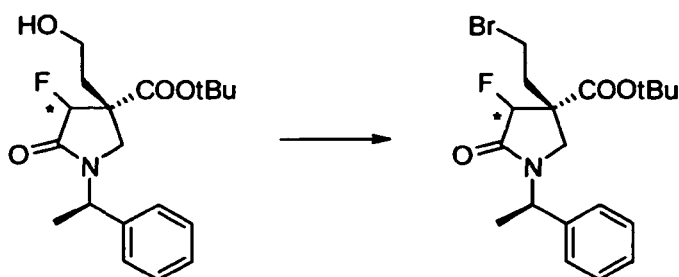
Se añadieron secuencialmente ácido acético (0,66 ml, 11,54 mmol) y una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (8,3 ml, 8,3 mmol) a una solución del éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico en bruto (3,44 g) en tetrahydrofurano en

una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y en una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), dando 2,06 g (91 %, dos etapas) del compuesto del título en forma de cristales incoloros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,26 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,1 Hz), 5,21 (1H, d, J = 51,7 Hz), 3,78-3,69 (2H, m), 3,38 (1H, dd, J = 1,1, 10,5 Hz), 3,30 (1H, d, J = 10,5 Hz), 2,10 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,32 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 30]

10 Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-bromoetil)-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 103]

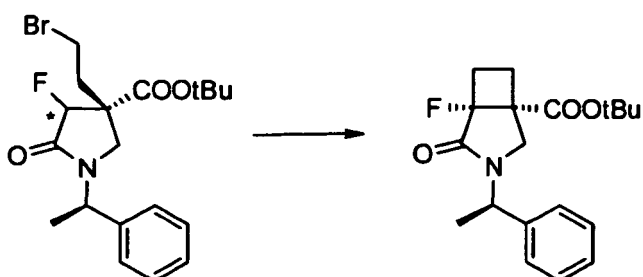


Se añadieron secuencialmente tetrabromuro de carbono (1,88 g, 5,68 mmol) y trifetilfosfina (1,49 g, 5,68 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-4-fluoro-3-(2-hidroxiethyl)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (1,66 g, 4,74 mmol) en diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, la solución de reacción se agitó durante una hora y se concentró a aproximadamente 5 ml. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano → hexano:acetato de etilo = 2:1), dando 2,17 g (91 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,25 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,1 Hz), 5,22 (1H, d, J = 51,5 Hz), 3,39 (1H, ddd, J = 5,5, 10,7, 11,0 Hz), 3,30-3,23 (3H, m), 2,42 (1H, dddd, J = 1,2, 5,5, 11,0, 14,2 Hz), 2,32 (1H, dddd, J = 2,4, 5,5, 10,7, 14,2 Hz), 1,57 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,33 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 31]

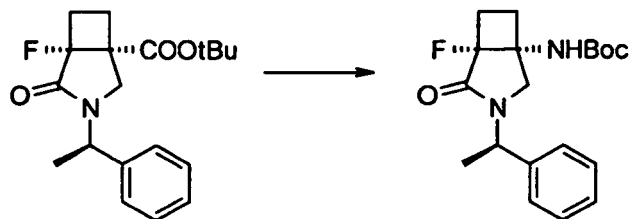
15 Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5R)-5-fluoro-5-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 104]

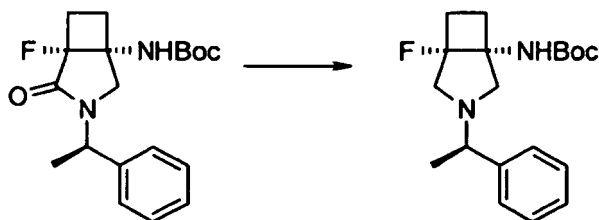


Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (5,02 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-bromoetil)-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (2,04 g, 4,92 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -72 °C durante 10 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después a 0 °C durante 30 minutos. La reacción se interrumpió con una solución al 10 % de ácido cítrico (2 ml) y después se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y una solución al 10 % de ácido cítrico (20 ml). Después de la extracción con acetato de etilo (150 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1), dando 1,41 g (86 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,26 (5H, m), 5,57 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,53 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 4,9, 10,7 Hz), 2,76-2,51 (3H, m), 1,57 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,45 (9H, s), 1,42 (1H, m). EM (IEN) m/z: 334 (M+H)⁺.

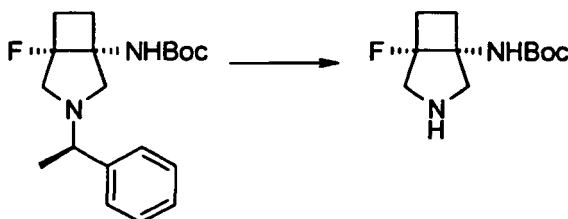
[Ejemplo de Referencia 32](1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 105]**

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1S,5R)-1-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (1,06 g, 3,18 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante cuatro horas y después el disolvente se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (40 ml) al residuo y se retiró ácido trifluoroacético por evaporación. El residuo se secó a presión reducida, dando ácido carboxílico en bruto en forma de un sólido de color amarillo pálido.
- 10 Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,89 ml) y difenilfosforilazida (0,75 ml) a una solución del ácido carboxílico en bruto obtenido anteriormente en tolueno (10 ml) y alcohol *tert*-butílico (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, a 40 °C durante una hora y adicionalmente a 90 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 3:2), dando 811 mg (73 %) del compuesto del título en forma de un material amorfo de color blanco.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,27 (5H, m), 5,59 (1H, c, J = 7,3 Hz), 5,36 (1H, a), 3,68 (1H, a), 2,96 (1H, d a, J = 10,0 Hz), 2,66-2,45 (2H, m), 2,39 (1H, a), 1,72 (1H, dt, J = 12,9, 9,0 Hz), 1,56 (3H, d, J = 7,3 Hz), 1,40 (9H, s). EM (IEN) m/z: 349 (M+H)⁺.

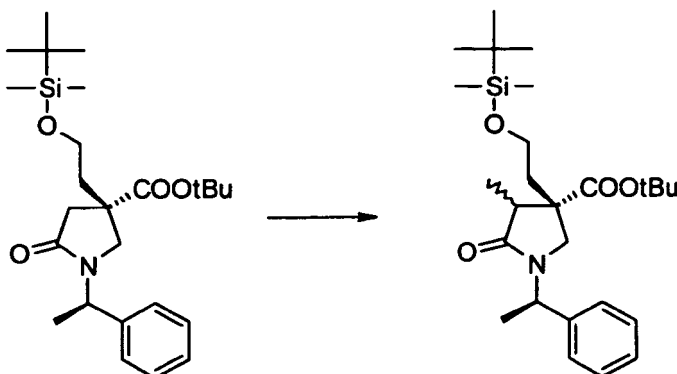
[Ejemplo de Referencia 33]20 (1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 106]**

- 25 Una solución 1,16 M de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (6,0 ml) se añadió gota a gota a una solución de (1R,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (811 mg, 2,33 mmol) en tetrahidrofurano (6,0 ml) a 0 °C durante cinco minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante cinco horas y después se enfrió a -10 °C. Se añadió cuidadosamente gota a gota una mezcla de etanol (9,0 ml) y agua (1,0 ml). Después de la adición gota a gota de trietilamina (3,0 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró y el precipitado de color blanco se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 4:1), dando 530 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,18 (5H, m), 5,19 (1H, a), 3,37 (1H, c, J = 6,8 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 1,7, 9,0 Hz), 3,13 (1H, d a, J = 8,3 Hz), 2,49-2,38 (2H, m), 2,23 (1H, m), 2,13-2,08 (2H, m), 2,00 (1H, m), 1,39 (9H, s a), 1,36 (3H, d, J = 6,8 Hz).

35

[Ejemplo de Referencia 34](1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabiciclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 107]**

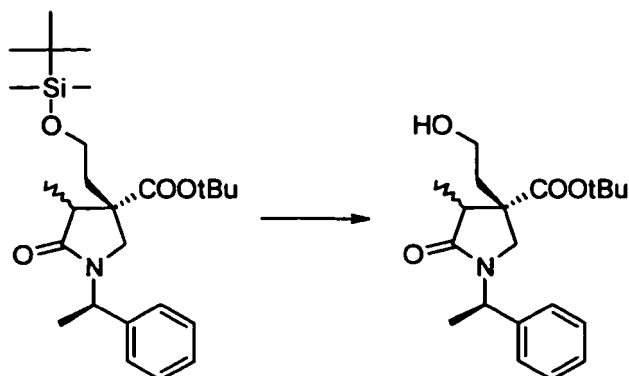
- 5 Un catalizador de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo, 50 mg) se añadió a una solución de (1R,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiciclo[3,2,0]heptano (530 mg, 1,58 mmol) en etanol y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante cinco horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 321 mg de amina en bruto, en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 3,07-3,00 (2H, m), 2,87-2,80 (2H, m), 2,35 (1H, m), 2,03-1,95 (2H, m), 1,67 (1H, dt, J = 12,0, 9,0 Hz), 1,34 (9H, s), 1,00 (1H, dd, J = 2,1, 6,2 Hz).

[Ejemplo de Referencia 35]Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 109]**

- 15 Una solución 1,8 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (3,10 ml) se añadió gota a gota a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (2,24 g, 5,00 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -72 °C durante cinco minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,34 ml, 5,50 mmol). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos y después se calentó a -10 °C durante 10 minutos. Después de esto, se añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (5 ml). La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y una solución al 10 % de ácido cítrico (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo de color pardo oscuro resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,23 (5H, m), 5,46 (0,5H, c, J = 7,1 Hz), 5,45 (0,5H, c, J = 7,1 Hz), 3,73-3,54 (2H, m), 3,37 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 3,36-3,31 (1H, m), 3,28 (0,5H, d, J = 10,2 Hz), 2,75 (0,5H, c, J = 7,3 Hz), 2,40 (0,5H, c, J = 7,3 Hz), 2,03 (0,5H, m), 1,92 (0,5H, ddd, J = 5,4, 7,2, 13,8 Hz), 1,83 (0,5H, m), 1,71 (0,5H, m), 1,51 (1,5H, d, J = 7,1 Hz), 1,50 (1,5H, d, J = 7,1 Hz), 1,35 (4,5H, s), 1,34 (4,5H, s), 1,21 (1,5H, d, J = 7,3 Hz), 1,12 (1,5H, d, J = 7,3 Hz), 0,88 (2 x 4,5H, s), 0,03 (2 x 1,5H, s), 0,02 (1,5H, s), 0,01 (1,5H, s).
- 30

[Ejemplo de Referencia 36]

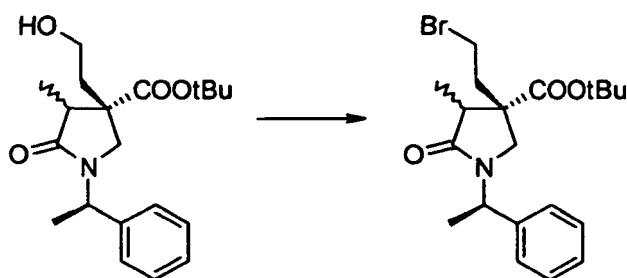
Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-hidroxietyl)-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 110]

- 5 El éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[2-(*tert*-butildimetilsililoxy)etyl]-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-3-carboxílico en bruto mencionado anteriormente se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Después, se añadieron secuencialmente ácido acético (0,572 ml, 10,0 mmol) y una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (10,0 ml, 10,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y salmuera (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 1:2), dando 1,56 g (90 %, dos etapas) de la mezcla diastereomérica del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,25 (5H, m), 5,46 (0,5H, c, J = 7,1 Hz), 5,45 (0,5H, c, J = 7,1 Hz), 3,73-3,62 (2H, m), 3,35 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 3,33 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 3,26 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 3,25 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 2,78 (0,5H, c, J = 7,3 Hz), 2,42 (0,5H, c, J = 7,3 Hz), 2,13 (0,5H, dt, J = 14,2, 6,6 Hz), 2,00 (0,5H, dt, J = 14,2, 6,8 Hz), 1,84 (0,5H, dt, J = 14,2, 6,4 Hz), 1,71 (0,5H, dt, J = 14,2, 6,4 Hz), 1,52 (1,5H, d, J = 7,1 Hz), 1,50 (1,5H, d, J = 7,1 Hz), 1,37 (4,5H, s), 1,35 (4,5H, s), 1,22 (1,5H, d, J = 7,3 Hz), 1,14 (1,5H, d, J = 7,3 Hz).

[Ejemplo de Referencia 37]

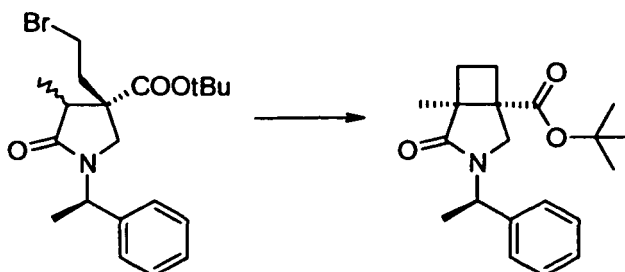
- 20 Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-bromoetyl)-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 111]

- 25 Se añadieron secuencialmente tetrabromuro de carbono (1,64 g, 4,95 mmol) y trifenilfosfina (1,30 g, 4,95 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-hidroxietyl)-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-3-carboxílico (1,56 g, 4,50 mmol) en diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de calentar a temperatura ambiente, la solución de reacción se agitó durante 10 minutos y se concentró a aproximadamente 5 ml. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano → hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1 → 1,5:1), dando 1,30 g (70 %) de la mezcla diasteteromérica del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,26 (5H, m), 5,47 (0,5H, c, J = 7,1 Hz), 5,46 (0,5H, c, J = 7,1 Hz), 3,35-3,19 (3H, m), 3,14 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 3,13 (0,5H, d, J = 10,5 Hz), 2,80 (0,5H, c, J = 7,4 Hz), 2,48-2,39 (1H, m), 2,30 (0,5H, ddd, J = 6,2, 10,4, 13,9 Hz), 2,19-2,02 (1H, m), 1,54 (1,5H, d, J = 7,1 Hz), 1,52 (1,5H, d, J = 7,1 Hz), 1,37 (4,5H, s), 1,36 (4,5H, s), 1,22 (1,5H, d, J = 7,4 Hz), 1,14 (1,5H, d, J = 7,4 Hz). EM (IEN) m/z: 410 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 38]

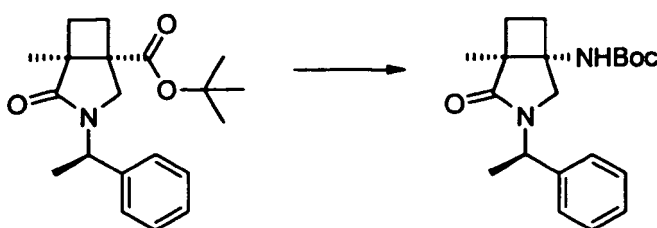
Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 112]

- 5 Una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (3,8 ml, 3,80 mmol) se añadió gota a gota a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-bromoetil)-4-metil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (1,30 g, 3,17 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -72 °C durante siete minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Después de calentar a -10 °C y de agitar durante 1,5 horas, se añadió una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (4,0 ml, 4,0 mmol) durante dos minutos, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 horas. Se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (20 ml) a la misma temperatura. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y una solución al 10 % de ácido cítrico (10 ml). Después de la extracción con acetato de etilo (150 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1), dando 0,845 g (81 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,26 (5H, m), 5,56 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,42 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,13 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,65 (1H, ddd, J = 4,7, 10,3, 11,9 Hz), 2,25 (1H, ddd, J = 4,7, 9,5, 11,9 Hz), 2,09 (1H, m), 1,86 (1H, dt, J = 11,9, 9,5 Hz), 1,57 (3H, d, J = 7,1 Hz), 0,71 (9H, s), 1,25 (3H, s). EM (IEN) m/z: 330 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 39]

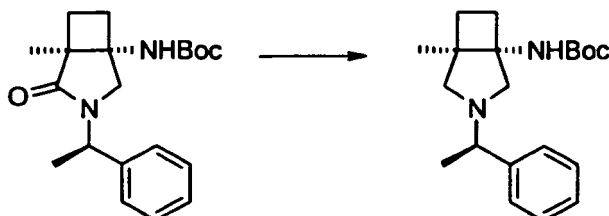
20 (1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano

[Fórmula 113]

- 25 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (0,845 g, 2,56 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 15 horas y después la solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno (3 x 40 ml) al residuo y se retiró ácido trifluoroacético por evaporación. El residuo se secó a presión reducida, dando ácido carboxílico en bruto, en forma de un sólido de color blanco.

- 30 Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,786 ml) y difenilfosforil azida (0,608 ml) a una solución del ácido carboxílico en bruto obtenido anteriormente en tolueno (10 ml) y alcohol *tert*-butílico (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a 80 °C durante 10 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3 → 3:2), dando 548 mg (62 %, dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso e incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,23 (5H, m), 5,55 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,81 (1H, a), 3,60 (1H, a), 3,02 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,30-2,10 (3H, m), 2,02 (1H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s), 1,27 (3H, s). EM (IEN) m/z: 345 (M+H)⁺.

35

[Ejemplo de Referencia 40](1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metil-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 114]**

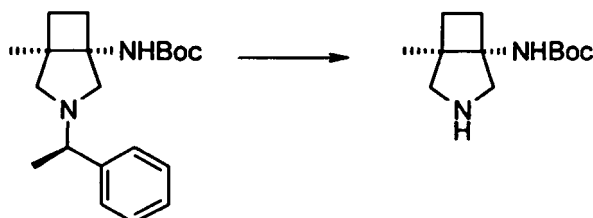
5 Una solución 1,09 M de un complejo borano/tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (3,6 ml, 3,98 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (1S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiclo[3,2,0]heptano (548 mg, 1,59 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0 °C durante cinco minutos. Después de calentar a temperatura ambiente y de agitar durante tres horas, se añadió un solución 1,09 M de un complejo borano/tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (3,6 ml, 3,98 mmol) a la misma temperatura. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se enfrió a 0 °C. Una mezcla de etanol (9,0 ml) y agua (1,0 ml) se

10 añadió gota a gota cuidadosamente. Después de la adición gota a gota de trietilamina (3,0 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró y el precipitado de color blanco se retiró por filtración a través de Celite. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 → 5:1), dando 184 mg (35 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,17 (5H, m), 4,58 (1H, a), 3,28 (1H, c, J = 6,6 Hz), 2,95 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,91 (1H, d a, J = 9,0 Hz), 2,14-2,05 (4H, m), 1,68 (1H, m), 1,38 (9H, s a), 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,14 (3H, s).

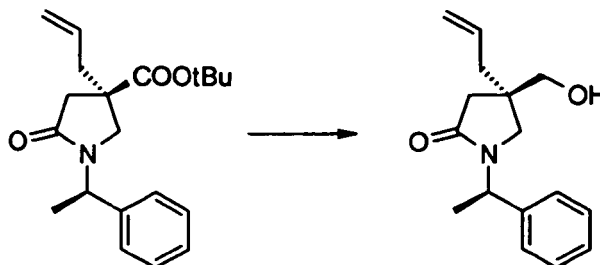
[Ejemplo de Referencia 41](1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metil-3-azabiclo[3,2,0]heptano

20

[Fórmula 115]

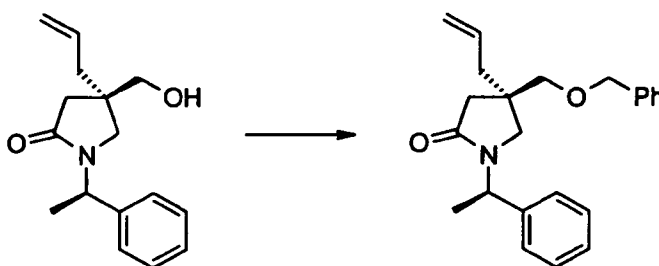
25 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo, 200 mg) a una solución de (1S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metil-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiclo[3,2,0]heptano (184 mg, 0,057 mmol) en etanol y la mezcla se agitó en en una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante cinco horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando una amina en bruto en forma de un sólido de color blanco.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,69 (1H, a), 3,27 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,92 (1H, a), 2,82 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,62 (1H, d a, J = 11,2 Hz), 2,13 (1H, m a), 1,98 (1H, ddd, J = 5,6, 9,8, 12,7 Hz), 1,71 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,16 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 42](4R)-4-Alil-4-hidroximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona**[Fórmula 117]**

5 Se suspendió borohidruro de litio (4,96 g, 0,228 mol) en tetrahidrofurano (500 ml). Una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3R)-3-allyl-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (50,0 g, 0,152 mol) en tetrahidrofurano (100 ml)-etanol (17,7 ml) se añadió a la suspensión usando un embudo de goteo durante 10 minutos. La mezcla se calentó a 40 °C, se agitó durante 12 horas y después se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a 0 °C, se añadió cuidadosamente una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml). Después de evaporar el componente de tetrahidrofurano a presión reducida, la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (1000 ml, 750 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (200 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:4), dando 29,9 g (76 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso e incoloro.

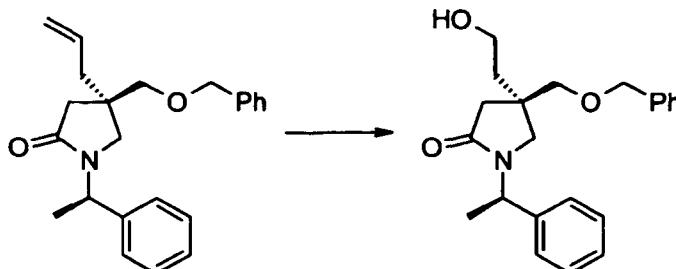
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,25 (5H, m), 5,59-5,47 (2H, m), 4,97 (1H, m), 4,90 (1H, m), 3,50 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,23 (1H, d, J = 10,1 Hz), 2,71 (1H, d, J = 10,1 Hz), 2,37 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,26 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,08 (2H, d, J = 7,3 Hz), 1,84 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz). EM (IEN) m/z: 260 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 43]20 (4R)-4-Alil-4-benciloximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona**[Fórmula 118]**

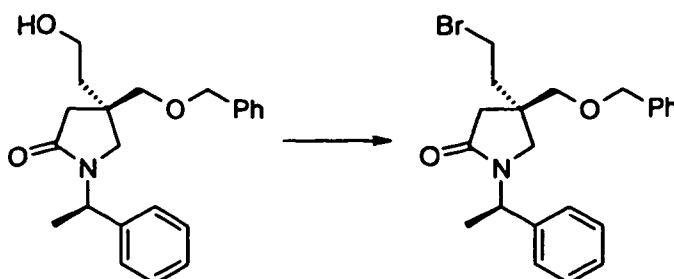
25 Se añadieron secuencialmente bromuro de bencilo (17,1 ml, 0,144 mol) e hidruro sódico (55 % en parafina líquida, 6,27 g, 0,144 mol) a una solución de (4R)-4-allyl-4-hidroximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona (31,1 g, 0,120 mol) en tetrahidrofurano (300 ml)-dimetilformamida (75 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió cuidadosamente metanol (5 ml) y se agitó hasta dejó de generarse gas. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (1000 ml) y agua (150 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (1500 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y salmuera (200 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1, → 2:1 → 1:1), dando 41,3 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,23 (10H, m), 5,52-5,42 (2H, m), 4,93 (1H, m), 4,84 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,27 (2H, s), 3,21 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,69 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,37 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,26 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,11 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,3 Hz).

35

[Ejemplo de Referencia 44](4R)-4-Benciloximetil-4-(2-hidroxietyl)-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-2-ona**[Fórmula 119]**

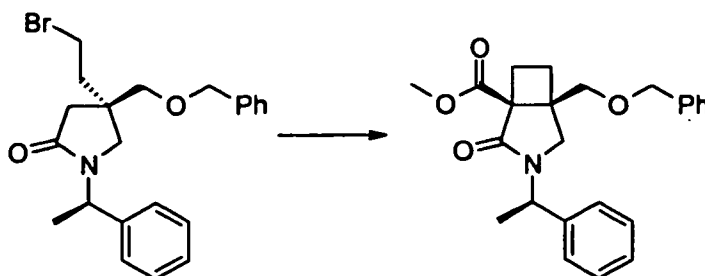
- 5 Una solución de (4R)-4-allyl-4-benciloximetil-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-2-ona (4,00 g, 11,45 mmol) en diclorometano (100 ml) se burbujeó con gas ozono a -70 °C y se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. El burbujeo de ozono se detuvo cuando la solución de reacción se volvió de color azul oscuro, y después la solución de reacción se burbujeó con nitrógeno gas hasta que la solución se volvió incolora. Se añadieron borohidruro sódico (434 mg, 11,45 mmol) y metanol (40 ml) a la misma temperatura y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante tres horas.
- 10 Se añadió borohidruro sódico (325 mg, 8,58 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas más. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (500 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:2 → 1:9 → 0:1), dando 3,22 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso e incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,23 (10H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,54-3,45 (2H, m a), 3,36 (2H, s), 3,24 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,72 (1H, d, J = 10,2 Hz), 2,38 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,28 (1H, d, J = 17,0 Hz), 2,15 (1H, a), 1,69-1,58 (2H, m), 1,44 (3H, d, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 45](4S)-4-Benciloximetil-4-(2-bromoetyl)-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-2-ona**[Fórmula 120]**

- 25 Se añadieron secuencialmente tetrabromuro de carbono (3,17 g, 9,56 mmol) y trifenilfosfina (2,51 g, 9,56 mmol) a una solución de (4R)-4-benciloximetil-4-(2-hidroxietyl)-1-[(1R)-1-feniletill]pirrolidin-2-ona (3,22 g, 9,10 mmol) en diclorometano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 → 1:2), dando 3,18 g (84 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,25 (10H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,28 (2H, s), 3,25 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,17-3,04 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 10,1 Hz), 2,37 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,26 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,05 (1H, ddd, J = 5,9, 10,4, 14,0 Hz), 1,96 (1H, ddd, J = 6,1, 10,6, 14,0 Hz), 1,44 (3H, d, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 46]

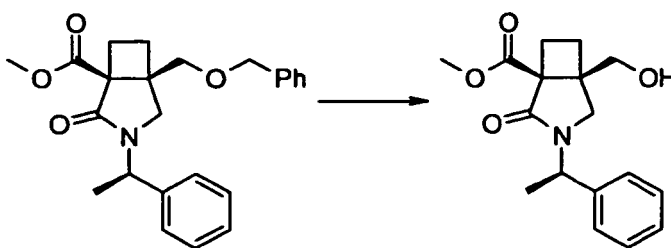
Éster metílico del ácido (1S,5R)-5-benciloximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 121]

- 5 Una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahydrofurano (14,5 ml, 14,5 mmol) se añadió a una solución de (4S)-4-benciloximetil-4-(2-bromoetil)-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona (2,75 g, 6,60 mmol) y cloroforniato de metilo (0,54 ml, 6,93 mmol) en tetrahydrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después,
- 10 la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El agente de secado se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 2:1 → 1:1), dando 2,12 g (82 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,24 (10H, m), 5,59 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,53 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,49 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,37 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,78 (1H, ddd, J = 9,3, 9,5, 12,2 Hz), 2,73 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,22 (1H, ddd, J = 3,4, 9,3, 12,2 Hz), 1,91 (1H, ddd, J = 3,4, 10,5, 12,2 Hz), 1,63 (1H, ddd, J = 9,5, 10,5, 12,2 Hz), 1,58 (3H, d, J = 7,1 Hz). EM (IEN) m/z: 394 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 47]

20 Éster metílico del ácido (1S,5R)-5-hidroximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

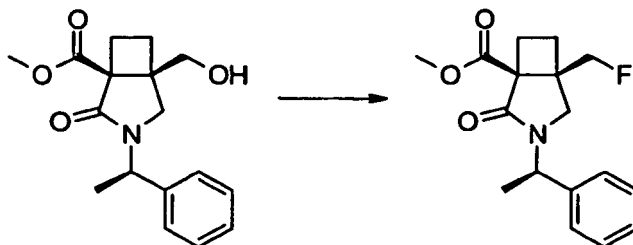
[Fórmula 122]

- 25 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo, 200 mg) a una solución de éster metílico del ácido (1S,5R)-5-benciloximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (1,82 g, 4,62 mmol) en etanol (20 ml)-tetrahydrofurano (20 ml) y la mezcla se agitó en en una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 2,5 horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de cristales incoloros. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,27 (5H, m), 5,60 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,79 (1H, dd, J = 4,2, 11,8 Hz), 3,78 (3H, s), 3,58 (1H, dd, J = 7,1, 11,8 Hz), 3,56 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,73-2,65 (2H, m), 2,57 (1H, dd, J = 4,2, 7,1 Hz), 2,30 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,59 (3H, d, J = 7,1 Hz). EM (IEN) m/z: 304 (M+H)⁺.

30

[Ejemplo de Referencia 48]

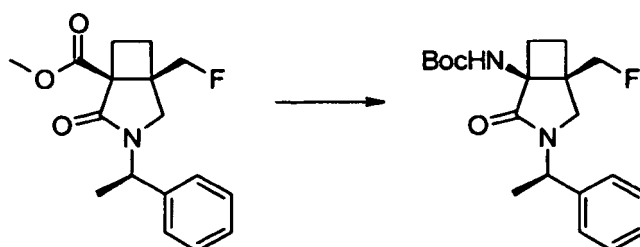
Éster metílico del ácido (1S,5R)-5-fluorometil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 123]

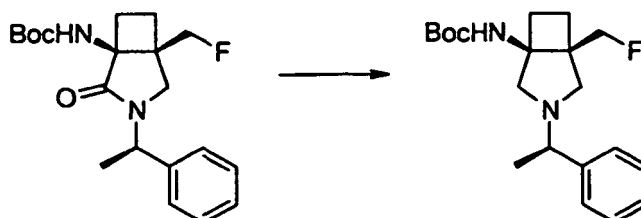
- 5 Se añadió fluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,98 ml, 10,7 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (1S,5R)-5-hidroximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (1,30 g, 4,30 mmol) en diclorometano en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 12 horas. Después, se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 2:1 → 1,5:1), dando 1,26 g (96 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,63 (1H, c, J = 7,2 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 9,8, 47,1 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 9,8, 47,0 Hz), 3,76 (3H, s), 3,41 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,78 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,27 (1H, ddd, J = 3,6, 9,3, 12,5 Hz), 1,93 (1H, ddd, J = 3,6, 10,5, 12,4 Hz), 1,68 (1H, m), 1,62 (3H, d, J = 7,2 Hz). EM (IEN) m/z: 306 (M+H)⁺.
- 15

[Ejemplo de Referencia 49]

(1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluorometil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano

[Fórmula 124]

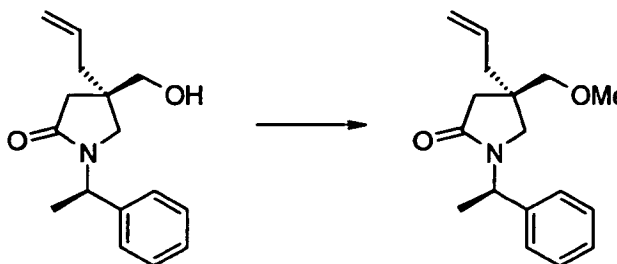
- 20 Una solución 1 M de hidróxido sódico se añadió a una solución de éster metílico del ácido (1S,5R)-5-fluorometil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (1,26 g, 4,13 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-metanol (5,0 ml). La mezcla se agitó durante 12 horas. La solución de reacción se ajustó a pH 2 o menos con ácido clorhídrico 6 M y los componentes de tetrahidrofurano y metanol se retiraron por filtración a presión reducida. El residuo se vertió en una mezcla de acetato de etilo y ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de retirar el agente de secado por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 1,17 g (97 %) de ácido carboxílico en bruto en forma de un sólido de color blanco.
- 25 El ácido carboxílico en bruto (1,02 g, 3,51 mmol) en una mezcla de tolueno (20 ml), alcohol *tert*-butílico (20 ml) y trietilamina (0,98 ml, 7,03 mmol), y se añadió difenilfosforil azida (0,833 ml, 3,87 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante una hora y después a 80 °C durante 12 horas. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:1 → 2:1 → 1:1), dando 746 mg (59 %) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,29 (5H, m), 5,60 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,95 (1H, a), 4,61 (1H, dd, J = 9,6, 47,3 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 9,6, 47,3 Hz), 2,15 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,70 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,36 (1H, m), 2,17-2,08 (2H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,42 (9H, s). EM (IEN) m/z: 363 (M+H)⁺.
- 35
- 40

[Ejemplo de Referencia 50](1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluorometil-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo(3,2,0)heptano**[Fórmula 125]**

5 Una solución al 65 % de Red-Al™ en tolueno (1,76 ml, 5,85 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (1S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluorometil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (707 mg, 1,95 mmol) en tolueno en una atmósfera de nitrógeno a -15 °C durante 10 minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 horas y se enfrió a 0 °C. Una solución al 25 % de tartrato sódico y tetrahidrato potásico (10 ml) se añadió cuidadosamente mientras se mantenía la temperatura interna de la solución de reacción a 10 °C o menos. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y salmuera (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El agente de secado se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 5:1 → 2:1), dando 567 mg (83 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,18 (5H, m), 4,89 (1H, a), 4,63 (1H, dd, J = 9,8, 47,9 Hz), 4,53 (1H, J = 9,8, 47,6 Hz), 3,33 (1H, c, J = 6,4 Hz), 2,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 2,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,18-2,14 (3H, m), 1,93-1,87 (2H, m), 1,37 (9H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,4 Hz). EM (IEN) m/z: 349 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 51](4R)-4-Alil-4-metoximetil-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-2-ona

20

[Fórmula 127]

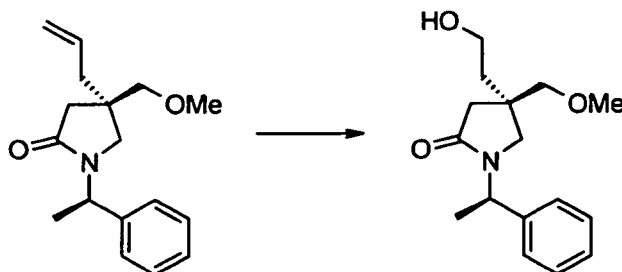
25

Se añadieron secuencialmente yoduro de metilo (1,87 ml, 30,1 mmol) e hidruro sódico (55 % en parafina líquida, 1,31 g, 30,1 mol) a una solución de (4R)-4-alil-4-hidroximetil-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-2-ona (7,09 g, 27,3 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml)-dimetilformamida (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Se añadió cuidadosamente metanol (2 ml) y se agitó hasta que dejó de generarse gas. Después, la reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (800 ml). La fase orgánica se lavó secuencialmente con agua (200 ml) y salmuera (200 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1 → 1:1), dando 7,42 g (99 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

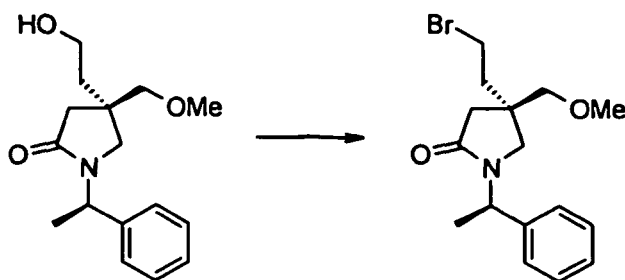
30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,24 (5H, m), 5,54-5,43 (2H, m), 4,94 (1H, m), 4,84 (1H, m), 3,33 (3H, s), 3,20 (2H, s), 3,19 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,69 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,36 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,24 (1H, d, J = 17,1 Hz), 2,05-2,03 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz).

35

[Ejemplo de Referencia 52](4R)-4-(2-Hidroxietyl)-4-metoximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona**[Fórmula 128]**

- 5 Una solución de (4R)-4-allyl-4-metoximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona (3,28 g, 12,0 mmol) en metanol (20 ml)-
 diclorometano (20 ml) se burbujeó con gas ozono a -70 °C y se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. El
 burbujeo de ozono se detuvo cuando la solución de reacción se volvió de color azul oscuro, y después la solución de
 reacción se burbujeó con gas nitrógeno hasta que la solución se volvió incolora. Se añadió borohidruro sódico (454
 10 mg, 12,0 mmol) a la misma temperatura y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante dos horas. Después
 de calentar, se añadió borohidruro sódico (227 mg, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después, se
 añadió más cantidad de borohidruro sódico (113 mg, 3,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Una solución
 saturada de cloruro de amonio (10 ml) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, la solución de
 reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de
 15 etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se
 filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre
 gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 10:0 → 10:1), dando 2,85 g (86 %) del compuesto del título en forma de un
 aceite viscoso e incoloro.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,25 (5H, m), 5,49 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,55-3,44 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,30 (1H, d,
 J = 9,5 Hz), 3,28 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,72 (1H, d, J = 10,0 Hz), 2,38 (1H, d, J = 16,8 Hz),
 20 2,26 (1H, d, J = 16,8 Hz), 1,64 (2H, t, J = 6,0 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,1 Hz).

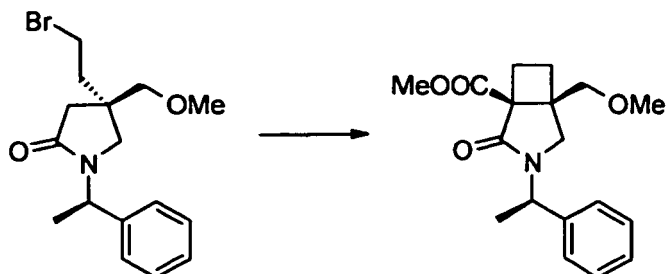
[Ejemplo de Referencia 53](4S)-4-(2-Bromoetyl)-4-metoximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona**[Fórmula 129]**

- 25 Se añadieron secuencialmente tetrabromuro de carbono (3,58 g, 10,8 mmol) y trifenilfosfina (2,83 g, 10,8 mmol) a
 una solución de (4R)-4-(2-hidroxietyl)-4-metoximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona (2,85 g, 10,3 mmol) en
 diclorometano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se
 calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas y después la solución de reacción se concentró a
 presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano →
 30 hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 → 1:2), dando 2,07 g (59 %) del compuesto del título en forma de un aceite
 incoloro.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,25 (5H, m), 5,49 (1H, c, J = 7,3 Hz), 3,32 (3H, s), 3,24 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,23
 (2H, s), 3,20-3,07 (2H, m), 2,67 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,38 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,25 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,03-1,90
 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 7,3 Hz).

35

[Ejemplo de Referencia 54]

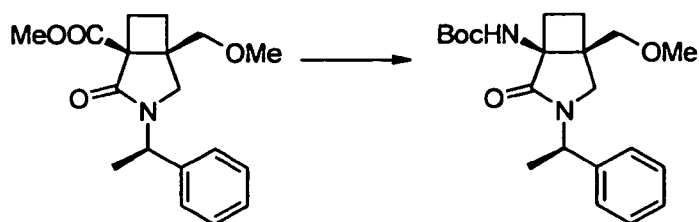
Éster metílico del ácido (1S,5R)-5-Metoximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 130]

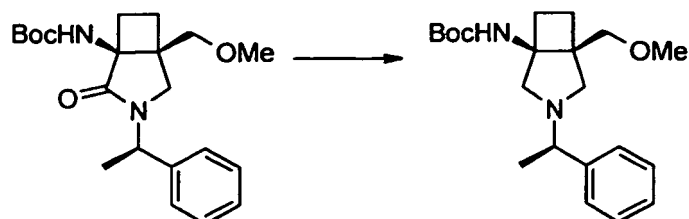
- 5 Una solución 1,0 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (13,4 ml, 13,4 mmol) se añadió a una solución de (4S)-4-(2-bromoetil)-4-metoximetil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-2-ona (2,07 g, 6,08 mmol) y cloroformiato de metilo (0,493 ml, 6,38 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) en una atmósfera de nitrógeno a -70 °C. La mezcla se agitó durante 14 horas mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. La solución de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (20 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Después, la solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 → 2:1), dando 1,53 g (79 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,26 (5H, m), 5,60 (1H, c, J = 7,1), 3,72 (3H, s), 3,43 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,40 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,36 (1H, d, J = 9,8 Hz), 3,28 (3H, s), 2,75 (1H, dt, J = 12,2, 10,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 9,5 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 3,4, 9,3, 12,2 Hz), 1,86 (1H, ddd, J = 3,4, 10,5, 12,2 Hz), 1,62 (1H, dt, J = 12,2, 9,3 Hz), 1,58 (3H, d, J = 7,1 Hz). EM (IEN) m/z: 318 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 55]

20 (1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metoximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano

[Fórmula 131]

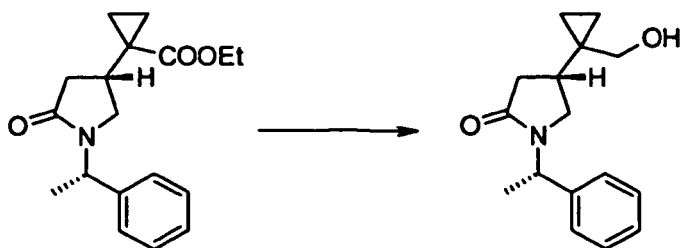
- 25 Una solución 1 M de hidróxido sódico (5,0 ml) se añadió a una solución de éster metílico del ácido (1S,5R)-5-metoximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (1,53 g, 4,82 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)-metanol (5,0 ml). La mezcla se agitó durante nueve horas. La solución de reacción se ajustó a pH 2 o menos con ácido clorhídrico 6 M y los componentes de tetrahidrofurano y metanol se retiraron por filtración a presión reducida. El residuo se vertió en una mezcla de acetato de etilo (30 ml) y ácido clorhídrico 1 M (30 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro sódico (30 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, dando ácido carboxílico en bruto en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 30
- El ácido carboxílico en bruto se disolvió en una mezcla de alcohol *tert*-butílico (30 ml) y trietilamina (1,34 ml, 9,64 mmol) y se añadió difenilfosforilazida (1,14 ml, 5,30 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 40 °C durante dos horas y después a 80 °C durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1), dando 595 mg (33 %, dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,23 (5H, m), 2,25 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,87 (1H, s a), 3,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,42 (1H, d a, J = 9,2 Hz), 3,35 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,33 (3H, s), 2,71 (1H, d, J = 9,6 Hz), 2,33 (1H, m), 2,12-2,00 (2H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,43 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 56](1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metoximetil-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano**[Fórmula 132]**

- 5 Una solución al 65 % de Red-Al™ en tolueno (1,43 ml, 4,75 mmol) se añadió gota a gota a una solución de (1S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metoximetil-2-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (593 mg, 1,58 mmol) en tolueno en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C durante dos minutos. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante dos horas y se enfrió a 0 °C. Una solución al 20 % de tartrato sódico y tetrahidrato potásico (10 ml) se añadió cuidadosamente mientras se mantenía la temperatura interna de la solución de reacción a 10 °C o menos. La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y salmuera (10 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 → 9:1), dando 244 mg (43 %) del compuesto del título en forma de cristales incoloros.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,17 (5H, m), 5,56 (1H, s a), 3,58 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,37 (3H, s), 3,28 (1H, c, J = 6,5 Hz), 3,10 (1H, a), 2,86 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,34 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,23-2,01 (3H, m a), 1,84 (2H, t a, J = 8,1 Hz), 1,35 (9H, s a), 1,34 (3H, d, J = 6,5 Hz). EM (IEN) m/z: 361 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 57](3R)-3-[1-(Hidroximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidina

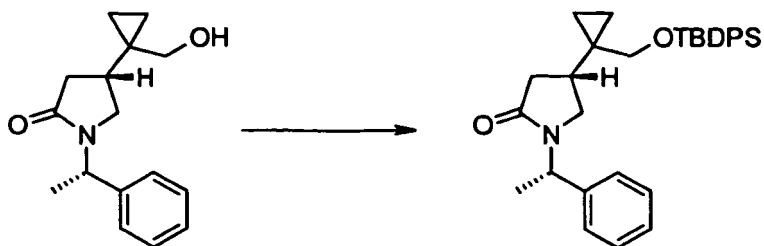
20

[Fórmula 134]

25

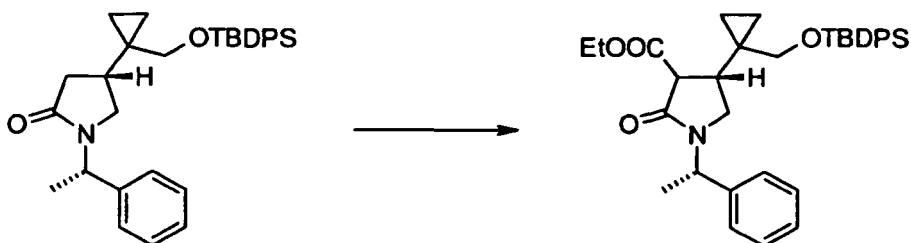
30

Se añadió borohidruro de litio (1,174 g, 53,90 mmol) a una solución de éster etílico del ácido 1-[(3R)-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl] pirrolidin-3-il]ciclopropanocarboxílico [véase Journal of Medicinal Chemistry, Vol.46, No.6, p.1005 (2003)] (2,03 g, 6,74 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se calentó con agitación en un baño de aceite a 70 °C durante 30 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en una solución al 10 % de ácido cítrico enfriado con hielo (80 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 → 1:1 → 2:1 → 1:0, → cloroformo:metanol = 9:1), dando 1,30 g (74 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,26-7,35 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 6,9 Hz), 3,45 (2H, s), 3,04-3,12 (1H, m), 2,37-2,50 (2H, m), 2,19 (1H, dd, J = 16,0, 8,9 Hz), 1,51 (2H, d, J = 7,1 Hz), 0,43 (4H, s). EM (IEN) m/z: 260 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 58](3R)-3-[1-(*tert*-Butildifenilsiloximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina**[Fórmula 135]**

- 5 Se añadió cloruro *tert*-butildifenilsililo (2,83 ml, 10,88 mmol) a una solución de (3R)-3-[1-(hidroximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina (2,35 g, 9,06 mmol) e imidazol (925 mg, 13,59 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 2), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:19 → 1:9 → 1:4 → 1:1), dando 3,88 g (86 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,56-7,59 (4H, m), 7,26-7,46 (11H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,0 Hz), 3,46 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,39 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,10 (2H, td, J = 18,4, 9,6 Hz), 2,51 (1H, m), 2,32 (1H, dd, J = 16,5, 8,9 Hz), 2,14 (1H, dd, J = 16,5, 10,4 Hz), 1,46 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,01 (9H, s), 0,33-0,39 (4H, m). EM (IEN) m/z: 498 (M+H)⁺.

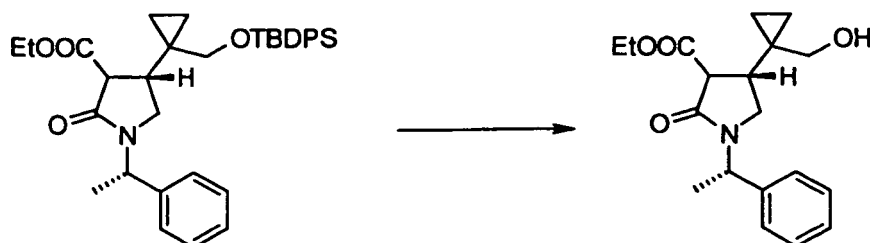
[Ejemplo de Referencia 59]Éster etílico del ácido (3R)-3-[1-(*tert*-butildifenilsiloximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidin-4-ilcarboxílico**[Fórmula 136]**

- 20 Se añadieron secuencialmente gota a gota cloroformiato de etil (0,059 ml, 0,617 mmol) y una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,57 ml, 0,570 mmol) a una solución de (3R)-3-[1-(*tert*-butildifenilsiloximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidina (258 mg, 0,518 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0 °C durante dos minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió adicionalmente una solución de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,57 ml, 0,570 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se enfrió con hielo. La reacción se interrumpió con una solución al 10 % de ácido cítrico (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml) y salmuera (20 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 → 1:4 → 1:2), dando 227 mg (77 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,54-7,64 (4H, m), 7,26-7,45 (11H, m), 5,46 (1H, c, J = 6,9 Hz), 4,23 (1H, ddd, J = 14,3, 7,1, 1,8 Hz), 3,29-3,52 (4H, m), 3,12 (1H, t, J = 9,0 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 18,6, 8,5 Hz), 1,48 (2H, d, J = 7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,02 (9H, s), 0,33 (4H, m). EM (IEN) m/z: 570 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 60]

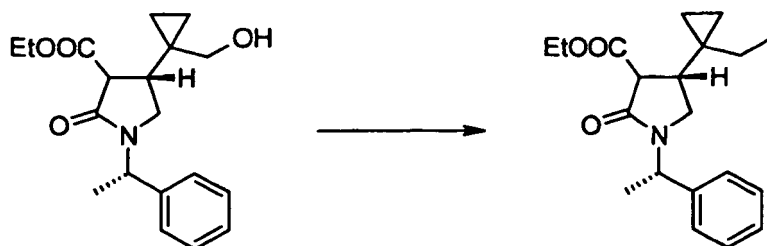
Éster etílico del ácido (3R)-3-[1-(hidroximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidin-4-ilcarboxílico

[Fórmula 137]

- 5 Un complejo de fluoruro de hidrógeno-piridina (10 ml) se añadió gota a gota a una solución de éster etílico del ácido (3R)-3-[1-(*tert*-butildifenilsiloximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidin-4-ilcarboxílico (2,81 g, 4,93 mmol) en piridina (20 ml) a 0 °C durante cinco minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas y después se vertió en agua enfriada con hielo (150 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (300 ml).
 10 La fase orgánica resultante se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:2 → 1:1 → 2:1), dando 1,378 g (84 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso de color amarillo pálido.
 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,26-7,36 (5H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,25 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,49 (2H, dd, J = 23,2, 10,5 Hz), 3,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,09 (2H, dt, J = 20,8, 8,9 Hz), 2,67 (1H, c, J = 8,5 Hz), 1,54 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,35-0,50 (4H, m). EM (IEN) m/z: 332 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 61]

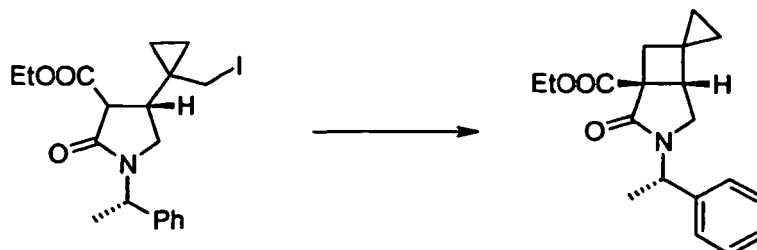
Éster etílico del ácido (3R)-3-[1-(yodometil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidin-4-ilcarboxílico

[Fórmula 138]

- 20 Se añadieron secuencialmente imidazol (708 mg, 10,40 mmol), trifetilfosfina (2,727 g, 10,40 mmol) and yodo (2,111 g, 8,32 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (3R)-3-[1-(hidroximetil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletil]pirrolidin-4-ilcarboxílico (1,378 g, 4,16 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (50 ml x 2) and salmuera (50 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 → 1:4 → 1:2), dando 1,606 g (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso de color amarillo pálido.
 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,26-7,39 (5H, m), 5,47 (1H, c, J = 7,2 Hz), 4,28 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,19-3,23 (2H, m), 3,03-3,12 (3H, m), 2,94 (1H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,80-0,87 (2H, m), 0,63 (2H, m).
 30 EM (IEN) m/z: 442 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 62]

Éster etílico del ácido (1S,5S)-2-oxo-3-[(1S)-1-feniletíl]-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico

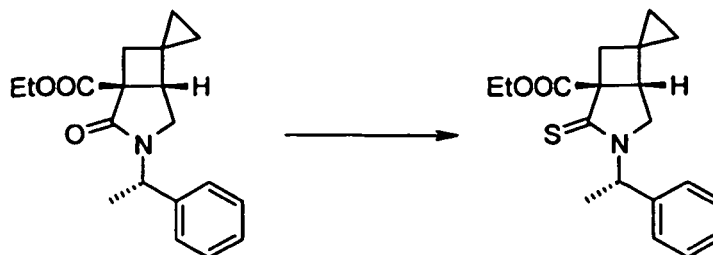
[Fórmula 139]

- 5 Una solución de hexametildisilazida potásica en tolueno (0,5 M, 8,94 ml, 4,47 mmol) se añadió gota a gota a una solución de éster etílico del ácido (3R)-3-[1-(yodometil)ciclopropan-1-il]-5-oxo-1-[(1S)-1-feniletíl]pirrolidin-4-ilcarboxílico (1,517 g, 3,44 mmol) en tolueno (30 ml) en refrigeración con sal-hielo durante cinco minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora y 20 minutos y después a temperatura ambiente durante 5,5 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y la reacción se interrumpió con una solución al 10 % de ácido cítrico (20 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 → 1:4 → 1:2), dando 717 mg (67 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,38 (5H, m), 5,61 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,14-4,28 (2H, m), 3,02-3,07 (3H, m), 2,91 (1H, dt, J = 9,8, 3,8 Hz), 2,29 (1H, d, J = 12,2 Hz), 1,61 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,62 (2H, m), 0,44 (2H, m). EM (IEN) m/z: 314 (M+H)⁺.
- 15

[Ejemplo de Referencia 63]

Éster etílico del ácido (1R,5S)-3-[(1S)-1-feniletíl]-6-espirociclopropano-2-tioxo-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico

20

[Fórmula 140]

25

Se añadió reactivo de Lawesson (1,146 g, 2,83 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (1S,5S)-2-oxo-3-[(1S)-1-feniletíl]-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico (592 mg, 1,89 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla se calentó con agitación en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 90 °C durante 6,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:19 → 1:9 → 1:4), dando 0,57 g (92 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

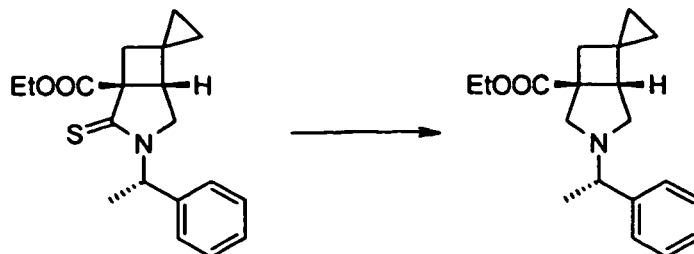
30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,36 (5H, m), 6,40 (1H, c, J = 7,1 Hz), 4,11-4,32 (2H, m), 3,33 (1H, dd, J = 12,0, 6,8 Hz), 3,22 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,09 (1H, d, J = 6,3 Hz), 2,37 (1H, d, J = 12,2 Hz), 1,68 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,58 (1H, m), 0,42 (2H, m). EM (IEN) m/z: 330 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 64]

Éster etílico del ácido (1S,5S)-3-[(1S)-1-Feniletil]-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 141]

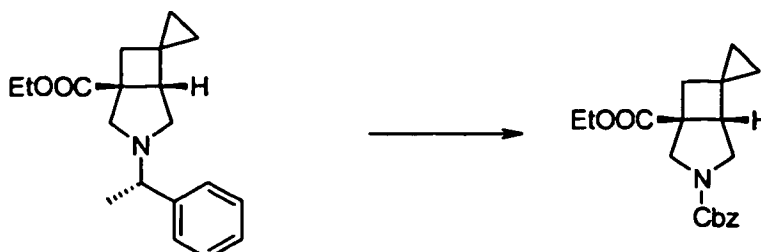


- 5 Se añadió níquel Raney (4 ml) a una solución de éster etílico del ácido (1R,5S)-3-[(1S)-1-feniletil]-6-espirociclopropano-2-tioxo-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico (0,57 g, 1,73 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y después se filtró a través de una columna corta de gel de sílice. El filtrado se evaporó a presión reducida, dando 503 mg (97 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,22-7,44 (5H, m), 4,20 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,30 (1H, m), 3,24 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,72 (1H, d, J = 5,1 Hz), 2,59 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 2,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,26 (1H, d, J = 11,5 Hz), 1,95 (1H, dd, J = 9,3, 5,6 Hz), 1,39 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,51 (1H, m), 0,31-0,40 (3H, m). EM (IEN); m/z: 300 (M+H)⁺.
- 10

[Ejemplo de Referencia 65]

- 15 Éster etílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 142]

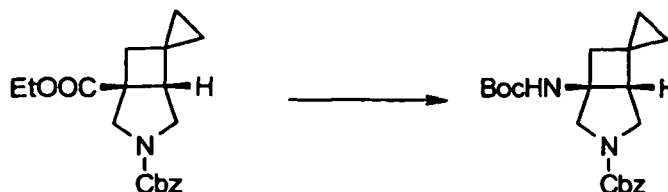


- 20 Se añadió cloroformiato de bencilo (0,72 ml, 5,04 mmol) a una solución de éster etílico del ácido (1S,5S)-3-[(1S)-1-feniletil]-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-ilcarboxílico (503 mg, 1,68 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 → 1:4 → 1:2), dando 505 mg (91 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-7,40 (5H, m), 5,18 (2H, m), 4,21 (2H, c, J = 7,2 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 36,6, 12,0 Hz), 3,64 (2H, dd, J = 23,3, 11,6 Hz), 3,27 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 6,1 Hz), 2,73 (1H, m), 2,02 (1H, t, J = 10,4 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,47-0,58 (3H, m), 0,32 (1H, m). EM (IEN); m/z: 330 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 66]

(1S,5R)-3-Benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptano

[Fórmula 143]



Una solución 1 N de hidróxido sódico (4,60 ml, 4,60 mmol) se añadió a una solución de éster etílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxycarbonil-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-icarboxílico (500 mg, 1,52 mmol) en etanol/tetrahidrofurano (4,6 ml/2,3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se hizo ácido con ácido clorhídrico 1 N, seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando ácido (1S,5S)-3-benciloxycarbonil-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-icarboxílico en bruto (501 mg) en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

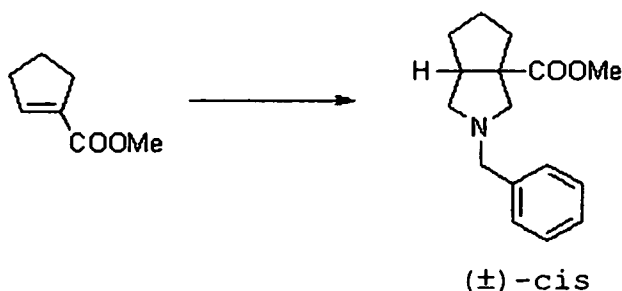
Se añadió difenilfosforil azida (0,393 ml, 1,82 mmol) a una solución del ácido (1S,5S)-3-benciloxycarbonil-6-espirociclopropano-3-azabicyclo[3,2,0]heptan-1-icarboxílico en bruto resultante (501 mg) y trietilamina (0,381 ml, 2,73 mmol) en tolueno (7,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante cinco minutos y posteriormente en un baño de aceite a 90 °C durante 40 minutos. Después, se añadió alcohol *tert*-butílico (15 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó con agitación en un baño de aceite a 120 °C durante seis horas. El disolvente de reacción se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 1:9 → 1:4 → 1:2), dando 347 mg (dos etapas, 61 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,28-7,39 (5H, m), 5,16 (2H, m), 4,90 (1H, m), 3,95 (1H, t, J = 11,6 Hz), 3,41-3,58 (3H, m), 2,80 (1H, m), 2,34 (1H, t, J = 10,3 Hz), 2,20 (1H, d, J = 12,0 Hz), 1,45 (9H, s), 0,46-0,56 (3H, m), 0,28 (1H, m). EM (IEN) m/z: 317 (M-tBu+H)⁺.

20 [Ejemplo de Referencia 67]

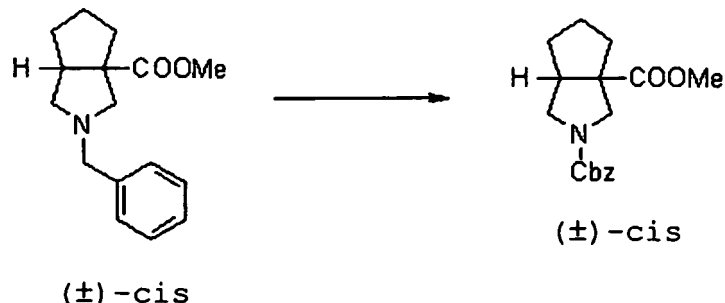
Éster metílico del ácido (1R*,5R*)-3-bencil-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-icarboxílico

[Fórmula 145]



A cantidad catalítica de ácido trifluoroacético se añadió a una solución de éster metílico del ácido 1-ciclopenteno-1-carboxílico (2,52 g, 20,0 mmol) y N-bencil-N-(metoximetil)-N-trimetilsililmetilamina (5,00 g, 21,1 mmol) en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó con agitación a temperatura ambiente durante 15,5 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (80 ml). La fase acuosa lavada se extrajo adicionalmente con diclorometano (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 → 90:10 → 80:20), dando 4,28 g (83 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro y transparente.

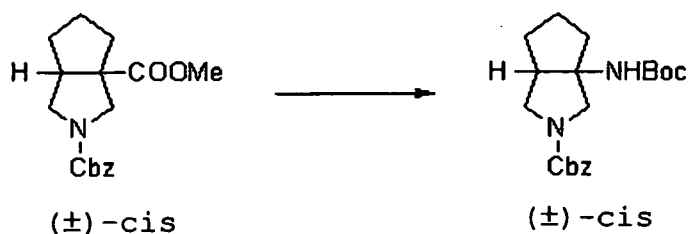
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,21 (5H, m), 3,67 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,92 (1H, d, J = 9,3 Hz), 2,88 (1H, m), 2,67 (1H, t, J = 8,2 Hz), 2,44 (1H, d, J = 9,3 Hz), 2,31 (1H, dd, J = 8,8, 4,4 Hz), 2,06-1,60 (5H, m), 1,54-1,47 (1H, m). EM (IEN); m/z: 260 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 68]Éster metílico del ácido (1R*,5R*)-3-benciloxycarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-icarboxílico**[Fórmula 146]**

- 5 Se añadió clorofornato de bencilo (3,53 ml, 24,6 mmol) a una solución de éster metílico del ácido (1R*,5R*)-3-bencil-3-azabicyclo[3,3,0] octan-1-icarboxílico (4,27 g, 16,46 mmol) en diclorometano (50 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante 23 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 80:20 → 67:33), dando 2,24 g (45 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro y transparente.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 5,12 (2H, s), 3,97 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,71-3,64 (4H, m), 3,45-3,28 (2H, m), 2,94-2,87 (1H, m), 2,23-2,15 (1H, m), 2,03-1,94 (1H, m), 1,85-1,71 (3H, m), 1,52 (1H, m). EM (IEN) m/z: 304 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 69](1R*,5R*)-3-Benciloxycarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano

15

[Fórmula 147]

- Una solución 1 N de hidróxido sódico (22,0 ml, 22,0 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido (1R*,5R*)-3-benciloxycarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-icarboxílico (2,21 g, 7,29 mmol) en metanol (22 ml)-tetrahidrofurano (44 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se concentró a presión reducida y después el residuo se hizo ácido con ácido clorhídrico 3 N, seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando ácido carboxílico en bruto. El ácido carboxílico en bruto resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

- Se añadió difenilfosforil azida (2,03 ml, 9,42 mmol) a una solución del ácido carboxílico en bruto obtenido anteriormente y trietilamina (2,02 ml, 14,5 mmol) en tolueno (40 ml) en refrigeración con hielo. La mezcla se calentó con agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después en un baño de aceite a 90 °C durante 3,5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó secuencialmente con una solución saturada de bicarbonato sódico (80 ml), agua (80 ml) y salmuera (80 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando isocianato en bruto. El isocianato en bruto resultante se disolvió en 1,4-dioxano (20 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6 N (20 ml). Después, la mezcla se calentó con agitación en un baño de aceite a 50 °C durante 0,5 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y etanol, se concentró a presión reducida y después se destiló azeotrópicamente con etanol (dos veces). El residuo se disolvió en diclorometano (40 ml) y se añadieron secuencialmente trietilamina (5,05 ml, 36,3 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,17 g, 14,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y después se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 90:10 → 80:20 → 67:33), dando 1,32 g (3,66 mmol, 51 %) del compuesto del

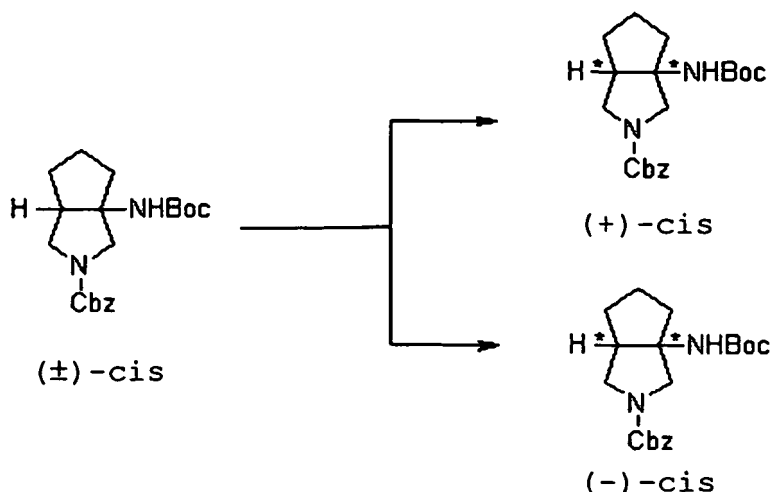
título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,27 (5H, m), 5,12 (2H, s), 4,75 (1H, s a), 3,74-3,59 (3H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 2,74-2,48 (1H, m), 2,04-1,88 (3H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,43 (10H, m). EM (IEN) m/z: 305 (M-tBu+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 70]

- 5 (+)-(1R*,5S*)-3-Benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano y (-)-(1R*,5S*)-3-benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 148]

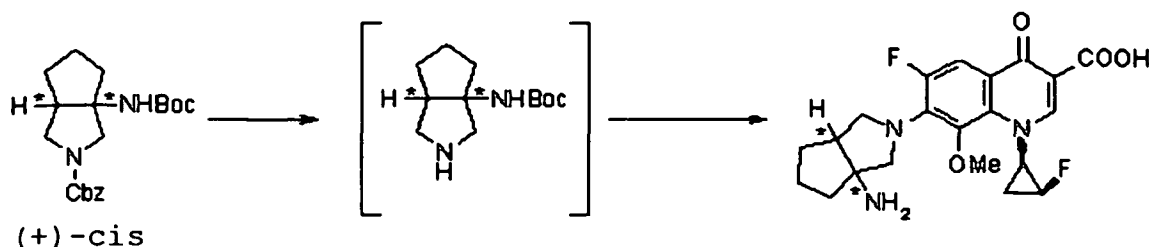


- 10 El racemato (1R*,5S*)-3-benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano (1,32 g, 3,66 mmol) obtenido como se ha descrito anteriormente se resolvió ópticamente con una columna ópticamente activa (CHIRALCEL OJ, diámetro 20 mm x 250 mm, hexano:alcohol isopropílico = 90:10, caudal = 20 ml/min, resolviendo cada vez 50 mg), dando (+)-(1R*,5S*)-3-benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano (586 mg, 1,626 mmol, tiempo de retención = 5,5 min, $[\alpha]_D^{25.1} = +19,3^\circ$ (C = 0,145, cloroformo)) y (-)-(1R*,5S*)-3-benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano (590 mg, 1,637 mmol, tiempo de retención = 6,9 min, $[\alpha]_D^{25.1} = -20,0^\circ$ (c = 0,155, cloroformo)).

[Ejemplo 11]

Ácido 7-[(1R*,5S*)-1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico [sustituyente de la posición 7 obtenido a partir del isómero óptico (+)]

[Fórmula 149]



- 20 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (aproximadamente 50 % húmedo, 115 mg) a una solución de (+)-(1R*,5S*)-3-benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano (575 mg, 1,595 mmol) en metanol (20 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El catalizador se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano en bruto (388 mg) en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

- 25 El 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano en bruto obtenido anteriormente (388 mg), quelato ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico- BF_2 (576 mg, 1,595 mmol) y trietilamina (0,667 ml, 4,79 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (4 ml) y la solución se calentó con agitación en

un baño de aceite de 35 a 40 °C durante 16 horas. Una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (50 ml) y trietilamina (5 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 90 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (80 ml), agua (50 ml x 2), y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) en refrigeración con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la solución de reacción se lavó con cloroformo (30 ml x 3). La fase acuosa se ajustó a pH 12,0 con una solución 10 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo y después se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida (dos veces), posteriormente se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo:metanol = 9:1 y se filtró. Las aguas madre se concentraron a presión reducida para retirar cloruro sódico. El residuo resultante se purificó por PTLC (TLC preparativa; disolvente de capa inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1) y posteriormente se purificó por recristalización en etanol-amoniaco acuoso para dar 111 mg (17 %) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido.

pf: 169-172 °C.

$[\alpha]_D^{251} = +103,5^\circ$ (C = 0,228, NaOH 0,1 N).

RMN ^1H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ : 8,47 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,05-4,80 (1H, m), 4,04 (1H, m), 3,77 (1H, t, J = 9,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,52 (2H, s), 3,35 (1H, dd, J = 9,8, 4,9 Hz), 2,30 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,89-1,47 (7H, m).

Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ EtOH} \cdot 0,75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58,10; H, 5,90; F, 8,55; N, 9,45. Encontrado: C, 57,87; H, 5,51; F, 8,60; N, 9,11,

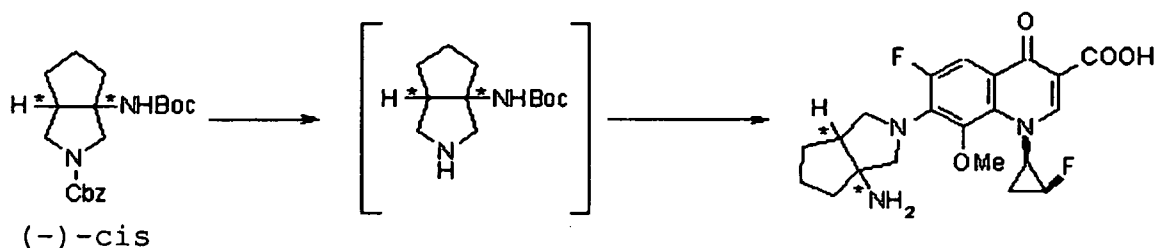
EM (EN); m/z: 419 (M^+).

IR (ATR) v: 2952, 2873, 2831, 2177, 1712, 1614, 1577, 1535, 1498, 1460, 1389, 1360, 1323, 1271, 1205 cm^{-1} .

[Ejemplo 12]

Ácido 7-[(1R*,5S*)-1-amino-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico [sustituyente de la posición 7 obtenido a partir del isómero óptico (-)]

[Fórmula 150]



Un catalizador de carbono-paladio al 10 % (aproximadamente 50 % húmedo, 114 mg) se añadió a una solución de (-)-(1R*,5S*)-3-benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano (569 mg, 1,579 mmol) en metanol (30 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante dos horas. El catalizador se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano en bruto (373 mg) en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

El 1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-azabicyclo[3,3,0]octano en bruto obtenido anteriormente (373 mg), quelato de 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico- BF_2 (570 mg, 1,579 mmol) y trietilamina (0,660 ml, 4,74 mmol) se disolvieron en dimetilsulfóxido (4 ml) y la solución se calentó con agitación en un baño de aceite de 35 a 40 °C durante 16 horas. Una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (50 ml) y trietilamina (5 ml) se añadió a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 90 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (80 ml), agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) en refrigeración con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, la solución de reacción se lavó con cloroformo (30 ml x 3). La fase acuosa se ajustó a pH 12,0 con una solución al 10 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo y después se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol:amoniaco acuoso = 20:1 y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida (dos veces) y posteriormente se suspendió en un disolvente mixto de cloroformo:metanol = 9:1 y se filtró. Las aguas madre se concentraron a presión reducida para retirar cloruro sódico. El residuo resultante se purificó por PTLC (disolvente de la fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1) y se cristalizó en etanol-éter dietílico para dar 32 mg (5 %) del compuesto del título en forma de un polvo de color amarillo pardo.

pf: 171-174 °C.

$[\alpha]_D^{251} = +52,1^\circ$ (c = 0,073, NaOH 0,1 N).

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,47 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,02-4,82 (1H, m), 4,00 (1H, m), 3,86-3,80 (1H, m), 3,62-3,55 (4H, m), 3,36-3,31 (1H, m), 3,15-3,10 (1H, m), 2,24 (1H, m), 2,05-1,30 (8H, m).

Anal. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₃O₄·0,5 EtOH·1,25 H₂O: C, 56,83; H, 6,18; F, 8,17; N, 9,04. Encontrado: C, 56,41; H, 5,68; F, 8,76; N, 8,64.

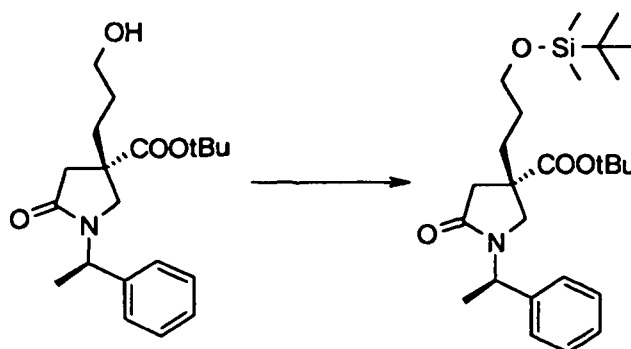
5 EM (EN); m/z: 419 (M⁺).

IR (ATR) v: 2948, 2871, 2576, 2162, 1712, 1616, 1566, 1495, 1956, 1390, 1363, 1319, 1269 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 71]

Éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-[3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-propil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 151]



10

Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-(3-hidroxi-1-propil)-S-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (46 g) e imidazol (11,9 g) en dimetilformamida (600 ml). Después de la adición de cloruro de *terc*-butildimetilsililo (23,2 g) en refrigeración con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 59,5 horas. La solución de reacción se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 8:2 → 2:1), dando 29,7 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

15

20

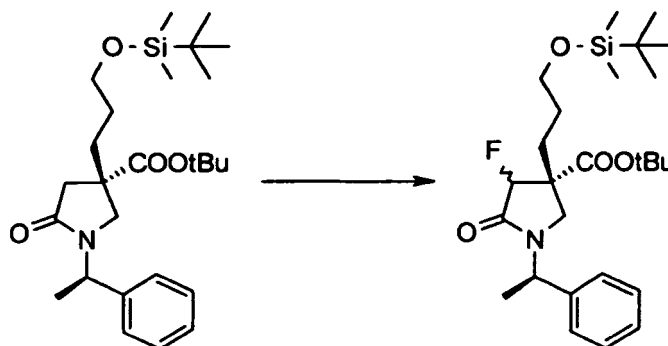
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,22 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,11 Hz), 3,58 (2H, t, J = 6,13 Hz), 3,34 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,12 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,94 (1H, d, J = 16,91 Hz), 2,31 (1H, d, J = 17,16 Hz), 1,86-1,74 (1H, m), 1,72-1,62 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,49-1,24 (2H, m), 1,33 (9H, s), 0,88 (9H, s), 0,03 (6H, s).

[Ejemplo de Referencia 72]

Éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-[3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-propil]-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

25

[Fórmula 152]



30

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-[3-(*terc*-butildimetilsililoxi)-1-propil]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (30 g) en tetrahydrofurano (280 ml) y la atmósfera se reemplazó por argón. Después, se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tetrahydrofurano) (78,0 ml) a -15 °C y la mezcla se agitó a -5 °C durante 30 minutos.

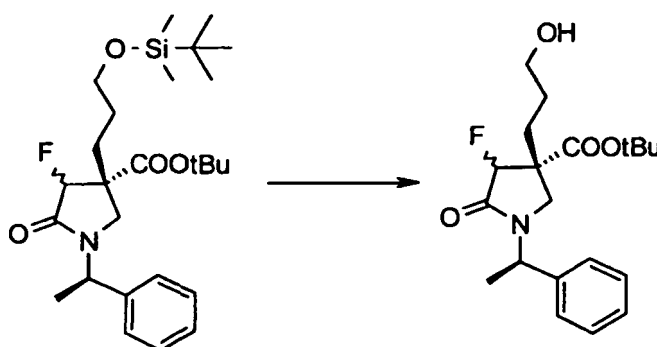
Después de enfriar de nuevo a -15 °C, se añadió gota a gota una solución de N-fluorobencenosulfonimida (26,6 g) en tetrahydrofurano (220 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción

se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 8:2), dando 8,15 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,23 (5H, m), 5,53-5,44 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 51,72 Hz), 3,64-3,52 (2H, m), 3,32-3,19 (2H, m), 1,92-1,65 (2H, m), 1,55 (3H, d, J = 4,66 Hz), 1,33 (9H, s), 0,88 (9H, s), 0,03 (6H, s). EM (FAB) m/z: 480 (M+H)⁺. IR (ATR) v: 3421, 2977, 2935, 2877, 1698, 1454, 1369, 1309, 1249, 1153, 1058, 1035, 1006, 842 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 73]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-4-fluoro-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 153]



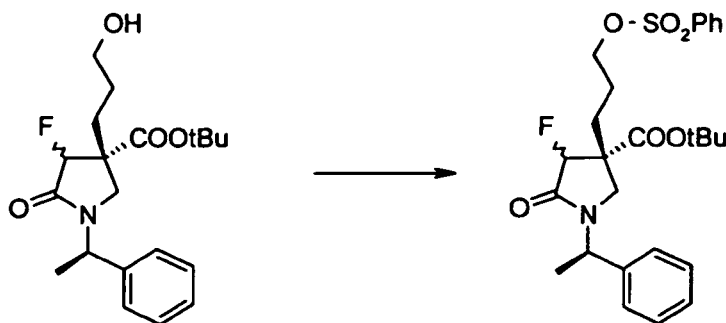
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-[3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-propil]-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (8,15 g) en tetrahidrofurano (25,0 ml). Se añadieron ácido acético (22,0 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (25,0 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21,5 horas. La solución de reacción se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 8:2 → 1:1), dando 5,77 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,22 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,03 Hz), 5,20 (1H, d, J = 51,48 Hz), 3,69-3,59 (2H, m), 3,31-3,21 (2H, m), 1,95-1,72 (2H, m), 1,68-1,43 (2H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,33 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 74]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-bencenosulfoniloxi-1-propil)-9-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Formula 154]



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S)-4-fluoro-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (12,20 g) en diclorometano (400 ml). Se añadieron cloruro de bencenosulfonilo (9,06 ml), trietilamina (10,7 ml) y 4-dimetilaminopiridina (2,04 g) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12,5 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 30 minutos, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó secuencialmente con una solución al 10 % de ácido cítrico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:2 → 1:1), dando 11,7 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo

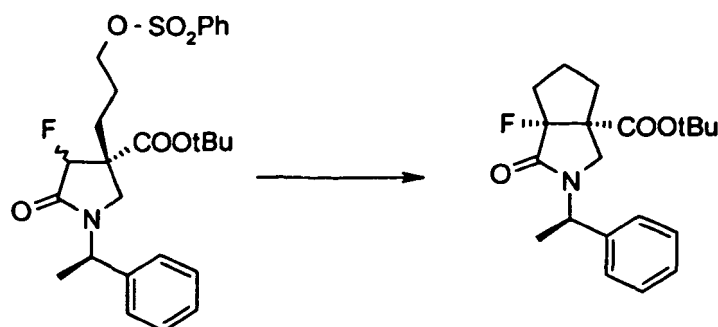
pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,94-7,87 (2H, m), 7,71-7,63 (1H, m), 7,60-7,53 (2H, m), 7,37-7,23 (5H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,11 Hz), 5,15 (1H, d, J = 51,48 Hz), 4,10-3,98 (2H, m), 3,26-3,15 (2H, m), 1,88-1,50 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,30 (9H, s).

5 [Ejemplo de Referencia 75]

Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5R)-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 155]



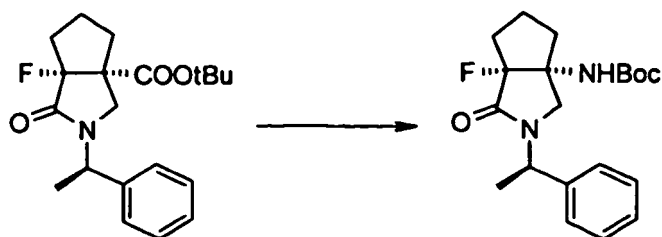
10 Se añadió gota a gota éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-bencenosulfoniloxi-1-propil)-4-fluoro-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (10,9 g) en tetrahidrofurano (350 ml) y la atmósfera se reemplazó por argón. Después, hexametildisilazida potásica (solución 0,5 M en tolueno) (86,5 ml) a -15 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. Después de enfriar a -10 °C, se añadió gota a gota cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 7:1), dando 4,36 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 5,58-5,49 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 10,3, 3,2 Hz), 2,67-2,56 (1H, m), 2,50-2,38 (1H, m), 2,26-2,09 (1H, m), 2,06-1,94 (1H, m), 1,74-1,66 (1H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,50-1,40 (1H, m), 1,34 (9H, s).

20 [Ejemplo de Referencia 76]

(1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 156]



25 Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5R)-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (4,36 g, 12,5 mmol) se disolvió en diclorometano (70 ml). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (70 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se retiró por destilación azeotrópica con tolueno para dar ácido carboxílico (3,70 g).

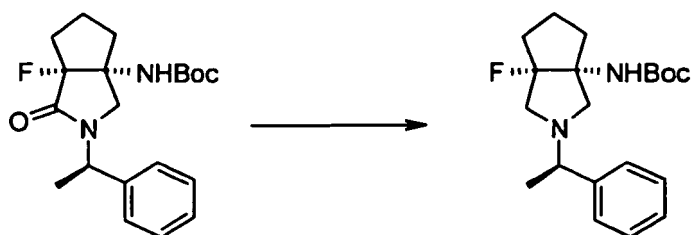
30 EL ácido carboxílico resultante se disolvió en tolueno. Se añadieron trietilamina (3,51 ml, 25,2 mmol) y difenilfosforilazida (2,98 ml, 13,8 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante cinco horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, se añadieron 1,4-dioxano (110 ml) y ácido clorhídrico 6 N (110 ml) al residuo y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. Después de la extracción con agua y acetato de etilo, la fase acuosa se hizo alcalina con una solución saturada de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió dicarbonato di-*tert*-butilo (11,05 g) al residuo y la mezcla se agitó a 75 °C durante seis horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1), dando 3,69 g del compuesto del título en forma de

un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,23 (5H, m), 5,50 (1H, c, $J = 7,1$ Hz), 5,22 (1H, s a), 3,34 (2H, s), 2,49-2,37 (1H, m), 2,32-2,03 (3H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,51 (3H, d, $J = 7,1$ Hz), 1,55-1,48 (1H, m), 1,35 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 77]

5 (1R,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 157]



Se disolvió (1R,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (3,69 g, 10,2 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Una solución 1,20 M de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (42,4 ml, 50,9 mmol) se añadió gota a gota en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó durante dos horas mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó a presión reducida. En refrigeración con hielo, se añadieron etanol acuoso 90 % (100 ml) y trietilamina (100 ml) al residuo y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se extrajo con bicarbonato sódico acuoso saturado y diclorometano. Después de esto, la sustancia diana se extrajo de la fase acuosa con diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5 \rightarrow 90:10), dando 3,33 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

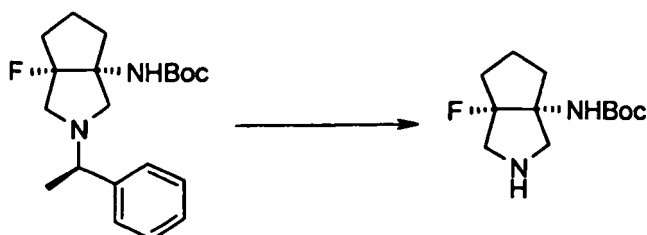
10
15
20

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,32-7,18 (5H, m), 5,38 (1H, s a), 3,22 (1H, c, $J = 6,37$ Hz), 2,92-2,57 (4H, m), 2,12-1,86 (4H, m), 1,80-1,67 (1H, m), 1,63-1,52 (3H, m), 1,42 (9H, s), 1,32 (3H, d, $J = 6,37$ Hz).

[Ejemplo de Referencia 78]

(1R,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 158]



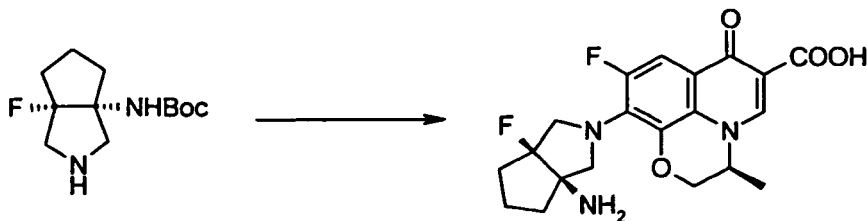
25 Se disolvió (1R,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (700 mg, 2,0 mmol) en etanol (30 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) (1,01 g) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante 15 horas. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 98:2 \rightarrow 95:5), dando 446 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

30

$[\alpha]_D^{23} -15^\circ$ (C=0,100, MeOH).
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,29 (1H, s a), 3,47-3,18 (2H, m), 2,93-2,79 (2H, m), 2,15-1,71 (6H, m), 1,45 (9H, s).

[Ejemplo 13]

Ácido 10-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-yl]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico

[Fórmula 159]

5

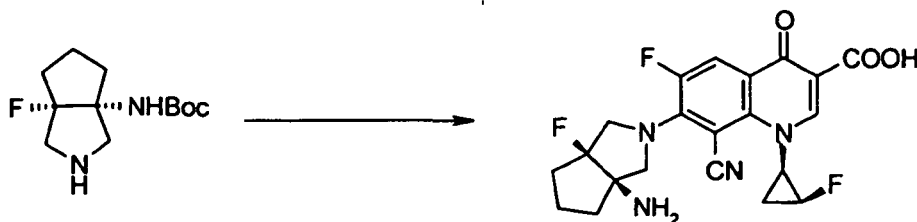
Se añadieron trietilamina (0,222 ml, 1,59 mmol) y quelato de ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazin-6-carboxílico-BF₂ (209 mg, 0,64 mmol) a una solución de (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (129 mg, 0,53 mmol) en dimetilsulfóxido (4,0 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 18,5 horas. Se añadió adicionalmente trietilamina (0,111 ml, 0,80 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 40 °C durante 6,5 horas. Se añadieron etanol (6,0 ml), agua (2,0 ml) y trietilamina (2,0 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1 → 98:2), dando un aceite (261 mg). El aceite resultante (261 mg) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (2,4 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se lavó con cloroformo dos veces y después la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió metanol al 10 %-cloroformo al residuo. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en etanol-amoniaco acuoso para dar 145 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf: 285-293 °C (desc.).
 $[\alpha]_D^{24}$ -40,3° (C = 0,100, NaOH 0,1 N).
 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,48 (1H, d, J = 1,23 Hz), 7,70 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,07-4,85 (1H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 3,93-3,78 (2H, m), 3,70-3,53 (2H, m), 3,66 (3H, s), 2,21-2,04 (2H, m), 2,01-1,83 (2H, m), 1,83-1,46 (4H, m).
 EM (FAB) m/z: 406 (M+H)⁺.
 Anal. Calc. C₂₀H₂₁F₂N₃O₄: C, 59,25; H, 5,22; F, 9,37; N, 10,37. Encontrado: C, 59,22; H, 5,16; F, 9,16; N, 10,27, IR (ATR) ν: 3365, 2931, 2861, 1706, 1619, 1521, 1461, 1442, 1415, 1396, 1278, 1230, 1141, 1130, 1093, 1047, 983, 964, 900, 879, 863, 800 cm⁻¹.

30

[Ejemplo 14]

Ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-yl]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-yl]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 160]

35

Se añadieron trietilamina (0,272 ml, 1,95 mmol) y éster etílico del ácido 8-ciano-6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (240 mg, 0,71 mmol) a una solución de (1R,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (148 mg, 0,61 mmol) en acetonitrilo (10 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1 → 3:7), dando éster etílico sustituido con un sustituyente en la posición 7 (231 mg). El éster etílico resultante (231 mg)

40

se disolvió en tetrahidrofurano (3,0 ml) y etanol (6,0 ml). Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (0,82 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) al residuo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de esto, la solución de reacción se lavó dos veces con cloroformo y después la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió metanol al 10 %-cloroformo al residuo y el material insoluble se retiró por filtración. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en etanol-amoniaco acuoso para dar 128 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf: 268-280 °C (desc.).

$[\alpha]_D^{24}$ -1,8° (C = 0,100, NaOH 0,1 N).

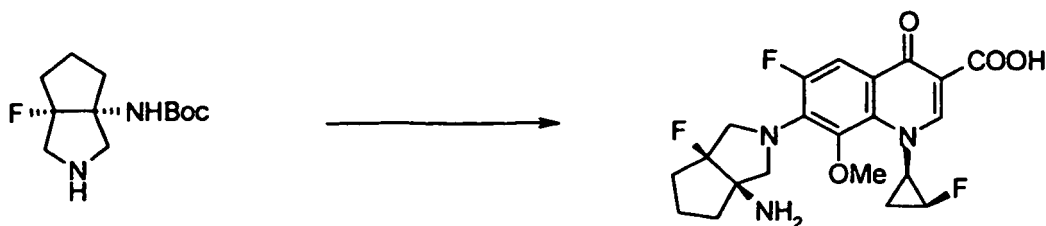
RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,40 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,96 (1H, d, J = 14,46 Hz), 5,29-5,05 (1H, m), 4,28-4,00 (3H, m), 3,94-3,80 (2H, m), 2,23-2,10 (2H, m), 2,04-1,56 (6H, m). EM (FAB); m/z: 433 (M+H)⁺.

Anal. Calc. C₂₁H₁₉F₃N₄O₃: C, 58,33; H, 4,43; F, 13,18; N, 12,96. Encontrado: C, 58,24; H, 4,36; F, 13,10; N, 12,84, IR (ATR) ν: 3359, 3039, 2213, 1720, 1623, 1552, 1477, 1452, 1405, 1375, 1311, 1259, 1226, 1172, 1137, 1112, 1074, 1054, 991, 931, 887, 806 cm⁻¹.

20 [Ejemplo 15]

Ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 161]



Se añadieron trietilamina (3,30 ml, 23,7 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (2,93 g, 8,12 mmol) a una solución de (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (1,32 g, 5,40 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 19 horas. Se añadieron cantidades adicionales de trietilamina (1,70 ml, 12,3 mmol) y quelato de 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (1,00 g, 2,77 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. Se añadieron etanol (45 ml), agua (15 ml) y trietilamina (15 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó tres veces con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1). El aceite resultante (3,30 g) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (20 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se lavó con cloroformo dos veces y después la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en etanol para dar 769 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

pf: 191-195 °C (desc.).

$[\alpha]_D^{24}$ +97° (C=0,100, NaOH 0,1 N).

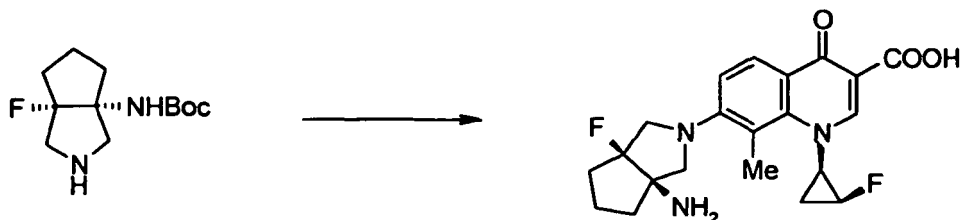
RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,48 (1H, d, J = 1,23 Hz), 7,70 (1H, d, J = 13,73 Hz), 5,07-4,85 (1H, m), 4,10-4,02 (1H, m), 3,93-3,78 (2H, m), 3,70-3,53 (2H, m), 3,66 (3H, s), 2,21-2,04 (2H, m), 2,01-1,83 (2H, m), 1,83-1,46 (4H, m). EM (FAB); m/z: 438 (M+H)⁺.

Anal. Calc. C₂₁H₂₂F₃N₃O₄·H₂O: C, 55,94; H, 5,25; F, 12,64; N, 9,32. Encontrado: C, 56,03; H, 5,51; F, 12,79; N, 9,66, IR (ATR) ν: 2958, 2871, 1724, 1621, 1513, 1452, 1319, 1056, 929, 804 cm⁻¹.

50

[Ejemplo 16]

Ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 162]

5

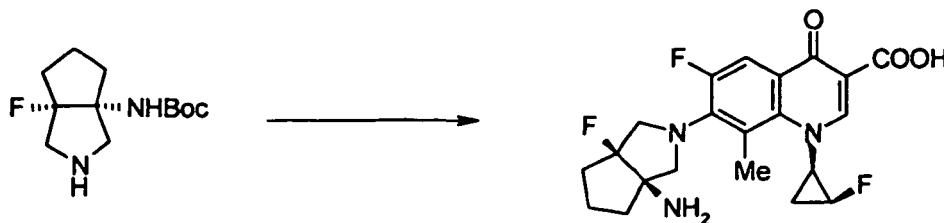
Se añadieron trietilamina (0,447 ml, 3,21 mmol) y ácido 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (450 mg, 1,61 mmol) a una solución de (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (260 mg, 1,07 mmol) en dimetilsulfóxido (6,0 ml) y la mezcla se agitó de 70 a 80 °C durante 18,5 horas. Se añadió de nuevo trietilamina (0,224 ml, 1,61 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó de 70 a 80 °C durante seis días. Se añadió más cantidad de trietilamina (0,447 ml, 3,21 mmol), la mezcla se agitó de 70 a 80 °C durante 10 días. La solución de reacción se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 98:2), dando un aceite (369 mg). El aceite resultante (369 mg) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se lavó con cloroformo dos veces y después la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por PTLC (desarrollada con la fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1). Después, la fracción resultante se concentró a presión reducida, dando un residuo, que se solidificó con isopropanol para dar 21 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,50 (1H, d, J = 2,94 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,58 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,82 Hz), 5,13-4,90 (1H, m), 4,18-4,10 (1H, m), 3,89-3,77 (1H, m), 3,45-3,25 (3H, m), 2,58 (3H, s), 2,20-1,98 (3H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 1,81-1,57 (3H, m), 1,37-1,22 (1H, m). EM (FAB); m/z: 404 (M+H)⁺. Anal. Calc. C₂₁H₂₃F₂N₃O₃·0,5H₂O·0,25 IPA: C, 61,11; H, 6,13; N, 9,83. Encontrado: C, 61,11; H, 5,72; N, 9,74, IR (ATR) ν: 2956, 2873, 2823, 1708, 1610, 1508, 1432, 1355, 1313, 1255, 1133, 929 cm⁻¹.

25

[Ejemplo 17]

Ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,9-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

30

[Fórmula 163]

35

40

Se añadieron trietilamina (0,215 ml, 1,54 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (530 mg, 1,53 mmol) a una solución de (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (250 mg, 1,02 mmol) en dimetilsulfóxido (5,0 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante siete días. Se añadieron más cantidades de trietilamina (0,215 ml, 1,54 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluoro-ciclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (530 mg, 1,53 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante siete días. Se añadieron más cantidades de trietilamina (0,215 ml, 1,54 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (530 mg, 1,53 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante ten días. Se añadieron etanol (6,0 ml), agua (2,0 ml) y trietilamina (2,0 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo.

Después, la fase orgánica se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 98:2), and la fracción resultante se concentró a presión reducida. Después, el residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (3,5 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se lavó cinco veces con cloroformo y después la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por PTLC (desarrollada con la fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1). El residuo resultante se solidificó con isopropanol para dar 7,1 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,50 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 13,73 Hz), 5,80-4,80 (1H, m), 4,22-4,10 (1H, m), 3,99-3,85 (1H, m), 3,68-3,47 (2H, m), 3,43-3,34 (1H, m), 2,68 (3H, s), 2,21-1,98 (3H, m), 1,97-1,56 (4H, m), 1,42-1,23 (1H, m). EM (FAB); m/z: 422 (M+H)⁺.

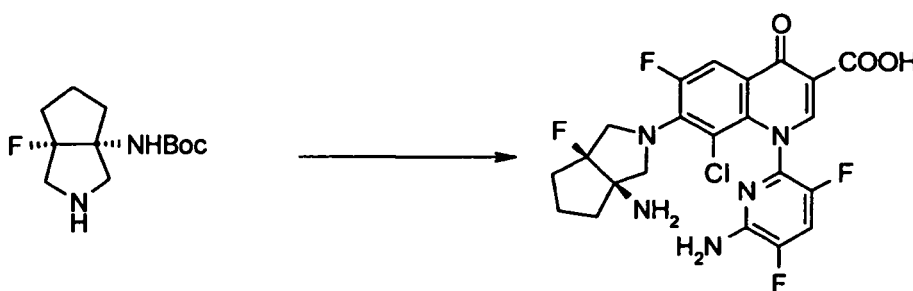
Anal. Calc. C₂₁H₂₂F₃N₃O₃·0,5H₂O·0,25 IPA: C, 58,65; H, 5,66; F, 12,80; N, 9,43. Encontrado: C, 58,63; H, 5,35; F, 12,35; N, 9,22.

IR (ATR) v: 2971, 2856, 1722, 1614, 1450, 1432, 1322, 1132, 1097, 987, 954, 929, 887, 856, 804 cm⁻¹.

[Ejemplo 18]

Ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-1,4-dihidro-8-cloro-6-fluoro-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 164]



Se añadieron N-metilpirrolidina (0,246 ml, 2,37 mmol) y ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (306 mg, 0,79 mmol) a una solución de (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (193 mg, 0,79 mmol) en acetonitrilo (10,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 10 horas. Se añadió de nuevo ácido 1-(6-amino-3,5-difluoropiridin-2-il)-8-cloro-6,7-difluoro-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (92 mg, 0,24 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se calentó adicionalmente a reflujo durante 4,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua dos veces y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 99:1). El aceite resultante (409 mg) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se lavó con cloroformo dos veces y después la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió cloroformo al residuo y el material insoluble se retiró por filtración. Después, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por recristalización en etanol para dar 47 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8,79 (1H, s), 8,07-7,90 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,58 Hz), 3,87-3,65 (2H, m), 3,50-3,25 (2H, m), 2,09-1,96 (2H, m), 1,88-1,53 (4H, m).

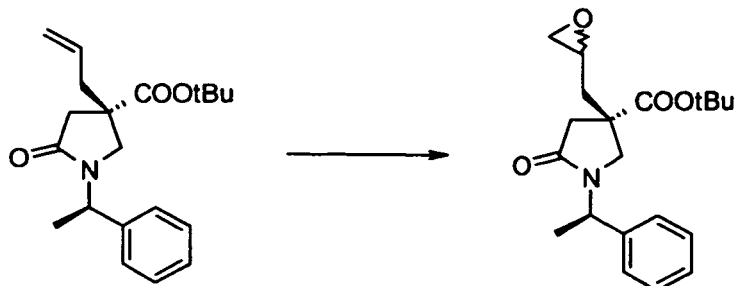
EM (FAB); m/z: 512 (M+H)⁺.

Anal. Calc. C₂₂H₁₈ClF₄N₅O₃·0,5 H₂O: C, 50,73; H, 3,68; Cl, 6,81; F, 14,59; N, 13,45. Encontrado: C, 50,75; H, 3,58; Cl, 6,52; F, 14,31; N, 13,09.

IR (ATR) v: 3480, 3345, 3070, 2954, 2865, 1724, 1606, 1984, 1938, 1386, 1307, 1112 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 79]

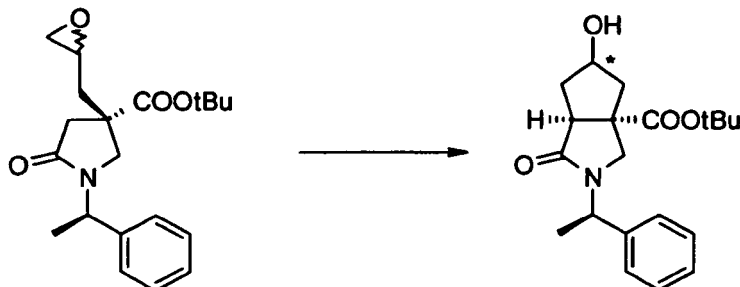
Éster *tert*-butílico del ácido 3-(oxiran-2-ilmetil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 165]

- 5 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4,9 g, 14,9 mmol) en cloruro de metileno y se añadió mCPBA (10,3 g, 59,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después se calentó a reflujo durante tres horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se combinó con una mezcla de acetato de etilo y una solución saturada de tiosulfato sódico. La fase orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y después el
- 10 disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4:1 → 1:1), dando 4,33 g (84 %) del compuesto del título como un aceite incoloro en forma de una mezcla de diastereómeros. Los diastereómeros se usaron para la siguiente etapa sin separación ni purificación.

[Ejemplo de Referencia 80]

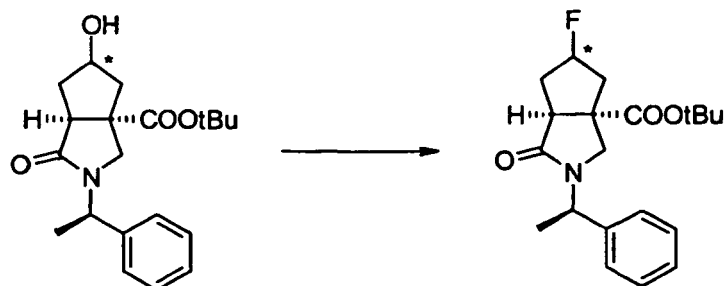
- 15 Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-7-hidroxi-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 166]

- Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 3-(oxiran-2-ilmetil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4,2 g, 12,16 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Una solución 1 M de hexametildisilazida litio en tetrahidrofurano (18 ml, 1,5 equivalentes) se añadió en una atmósfera de argón a -78 °C y la mezcla se calentó gradualmente. Cuando la temperatura de reacción alcanzó aproximadamente temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con una solución de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1 → 1:1 → 1:2), dando 1,07 g (26 %) del compuesto del título, teniendo un sólo isómero en forma de un aceite incoloro. Se recogieron 1,0 g (24 %) del material de partida. Se obtuvieron 1,20 g (29 %) de un compuesto de anillo cerrado de cuatro miembros como subproducto en forma de una mezcla de diastereómeros.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,26 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,08 Hz), 4,36-4,30 (1H, m), 3,35-3,30 (2H, m), 3,12 (1H, d, J = 10,25 Hz), 2,44-2,38 (2H, m), 2,29 (1H, dt, J = 13,83, 4,94 Hz), 2,16-2,09 (1H, m), 1,84 (1H, dd, J = 13,79, 5,25 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,37 (9H, s).
- 25
- 30

[Ejemplo de Referencia 81]

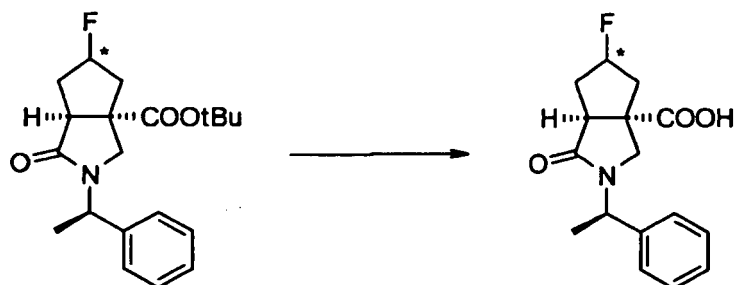
Éster *tert*-butilico del ácido (1R,5R)-7-fluoro-9-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 167]

- 5 Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido (1S,5S)-7-hidroxi-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (1,0 g, 2,89 mmol) en cloruro de metileno (15 ml). Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (BAST) (0,59 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. La solución de reacción se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 → 4:1 → 1:1), dando 711 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,25 (5H, m), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 5,24 (1H, dt, J = 52,2, 3,2 Hz), 3,48 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,26-3,21 (2H, m), 2,61-2,37 (2H, m), 2,21-2,04 (2H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,36 (9H, s).

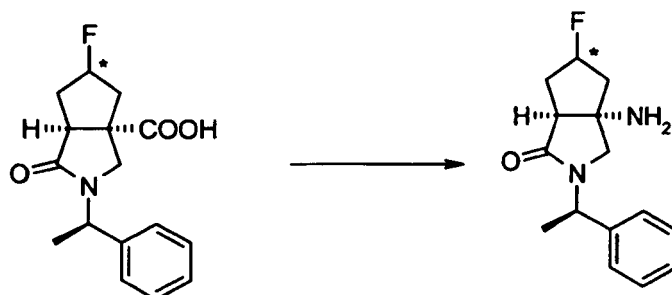
[Ejemplo de Referencia 82]

- 15 Ácido (1R,5R)-7-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 168]

- 20 Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido (1R,5R)-7-fluoro-9-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (705 mg, 2,03 mmol) en cloruro de metileno (4 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) en refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió tolueno al residuo y la mezcla se concentró de nuevo a presión reducida para dar 595 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,14 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,08 Hz), 5,32-5,19 (1H, m), 3,61 (1H, d, J = 10,74 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,01 Hz), 3,33 (1H, d, J = 10,50 Hz), 2,64-2,05 (4H, m), 1,99 (3H, d, J = 7,08 Hz).

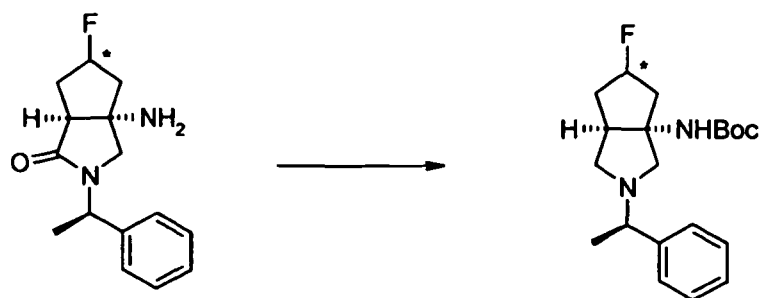
25

[Ejemplo de Referencia 83](1R,5S)-1-Amino-7-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano**[Fórmula 169]**

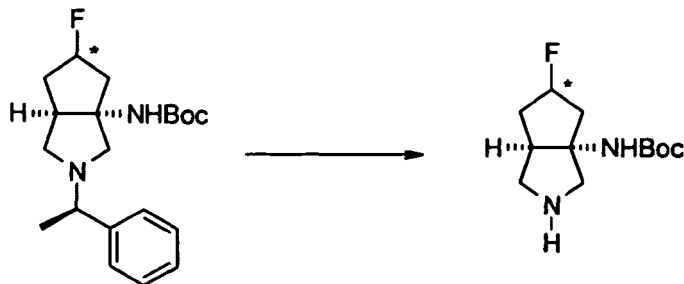
- 5 Se añadieron tolueno (10 ml) y trietilamina (565 μ l, 4,05 mmol) a ácido (1R,5R)-7-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (590 mg, 2,03 mmol). Después, se añadió difenilfosforil azida (567 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de esto, la solución de reacción se calentó a reflujo durante una hora y se combinó con una mezcla de acetato de etilo-bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (10 ml). Se añadió ácido clorhídrico 6 N (10 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 70 °C durante dos horas. Después de lavar con éter, la fase acuosa se hizo básica con una solución 10 M de hidróxido sódico, seguido de la extracción con tolueno cinco veces. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 476 mg (90 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. El producto se usó para la siguiente etapa sin purificación.
- 10
- 15 RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,16 (5H, m), 5,53 (1H, c, J = 7,00 Hz), 5,20 (1H, dt, J = 52,70, 4,40 Hz), 3,49 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,86 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,66 (1H, d, J = 10,00 Hz), 2,52-2,19 (3H, m), 1,93 (1H, ddd, J = 39,50, 15,00, 4,10 Hz), 1,52 (2H, s a), 1,47 (3H, d, J = 7,10 Hz).

[Ejemplo de Referencia 84](1R,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-7-fluoro-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

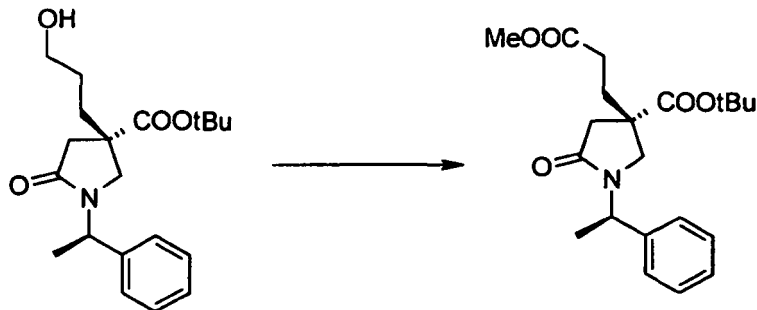
20

[Fórmula 170]

- 25 Se disolvió (1R,5S)-1-amino-7-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (537 mg, 2,05 mmol) en tolueno (20 ml). Se añadió Red-AlTM (solución al 65 % en tolueno) (2,53 ml, 8,12 mmol) en una atmósfera de argón, la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. Se añadió una solución 5 M de hidróxido sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con tolueno. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (20 ml). Se añadió dicarbonato de *tert*-butilo (475 mg, 2,18 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1 \rightarrow 8:2 \rightarrow 7:3), dando 450 mg (71 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 30 RMN 1 H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,20 (5H, m), 5,20 (1H, d, J = 54,00 Hz), 4,90 (1H, s a), 3,22 (1H, c, J = 6,50 Hz), 2,92 (1H, d, J = 7,60 Hz), 2,58 (1H, d, J = 9,80 Hz), 2,48-2,20 (4H, m), 1,79 (1H, t, J = 16,80 Hz), 1,43 (9H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,60 Hz).

[Ejemplo de Referencia 85](1R,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-7-fluoro-3-biciclo[3,3,0]octano**[Fórmula 171]**

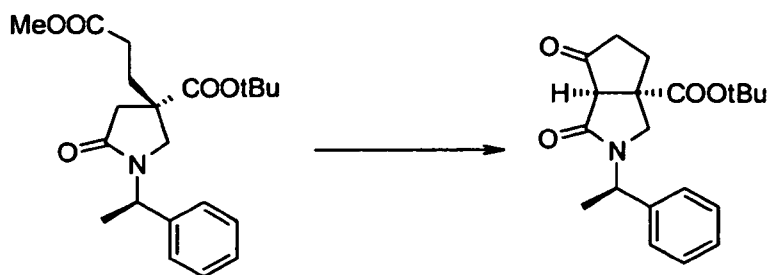
- 5 Se disolvió (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-7-fluoro-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiciclo[3,3,0]octano (950 mg, 1,29 mmol) en metanol (15 ml). Se añadió una cantidad catalítica catalizador de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) y la mezcla se agitó en en una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 12 horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 316 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,24 (1H, d, J = 53,71 Hz), 5,07 (1H, s), 3,48-3,42 (1H, m), 3,23 (2H, dd, J = 14,77, 12,33 Hz), 2,93-2,87 (1H, m), 2,76 (1H, s a), 2,44-2,16 (3H, m), 1,95-1,86 (1H, m), 1,44 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 86]Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-Metoxicarbonil-1-etil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 173]**

- 15 Se disolvieron tetracloruro de carbono (550 ml), acetonitrilo (550 ml) y agua (550 ml) en éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (38,2 g, 0,110 mol) y se añadieron secuencialmente clorhidrato de rutenio (III) (456 mg, 2,20 mmol) y peryoduro sódico (94,1 g, 0,440 mol). La mezcla se agitó en un baño de agua con un circulador termostático a 15 °C durante 2,5 horas mientras se mantenía la temperatura interna de 20 a 25 °C. La solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico (2,2 l) a una temperatura interna de 10 °C o menos, seguido de la extracción con 2 l de cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (1 l x 3). Después, las fases orgánicas se combinaron combinaron, se lavaron con salmuera (2 l x 2) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (370 ml). Se añadieron bicarbonato sódico (37,9 g, 0,451 mol) y yoduro de metilo (70,7 g, 0,498 mol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante tres días. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1,8 l), seguido de la extracción con acetato de etilo (1,8 l, 0,5 l). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), y la fracción que contenía la sustancia diana se concentró a presión reducida. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo, se lavó con una solución al 10 % de tiosulfato sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el sólido resultante se secó para dar 35,0 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pardo.
- 20
- 25
- 30
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,25 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,68 (3H, s), 3,33 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,13 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,93 (1H, d, J = 16,8 Hz), 2,34-2,20 (3H, m), 2,13-1,94 (2H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,32 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 87]

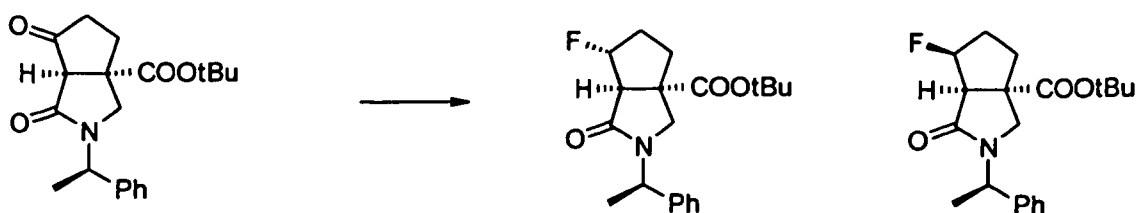
Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5R)-4,6-dioxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico

[Fórmula 174]

- 5 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(2-metoxicarbonil-1-etil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (35,0 g, 93,2 mmol) en tetrahidrofurano (1 l). Se añadió gota a gota una solución 2 M de diisopropilamida de litio/heptano/tetrahidrofurano/etilbenceno (100 ml, 200 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a una temperatura interna de -69 °C durante 30 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante una hora, la solución de reacción se vertió en a una solución 1 N de ácido clorhídrico (2 l) en un baño de hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo (2 l, 1 l). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el sólido precipitado se recogió por filtración para dar 22,2 g del compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido. El filtrado se concentró adicionalmente para dar 2,88 g del compuesto del título en forma de cristales de color rojo pálido. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1), dando 2,09 g del compuesto del título en forma de cristales incoloros.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,26 (5H, m), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,38 (1H, d, J = 10,5 Hz), 3,23 (1H, d, J = 10,5 Hz), 2,55-2,35 (3H, m), 2,05-1,94 (1H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,38 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 88]

- 20 Éster *tert*-butílico del ácido ((1S,5R,6R)-6-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico;
Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5R,6S)-6-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico

[Fórmula 175]

- 25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5R)-4,6-dioxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (1,30 g, 3,88 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió borohidruro sódico (185 mg, 4,92 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 ml). Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoximetil)amino]azufre (1,73 g, 7,82 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante dos horas. La solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado en un baño de hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexano), dando 797 mg del isómero (6R)-fluoro del título en forma de un aceite incoloro y 170 mg del isómero (6S)-fluoro del título en forma de un aceite incoloro.
- 30
- 35

Isómero (6R)-fluoro:

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,26 (5H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,08 Hz), 5,28 (1H, d, J = 51,76 Hz), 3,48 (1H, d, J = 22,71 Hz), 3,41 (1H, d, J = 10,50 Hz), 3,08 (1H, d, J = 10,50 Hz), 2,57-2,49 (1H, m), 2,21-2,12 (1H, m), 1,83-1,58 (2H, m), 1,50 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,35 (9H, s). EM (EN); m/z: 348 (M+H)⁺.

- 40 Isómero (6S)-fluoro:

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34-7,26 (5H, m), 5,49-5,40 (2H, m), 3,51 (1H, d, $J = 10,24$ Hz), 3,41 (1H, d, $J = 29,76$ Hz), 3,21 (1H, d, $J = 10,00$ Hz), 2,46-2,44 (1H, m), 2,23-2,20 (1H, m), 2,03-1,93 (1H, m), 1,88-1,82 (1H, m), 1,52 (3H, d, $J = 6,83$ Hz), 1,32 (9H, s). EM (EN); m/z : 348 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 89]

5 Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S,6R)-3-benciloxycarbonil-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico

[Fórmula 176]



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5R,6R)-6-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (420 mg, 1,21 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (3,63 ml, 3,63 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de cinco horas, se añadió un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (3,63 ml, 3,63 mmol); después de 15 horas, se añadió más cantidad de complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (3,63 ml, 3,63 mmol). Después de agitar durante tres horas, se añadieron etanol (18 ml), agua (2 ml) y trietilamina (2 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (1,03 g, 6,04 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexano), dando 367 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,38-7,26 (5H, m), 5,12 (2H, s), 4,85 (1H, d, $J = 52,44$ Hz), 3,86 (1H, d, $J = 11,71$ Hz), 3,77-3,73 (1H, m), 3,40-3,35 (2H, m), 3,16-3,10 (1H, m), 2,46-2,42 (1H, m), 2,03-1,82 (3H, m), 1,45 (9H, s). EM (EN) m/z : 386 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 90]

25 Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S,6S)-3-Benciloxycarbonil-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico

[Fórmula 177]



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5R,6S)-6-fluoro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (402 mg, 1,16 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (5,79 ml, 5,79 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de dos horas, se añadió un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (3,47 ml, 3,47 mmol); después de 14 horas, se añadió más cantidad de complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (3,47 ml, 3,47 mmol). Después de agitar durante 2,5 horas, se añadieron etanol (18 ml), agua (2 ml) y trietilamina (2 ml), y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La solución de reacción se evaporó a presión reducida y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en diclorometano (2,8 ml). Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (1,03 g, 6,04 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 14 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano), dando 359 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34-7,29 (5H, m), 5,13 (2H, s), 5,06 (1H, d, $J = 49,84$ Hz), 3,99 (1H, dd, $J = 20,12, 11,59$ Hz), 3,79 (1H, d, $J = 11,95$ Hz), 3,58-3,55 (1H, m), 3,38 (1H, dd, $J = 46,71, 11,34$ Hz), 3,00 (1H, d, $J = 25,37$ Hz), 2,26-1,94 (4H, m), 1,43 (9H, s). EM (EN) m/z : 386 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 91]

Éster bencílico del ácido {(1S,5R,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il}carboxílico

[Fórmula 178]

- 5 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S,6R)-3-benciloxycarbonil-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (362 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico al residuo resultante y la mezcla se lavó con cloroformo. La fase acuosa se hizo ácida con una solución de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo resultante se disolvió en tolueno (10 ml).
 10 Trietilamina (202 mg, 1,99 mmol) y difenilfosforil azida (339 mg, 1,20 mmol) se añadieron en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 100 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, dioxano (20 ml) y ácido clorhídrico 6 N (20 ml) se añadieron, y la mezcla se agitó a 40 °C durante tres horas. Después de concentración a presión reducida y destilación azeotrópica con etanol, se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1087 mg, 4,98 mmol) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano), dando 125 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,26 (5H, m), 5,11 (2H, s), 4,95-4,80 (2H, m), 3,88-3,63 (3H, m), 3,28-3,24 (1H, m), 2,83-2,75 (1H, m), 2,12-1,98 (4H, m), 1,44 (9H, s). EM (EN) m/z: 401 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de Referencia 92]

Éster bencílico del ácido {(1S,5R,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il}carboxílico

[Fórmula 179]

- 25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S,6S)-3-benciloxycarbonil-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (354 mg, 0,97 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó durante 21 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico al residuo resultante y la mezcla se lavó con cloroformo. La fase acuosa se hizo ácida con una solución de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno (8 ml). Se añadieron trietilamina (197 mg, 1,95 mmol) y difenilfosforilazida (359 mg, 1,27 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante una hora. Después de esto, se añadió *tert*-butanol (8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano), dando 136 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,26 (5H, m), 5,13 (2H, s), 5,05 (1H, d, J = 58,77 Hz), 4,68 (1H, s a), 3,77 (1H, d, J = 10,46 Hz), 3,71-3,60 (2H, m), 3,57-3,44 (1H, m), 3,11-2,86 (1H, m), 2,29-2,02 (4H, m), 1,43 (9H, s). EM (EN); m/z: 401 (M+Na)⁺.

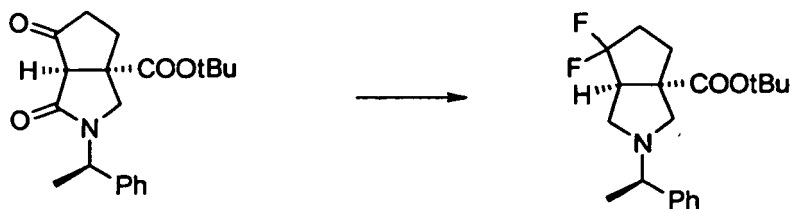
40

[Ejemplo de Referencia 93](1S,5R,6R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano**[Fórmula 180]**

- 5 Se disolvió éster bencílico del ácido {(1S,5R,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il}carboxílico (120 mg, 0,32 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (M, húmedo) (50 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 77,5 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
10 EM (IE); m/z: 245(M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 94](1S,5R,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano**[Fórmula 181]**

- 15 Se disolvió éster bencílico del ácido {(1S,5R,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il}carboxílico (132 mg, 0,35 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (M, húmedo) (50 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 85 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
20 EM (EN); m/z: 245(M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 95]Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S)-6,6-difluoro-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico**[Fórmula 184]**

- 25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5R)-4,6-dioxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (500 mg, 1,46 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió trifluoruro de [bis(2-metoximetil)amino]azufre (966,3 mg, 4,37 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 17 horas. La solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado en un baño de hielo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de tiosulfato sódico y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano). El material en bruto resultante se disolvió en tetrahidrofurano (15 ml). Se añadió un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (4,37 ml,
30

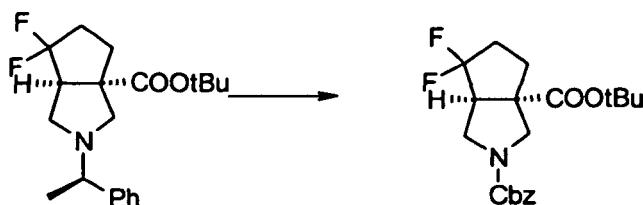
4,37 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadió un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (4,37 ml, 4,37 mmol) y la mezcla se agitó durante nueve horas. Se añadió más cantidad de un complejo 1 M de borano-tetrahidrofurano (4,37 ml, 4,37 mmol), y la mezcla se agitó durante 16 horas. Se añadieron etanol (45 ml), agua (5 ml) y trietilamina (5 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio al residuo. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/ hexano), dando 375,8 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,22 (5H, m), 3,28 (1H, d, J = 9,77 Hz), 3,13 (1H, c, J = 6,51 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 19,04, 7,08 Hz), 2,60 (1H, d, J = 9,28 Hz), 2,39-2,30 (3H, m), 2,15-2,09 (2H, m), 1,80-1,75 (1H, m), 1,41 (9H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,59 Hz).
EM (EN) m/z: 352 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 96]

Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S)-3-benciloxycarbonil-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico

[Fórmula 185]



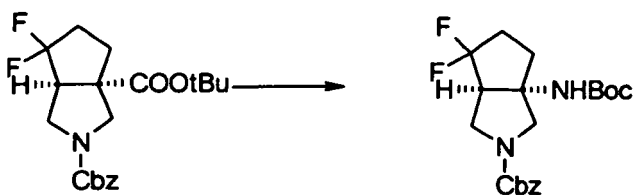
Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S)-6,6-difluoro-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (370,0 mg, 1,05 mmol) en diclorometano (3 ml). Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (898 mg, 5,26 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 17 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano), dando 338 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,26 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,86 (2H, d, J = 11,71 Hz), 3,54-3,42 (2H, m), 3,16-3,07 (1H, m), 2,37-2,11 (3H, m), 1,88-1,82 (1H, m), 1,45 (9H, s). EM (EN) m/z: 404 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de Referencia 97]

Éster bencilico del ácido {(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il}carboxílico

[Fórmula 186]



Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,5S)-3-benciloxycarbonil-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il}carboxílico (332,0 mg, 0,87 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó durante 23 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se lavó con cloroformo. La fase acuosa se hizo ácida con una solución de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadieron trietilamina (176,2 mg, 1,74 mmol) y difenilfosforil azida (370,4 mg, 1,31 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadieron dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico 6 N (10 ml), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida y destilación azeotrópica con etanol, se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió dicarbonato di-*tert*-butilo (949,9 mg, 4,35 mmol) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano), dando 67,0 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,17 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,80 (1H, s), 3,84-3,80 (1H, m), 3,71-3,65 (3H, m), 3,06-2,96 (1H, m), 2,39-2,31 (1H, m), 2,16-2,08 (3H, m), 1,44 (9H, s). EM (EN) m/z : 397 (M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 98]

(1S,5R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3.3.0]octano

5

[Fórmula 187]



10

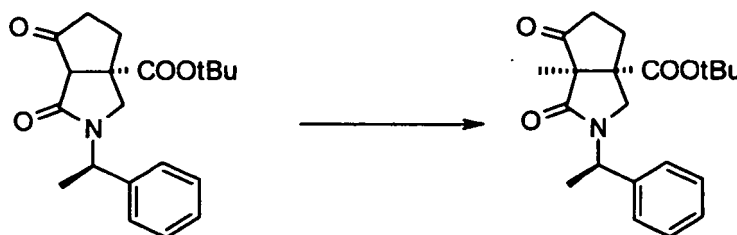
Se disolvió éster bencílico del ácido [(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-yl]carboxílico (65,0 mg, 0,16 mmol) en metanol (10 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) (20 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Una solución 1 N de hidróxido sódico se añadió, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 43 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM (IE); m/z : 263(M+H) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 99]

15

Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5R)-5-metil-4,6-dioxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 189]



20

Se añadió *N,N*-dimetilformamida (2,0 ml) a hidruro sódico (152 mg, 3,48 mmol) en una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1S,5R)-4,6-dioxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (1,00 g, 2,91 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (8,0 ml) a esta suspensión en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota yoduro de metilo (0,217 ml, 3,49 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y después la reacción se interrumpió con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 \rightarrow 1:1), dando 0,79 g del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

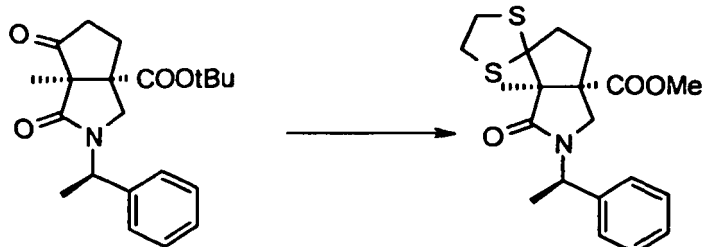
25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,41-7,23 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 6,62 Hz), 3,40 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,13 (1H, d, J = 10,54 Hz), 2,63-2,40 (3H, m), 1,96-1,83 (1H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,39 (9H, s), 1,22 (3H, s).

30

[Ejemplo de Referencia 100]

Éster metílico del ácido (1S,5R)-6,6-etanodiildimercapto-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 190]

5

Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (1S,5R)-5-metil-4,6-dioxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (0,28 g, 0,78 mmol) en tolueno (14 ml). Se añadieron ácido toluenosulfónico monohidrato (155 mg, 0,81 mmol) y etanoditiol (0,14 ml, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante nueve horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 98:2), dando del compuesto de ácido carboxílico diana de la 1 (289 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. El ácido carboxílico (289 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y metanol (3,0 ml). Se añadió trimetilsilildiazometano (1,7 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2), dando 267 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

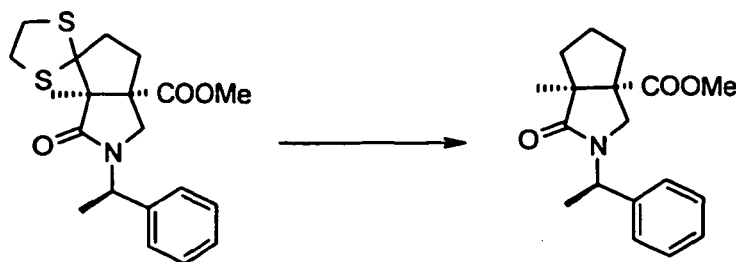
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,23 (5H, m), 5,52 (1H, c, J = 6,86 Hz), 3,60 (3H, s), 3,55 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,44-3,31 (1H, m), 3,28-3,19 (1H, m), 3,16 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,79-2,70 (1H, m), 2,54-2,44 (1H, m), 2,26-2,15 (1H, m), 1,81-1,70 (1H, m), 1,59-1,52 (2H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,33 (3H, s).

10

15

[Ejemplo de Referencia 101]

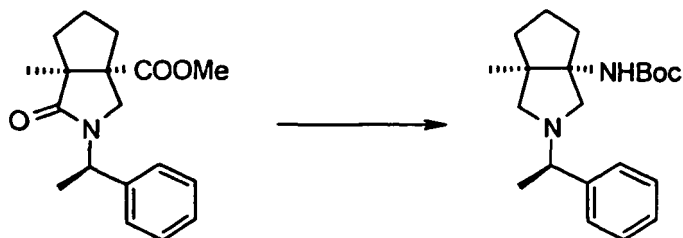
20 Éster metílico del ácido (1S,5R)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 191]

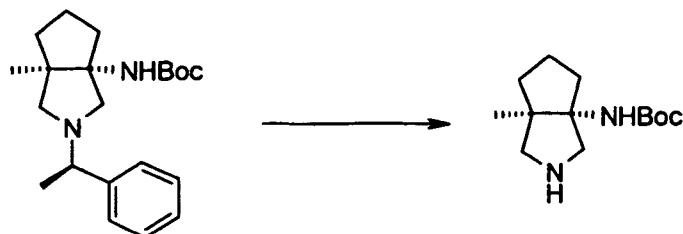
25

Se disolvió éster metílico del ácido (1S,5R)-6,6-etanodiildimercapto-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (266 mg, 0,68 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió gota a gota níquel Raney (2,0 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5,5 horas. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:3 → 1:1), dando 133 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,24 (5H, m), 5,56-5,44 (1H, m), 3,64 (3H, s), 3,51 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,02-2,96 (1H, m), 2,49-2,26 (2H, m), 1,91-1,44 (4H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,35 Hz), 1,12 (3H, s).

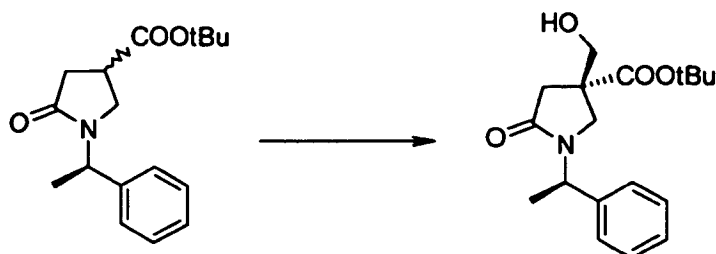
30

[Ejemplo de Referencia 102](1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano**[Fórmula 192]**

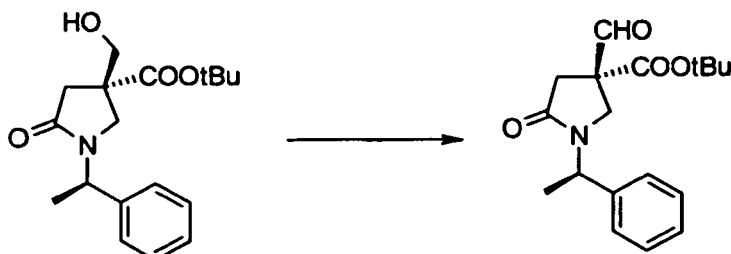
- 5 Se disolvió éster metílico del ácido (1S,5R)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano-1-icarboxílico (130 mg, 0,43 mmol) en metanol (5,0 ml). Se añadió gota a gota una solución 1 N de hidróxido sódico (1,5 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Después, se añadió gota a gota una solución 1 N de hidróxido sódico (1,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadió más cantidad de hidróxido sódico (93 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante seis horas.
- 10 Se añadió de nuevo hidróxido sódico (90 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y después a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se hizo débilmente ácida con ácido clorhídrico y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se extrajo con diclorometano y se diluyó con ácido clorhídrico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en tolueno (5,0 ml). Se añadieron trietilamina (0,132 ml, 0,95 mmol) y difenilfosforilazida (0,111 ml, 0,52 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. La solución de reacción se extrajo con acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso saturado. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron 1,4-dioxano (2,0 ml) y ácido clorhídrico 6 N (2,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante 15 horas. Después de la extracción con agua y acetato de etilo, la fase acuosa se hizo alcalina con una solución saturada de hidróxido sódico y se extrajo con cloroformo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadieron secuencialmente tolueno (3,0 ml) y Red-Al™ (solución al 65 % en tolueno) (0,50 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. Se añadió una solución 3 N de hidróxido sódico a la solución de reacción en refrigeración con hielo y las fases se separaron con tolueno. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 ml) y metanol (5,0 ml). Se añadió dicarbonato di-*tert*-butilo (560 mg, 2,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (diclorometano:metanol = 98:2), dando 77 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,16 (5H, m), 4,79 (1H, s a), 3,17-3,00 (1H, m), 2,74-2,58 (2H, m), 2,53-2,44 (1H, m), 2,27-2,13 (1H, m), 2,08-1,89 (2H, m), 1,74-1,62 (2H, m), 1,60-1,24 (2H, m), 1,41 (9H, s), 1,28 (3H, d, J = 6,59 Hz), 1,07 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 103](1S,5S)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-metil-4-oxo-3-azabicyclo[3,3,0]octano**[Fórmula 193]**

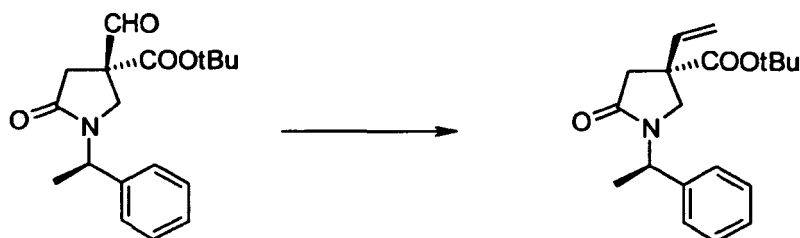
- 35 Se disolvió (1S,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-metil-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (77 mg, 0,22 mmol) en etanol (6,0 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) (69 mg), y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 45 °C durante 19,5 horas. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 50 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.
- 40 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,68 (1H, s a), 3,36-3,19 (1H, m), 3,00-2,58 (4H, m), 2,40-1,89 (4H, m), 1,81-1,26 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,07 (3H, s).

[Ejemplo de Referencia 104]Éster *tert*-butílico del ácido (3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1-[(1*R*)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 195]**

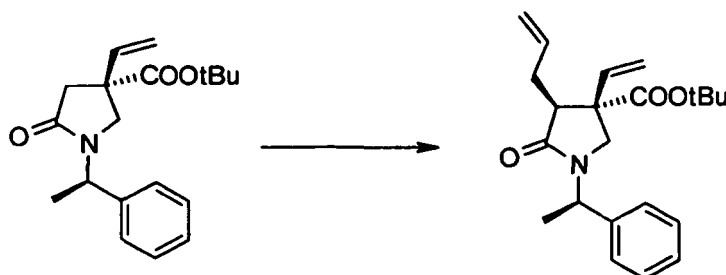
- 5 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido 5-oxo-1-[(1*R*)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4 g, 13,82 mol) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) y se suspendió paraformaldehído (0,83 g, 27,65 mmol) en la solución. Se añadió hidruro sódico (0,60 g, 13,82 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, la solución de reacción se vertió en una solución al 10 % de ácido cítrico (150 ml) a 0 °C. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexano → 80 % acetato de etilo/hexano), dando 1,03 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,28 (5H, m), 5,51 (1H, c, J = 7,16 Hz), 3,77 (1H, dd, J = 11,23, 5,37 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 11,23, 7,81 Hz), 3,39 (1H, d, J = 10,50 Hz), 3,21 (1H, d, J = 10,25 Hz), 2,78 (1H, d, J = 17,09 Hz), 2,51 (1H, dd, J = 7,81, 5,37 Hz), 2,40 (1H, d, J = 17,33 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,33 Hz), 1,35 (9H, s).
- 10
- 15 EM (EN); m/z: 320 (M+H)⁺

[Ejemplo de Referencia 105]Éster *tert*-butílico del ácido (3*S*)-3-formil-5-oxo-1-[(1*R*)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 196]**

- 20 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3*S*)-3-hidroxi-5-oxo-1-[(1*R*)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4,0 g, 12,52 mmol) en diclorometano. Se añadieron secuencialmente trietilamina (6,34 g, 62,62 mmol), dimetilsulfóxido (3,91 g, 50,09 mmol) y un complejo SO₃-piridina (3,99 g, 25,05 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 17 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 60 %/hexano), dando 2,85 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,62 (1H, s), 7,35-7,28 (5H, m), 5,47 (1H, c, J = 7,00 Hz), 3,79 (1H, t, J = 9,52 Hz), 3,24 (1H, d, J = 10,50 Hz), 2,93 (1H, d, J = 17,33 Hz), 2,85 (1H, d, J = 17,33 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,38 (9H, s).
- 25
- 30 EM (EN); m/z: 318 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 106]Éster *tert*-butílico del ácido (3R)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]-3-vinilpirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 197]**

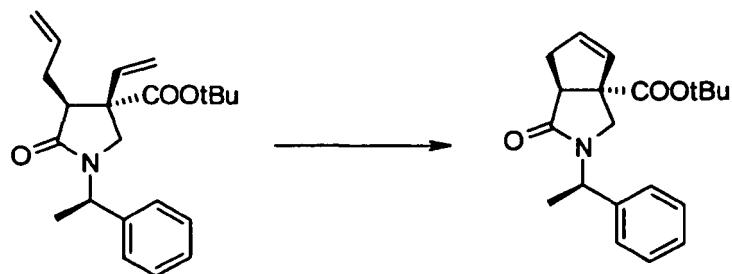
- 5 Se disolvió bromuro de metiltrifenilfosfonio (187,4 mg, 0,52 mmol) en tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota una solución 2,62 M de *n*-butillitio en hexano (0,16 ml, 0,42 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a -78 °C y la mezcla se agitó durante una hora. Después de calentar a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-formil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (111 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción,
- 10 seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 25 %/hexano), dando 54 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,26 (5H, m), 5,96 (1H, dd, J = 17,33, 10,74 Hz), 5,52-5,45 (1H, m), 5,21-5,17 (2H, m), 3,45 (1H, d, J = 10,25 Hz), 3,26 (1H, d, J = 10,01 Hz), 3,01 (1H, d, J = 16,60 Hz), 2,54 (1H, d, J = 16,60 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,33 (9H, s). EM (EN) m/z: 318 (M+H)⁺.
- 15

[Ejemplo de Referencia 107]Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-4-allyl-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]-3-vinilpirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 198]**

- 20 Se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido (3R)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]-3-vinilpirrolidin-3-carboxílico (236,0 mg, 0,75 mmol) y bromuro de alilo (271,6 mg, 2,24 mmol) en tetrahidrofurano. Se añadió gota a gota una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (1,12 ml, 1,12 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Después de agitar durante 1,5 horas, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo 10 %/hexano), dando 135 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,26 (5H, m), 5,98-5,82 (2H, m), 5,47 (1H, c, J = 7,00 Hz), 5,24-4,97 (4H, m), 3,35-3,25 (2H, m), 3,03 (1H, t, J = 6,82 Hz), 2,48-2,41 (1H, m), 2,39-2,32 (1H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,33 (9H, s). EM (EN); m/z: 356 (M+H)⁺.
- 30

[Ejemplo de Referencia 108]

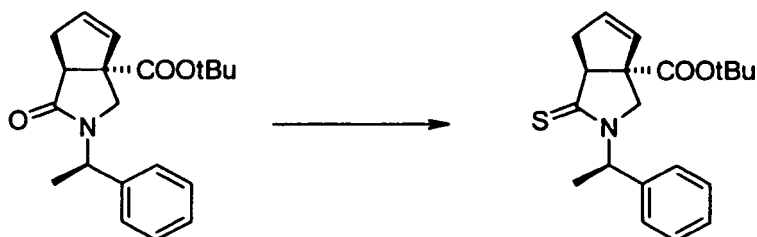
Éster *tert*-butilico del ácido [(1S,5S)-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiciclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico

[Fórmula 199]

- 5 Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido (3S,4S)-4-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]-3-vinilpirrolidin-3-carboxílico (130,0 mg, 0,37 mmol) en benceno (8 ml). La segunda generación de catalizador de Grubbs (31,0 mg, 0,04 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/hexano), dando 93,2 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,28 (5H, m), 5,94-5,91 (1H, m), 5,60-5,59 (1H, m), 5,51 (1H, c, J = 7,16 Hz), 3,34-3,24 (3H, m), 2,81-2,79 (2H, m), 1,45 (3H, d, J = 7,32 Hz), 1,38 (9H, s). EM (EN) m/z: 328 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 109]

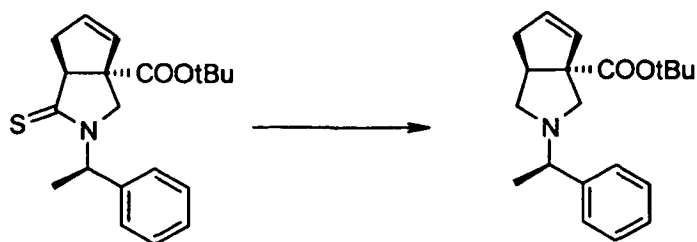
Éster *tert*-butilico del ácido [(1S,5S)-3-[(1R)-1-Feniletíl]-4-tioxo-3-azabiciclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico

[Fórmula 200]

- 15 Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido [(1S,5S)-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabiciclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico (88,0 mg, 0,27 mmol) en tolueno (8 ml). Se añadió reactivo de Lawesson (81,5 mg, 0,20 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano), dando 91,6 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,26 (5H, m), 6,41 (1H, c, J = 7,08 Hz), 5,95-5,94 (1H, m), 5,55-5,54 (1H, m), 3,74 (1H, d, J = 8,30 Hz), 3,60 (1H, d, J = 11,96 Hz), 3,49 (1H, d, J = 12,21 Hz), 3,15 (1H, d, J = 17,09 Hz), 3,02-2,98 (1H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,36 (9H, s). EM (EN) m/z: 344 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 110]

- 25 Éster *tert*-butilico del ácido [(1S,5S)-3-[(1R)-1-Feniletíl]-3-azabiciclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico

[Fórmula 201]

Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido [(1S,5S)-3-[(1R)-1-Feniletíl]-4-tioxo-3-azabiciclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico (88,2 mg, 0,27 mmol) en etanol. Se añadió níquel Raney y la mezcla se agitó durante una hora. El catalizador se

retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano), dando 55,4 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

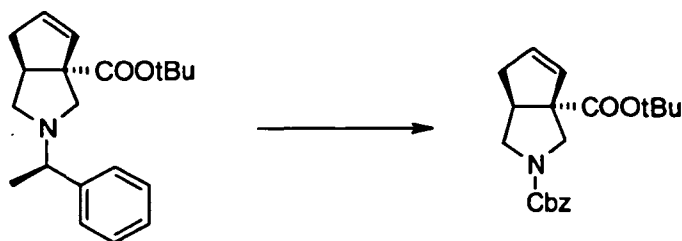
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,21 (5H, m), 5,74 (1H, s a), 5,54 (1H, s a), 3,15 (1H, c, J = 6,75 Hz), 3,04 (1H, s a), 2,72-2,70 (2H, m), 2,61 (1H, t, J = 7,81 Hz), 2,53-2,51 (2H, m), 2,18 (1H, d, J = 16,85 Hz), 1,41 (9H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,59 Hz).

EM (EN) m/z: 314 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 111]

10 Éster *tert*-butílico del ácido [(1S,5S)-3-benciloxycarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico

[Fórmula 202]



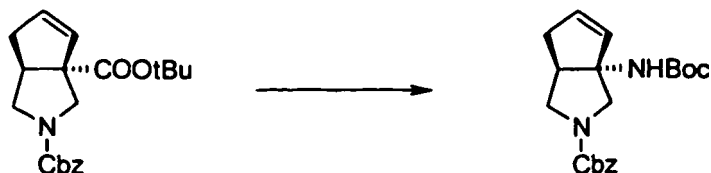
15 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [(1S,5S)-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico (370 mg, 1,18 mmol) en dicloroetano (3 ml). Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (1,01 g, 5,90 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano), dando 385 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,29 (5H, m), 5,79 (1H, s a), 5,64 (1H, s a), 5,12 (2H, s), 3,79-3,68 (3H, m), 3,21-3,12 (2H, m), 2,74 (1H, dd, J = 17,44, 6,22 Hz), 2,19 (1H, t, J = 18,54 Hz), 1,43 (9H, s). MS; (EI) m/z: 366 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de Referencia 112]

20 Éster bencilico del ácido [(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-7-en-3-il]carboxílico

[Fórmula 203]



25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [(1S,5S)-3-benciloxycarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]oct-7-en-1-il]carboxílico (380 mg, 1,11 mmol) en diclorometano (8 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y la mezcla se agitó durante un día.

La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (100 ml) y la mezcla se lavó con cloroformo. La fase acuosa se hizo ácida con una solución de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (200 ml x 2). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno (10 ml). Se añadieron trietilamina (223,3 mg, 2,21 mmol) y difenilfosforilazida (469,5 mg, 1,66 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 80

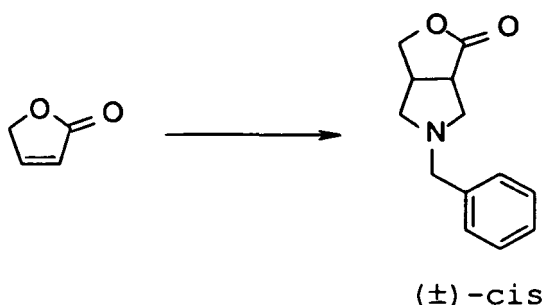
30 °C durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadieron 1,4-dioxano (10 ml) y ácido clorhídrico 6 N (10 ml) y la mezcla se agitó durante tres días. Después de concentración a presión reducida y destilación azeotrópica con etanol, se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida.

35 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1204 mg, 5,52 mmol) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano), dando 92,1 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,25 (5H, m), 5,84 (1H, s), 5,78 (1H, s), 5,10 (2H, s), 4,70 (1H, s), 3,87 (1H, dd, J = 11,23, 8,79 Hz), 3,79-3,76 (2H, m), 3,24-3,21 (1H, m), 2,87-2,72 (2H, m), 2,21-2,18 (1H, m), 1,43 (9H, s). EM (EN); m/z: 359 (M+H)⁺.

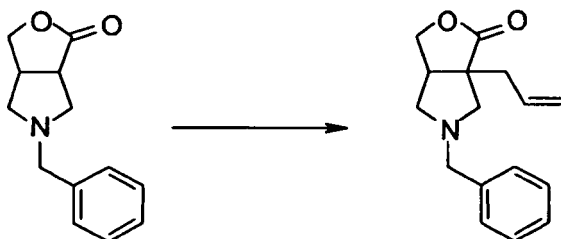
40

[Ejemplo de Referencia 113](1S,5R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-7-eno**[Fórmula 204]**

- 5 Se disolvió éster bencílico del ácido [(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-7-en-3-il]carboxílico (85,0 mg, 0,24 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). Después de burbujear con amoníaco líquido (20 ml) a -78 °C, se añadió sodio (17,1 mg, 0,71 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (6 gotas) y después se evaporó amoníaco en un baño de agua enfriada con hielo. Una solución 1 N de hidróxido sódico se añadió, seguido de la extracción con cloroformo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 52,9 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM (EN) m/z: 225(M+H)⁺.
- 10

[Ejemplo de Referencia 114](1 R*,5S*)-7-Bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona**[Fórmula 206]**

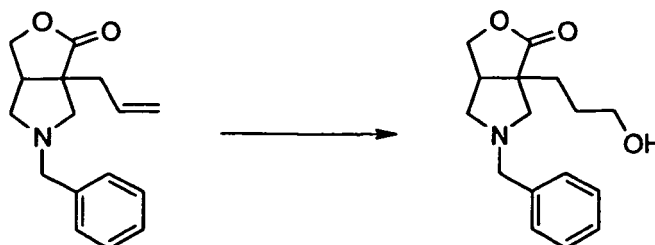
- 15 Se añadió ácido trifluoroacético (0,136 ml) a una solución de N-bencil-N-(metoximetil)-N-trimetilsililamina (43,9 g, 185 mmol) y γ -crotonolactona (12,5 g, 176 mmol) en 1,2-diclorometano (176 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (250 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo (200 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (400 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 \rightarrow 90:10 \rightarrow 84:16 \rightarrow 80:20 \rightarrow 75:25 \rightarrow 66:34 \rightarrow 50:50), dando 37,1 g del compuesto del título.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,30-7,26 (5H, m), 4,48 (1H, t, J = 8,58 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 9,19, 3,55 Hz), 3,69 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,54 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,26 (1H, d, J = 9,31 Hz), 3,08-2,98 (2H, m), 2,80 (1H, d, J = 9,56 Hz), 2,49-2,38 (2H, m).
- 25 EM (IEN) m/z: 218 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 115]1-Alil-7-bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona**[Fórmula 207]**

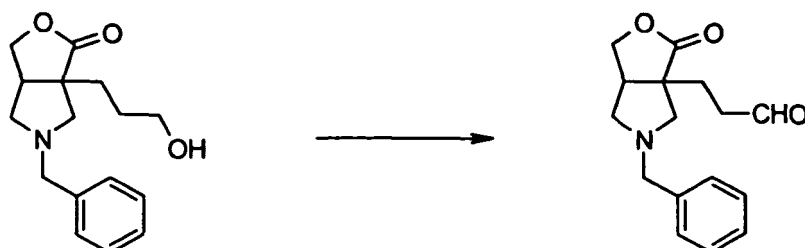
30

(±)-cis

Se añadió bromuro de alilo (2,48 ml, 29,3 mmol) a una solución de (1R*,5S*)-7-bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona (4,25 g, 19,6 mmol) en tetrahidrofurano (98 ml) con agitación en refrigeración con sal-hielo. Una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (23,5 ml, 23,5 mmol) se añadió gota a gota en refrigeración con hielo-acetona. La mezcla se agitó durante dos horas mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. Una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75:25 → 66:34 → 50:50), dando 1,51 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,21 (5H, m), 5,80-5,70 (1H, m), 5,20-5,14 (2H, m), 4,35 (1H, t, J = 8,95 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 9,19, 3,55 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,51 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,26 (1H, d, J = 9,07 Hz), 2,81 (1H, d, J = 9,56 Hz), 2,73-2,71 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J = 13,73, 6,62 Hz), 2,49 (1H, dd, J = 9,44, 6,74 Hz), 2,30 (1H, dd, J = 13,85, 8,21 Hz), 2,23 (1H, d, J = 9,07 Hz). EM (IEN); m/z: 258 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 116]7-Bencil-1-(3-hidroxiopropil)-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona**[Fórmula 208]**

Se enfrió una solución de 1-alil-7-bencil-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona (11,0 g, 42,7 mmol) en tetrahidrofurano (142 ml) con hielo-acetona. Se añadió una solución 0,5 mol/l de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano en tetrahidrofurano (264 ml, 132 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después enfriar con hielo acetona, se añadieron una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (142 ml) y una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno, en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La fase orgánica de la solución de reacción se concentró a presión reducida y se extrajo con cloroformo (300 ml x 1, 250 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (600 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 66:34 → 50:50 → 34:66 → 20:80), dando 12,9 g de un residuo que contenía el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,22 (5H, m), 4,41 (1H, t, J = 8,82 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 9,19, 3,55 Hz), 3,81 (1H, t, J = 8,95 Hz), 3,68-3,63 (3H, m), 3,51 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,29 (1H, d, J = 9,31 Hz), 2,83 (1H, d, J = 9,56 Hz), 2,69 (1H, s), 2,49 (1H, t, J = 7,84 Hz), 2,19 (1H, t, J = 8,58 Hz), 1,93-1,82 (3H, m). EM (IEN); m/z: 276 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 117]7-Bencil-3-oxa-1-(3-oxopropil)-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona**[Fórmula 209]**

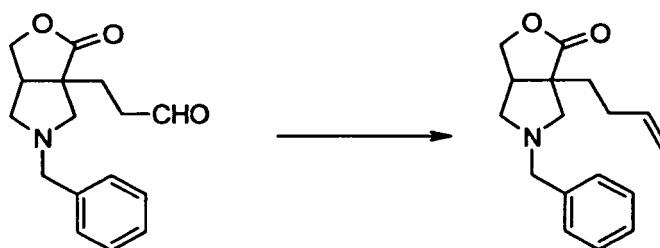
Una solución de diclorometano (113 ml) se enfrió con hielo seco-metanol en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de oxalilo (11,2 ml, 128 mmol) y dimetilsulfóxido (15,2 ml, 214 mmol) y la mezcla se agitó en refrigeración durante 30 minutos. Se añadió una solución del residuo que contenía 7-bencil-1-(3-hidroxiopropil)-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona (12,9 g, 42,7 mmol) en diclorometano (100 ml) y la mezcla se agitó en refrigeración

con hielo durante una hora. Se añadió trietilamina (35,8 ml, 256 mmol) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó en refrigeración durante una hora y después a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo (150 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (450 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 50:50), dando 8,91 g de un residuo que contenía el compuesto del título que se usó directamente para la siguiente reacción. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,77 (1H, s), 7,32-7,22 (5H, m), 4,42 (1H, t, J = 8,95 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 9,31, 3,68 Hz), 3,62 (1H, d, J = 12,99 Hz), 3,53 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,30 (1H, d, J = 9,31 Hz), 2,84 (1,0H, d, J = 9,31 Hz), 2,73-2,62 (2,0H, m), 2,55-2,51 (2,0H, m), 2,04-2,00 (2H, m). EM (IEN); m/z: 274 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 118]

7-Bencil-1-(3-buten-1-il)-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona

[Fórmula 210]

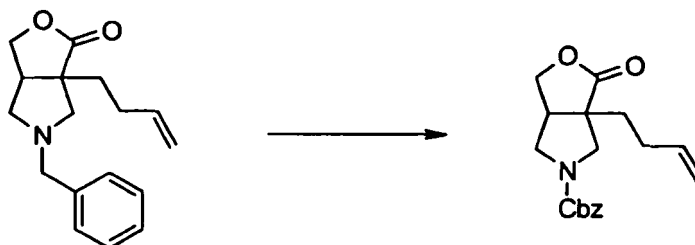


Se añadió tetrahidrofurano (45,7 ml) a yoduro de metiltrifenilfosfonio (6,16 g, 15,2 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Una solución 1,57 mol/l de butillitio en hexano (14,0 ml, 22,0 mmol) en refrigeración con hielo y después la solución de reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió gota a gota una solución del residuo que contenía 7-bencil-3-oxa-1-(3-oxopropil)-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona (5,00 g, 18,3 mmol) en tetrahidrofurano (45,7 ml) a la misma en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió agua (150 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75:25), dando 1,09 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,22 (10,8H, m), 5,83-5,73 (1H, m), 5,07-4,96 (2,1H, m), 4,40 (1H, t, J = 8,95 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 9,19, 3,55 Hz), 3,63 (1H, d, J = 12,99 Hz), 3,50 (1H, d, J = 13,24 Hz), 3,29 (1H, d, J = 9,31 Hz), 2,83 (1H, d, J = 9,56 Hz), 2,71-2,69 (1H, m), 2,47 (1H, dd, J = 9,56, 6,62 Hz), 2,23-2,02 (3H, m), 1,92-1,88 (1H, m), 1,69-1,65 (1H, m). EM (IEN); m/z: 272 (M+H)⁺.

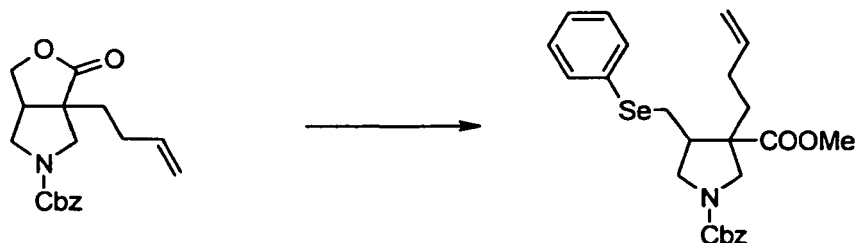
[Ejemplo de Referencia 119]

7-Benciloxycarbonil-1-(3-buten-1-il)-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona

[Fórmula 211]



Se añadió cloroformiato de bencilo (1,72 ml, 12,0 mmol) a una solución de 7-bencil-1-(3-buten-1-il)-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona (1,09 g, 4,02 mmol) en diclorometano (13,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75:25 → 66:34 → 50:50), dando 1,13 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,28 (5H, m), 5,82-5,72 (1H, m), 5,12-5,00 (4H, m), 4,42 (1H, t, J = 8,33 Hz), 4,12 (1H, s a), 4,00 (1H, d, J = 11,77 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 11,77, 8,33 Hz), 3,44 (2H, d, J = 37,75 Hz), 2,95-2,89 (1H, m), 2,26-2,17 (1H, m), 2,10-2,06 (1H, m), 1,90-1,76 (2H, m). EM (IEN); m/z: 316 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 120]Éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonil-3-(3-buten-1-il)-4-fenilselenilmetil-3-carboxílico**[Fórmula 212]**

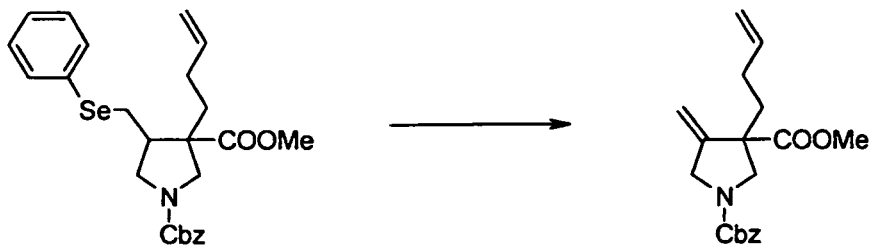
- 5 De añadió *N,N*-dimetilformamida (16,3 ml) a diselenuro de difenilo (946 mg, 3,03 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después, la mezcla se despresurizó al vacío y se desgasificó con congelación (x 3) mientras se enfriaba con nitrógeno líquido. Se añadió borohidruro sódico (229 mg, 6,05 mmol) a la misma a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la generación de gas y después se despresurizó al vacío y se desgasificó con congelación (x 3) para preparar una solución de reacción A.
- 10 Por separado, se despresurizó una solución de 7-bencil-1-(3-buten-1-il)-3-oxa-7-azabicyclo[3,3,0]octan-2-ona (955 mg, 3,03 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (14,0 ml) al vacío y se desgasificó con congelación (tres veces) mientras se enfriaba con nitrógeno líquido para preparar una solución de reacción B.

La solución de reacción B se añadió a la solución de reacción A y la mezcla se agitó a 100 °C durante una hora. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico 1 N (de 10 a 20 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2 → 97:3 → 96:4), dando 2,08 g del compuesto del título que se usó directamente para la etapa de esterificación. Se añadió trimetilsilildiazometano (9,09 ml) a una solución de 2,08 g del residuo en metanol (30,3 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75:25), dando 485 mg del compuesto del título.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,49-7,23 (5H, m), 5,73-5,69 (1H, m), 5,16-5,09 (2H, m), 4,98-4,95 (2H, m), 3,98 (1H, dd, J = 21,33, 11,28 Hz), 3,80 (1H, ddd, J = 24,08, 10,97, 7,05 Hz), 3,70 (3H, s), 3,32-3,21 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 12,38, 3,06 Hz), 2,49 (1H, t, J = 12,01 Hz), 2,34-2,29 (1H, m), 2,10-2,05 (1H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,38-1,35 (1H, m). EM (IEN); m/z: 378 (M+H)⁺.

20

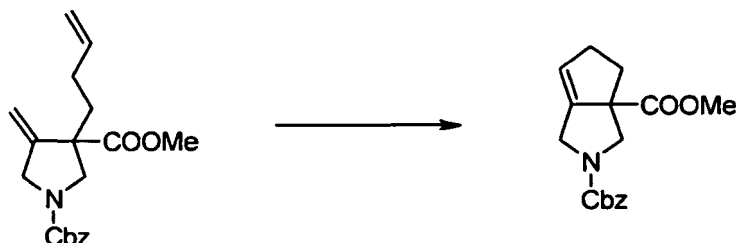
25

[Ejemplo de Referencia 121]Éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonil-3-(3-buten-1-il)-4-metilenopirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 213]**

- 30 Una solución 0,5 N de peryoduro sódico (4,99 ml, 2,50 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonil-3-(3-buten-1-il)-4-fenilselenilmetil-3-carboxílico (485 mg, 0,997 mmol) en tetrahidrofurano (9,97 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas y después de 40 °C a 50 °C durante 24 horas. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75:25), dando 285 mg del compuesto del título.
- 35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42-7,28 (5H, m), 5,79-5,75 (1H, m), 5,20-5,15 (4H, m), 5,03-4,98 (2H, m), 4,21-4,13 (3H, m), 3,69 (3H, s), 3,41 (1H, dd, J = 19,49, 11,40 Hz), 2,17-2,10 (1H, m), 2,04-2,02 (2H, m), 1,68-1,64 (1H, m). EM (IEN) m/z: 330 (M+H)⁺.
- 40

[Ejemplo de Referencia 122]

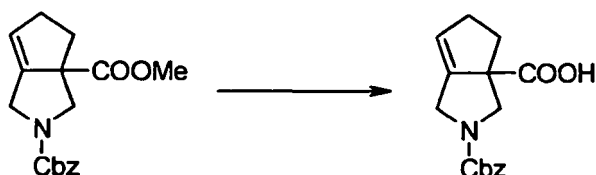
Éster metílico del ácido {3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-en-1-il}carboxílico

[Fórmula 214]

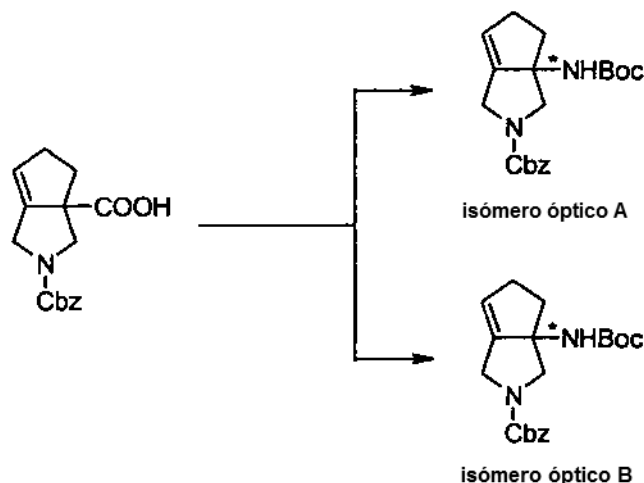
- 5 La catalizador de Grubbs de Segunda Generación (29,6 mg, 0,871 mmol) se añadió a una solución de éster metílico del ácido 1-benciloxicarbonil-3-(3-buten-1-il)-4-metilenopirrolidin-3-carboxílico (286 mg, 0,871 mmol) en diclorometano (8,71 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas y se añadió el diclorometano (17,4 ml). Después de agitar a 45 °C durante seis horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 87:13 → 85:15 → 83:17 → 80:20 → 75:25 → 66:34), dando 187 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,72 (1H, d, J = 13,73 Hz), 5,17-5,12 (2H, m), 4,20 (1H, dd, J = 10,79, 2,70 Hz), 4,04-3,94 (2H, m), 3,68 (3H, d, J = 1,47 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 10,79, 7,11 Hz), 2,95-2,87 (1H, m), 2,63-2,48 (2H, m), 1,88-1,83 (1H, m). EM (IEN) m/z: 302 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 123]

Ácido {3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-en-1-il}carboxílico

[Fórmula 215]

- 20 Una solución 1 N de hidróxido sódico (1,86 ml) se añadió a una solución de éster metílico del ácido {3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0] oct-5-en-1-il}carboxílico (187 mg, 0,620 mmol) en metanol (6,20 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se lavó con éter dietílico (50 ml x 2). La fase acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 N en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 1, 80 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 186 mg (cuantitativo) del compuesto del título.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,30 (5H, m), 5,77 (1H, d, J = 17,16 Hz), 5,21-5,10 (2H, m), 4,25 (1H, dd, J = 10,91, 5,02 Hz), 4,02 (2H, t, J = 17,53 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 10,91, 7,72 Hz), 2,93 (1H, s a), 2,60-2,54 (2H, m), 1,93-1,83 (1H, m). EM (IEN); m/z: 288 (M+H)⁺

[Ejemplo de Referencia 124]3-Benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (isómero óptico A, isómero óptico B)**[Fórmula 216]**

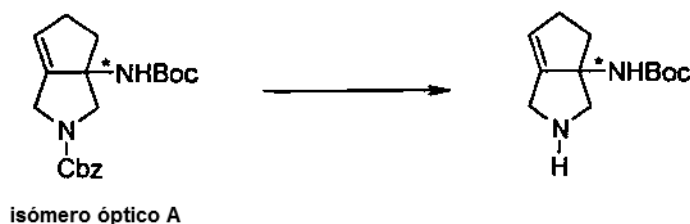
- 5 Se añadieron trietilamina (0,181 ml, 1,30 mmol) y difenilfosforil azida (0,181 ml, 0,840 mmol) a una solución de ácido {3-benciloxicarbonil-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-en-1-il}carboxílico (186 mg, 0,647 mmol) en tolueno (3,23 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y la trietilamina se destiló azeotrópicamente con tolueno (x 3). Se añadieron 1,4-dioxano (1,62 ml) y ácido clorhídrico 6 N (1,62 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se destiló con agua (6,5 ml) y la fase orgánica se retiró por evaporación por concentración a presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico (20 ml x 2). La fase acuosa se hizo alcalina con una solución 1 N de hidróxido sódico en refrigeración con hielo seguido de la extracción con cloroformo (40 ml x 1, 30 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (3,23 ml) al residuo resultante y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (283 mg, 1,30 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75:25), dando 120 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,31 (5H, m), 5,74 (1H, d, J = 7,48 Hz), 5,17-5,11 (2H, m), 4,58 (1H, s), 4,26 (1H, dd, J = 25,37, 11,40 Hz), 4,02-4,01 (2H, m), 3,14 (1H, dd, J = 11,28, 8,82 Hz), 2,80 (1H, s a), 2,55-2,52 (1H, m), 2,37 (1H, s a), 1,94-1,91 (1H, m), 1,43 (9H, s).
- 15
- 20

El reacamato 3-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (108 mg, 0,301 mmol) obtenido como se ha descrito anteriormente se resolvió ópticamente con una columna ópticamente activa (CHIRALCEL OJ, diámetro 20 mm x 250 mm, hexano:alcohol isopropílico = 90:10, caudal = 20 ml/min, resolviendo cada vez con 20 mg), dando 3-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (isómero óptico A) (50,5 mg, 1,41 mmol, tiempo de retención = 8,0 min) y su enantiómero 3-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (isómero óptico B) (55,6 mg, 0,155 mmol, tiempo de retención = 11,5 min).

25

[Ejemplo de Referencia 125]

- 30 1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (obtenido a partir del isómero óptico A)

[Fórmula 217]

Una solución de 3-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (isómero óptico A) (50,5 mg, 0,141 mmol) en tetrahidrofurano (1,41 ml) se burbujeó con gas de amoníaco en refrigeración con hielo seco-acetona para añadir de 30 a 40 ml de amoníaco líquido a la solución. Se añadió sodio (17,0 mg, 0,709 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (3 gotas) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (12,0 ml), seguido de la extracción con cloroformo (40 ml x 1, 20 ml x 1) y la fase inferior de cloroformo/ metanol/agua = 7/3/1 (40 ml x 1, 20 ml x 1). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 33 mg (cuantitativo) del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,58 (1H, s a), 4,62 (1H, s a), 3,47 (3H, tt, J = 14,34, 9,68 Hz), 2,96-2,87 (1H, m), 2,61-2,57 (2H, m), 2,28-2,25 (1H, m), 1,85 (1H, dt, J = 16,42, 6,62 Hz), 1,45 (9H, s). EM (IEN) m/z: 225 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 126]

1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (obtenido a partir del isómero óptico B)

[Fórmula 219]



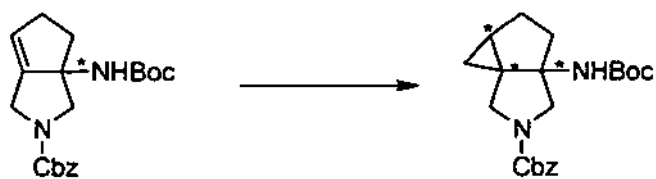
isómero óptico B

Una solución de 3-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,3,0]oct-5-eno (isómero óptico B) (54,7 mg, 0,153 mmol) en tetrahidrofurano (1,53 ml) se burbujeó con gas de amoníaco en refrigeración con hielo seco-acetona para añadir de 30 a 40 ml de amoníaco líquido a la solución. Se añadió sodio (18,4 mg, 0,767 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 gotas) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (de 3 a 4 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió cloroformo/metanol = 10/1 (de 10 a 20 ml). Después de tratamiento ultrasónico, el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, dando 150 mg de un residuo que contenía el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente reacción. EM (IEN) m/z: 225(M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 127]

6-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-benciloxicarbonil-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (obtenido a partir del isómero óptico A)

[Fórmula 221]



isómero óptico A

Una solución de diclorometano (3,52 ml) se enfrió con hielo-acetona. Se añadieron lentamente una solución 1,0 M de dietilzinc en n-hexano (0,88 ml, 0,88 mmol) y diyodometano (0,071 ml, 0,881 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 20 minutos con refrigeración. Se añadió lentamente una solución de 3-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,2,0]oct-5-eno (isómero óptico A) (126 mg, 0,352 mmol) en diclorometano (3,52 ml) con refrigeración, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución al 10 % de tiosulfato sódico (10 ml) en refrigeración con hielo-acetona, y la mezcla se agitó hasta que el color bermellón desapareció. La fase orgánica se extrajo con cloroformo (50 ml x 1, 40 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron secuencialmente acetonitrilo (7,04 ml) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (384 mg, 1,76 mmol) a 212 mg del residuo resultante en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 19 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 84:16 → 80:20 → 75: 25), dando 95,2 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35-7,31 (5H, m), 5,17-5,11 (2H, m), 4,93 (1H, s a), 4,21-4,11 (1H, m), 3,75 (1H, dd, $J = 10,91, 6,74$ Hz), 3,32-3,12 (2H, m), 2,47-2,31 (1H, m), 1,97-1,88 (1H, m), 1,81-1,78 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,35-1,31 (1H, m), 1,19-1,16 (1H, m), 0,82-0,76 (2H, m). EM (IEN); m/z : 395 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 128]

- 5 6-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-benciloxycarbonil-8-azatriciclo[4,3,0, $0^{1,3}$]nonano (obtenido a partir del isómero óptico B)

[Fórmula 222]



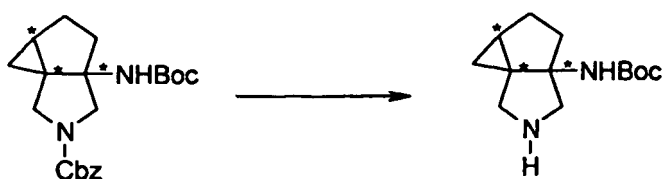
Una solución de diclorometano (4,18 ml) se enfrió con hielo-acetona. Se añadieron lentamente una solución 1,0 M de dietilzinc en *n*-hexano (1,05 ml, 1,05 mmol) y diiodometano (0,0842 ml, 1,05 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 20 minutos con refrigeración. Se añadió lentamente una solución de 3-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[3,2,0]oct-5-eno (isómero óptico B) (150 mg, 0,418 mmol) en diclorometano (4,18 ml) con refrigeración, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y una solución al 10 % tiosulfato sódico (10 ml) en refrigeración con hielo-acetona y la mezcla se agitó hasta que el color bermellón desapareció. La fase orgánica se extrajo con cloroformo (60 ml x 1, 50 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron secuencialmente acetonitrilo (8,36 ml) y di-*tert*-butilo dicarbonato (274 mg, 1,25 mmol) a 256 mg del residuo resultante en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 13 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 \rightarrow 95:5 \rightarrow 90:10 \rightarrow 84:16 \rightarrow 80:20 \rightarrow 75:25), dando 113 mg del compuesto del título.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,40-7,29 (5H, m), 5,13 (2H, t, $J = 6,74$ Hz), 4,93 (1H, d, $J = 16,18$ Hz), 4,23-4,09 (1H, m), 3,75 (1H, dd, $J = 11,03, 6,62$ Hz), 3,27-3,19 (2H, m), 2,43 (1H, s a), 1,98-1,88 (1H, m), 1,82-1,74 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,37-1,22 (1H, m), 1,22-1,14 (1H, m), 0,81-0,77 (2H, m). EM (IEN); m/z : 395 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 129]

- 25 6-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0, $0^{1,3}$]nonano (obtenido a partir del isómero óptico A)

[Fórmula 223]



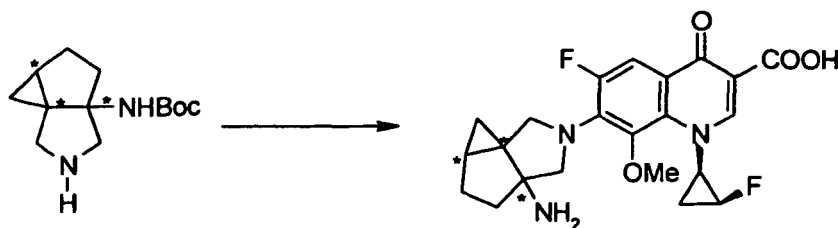
Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (47,6 mg, 50 % húmedo) a una solución de 6-*tert*-butoxicarbonilamino-8-benciloxycarbonil-8-azatriciclo[4,3,0, $0^{1,3}$]nonano (obtenido a partir del isómero óptico A) (95,2 mg, 0,255 mmol) en metanol (2,55 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (28,6 mg, 30 % húmedo). Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando 56,0 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color negro.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,98 (1H, s a), 3,63 (1H, s), 3,46-3,44 (1H, m), 2,92 (2H, dd, $J = 30,52, 11,15$ Hz), 2,37 (1H, s a), 2,00-1,96 (1H, m), 1,76-1,70 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,35-1,25 (1H, m), 1,21-1,15 (1H, m), 0,86-0,69 (2H, m). EM (IEN); m/z : 239 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

40

[Ejemplo 27]

Ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (sustituyente de la posición 7: obtenido a partir del isómero óptico A)

[Fórmula 224]

5

10

15

20

25

30

Se añadieron trietilamina (0,0984 ml, 0,705 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (89,1 mg, 0,247 mmol) a una solución de 6-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (obtenido a partir del isómero óptico A) 56,0 mg (0,235 mmol) en dimetilsulfóxido (0,470 ml). La mezcla se agitó a 35 °C durante 19 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (5,0 ml) y trietilamina (0,5 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (35 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1). Se disolvieron 80,5 mg del residuo resultante en ácido clorhídrico concentrado (1 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con cloroformo (30 ml x 4), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (60 ml x 2) y cloroformo/metanol = 10/1 (60 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PTLC (fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1). El residuo resultante se disolvió en cloroformo/metanol = 10/1 (10 ml). El material insoluble se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol caliente (de 20 a 30 ml), y después se concentró a presión reducida y se secó. Se añadieron etanol (0,5 ml) y éter dietílico (5 ml) al residuo resultante y la mezcla se trató con ultrasonidos y se enfrió con hielo. Después, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 45 °C para dar 21,0 mg del compuesto del título.

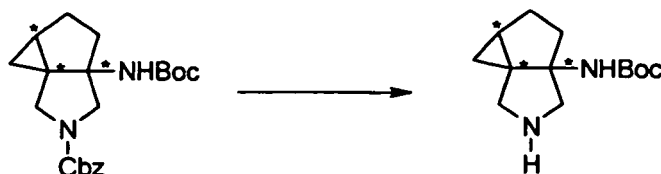
RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,38 (1H, d, J = 2,94 Hz), 7,67 (1H, d, J = 14,22 Hz), 5,12-4,96 (1H, m), 4,32-4,29 (1H, m), 4,04-3,99 (1H, m), 3,80 (1H, d, J = 10,30 Hz), 3,61 (3H, s), 3,44 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,31 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,02-1,89 (2H, m), 1,77 (1H, dd, J = 12,62, 8,46 Hz), 1,58-1,24 (4H, m), 0,82 (2H, dt, J = 23,78, 5,82 Hz). Anal. Calc. para C₂₂H₂₃F₂N₃O₄: C, 57,64; H, 5,72; F, 8,29; N, 9,17. Encontrado: C, 57,70; H, 5,77; F, 8,57; N, 9,09, EM (IEN); m/z: 432 (M+H)⁺.

IR (ATR) ν: 2935, 2869, 1725, 1616, 1432, 1363, 1319, 1182, 1137, 1045, 943, 923, 806 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 130]

6-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (obtenido a partir del isómero óptico B)

35

[Fórmula 225]

40

45

Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (27,7 mg, 30 % húmedo) a una solución de 6-*tert*-butoxicarbonilamino-8-benciloxycarbonil-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (obtenido a partir del isómero óptico B) (92,3 mg, 0,248 mmol) en metanol (2,48 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (18,5 mg, 20 % húmedo) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando 64,4 mg de un residuo que contenía el compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,87 (1H, s a), 3,50 (1H, s a), 3,29 (1H, d, J = 11,03 Hz), 3,14-3,12 (1H, m), 2,76 (2H, dd, J = 19,12, 11,28 Hz), 2,47-1,66 (3H, m), 1,43 (9H, s), 1,32 (1H, dd, J = 24,14, 10,17 Hz), 1,08-1,04 (1H, m), 0,82-

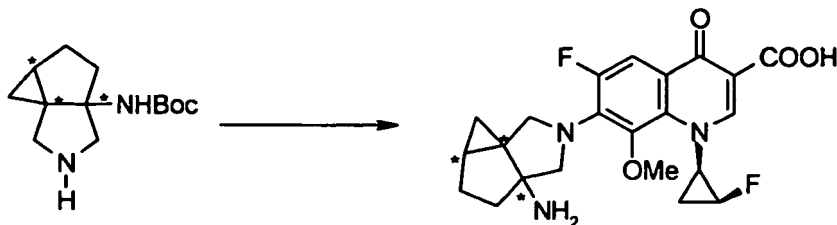
0,67 (2H, m). EM (IEN); m/z: 239 (M+H)⁺.

[Ejemplo 28]

Ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-quinolin-3-carboxílico (sustituyente de la posición 7: obtenido a partir del isómero óptico B)

5

[Fórmula 224]



10

15

20

25

30

Se añadieron trietilamina (0,104 ml, 0,745 mmol) y quelato de ácido 1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (89,5 mg, 0,248 mmol) a una solución de 64,4 mg del residuo que contenía 6-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (0,248 mmol equivalente) en dimetilsulfóxido (0,496 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 17 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (5,0 ml) y trietilamina (0,5 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (35 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (25 ml), agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1). 75,5 mg del residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (1 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con cloroformo (30 ml x 3), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (80 ml x 1, 70 ml x 1, 50 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El disolvente se evaporó gradualmente a presión reducida mientras se calentaba con agitación. Después, la solución se concentró hasta que el etanol fue aproximadamente 0,5 ml, y después se devolvió a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico (5 ml) y la mezcla se enfrió con hielo. Después, los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se lavaron con éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 25,9 mg del compuesto del título.

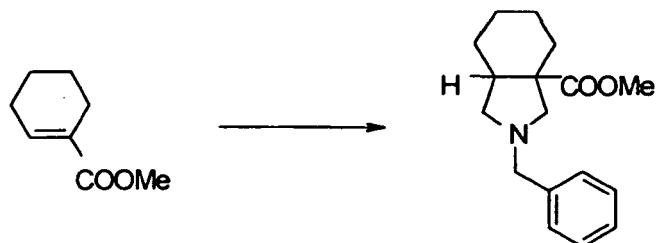
RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,50 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 14,71 Hz), 4,99-4,93 (1H, m), 4,39 (1H, dd, J = 10,30, 3,43 Hz), 4,09 (1H, c, J = 6,21 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 10,54, 2,94 Hz), 3,63 (3H, s), 3,37 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,23 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,01-1,95 (2H, m), 1,79-1,58 (3H, m), 1,34-1,17 (2H, m), 0,82 (2H, dt, J = 22,22, 5,94 Hz). Anal. Calc. para C₂₂H₂₃F₂N₃O₄·0,5H₂O: C, 59,99; H, 5,49; F, 8,63; N, 9,54. Encontrado: C, 60,28; H, 5,34; F, 8,57; N, 9,52, EM (IEN); m/z: 432 (M+H)⁺.

IR (ATR) ν: 2937, 2863, 1716, 1616, 1508, 1434, 1321, 1187, 1120, 1054, 939, 889, 804 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 131]

Éster metílico del ácido [(1R*,6R*)-8-bencil-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico

[Fórmula 227]



(±)-cis

35

40

Se añadió una cantidad catalítica de ácido trifluoroacético a una solución de éster metílico del ácido 1-ciclohexeno-1-carboxílico (25,0 g, 178 mmol) y N-bencil-N-(metoximetil)-N-trimetilsililmetilamina (46,6 g, 196 mmol) en 1,2-dicloroetano (178 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo (150 ml x 1, 100 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (450 ml) y se secó sobre sulfato sódico

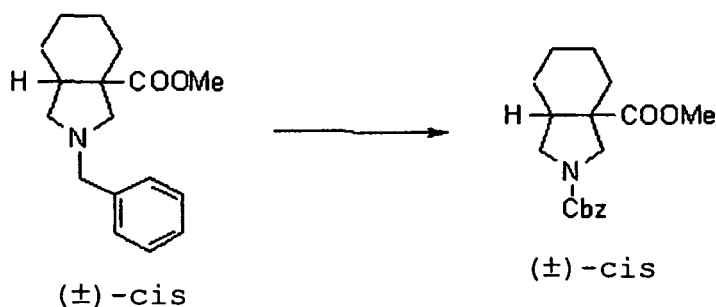
anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 85:15 → 75:25), dando 21,3 g del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,24 (5H, m), 3,70-3,65 (5H, m), 2,92 (1H, d, J = 9,31 Hz), 2,73-2,68 (3H, m), 1,93 (1H, td, J = 9,01, 4,82 Hz), 1,79-1,65 (2H, m), 1,53-1,21 (6H, m). EM (IEN); m/z: 274 (M+H)⁺.

5

[Ejemplo de Referencia 132]

Éster metílico del ácido [(1R*,6R*)-8-benciloxycarbonil-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico

[Fórmula 228]



10 Se añadió cloroformiato de bencilo (33,4 ml, 234 mmol) a una solución de éster metílico del ácido [(1R*,6R*)-8-bencil-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico (21,3 g, 77,9 mmol) en diclorometano (259 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo (58,0 g) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 80:20 → 75:25), dando 17,5 g del compuesto del título.

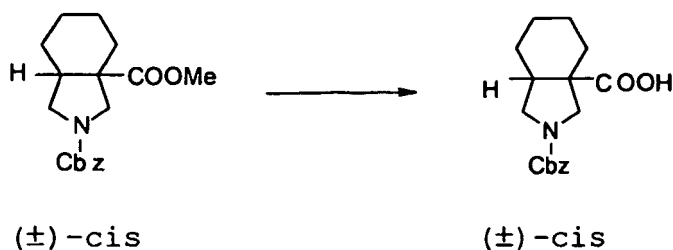
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,13 (2H, m), 3,71 (3H, d, J = 3,19 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,91, 8,21 Hz), 3,52-3,28 (3H, m), 2,72-2,64 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,75 (1H, c d, J = 20,41, 5,23 Hz), 1,63-1,38 (6H, m). EM (IEN); m/z: 318 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 133]

Ácido [(1R*,6R*)-8-benciloxycarbonil-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico

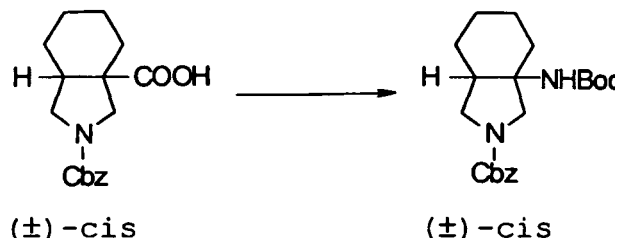
20

[Fórmula 229]



25 Se añadieron una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (70,8 ml) y tetrahidrofurano (78,8 ml) a una solución de éster metílico del ácido [(1R*,6R*)-8-benciloxycarbonil-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico (7,50 g, 23,6 mmol) en metanol (78,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se lavó con éter dietílico (50 ml x 2). La fase acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 3 mol/l (28 ml) en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (250 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 6,70 g del compuesto del título.

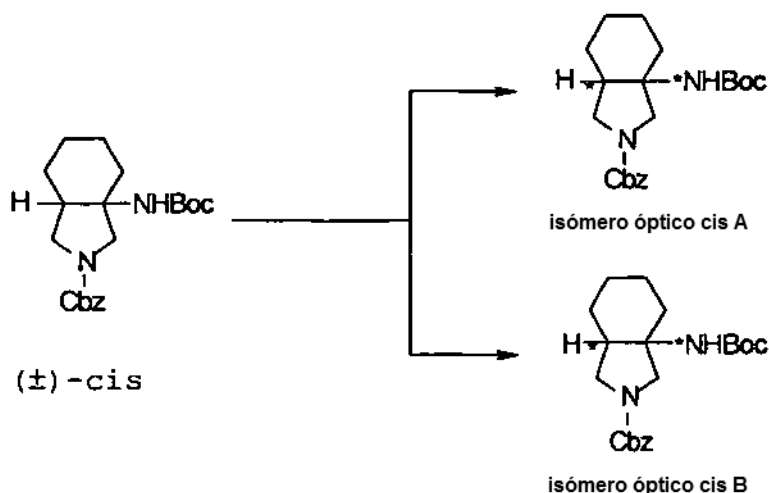
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5, m), 5,13 (2H, m), 3,70 (1H, dd, J = 10,91, 4,78 Hz), 3,51 (2H, m), 3,40-3,30 (1H, m), 2,68 (1H, m), 2,00-1,96 (1H, m), 1,78-1,76 (1H, m), 1,65-1,60 (1H, m), 1,51-1,45 (5H, m). EM (IEN); m/z: 304 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 134](1R*,6S*)-8-Benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 230]**

- 5 Se añadieron trietilamina (6,17 ml, 44,2 mmol) y difenilfosforilazida (6,19 ml, 28,7 mmol) a una solución de ácido [(1R*,6R*)-8-benciloxycarbonil-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico (6,70 g, 22,1 mmol) en tolueno (110 ml) mientras se agitaba en refrigeración con hielo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos y después a 90 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) a temperatura ambiente, se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron 1,4-dioxano (55,0 ml) y ácido clorhídrico 6 mol/l (55,0 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. La solución de reacción se destiló con agua (55,0 ml) y se concentró a presión reducida. Después, el residuo se secó azeotrópicamente con etanol (x 5). Se añadió diclorometano (110 ml) al sólido precipitado de color blanco (7,41 g). Se añadieron trietilamina (15,4 ml, 110 mmol) y di-*tert*-butoxicarbonilo (9,65 g, 44,2 mol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo (150 ml). La mezcla se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 83:17 → 66:34), dando 6,65 g del compuesto del título.
- 10
- 15
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,29 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,55 (1H, d, J = 13,97 Hz), 3,69 (1H, d, J = 11,28 Hz), 3,58-3,45 (2H, m), 3,30 (1H, ddd, J = 21,33, 10,66, 6,74 Hz), 2,03-1,99 (1H, m), 1,66-1,43 (17H, m). EM (IEN); m/z: 374 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 135]

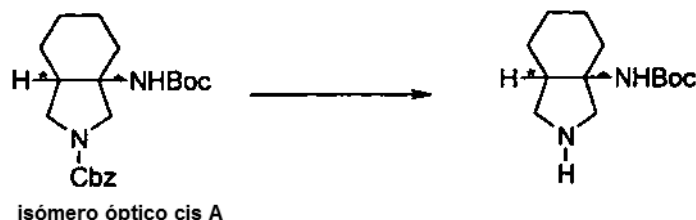
25 (1R,6S)-/(1S,6R)-8-Benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (isómero óptico A, isómero óptico B)

[Fórmula 231]

- 30 El racemato (1R*,6S*)-8-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (6,65 g, 17,8 mmol) se resolvió ópticamente con una columna ópticamente activa (CHIRALPAK AD, diámetro 20 mm x 250 mm, hexano:alcohol isopropílico = 95:5, caudal = 20 ml/min), dando 8-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano ópticamente activo (isómero óptico A) (427 mg, 1,14 mmol, tiempo de retención = 14,2 min) y su enantiómero ópticamente activo 8-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (isómero óptico B) (415 mg, 1,11 mmol, tiempo de retención = 19,4 min).

[Ejemplo de Referencia 136]

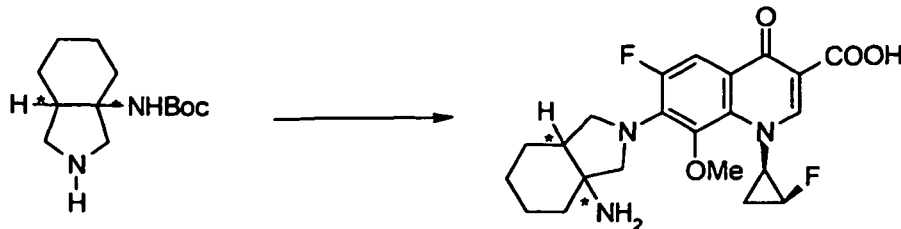
1-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (obtenido a partir del isómero óptico A)

[Fórmula 232]

- 5 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (80,0 mg, 20 % húmedo) a una solución de 8-benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (isómero óptico A) (400 mg, 1,07 mmol) en metanol (10,7 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título de cuantitativamente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,61 (1H, s a), 3,18-3,12 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 11,28 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 10,66, 6,74 Hz), 2,16 (1H, s a), 2,01 (1H, s a), 1,57-1,43 (8H, m), 1,43 (9H, s). EM (IEN); m/z: 241 (M+H)⁺.

[Ejemplo 29]

- 15 Ácido 7-[1-Amino-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,9-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (sustituyente de la posición 7: obtenido a partir del isómero óptico A)

[Fórmula 233]

- 20 Se añadieron trietilamina (0,407 ml, 2,92 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (351 mg, 0,972 mmol) a una solución de 1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (obtenido a partir del isómero óptico A) (277 mg, 1,07 mmol) en dimetilsulfóxido (1,94 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 17 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (20 ml) y trietilamina (2 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se disolvieron 456 mg del residuo resultante en ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La solución de reacción se ajustó a pH 13,6 con una solución saturada de hidróxido sódico y la solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml), cloroformo/metanol = 10/1 (150 ml x 1, 100 ml x 2) y la fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1 (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (67,5 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El disolvente se evaporó gradualmente mientras se calentaba con agitación. La solución se concentró hasta que el etanol fue 10 ml, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se lavaron con etanol y éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 271 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,42 (1H, d, J = 1,96 Hz), 7,65 (1H, d, J = 14,71 Hz), 4,97 (1H, dt, J = 49,76, 17,89 Hz), 4,05-4,00 (1H, m), 3,84 (1H, t, J = 7,48 Hz), 3,71 (1H, d, J = 10,30 Hz), 3,60 (4H, t, J = 12,01 Hz), 3,36 (1H, d, J = 8,33 Hz), 2,01 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,60-1,41 (8H, m). Anal. Calc. para C₂₂H₂₅F₂N₃O₄·0,5 H₂O: C, 59,72; H, 5,92; F, 8,59; N, 9,50.
- 35 Encontrado: C, 59,91; H, 5,97; F, 8,68; N, 9,39.
- 40 EM (IEN); m/z: 434 (M+H)⁺.
IR (ATR) v: 2927, 2856, 1724, 1616, 1508, 1430, 1324, 1268, 1186, 1120, 1049, 925, 877, 806 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 137]

1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-azabicyclo[4,3,0]nonano (obtenido a partir del isómero óptico B)

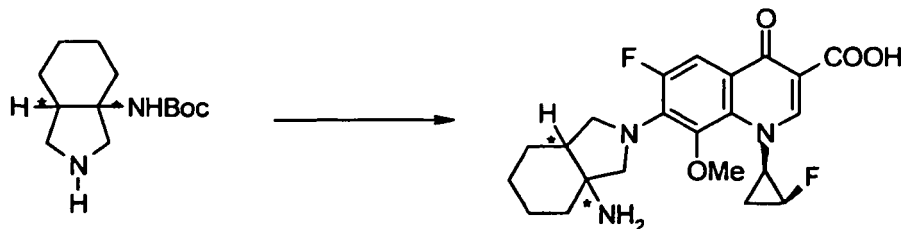
[Fórmula 234]

5 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (83,0 mg, 20 % húmedo) a una solución de 8-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (isómero óptico B) (415 mg, 1,11 mmol) en metanol (11,1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título cuantitativamente.

10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 4,60 (1H, s a), 3,17-3,12 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 11,52 Hz), 2,81 (1H, s a), 2,15 (1H, s a), 2,00 (1H, s), 1,63-1,36 (8H, m), 1,43 (9H, s). EM (IEN); m/z: 241 (M+H)⁺.

[Ejemplo 30]

15 Ácido 7-[1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico (sustituyente de la posición 7: obtenido a partir del isómero óptico B)

[Fórmula 235]

20 Se añadieron trietilamina (0,422 ml, 3,03 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (364 mg, 1,01 mmol) a una solución de 1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (obtenido a partir del isómero óptico B) (273 mg, 1,11 mmol) en dimetilsulfóxido (1,94 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 17 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (20 ml) y trietilamina (2 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (40 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se disolvieron 536 mg del residuo resultante en ácido clorhídrico concentrado (3,0 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con cloroformo (20 ml x 3), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo/metanol = 10/1 (150 ml x 1, 100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (67,5 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El disolvente se evaporó gradualmente mientras se calentaba con agitación. La solución se concentró hasta que el etanol fue 10 ml, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol y éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 50 °C para dar 315 mg del compuesto del título.

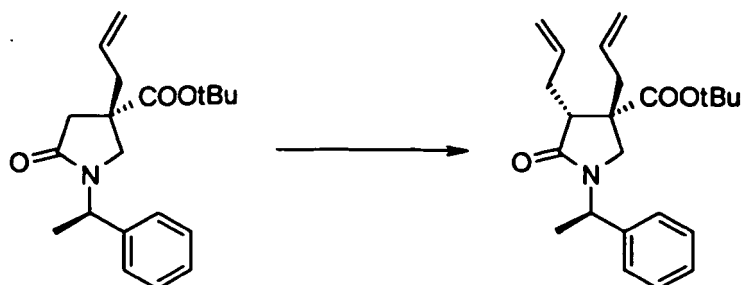
30 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,45 (1H, d, J = 1,47 Hz), 7,64 (1H, d, J = 14,95 Hz), 5,04-4,84 (1H, m), 4,06-3,99 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J = 10,54, 2,21 Hz), 3,57 (3H, s), 3,42 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,20 (1H, d, J = 8,82 Hz), 1,94 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,67-1,46 (6H, m), 1,33 (2H, m).

40 Anal. Calc. para C₂₂H₂₅F₂N₃O₄·0,75 H₂O: C, 59,12; H, 5,98; F, 8,50; N, 9,40. Encontrado: C, 59,05; H, 6,12; F, 8,36; N, 9,20, EM (IEN); m/z: 434 (M+H)⁺.

IR (ATR) ν: 2927, 2859, 1724, 1616, 1573, 1509, 1432, 1369, 1355, 1319, 1267, 1118, 1049, 933, 879, 804 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 138]

Éster *terc*-butilico del ácido (3S,4R)-3,4-dialil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

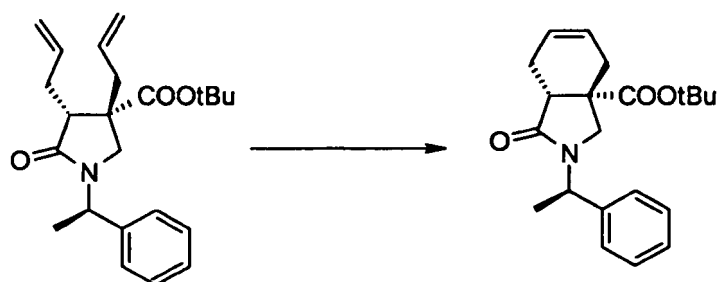
[Fórmula 236]

- 5 Se añadió bromuro de alilo (1,36 ml, 16,1 mmol) a una solución de éster *terc*-butilico del ácido (3S)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4,05 g, 12,3 mmol) en tetrahydrofurano (41,0 ml) con agitación en refrigeración con sal-hielo. Se añadió gota a gota una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahydrofurano (16,0 ml, 16,0 mmol) con agitación en refrigeración con sal-hielo, y la mezcla se agitó en refrigeración con sal-hielo durante 15 minutos. Se añadieron una solución saturada de cloruro de amonio (40 ml) y agua (20 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (40 ml x 1, 20 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (140 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 89:11 → 88:12 → 87:13 → 83:17 → 80:20 → 75:25), dando 2,02 g del compuesto del título.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32 (5H, m), 5,77-5,62 (2H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,11 Hz), 5,13 (2H, dd, J = 13,36, 11,89 Hz), 5,02 (1H, t, J = 9,07 Hz), 4,91 (1H, dd, J = 5,52, 2,76 Hz), 3,21 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,09 (1H, d, J = 10,79 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 14,34, 6,01 Hz), 2,40 (3H, d, J = 4,41 Hz), 2,27 (1H, dd, J = 13,73, 8,33 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,40 (9H, s). EM (IEN); m/z: 370 (M+H)⁺.

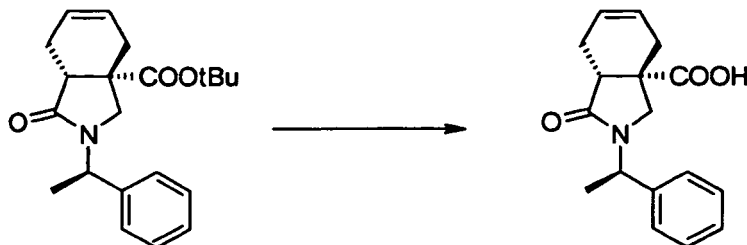
[Ejemplo de Referencia 139]

Éster *terc*-butilico del ácido [(1S,6R)-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4.3.0]non-3-en-1-il]carboxílico

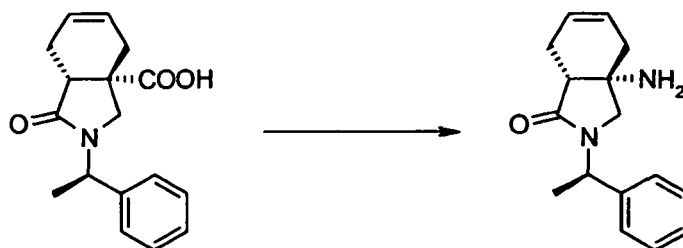
20

[Fórmula 237]

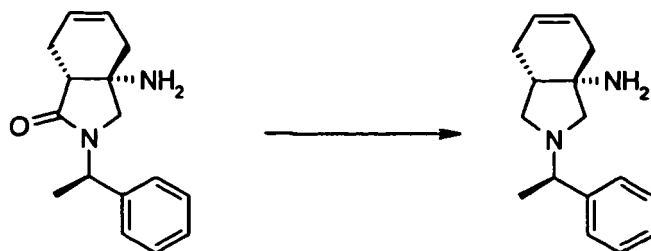
- El catalizador de Grubbs de Segunda Generación (91,9 mg, 0,108 mmol) se añadió a una solución de éster *terc*-butilico del ácido (3S,4R)-3,4-dialil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (2,00 g, 5,41 mmol) en diclorometano (54,1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 80:20 → 75:25 → 66:34 → 50:50), dando 1,61 g del compuesto del título.
- 25
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,21 (5H, m), 5,75 (1H, m), 5,67-5,62 (1H, m), 5,49 (1H, c, J = 7,19 Hz), 3,22 (2H, dd, J = 13,97, 10,05 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 16,42, 5,15 Hz), 2,62-2,54 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 5,39 Hz), 2,42 (1H, m), 2,15-2,08 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,18 (9H, s). EM (IEN); m/z: 342 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 140]Ácido [(1S,6R)-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-en-1-il]carboxílico**[Fórmula 238]**

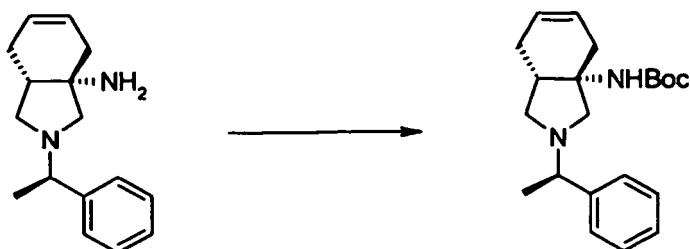
- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (18,0 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido [(1S,6R)-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo [4,3,0]non-3-en-1-il]carboxílico (2,04 g, 5,99 mmol) en diclorometano (18,0 ml) con agitación en refrigeración con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente ácido trifluoroacético con tolueno (x 3). se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (15,0 ml) al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con éter dietílico (40 ml x 2). La fase acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 1 mol/l (20 ml) en refrigeración con hielo. Después, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con ácido clorhídrico 0,5 mol/l, acetato de etilo y éter dietílico. Los cristales resultantes se secaron a presión reducida a 50 °C durante una noche para dar 1,40 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. La fase acuosa del filtrado se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 250 mg del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,23 (5H, m), 5,81 (1H, m), 5,69 (1H, m), 5,51 (1H, c, J = 7,11 Hz), 3,27 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,18 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 16,67, 4,90 Hz), 2,59 (1H, m), 2,47 (1H, m), 2,22 (1H, d, J = 16,67 Hz), 2,14 (1H, s a), 1,49 (3H, d, J = 7,11 Hz). EM (IEN); m/z: 286 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 141](1S,6R)-1-Amino-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno**[Fórmula 239]**

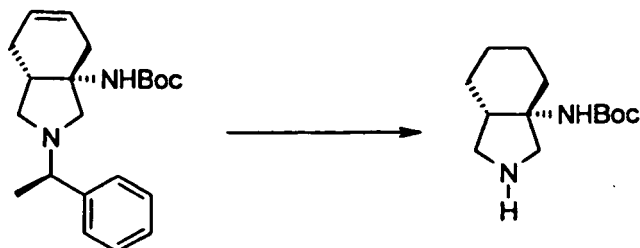
- 25 Se añadieron trietilamina (1,61 ml, 11,5 mmol) y difenilfosforilazida (1,62 ml, 7,52 mmol) a una solución de ácido [(1S,6R)-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-en-1-il]carboxílico (1,65 g, 5,78 mmol) en tolueno (28,9 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente trietilamina con tolueno (x 3). Se añadieron 1,4-dioxano (14,4 ml) y 4 mol/l ácido clorhídrico (14,4 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante seis horas. La solución de reacción se diluyó con agua (30,0 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). Se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (55,0 ml) a la fase acuosa, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 1, 80 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 1,24 g del compuesto del título en forma de un material amorfo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,23 (5H, m), 5,81-5,77 (1H, m), 5,67-5,62 (1H, m), 5,53 (1H, c, J = 7,11 Hz), 3,70 (2H, s), 3,23 (1H, d, J = 9,80 Hz), 2,96 (1H, d, J = 9,80 Hz), 2,45 (2H, m), 2,33 (1H, m), 2,27-2,16 (1H, m), 2,10 (1H, dd, J = 16,79, 5,02 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,11 Hz). EM (IEN); m/z: 257 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 142](1S,6S)-1-Amino-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno**[Fórmula 240]**

- 5 Una solución al 65 % de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico en tolueno (2,87 ml, 9,56 mmol) se añadió a una solución de (1S,6R)-1-amino-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno (612 mg, 2,39 mmol) en tolueno (11,9 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una hora. Se añadió una solución 5 mol/l de hidróxido sódico (15,0 ml) a la solución de reacción con agitación en refrigeración con hielo seguido de la extracción con tolueno (30 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (90 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la
- 10 filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 450 mg del compuesto del título.
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,19 (5H, m), 5,72-5,59 (2H, m), 3,58 (1H, c, J = 6,54 Hz), 2,86 (1H, d, J = 9,07 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 9,56, 8,09 Hz), 2,54-2,48 (2H, m), 2,22-1,73 (5H, m), 1,33 (3H, d, J = 6,62 Hz). EM (IEN); m/z: 243 (M+H)⁺.

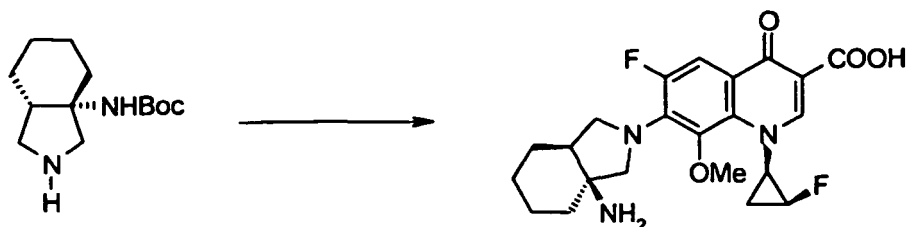
[Ejemplo de Referencia 143]15 (1S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno**[Fórmula 241]**

- 20 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (689 mg, 3,16 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-amino-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno (450 mg, 1,86 mmol) en diclorometano (9,3 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 80:20 → 66:34 → 50:50 → 25:75 → 16:84), dando 456 mg del compuesto del título.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29-7,18 (5H, m), 5,69-5,59 (2H, m), 4,43 (1H, s), 3,62 (1H, c, J = 6,54 Hz), 3,53 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 8,95, 7,23 Hz), 2,89 (1H, d, J = 18,38 Hz), 2,60 (1H, d, J = 11,03 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 11,28, 9,31 Hz), 2,26-2,08 (2H, m), 1,99-1,83 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,32 (3H, d, J = 6,62 Hz). EM (IEN); m/z: 343 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 144](1S,6S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 242]**

5 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (406 mg, 100 % húmedo) a una solución de (1S,6S)-1-*terc*-
 butoxicarbonilamino-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno (406 mg, 1,18 mmol) en etanol (11,8 ml) en una
 atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera
 10 de hidrógeno de 40 °C a 50 °C durante siete horas. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución
 de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando el compuesto del título
 cuantitativamente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,24 (1H, s a), 3,59 (1H, s a), 3,01 (1H, dd, J = 9,80, 7,60 Hz), 2,67-2,62 (2H, m), 2,52
 (1H, d, J = 11,28 Hz), 1,79-1,53 (9H, m), 1,44 (9H, s). EM (IEN); m/z: 241 (M+H)⁺.

[Ejemplo 31]Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico**[Fórmula 243]**

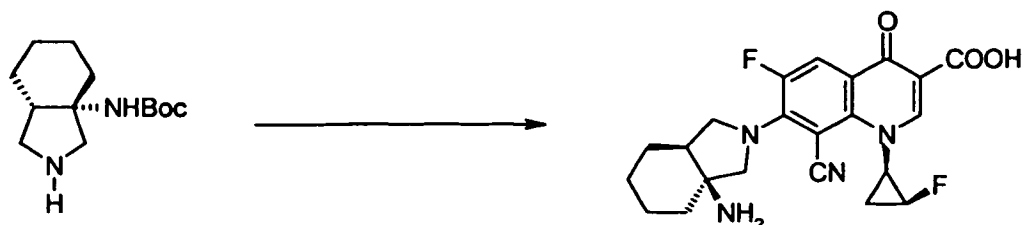
Se añadieron trietilamina (0,449 ml, 3,22 mmol) y quelato de ácido 1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-6,7-difluoro-
 1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (387 mg, 1,07 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*terc*-
 20 butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (301 mg, 1,18 mmol) en dimetilsulfóxido (2,14 ml) y la mezcla se agitó
 a 35 °C durante 15 horas. Una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (20 ml) y trietilamina (2 ml) se añadieron a la
 solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a
 25 presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico
 (40 ml), agua (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el
 filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de
 sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se disolvieron 506 mg del residuo resultante en ácido clorhídrico
 concentrado (3,0 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos.
 Después de lavar con cloroformo (20 ml x 3), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de
 30 hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con
 cloroformo (150 ml) y cloroformo/metanol = 10/1 (100 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro
 y se filtró, y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (45 ml) y el
 material insoluble se retiró por filtración. El disolvente se evaporó gradualmente mientras se calentaba con agitación.
 La solución se concentró hasta que el etanol fue 10 ml y después se agitó a temperatura ambiente durante una
 noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se lavaron con etanol y éter dietílico. Los
 35 cristales se secaron a presión reducida de 50 °C a 60 °C para dar 126 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,35 (1H, d, J = 3,92 Hz), 7,65 (1H, d, J = 14,71 Hz), 5,15-4,96 (1H, m), 3,99 (1H,
 dt, J = 10,21, 4,47 Hz), 3,62 (3H, m), 3,54 (3H, s), 3,44 (1H, t, J = 8,46 Hz), 3,27 (1H, d, J = 9,56 Hz), 1,87-1,28 (11H,
 m). Anal. Calc. para C₂₂H₂₅F₂N₃O₄·0,25 H₂O: C, 60,33; H, 5,87; F, 8,68; N, 9,59. Encontrado: C, 60,27; H, 5,84; F,
 8,60; N, 9,58, EM (IEN); m/z: 434 (M+H)⁺.

40 IR (ATR) v: 2929, 2859, 1722, 1617, 1508, 1432, 1363, 1319, 1045, 925, 804 cm⁻¹.

[Ejemplo 32]

Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 244]

5

Se añadieron trietilamina (478 ml, 3,42 mmol) y éster etílico del ácido 8-ciano-6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico (384 mg, 1,14 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (302 mg, 1,26 mmol) en acetonitrilo (2,28 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después a 45 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 50:50 → 40:60 → 30:70), dando un material amorfo de color amarillo pálido. Una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (4,64 ml) se añadió a una solución de 644 mg del material amorfo en etanol (5,80 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después, tetrahydrofurano (8,70 ml) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. una solución al 10 % de ácido cítrico (15 ml) se añadió a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml x 1, 40 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). 554 mg del residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (2 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se lavó con cloroformo (25 ml x 2). La solución de reacción se ajustó a pH 12,5 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con la fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1 (200 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadieron etanol caliente (80 ml) y amoniaco acuoso al 28 % (5 ml) al residuo y el material insoluble se retiró por filtración. El disolvente se evaporó gradualmente mientras se calentaba con agitación. El amoniaco se retiró azeotrópicamente con etanol varias veces. La solución se concentró a aproximadamente 20 ml y después se agitó a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se lavaron con etanol y éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 50 °C durante una noche para dar 341 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

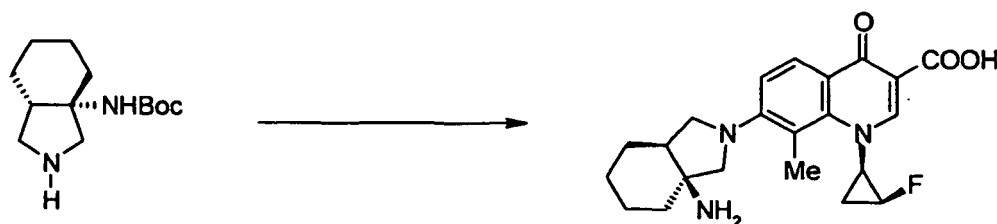
RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,29 (1H, d, J = 3,92 Hz), 7,85 (1H, d, J = 15,44 Hz), 5,18 (1H, ddd, J = 66,61, 6,92, 4,47 Hz), 4,01-3,88 (3H, m), 3,70-3,65 (1H, m), 3,46 (1H, t, J = 5,27 Hz), 1,95-1,32 (11H, m).

Anal. Calc. para C₂₂H₂₂F₂N₄O₃·1,25H₂O·0,25EtOH: C, 58,91; H, 5,71; F, 8,28; N, 12,21. Encontrado: C, 58,71; H, 5,66; N, 11,96, EM (IEN); m/z: 429 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 3623, 2938, 2886, 2202, 1641, 1610, 1556, 1535, 1515, 1490, 1461, 1353, 1342, 1301, 1261 cm⁻¹.

[Ejemplo 33]

Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 245]

Se añadieron Trietilamina (0,277 ml, 1,98 mmol) y ácido 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (185 mg, 0,663 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (175 mg, 0,728 mmol) en dimetilsulfóxido (1,33 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 75 °C durante 12 días. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (45 ml) y después se

lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (40 ml), agua (40 ml) y una solución saturada de hidróxido sódico (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se disolvieron 260 mg (0,578 mmol) del residuo resultante en ácido clorhídrico concentrado (2,5 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de lavar con cloroformo (50 ml x 2), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 2) y cloroformo/metanol = 10/1 (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por PTLC (desarrollada con la fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1). Después de recoger la parte fluorescente, se añadió la fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1 (70 ml). Después de tratamiento ultrasónico, el gel de sílice se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y después se secó al vacío. Se añadieron etanol (1 ml), éter dietílico y 2-propanol al residuo. Se añadió éter dietílico. Después de repetir varias veces el tratamiento ultrasónico y la refrigeración con agua, la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, los cristales se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida, dando 88,7 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,40 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,82 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9,31 Hz), 5,17-4,94 (1H, m), 4,06 (1H, dd, J = 13,97, 5,64 Hz), 3,55 (2H, dd, J = 19,36, 10,30 Hz), 3,22 (1H, t, J = 8,09 Hz), 3,13 (1H, d, J = 9,56 Hz), 2,43 (3H, s), 1,92-1,19 (11H, m).

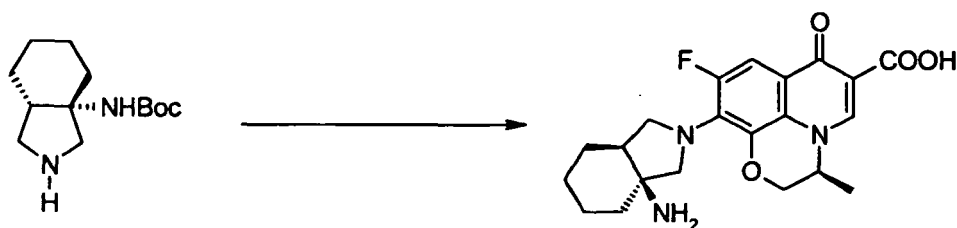
Anal. Calc. para C₂₂H₂₆FN₃O₃·0,25H₂O: C, 65,41; H, 6,61; F, 4,70; N, 10,40. Encontrado: C, 65,18; H, 6,60; N, 10,48, EM (IEN); m/z: 400 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 3380, 2927, 2863, 1712, 1614, 1509, 1428, 1396, 1359, 1348, 1340, 1315, 1301, 1035, 927 cm⁻¹.

[Ejemplo 34]

Ácido 10-[(1S,6S)-1-amino-8-azabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico

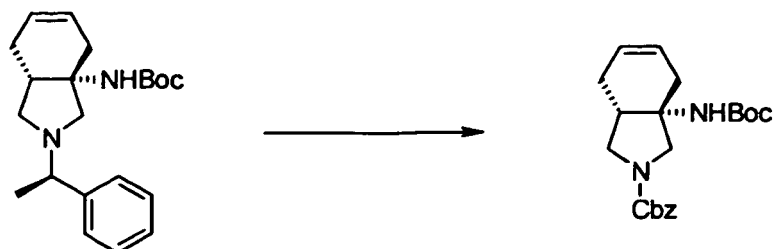
[Fórmula 246]



Se añadieron trietilamina (0,208 ml, 1,49 mmol) y quelato de ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de] [1,4]benzoxazin-6-carboxílico-BF₂ (164 mg, 0,498 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (126 mg, 0,524 mmol) en dimetilsulfóxido (0,996 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 15 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (10 ml) y trietilamina (1 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml) al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo (30 ml). La parte interfásica se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), respectivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se disolvieron 169 mg el residuo resultante en ácido clorhídrico concentrado (1 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con cloroformo (20 ml x 3), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 2) y cloroformo/metanol = 10/1 (100 ml x 3). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (130 mg) se disolvió en etanol/amoniaco acuoso al 28 % = 7/1 (60 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se calentó con agitación para evaporar gradualmente el disolvente. El amoniaco se retiró azeotrópicamente con etanol varias veces. La solución se concentró a 10 ml y después se devolvió a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y éter dietílico, y después se secaron a presión reducida, dando 109 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,30 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 14,46 Hz), 4,62-4,54 (1H, m), 4,45 (1H, dd, J = 11,40, 2,08 Hz), 4,26 (1H, dd, J = 11,28, 2,21 Hz), 3,74 (1H, dd, J = 10,05, 3,43 Hz), 3,70-3,64 (1H, m), 3,43 (1H, t, J = 8,33 Hz), 3,34 (1H, d, J = 8,33 Hz), 1,87-1,63 (5H, m), 1,56-1,22 (4H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,86 Hz).

Anal. Calc. para C₂₁H₂₄FN₃O₄·0,25 H₂O: C, 62,13; H, 6,08; F, 4,68; N, 10,35. Encontrado: C, 62,03; H, 6,10; N, 10,31, EM (IEN); m/z: 402 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 3590, 3295, 3222, 2929, 2883, 1614, 1554, 1471, 1344, 1311, 1259, 1234, 1110, 1041, 985, 815 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 145](1S,6S)-8-Benciloxicarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno**[Fórmula 247]**

- 5 Se añadió cloroformiato de bencilo (0,600 ml, 4,20 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino- 8- [(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno (479 mg, 1,40 mmol) en diclorometano (4,66 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 75:25 → 66:34), dando 401 mg del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43-7,18 (5H, m), 5,76-5,58 (2H, m), 5,19-5,09 (2H, m), 4,54-4,32 (2H, m), 3,70 (1H, dd, J = 18,02, 7,97 Hz), 3,17-2,97 (3H, m), 2,39-1,47 (4H, m), 1,41 (9H, s). EM (IEN); m/z: 395 (M+Na)⁺.

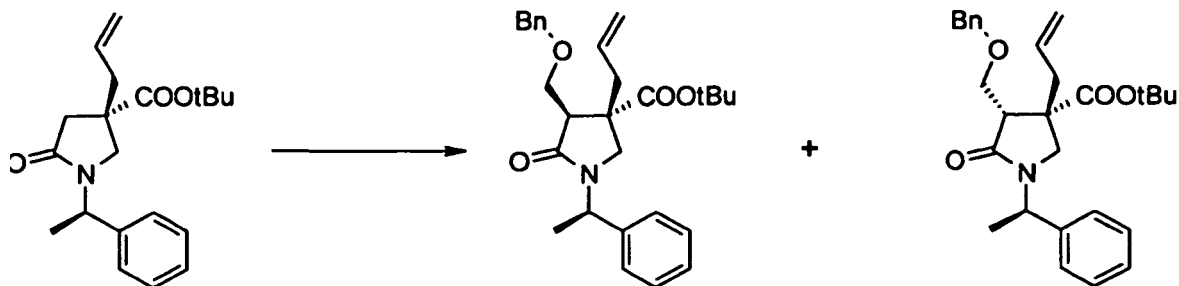
[Ejemplo de Referencia 146](1S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno**[Formula 248]**

- 15 Una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-8-benciloxicarbonil-8-azabicyclo[4,3,0]non-3-eno (400 mg, 1,07 mmol) en tetrahidrofurano (5,35 ml) se burbujeó con gas de amoníaco en refrigeración con hielo seco-metanol durante 10 minutos para añadir de 30 a 40 ml de amoníaco líquido a la solución. Se añadió sodio (128 mg, 5,34 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una solución saturada de cloruro de amonio (15 gotas) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente para evaporar el amoníaco. Se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (15,0 ml), seguido de la extracción con cloroformo (30 ml x 2). La fase acuosa se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (5,0 ml), seguido de la extracción con la fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1 (35 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Después, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 136 mg del compuesto del título en forma de un material amorfo de color blanco.
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 5,74-5,63 (2H, m), 4,44-4,36 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 9,93, 7,72 Hz), 3,02-2,88 (2H, m), 2,72 (1H, t, J = 10,79 Hz), 2,60 (2H, d, J = 11,52 Hz), 2,30 (1H, t, J = 11,52 Hz), 2,18-1,82 (4H, m), 1,39 (9H, s). EM (IEN); m/z: 239 (M+H)⁺.
- 25

[Ejemplo de Referencia 147]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-3-alil-4-benciloximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico:

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-3-alil-4-benciloximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 250]

5

10

Se añadió bromuro de alilo (11,0 ml, 79,1 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-alil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (20,0 g, 60,7 mmol) en tetrahidrofurano (303 ml) con agitación en refrigeración con sal hielo. Se añadió gota a gota una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (78,9 ml, 78,9 mmol) con agitación en refrigeración con sal hielo y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 10 minutos. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (300 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (600 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 84:16 → 75:25 → 66:34), dando 9,81 g del isómero (3S,4R) del compuesto del título y 6,76 g del isómero (3R,4S) del compuesto del título.

15

isómero (3S,4R):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,21 (10H, m), 5,75-5,59 (1H, m), 5,51-5,41 (1H, m), 5,17-5,08 (1H, m), 5,06-4,97 (1H, m), 4,71 (1H, s), 4,50 (1H, dd, J = 22,31, 11,77 Hz), 3,97-3,95 (1H, m), 3,85-3,83 (1H, m), 3,35-3,04 (2H, m), 2,64-2,61 (1H, m), 2,45-2,37 (1H, m), 1,49 (1H, dd, J = 7,11, 4,66 Hz), 1,42 (3H, d, J = 7,35 Hz), 1,28 (9H, s). EM (IEN); m/z: 450 (M+H)⁺.

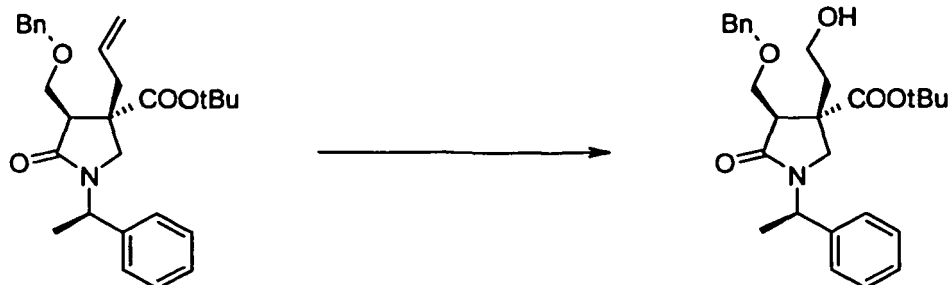
20

isómero (3R,4S):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,27-6,96 (10H, m), 5,76-5,65 (1H, m), 5,52 (1H, c, J = 7,03 Hz), 5,17-5,12 (2H, m), 4,42-4,35 (2H, m), 3,50 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,04 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 13,73, 6,37 Hz), 2,45 (1H, t, J = 2,82 Hz), 2,36 (1H, dd, J = 13,73, 8,09 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,38 (9H, s). EM (IEN); m/z: 450 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 148]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-4-Benciloximetil-3-hidroxiethyl-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 251]

30

Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-3-alil-4-benciloximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (8,00 g, 17,8 mmol) en metanol (177 ml) se burbujó con oxígeno durante 10 minutos. Después de burbujear con ozono durante 30 minutos con agitación en refrigeración con hielo seco-metanol, se retiró ozono por burbujeo con nitrógeno. Se añadió borohidruro sódico (1,68 g, 44,4 mmol) en refrigeración con hielo-acetona y la mezcla se agitó en refrigeración durante 1,5 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) a la solución de reacción y se evaporó metanol por concentración a presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 1, 150 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida.

35

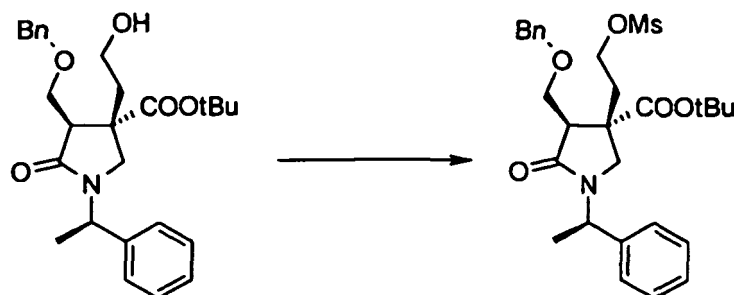
El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66: 34 → 50:50), dando 3,79 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,22 (5H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,03 Hz), 4,50 (2H, dd, J = 17,28, 11,64 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,80, 4,41 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 9,80, 2,45 Hz), 3,60 (2H, t, J = 6,37 Hz), 3,42 (1H, d, J = 9,31 Hz), 3,26 (1H, d, J = 9,31 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 4,41, 2,45 Hz), 2,11 (1H, dt, J = 15,52, 5,58 Hz), 1,99-1,93 (1H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,35 Hz), 1,28 (9H, s). EM (IEN); m/z: 454 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 149]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-3-benciloximetil-3-metanosulfoniloxietil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 252]

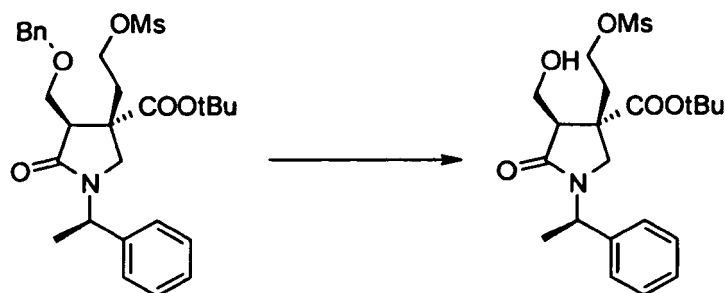


Se añadió trietilamina (2,79 ml, 19,9 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-4-benciloximetil-3-hidroxietil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (4,57 g, 10,0 mmol) en diclorometano (50,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,17 ml, 15,1 mmol) en refrigeración con hielo-acetona y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió agua (150 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo (150 ml x 1, 80 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 7,09 g de un residuo que contenía el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,25 (10H, m), 5,45 (1H, c, J = 7,11 Hz), 4,50 (2H, dd, J = 17,16, 11,52 Hz), 4,23-4,20 (1H, m), 4,14-4,11 (1H, m), 3,99 (1H, dd, J = 9,93, 4,29 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 9,93, 2,57 Hz), 3,37 (1H, d, J = 9,56 Hz), 3,25 (1H, d, J = 9,56 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 4,41, 2,45 Hz), 2,90 (3H, s), 2,33-2,26 (1H, m), 2,21-2,17 (1H, m), 1,42 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,28 (9H, s). EM (IEN); m/z: 532 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 150]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-4-Hidroximetil-3-metanosulfoniloxietil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 253]



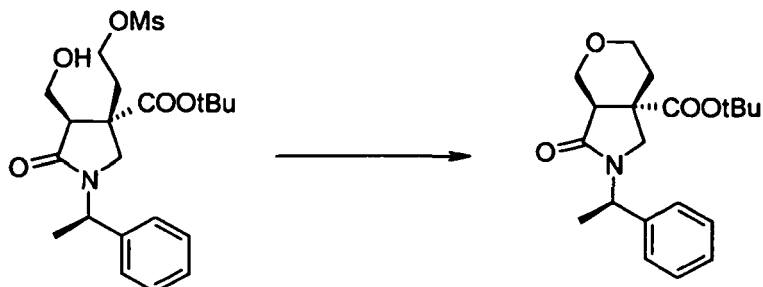
Se añadió un catalizador de hidróxido de carbono-paladio al 20 % (7,09 g, 100 % húmedo) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-3-benciloximetil-3-metanosulfoniloxietil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (7,09 g) en etanol (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una hora y a 50 °C durante una hora. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se secó a presión reducida, dando 4,49 g de un residuo que contenía el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,25 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,03 Hz), 4,30-4,19 (2H, m), 4,11-3,96 (2H, m), 3,34 (2H, dd, J = 26,72, 10,54 Hz), 2,99 (3H, s), 2,98-2,95 (1H, m), 2,31-2,24 (1H, m), 2,17-2,10 (1H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,37 (9H, s).

EM (IEN); m/z: 442 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 151]

Éster *tert*-butílico del ácido (1S,6R)-{4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico

[Fórmula 254]



5

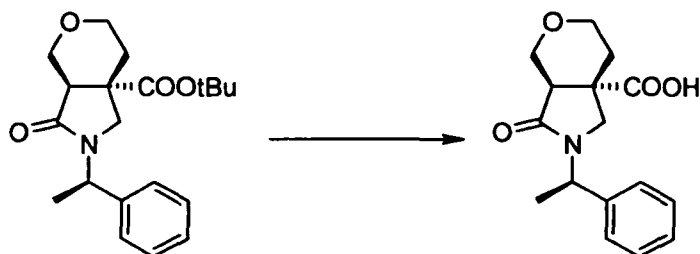
Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-4-hidroximetil-3-metanosulfonyloxi-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (4,49 g) en piridina (100 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50 °C durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 50:50 → 10:90), dando 1,75 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,23 (5H, m), 5,58 (1H, c, J = 7,11 Hz), 4,38 (1H, d, J = 11,77 Hz), 3,83-3,79 (1H, m), 3,71 (1H, dd, J = 12,01, 3,92 Hz), 3,42 (1H, td, J = 12,01, 2,21 Hz), 3,04 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,96 (1H, d, J = 9,80 Hz), 2,62 (1H, d, J = 3,43 Hz), 1,97 (1H, d, J = 14,22 Hz), 1,75 (1H, ddd, J = 15,44, 10,79, 3,19 Hz), 1,54 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,44 (9H, s). EM (IEN); m/z: 346 (M+H)⁺.

15 **[Ejemplo de Referencia 152]**

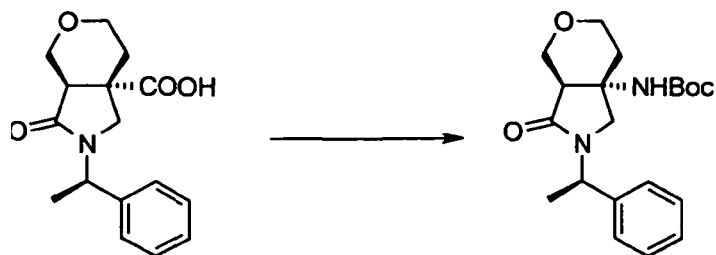
Ácido (1S,6R)-{4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico

[Fórmula 255]



20 Se añadió ácido trifluoroacético (6,63 ml) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (1S,6R)-{4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico (763 mg, 2,21 mmol) en diclorometano (6,63 ml) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente ácido trifluoroacético con tolueno (tres veces). Se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (20 ml) al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con éter dietílico (50 ml x 2). La fase acuosa se hizo ácida con 1 mol/l ácido clorhídrico (20 ml) en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo (60 ml x 1, 50 ml x 1). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (90 ml) y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 637 mg del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

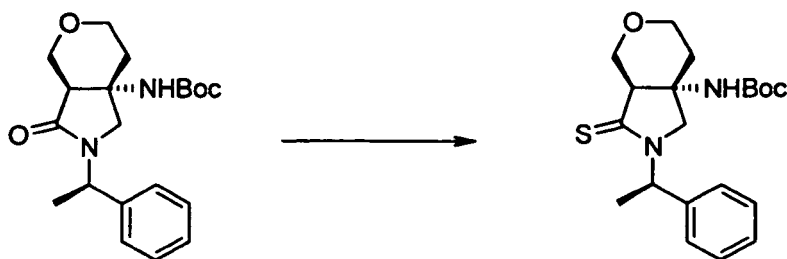
25
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,43-7,24 (5H, m), 5,58 (1H, c, J = 7,11 Hz), 4,41 (1H, d, J = 12,26 Hz), 3,83 (1H, dd, J = 12,13, 2,82 Hz), 3,70 (1H, dd, J = 12,01, 3,68 Hz), 3,44 (1H, td, J = 12,13, 1,88 Hz), 3,11 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,02 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,69 (1H, d, J = 3,43 Hz), 2,09-2,05 (1H, m), 1,84-1,76 (1H, m), 1,55 (3H, d, J = 7,11 Hz). EM (IEN); m/z: 290 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 153](1S,6R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 256]**

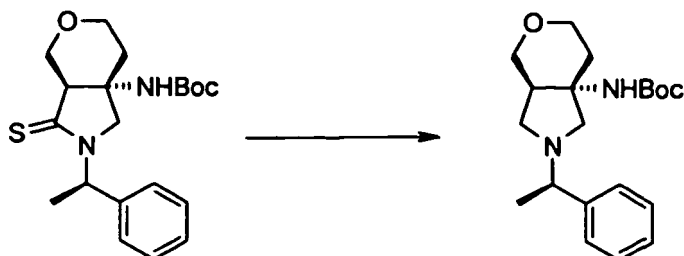
- 5 Se añadieron trietilamina (0,720 ml, 5,16 mmol) y difenilfosforilazida (0,723 ml, 3,35 mmol) a una solución de ácido (1S,6R)-{4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonano-1-il}carboxílico (747 mg, 2,58 mmol) en tolueno (12,9 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se se destiló azeotrópicamente trietilamina con tolueno (x 3). Se añadieron 1,4-dioxano (6,45 ml) y ácido clorhídrico 6 mol/l (6,45 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml x 2). La fase acuosa se hizo alcalina con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con cloroformo (50 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (80 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (14,9 ml) al residuo resultante, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (813 mg, 3,73 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro días. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 75:25 → 60:40 → 50:50), dando 470 mg (51 %) del compuesto del título.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,25 (5H, m), 5,58 (1H, c, J = 7,19 Hz), 4,81 (1H, s a), 4,31 (1H, dd, J = 12,26, 1,72 Hz), 3,77 (1H, td, J = 7,54, 4,09 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 12,26, 3,92 Hz), 3,48 (2H, m), 3,09 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,39 (1H, s a), 2,16-2,05 (1H, m), 1,81 (1H, ddd, J = 15,26, 10,85, 3,62 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,39 (9H, s). EM (IEN); m/z: 361 (M+H)⁺.
- 15
- 20

[Ejemplo de Referencia 154](1S,6R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-7-tioxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano

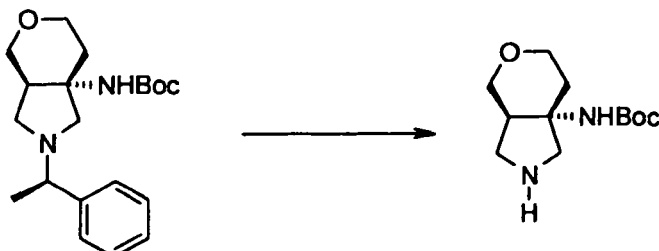
25

[Fórmula 257]

- Se añadió reactivo de Lawesson a una solución de (1S,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (470 mg, 1,30 mmol) en tetrahidrofurano (13,0 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 80:20 → 75:25 → 66:34), dando un residuo que contenía el compuesto del título, que se usó directamente para la siguiente etapa.
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,29 (5H, m), 6,97 (1H, dt, J = 12,83, 4,60 Hz), 6,44 (1H, c, J = 7,03 Hz), 4,39 (1H, d, J = 9,31 Hz), 3,87-3,82 (3H, m), 3,72-3,57 (2H, m), 2,70 (1H, s a), 2,03-1,94 (1H, m), 1,90-1,79 (1H, m), 1,60 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,36 (9H, s).
- 35 EM (IEN); m/z: 377 (M+H)⁺

[Ejemplo de Referencia 155](1S,6R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 258]**

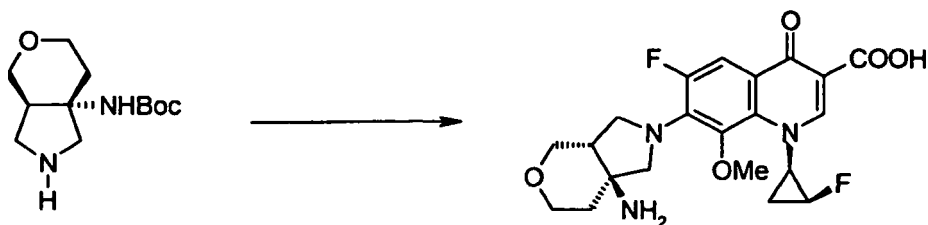
- 5 Se añadió níquel Raney (14,2 ml) a una solución de (1S,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-7-tio-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (700 mg) en etanol (28,4 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando 423 mg del compuesto del título cuantitativamente.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,20 (5H, m), 4,66 (1H, s a), 3,75-3,40 (4H, m), 2,90 (2H, s), 2,78-2,69 (2H, m), 2,20-1,96 (3H, m), 1,41 (9H, s), 1,34 (3H, d, J = 6,59 Hz). EM (IEN); m/z: 347 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 156](1S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-oxabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 259]**

- 15 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (205 mg) a una solución de (1S,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (205 mg, 0,592 mmol) en etanol (5,92 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 45 minutos y a 50 °C durante una hora. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida.
- 20 Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (205 mg) a una solución del residuo resultante en etanol (5,92 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se añadió un catalizador de hidróxido de carbono-paladio al 20 % (205 mg) a una solución del residuo resultante en etanol (5,92 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en en una atmósfera de hidrógeno a 50 °C durante una hora. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite, se concentró presión reducida y se secó a presión reducida, dando 128 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color bermellón pálido.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,83 (1H, s a), 3,68-3,57 (4H, m), 3,30-3,19 (3H, m), 3,00-2,98 (1H, m), 2,14-1,96 (3H, m), 1,44 (9H, s). EM (IEN); m/z: 243 (M+H)⁺.
- 30

[Ejemplo 36]

Ácido 7-[(1S,6R)-1-amino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 260]

5

Se añadieron trietilamina (0,198 ml, 1,42 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (171 mg, 0,474 mmol) a una solución de (1S,6R)-8-aza-1-terc-butoxycarbonilamino-4-oxabicyclo[4,3,0]nonano (126 mg, 0,520 mmol) en dimetilsulfóxido (0,948 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (10 ml) y trietilamina (1 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se añadió ácido trifluoroacético (0,694 ml, 3 v/p) a una solución de 125 mg del residuo resultante en diclorometano (2,31 ml) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente ácido trifluoroacético con tolueno (x 3). Se añadió ácido clorhídrico a pH 1 (20,0 ml) al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con éter dietílico (40 ml x 4). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 2) y cloroformo/metanol = 10/1 (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol caliente (10 ml) y el material insoluble se retiró por filtración. El disolvente se evaporó gradualmente mientras se calentaba con agitación. El residuo se concentró hasta que el etanol fue de 3 a 4 ml, y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y éter dietílico, y después se secaron a presión reducida a 60 °C para dar 20,5 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,45 (1H, s), 7,68 (1H, d, J = 14,71 Hz), 5,08-4,92 (1H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,73, 6,13 Hz), 3,92 (1H, dd, J = 12,50, 3,68 Hz), 3,83 (4H, dd, J = 13,85, 8,95 Hz), 3,73-3,58 (6H, m), 2,20-2,13 (1H, m), 2,06-1,99 (1H, m), 1,68-1,49 (3H, m).

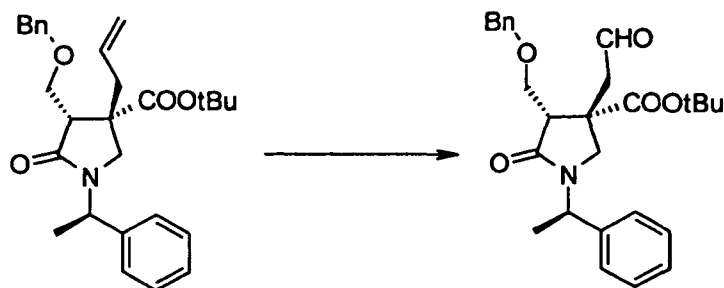
Anal. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₃O₅·0,75 H₂O: C, 56,18; H, 5,50; N, 9,36. Encontrado: C, 56,15; H, 5,46; N, 9,65, EM (IEN); m/z: 436 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 2937, 2892, 2856, 1724, 1625, 1515, 1454, 1324, 1137, 1099, 1054, 985, 927, 887, 802 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 157]

Éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-4-benciloximetil-5-oxo-3-(2-oxoetil)-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

35

[Fórmula 261]

Una solución de éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-3-alil-4-benciloximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (6,76 g, 15,0 mmol) en metanol (150 ml) se burbujó con oxígeno durante cinco minutos. Después de burbujear con ozono durante 1,5 horas con agitación en refrigeración con hielo seco-metanol, se retiró ozono burbujeadando con nitrógeno. Se añadió sulfuro de dimetilo (5,64 ml, 76,8 mmol) con refrigeración y la mezcla se agitó

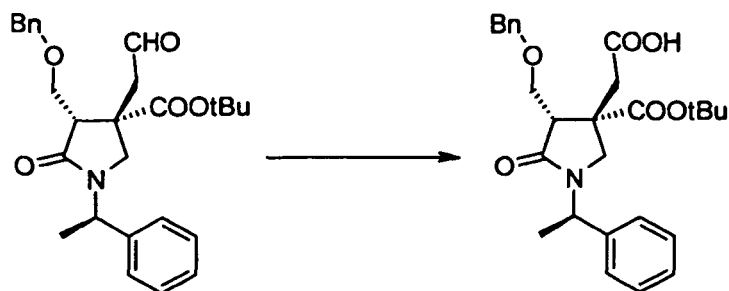
40

durante 19 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 80:20 → 75:25 → 66:34 → 50:50), dando 4,58 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 9,74 (1H, s), 7,37-7,15 (5H, m), 5,47 (1H, c, J = 7,19 Hz), 4,42 (2H, s), 3,92 (1H, dd, J = 9,80, 3,68 Hz), 3,81 (1H, dd, J = 9,56, 6,62 Hz), 3,68 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,21 (1H, t, J = 8,58 Hz), 3,13 (1H, d, J = 10,54 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 6,37, 3,68 Hz), 2,61 (1H, d, J = 17,16 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,27 (9H, s). EM (IEN); m/z: 452 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 158]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-4-benciloximetil-3-carboximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 262]



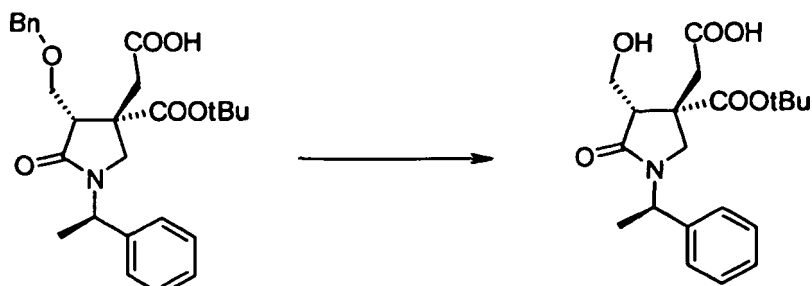
Se añadió 2-metil-2-buteno a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-4-benciloximetil-5-oxo-3-(2-oxoetil)-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4,58 g, 10,1 mmol) en alcohol *tert*-butílico (25,2 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó. Se añadió clorito sódico (2,29 g, 25,3 mmol) a una solución de dihidrogenofosfato sódico dihidrato (4,10 g, 26,3 mmol) en agua (20,2 ml) para preparar por separado una solución. Esta solución se añadió a la solución anterior en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y hexano, y después se secó a presión reducida a 40 °C para dar 3,93 g del compuesto del título en forma de cristales en polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,14 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,03 Hz), 4,42 (2H, s), 3,90 (1H, dd, J = 9,68, 3,55 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 9,56, 6,13 Hz), 3,69 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,27 (1H, d, J = 10,79 Hz), 3,10 (1H, d, J = 16,18 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 6,13, 3,68 Hz), 2,58 (1H, d, J = 16,18 Hz), 1,79 (1H, s a), 1,52 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,29 (9H, s). EM (IEN); m/z: 468 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 159]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-3-carboximetil-4-hidroximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 263]

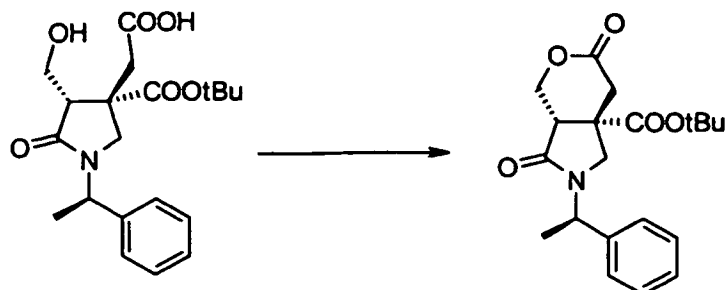


un catalizador de carbono-paladio al 10 % (3,93 g) se añadió a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-4-benciloximetil-3-carboximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (3,93 g, 8,41 mmol) en metanol (84,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante tres días. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando 2,54 g del compuesto del título.

RMN ¹H (900 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,27 (5H, m), 5,44 (1H, c, J = 7,11 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 11,28, 7,60 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 11,28, 5,39 Hz), 3,69 (1H, d, J = 10,79 Hz), 3,26 (1H, d, J = 10,79 Hz), 3,05 (1H, d, J = 16,91 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 7,35, 5,39 Hz), 2,59 (1H, d, J = 16,91 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,28 (9H, s). EM (IEN); m/z: 378 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 160]

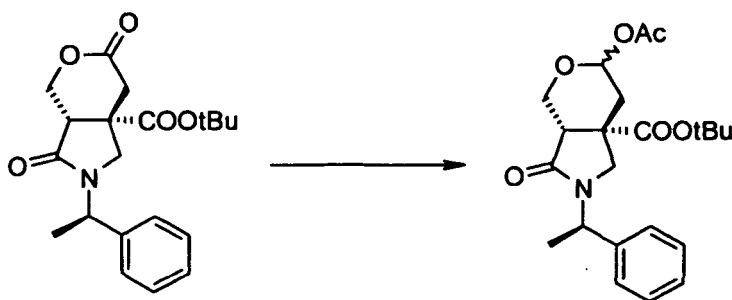
Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,6S)-4-oxa-3,7-dioxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico

[Fórmula 264]

- 5 Se añadieron trietilamina (1,32 ml, 9,46 mmol) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (1,16 ml, 7,45 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-3-carboximetil-4-hidroximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (2,54 g, 6,73 mmol) en tetrahidrofuran (44,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadieron tolueno (179 ml) y 4-dimetilamino piridina (1,23 g, 10,1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 mol/l (150 ml), agua (150 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml), agua (150 ml), y salmuera (150 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 80:20 → 66:34 → 50:50 → 34:66 → 25:75), dando 2,06 g del compuesto del título.
- 10 (1H, dd, J = 10,42, 7,97 Hz), 2,56 (1H, d, J = 16,91 Hz), 1,52 (3H, d, J = 7,35 Hz), 1,24 (9H, s). EM (IEN); m/z: 360 (M+H)⁺
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,27 (5H, m), 5,43 (1H, c, J = 7,19 Hz), 4,76-4,72 (2H, m), 3,34-3,20 (3H, m), 2,90 (1H, dd, J = 10,42, 7,97 Hz), 2,56 (1H, d, J = 16,91 Hz), 1,52 (3H, d, J = 7,35 Hz), 1,24 (9H, s). EM (IEN); m/z: 360 (M+H)⁺

[Ejemplo de Referencia 161]

20 Éster *tert*-butílico del ácido {(1S,6S)-3-acetoxi-4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico

[Fórmula 265]

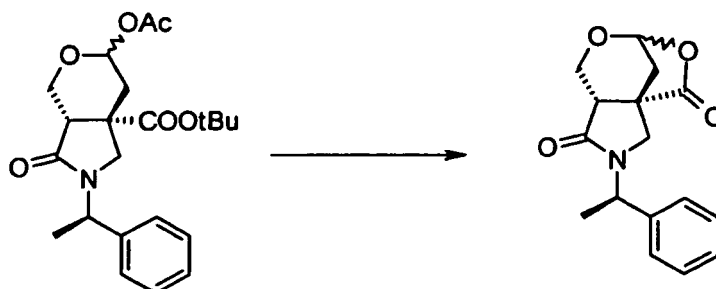
- 25 Se añadió una solución 0,97 mol/l de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (1,65 ml, 1,60 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido {(1S,6S)-4-oxa-3,7-dioxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico (500 mg, 1,39 mmol) en diclorometano (6,95 ml) con agitación en refrigeración con hielo seco-metanol. Después de agitar en refrigeración durante una hora, se añadió una solución 0,97 mol/l de hidruro de diisobutilaluminio en hexano (0,716 ml, 0,695 mmol). Después de agitar en refrigeración durante dos horas, se añadieron una solución de piridina (0,338 ml, 4,18 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (204 mg, 1,67 mmol) en diclorometano (3,5 ml) y una solución de anhídrido acético (0,526 ml, 5,56 mmol) en diclorometano (1,8 ml). La mezcla se agitó en refrigeración durante una hora, después se enfrió con hielo y se añadió una solución saturada de cloruro de tetraamonio (20 ml). Después de agitar en refrigeración con hielo durante 30 minutos, la solución de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 1, 40 ml x 1). La fase orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 % (60 ml), agua (60 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (60 ml) y salmuera (60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 60:40 → 50:50), dando 350 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.
- 35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35-7,23 (5H, m), 5,74 (1H, dd, $J = 7,35, 4,17$ Hz), 5,45 (1H, dd, $J = 20,84, 10,42$ Hz), 4,29-4,14 (2H, m), 2,70-2,60 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,67 (1H, dd, $J = 12,62, 7,23$ Hz), 1,48 (3H, d, $J = 7,11$ Hz), 1,23 (9H, s). EM (IEN); m/z : 404 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 162]

5 (1S,5S)-3-Aza-4,10-dioxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-7,9-dioxatriciclo[6,2,1,0 1,5]undecano

[Fórmula 266]



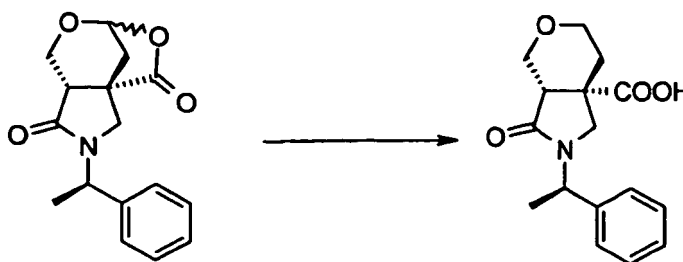
Una solución de éster *terc*-butílico del ácido {(1S,6S)-3-acetoxi-7-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico (663 mg, 1,64 mmol) en acetonitrilo (8,20 ml) se enfrió con hielo-acetona. Se añadieron trietilsilano (0,787 ml, 4,93 mmol) y triflato de trimetilsililo (0,595 ml, 3,29 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó en refrigeración durante 15 minutos. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 1, 60 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 \rightarrow 90:10 \rightarrow 80:20 \rightarrow 75:25 \rightarrow 66:34 \rightarrow 50:50 \rightarrow 34:66), dando 413 mg del compuesto del título en forma de un aceite transparente.

10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,34-7,17 (5H, m), 5,45 (1H, c, $J = 7,03$ Hz), 4,25 (1H, dd, $J = 11,28, 4,17$ Hz), 4,18-4,10 (1H, m), 3,97-3,92 (2H, m), 3,31-3,25 (2H, m), 2,61 (1H, dd, $J = 10,66, 4,29$ Hz), 2,19 (1H, d, $J = 13,24$ Hz), 1,80 (1H, td, $J = 12,62, 4,66$ Hz), 1,48 (3H, d, $J = 7,11$ Hz).

20 **[Ejemplo de Referencia 163]**

Ácido {(1S,6S)-4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico

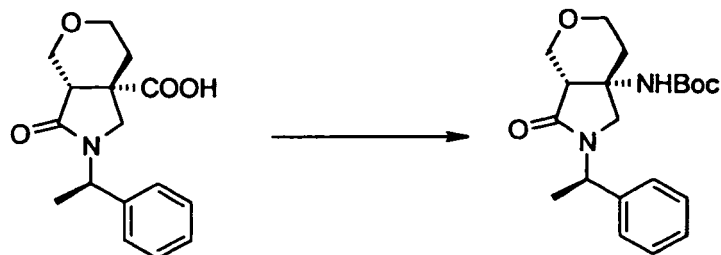
[Fórmula 267]



25 Una solución de (1S,5S)-3-aza-4,10-dioxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-7,9-dioxatriciclo[6,2,1,0 1,5]undecano (413 mg, 1,44 mmol) en diclorometano (7,20 ml) se enfrió con hielo seco-metanol. Se añadieron trietilsilano (0,690 ml, 4,32 mmol) y una solución 1,0 mol/l de tetraclorotitanio en diclorometano (2,88 ml, 2,88 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó en refrigeración durante 30 minutos. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) a la solución de reacción y la mezcla se lavó con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 6 mol/l y ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 1, 60 ml x 1).

30 La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (150 ml), y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida y se secó a presión reducida, dando 235 mg del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,33-7,23 (5H, m), 5,46 (1H, d, $J = 7,35$ Hz), 4,26 (1H, dd, $J = 11,03, 4,41$ Hz), 3,97-3,91 (2H, m), 3,33-3,24 (3H, m), 2,60 (1H, dd, $J = 10,66, 4,29$ Hz), 2,19 (1H, d, $J = 12,50$ Hz), 1,85-1,67 (2H, m), 1,49 (3H, d, $J = 7,11$ Hz). EM (IEN); m/z : 290 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

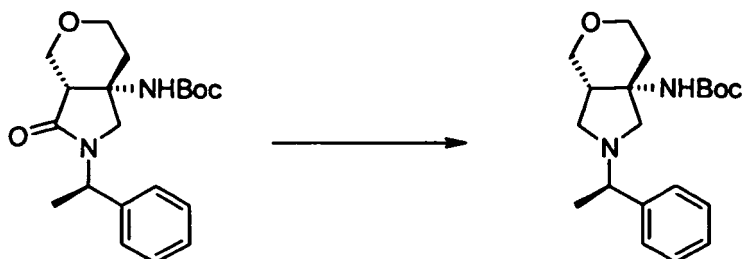
35

[Ejemplo de Referencia 164](1S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-9-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicciclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 268]**

- 5 Se añadieron trietilamina (0,330 ml, 2,36 mmol) y difenilfosforilazida (0,330 ml, 1,53 mmol) a una solución de ácido [(1S,6S)-4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicciclo[4,3,0]nonan-1-íl]carboxílico (340 mg, 1,18 mmol) en tolueno (5,90 ml), en una atmósfera de nitrógeno con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 100 °C durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente trietilamina con tolueno (x 3). Se añadieron 1,4-dioxano (2,95 ml) y ácido clorhídrico 6 mol/l (2,95 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con agua (9,0 ml) y se lavó con éter dietílico (40 ml x 2). La fase acuosa se hizo alcalina con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con cloroformo (80 ml x 1, 60 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano (5,90 ml) al residuo resultante y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (773 mg, 3,54 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas y a 50 °C durante siete horas, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (515 mg, 2,36 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 17 horas, la solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 80:20 → 66:34 → 60:40), dando 320 mg del compuesto del título.
- 10
- 15
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,34-7,23 (5H, m), 5,44 (1H, c, J = 6,95 Hz), 4,53 (1H, s a), 4,16-4,11 (1H, m), 3,81 (1H, dd, J = 12,13, 3,80 Hz), 3,62 (3H, tt, J = 14,83, 6,37 Hz), 3,15 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,69 (1H, dd, J = 11,52, 4,41 Hz), 1,71 (1H, td, J = 12,68, 4,98 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,26 (9H, s). EM (IEN); m/z: 361 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 165](1S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicciclo[4,3,0]nonano

25

[Fórmula 269]

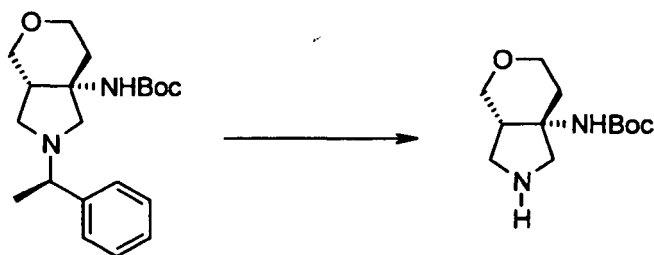
- Una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-4-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicciclo[4,3,0]nonano (331 mg, 0,918 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se enfrió con hielo-acetona. Se añadió una solución 1,2 mol/l de borano en tetrahidrofurano (3,83 ml, 4,59 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Después de enfriar de nuevo con hielo-acetona, se añadió una solución 1,2 mol/l de borano en tetrahidrofurano (3,83 ml, 4,59 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (10 ml) y trietilamina (1 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) al residuo, seguido de la extracción con cloroformo (50 ml x 1, 40 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 60:40 → 50:50 → 34:66 → 25:75 → 16:84 → 10:90 → 5:95 → 2:98 → 0:100), dando 255 mg del compuesto del título.
- 30
- 35

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,31-7,21 (5H, m), 4,35 (1H, s), 3,81 (2H, ddd, $J = 22,43, 11,64, 4,04$ Hz), 3,62 (2H, td, $J = 11,95, 2,37$ Hz), 3,49 (1H, t, $J = 11,52$ Hz), 3,37 (1H, d, $J = 10,05$ Hz), 2,91 (1H, t, $J = 8,33$ Hz), 2,55-2,42 (2H, m), 2,17 (1H, t, $J = 5,88$ Hz), 1,56-1,50 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,32 (3H, d, $J = 6,37$ Hz). EM (IEN); m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo de Referencia 166]

5 (1S,6S)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-4-oxa-8-biciclo[9,3,0]nonano

[Fórmula 270]

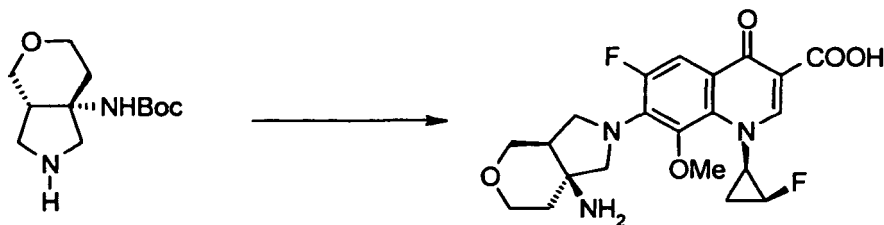


Un catalizador de hidróxido de carbono-paladio al 20 % (262 mg) se añadió a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-4-oxa-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (262 mg, 0,756 mmol) en etanol (7,56 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 45 °C durante 2,5 horas. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite, se concentró a presión reducida y se secó a presión reducida, dando 183 mg del compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,33 (1H, s a), 3,95 (1H, dd, $J = 11,64, 4,29$ Hz), 3,84 (1H, dd, $J = 12,50, 4,66$ Hz), 3,72 (1H, c, $J = 7,03$ Hz), 3,62-3,55 (2H, m), 3,49 (1H, t, $J = 11,64$ Hz), 3,06 (1H, dd, $J = 9,93, 7,97$ Hz), 2,68-2,57 (3H, m), 2,13-2,04 (1H, m), 1,57 (1H, td, $J = 12,93, 4,74$ Hz), 1,45 (9H, s). EM (IEN); m/z : 243 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[Ejemplo 37]

20 Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 271]



Se añadieron t(0,165 ml, 1,18 mmol) y quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico- BF_2 (142 mg, 0,393 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-4-oxa-8-biciclo[4,3,0]nonano (142 mg, 0,421 mmol) en dimetilsulfóxido (0,787 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (10 ml) y trietilamina (1 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (30 ml) y se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 \rightarrow 99:1 \rightarrow 98:2). Se añadió ácido trifluoroacético (0,975 ml, 3 v/p) a una solución de 174 mg del residuo resultante en diclorometano (3,25 ml) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente ácido trifluoroacético con tolueno (x 3). Se añadió ácido clorhídrico 1 N (25,0 ml) al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con éter dietílico (50 ml x 5). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 2, 50 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en cloroformo/metanol = 10/1 y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y se disolvió en etanol caliente. El disolvente se evaporó gradualmente mientras se calentaba con agitación. Después, la solución se concentró hasta que el etanol fue aproximadamente 10 ml, y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y después se lavaron

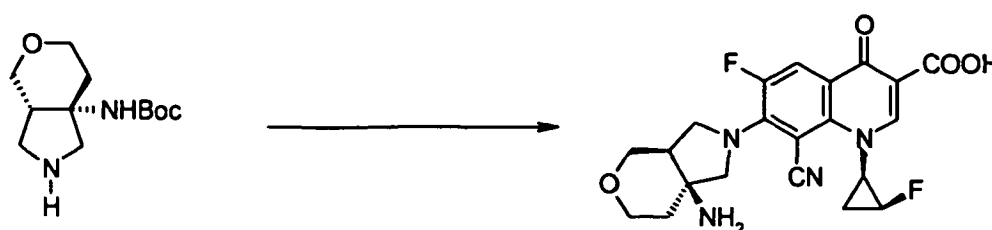
con etanol y éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 50 °C durante una noche para dar 55,3 mg del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,36 (1H, d, J = 3,68 Hz), 7,67 (1H, d, J = 14,46 Hz), 5,15-4,96 (1H, m), 4,00 (3H, ddd, J = 20,71, 11,03, 4,53 Hz), 3,84-3,63 (4H, m), 3,58 (3H, s), 3,53 (1H, t, J = 8,58 Hz), 3,39 (1H, d, J = 9,31 Hz), 2,32-2,20 (1H, m), 1,99-1,85 (2H, m), 1,58-1,43 (1H, m), 1,43-1,27 (1H, m).

- 5 Anal. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₃O₅·0,25 H₂O: C, 57,33; H, 5,38; N, 9,55. Encontrado: C, 57,55; H, 5,40; N, 9,47, EM (IEN); m/z: 436 (M+H)⁺
IR (ATR) ν: 3052, 2927, 2869, 1727, 1614, 1594, 1508, 1446, 1428, 1363, 1322, 1110, 1078, 1043, 989, 948, 910, 809 cm⁻¹.

[Ejemplo 38]

- 10 Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-8-ciano-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 272]



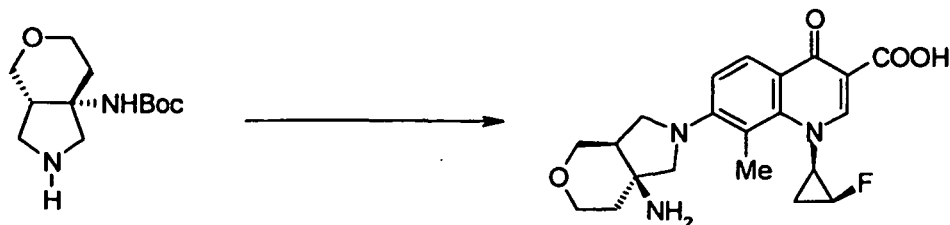
- 15 Se añadieron trietilamina (0,263 ml, 1,88 mmol) y 8-ciano-6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo (211 mg, 0,627 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-terc-butoxicarbonilamino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (151 mg, 0,628 mmol) en acetonitrilo (1,25 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 60:40 → 50:50 → 34:66 → 25:75 → 16:84). Se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (1,94 ml) a una solución del residuo resultante en etanol (2,42 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (40 ml x 1, 30 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (45 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se añadió ácido trifluoroacético (1,38 ml, 3 v/p) a una solución de 243 mg del residuo resultante en diclorometano (4,58 ml) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadió ácido clorhídrico a pH 1 al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con cloroformo (40 ml x 3). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 1, 70 ml x 1, 50 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. La fase acuosa se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloroformo/metanol = 10/1 y el material insoluble se retiró por filtración (x 2). Los residuos obtenidos de la fase orgánica y la fase acuosa se purificaron por PTLC (fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1), respectivamente. Éstos se combinaron y se disolvieron en diclorometano (20 ml), y el diclorometano se retiró azeotrópicamente con etanol (tres veces). Se añadió etanol (5 ml) al residuo resultante, y la mezcla se trató con ultrasonidos y después se enfrió. El sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y éter dietílico, y se secó a presión reducida a 60 °C, dando 122 mg del compuesto del título.

- 40 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,30 (1H, d, J = 3,92 Hz), 7,90 (1H, d, J = 15,44 Hz), 5,19 (1H, dd, J = 63,24, 3,43 Hz), 4,06-3,97 (5H, m), 3,81-3,74 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,33-2,31 (1H, m), 2,03-1,73 (3H, m), 1,61-1,49 (1H, m). Anal. Calc. para C₂₁H₂₀F₂N₄O₄·0,25 H₂O: C, 58,00; H, 4,75; F, 8,74; N, 12,88. Encontrado: C, 58,07; H, 4,60; F, 8,70; N, 12,74, EM (IEN); m/z: 431 (M+H)⁺.

IR (ATR) ν: 3081, 2960, 2873, 2211, 1725, 1629, 1446, 1400, 1307, 1261, 927, 912, 804 cm⁻¹.

[Ejemplo 39]

Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxo-quinolin-3-carboxílico

[Fórmula 273]

5

Se añadieron trietilamina (0,0737 ml, 0,528 mmol) y ácido 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (49,0 mg, 0,175 mmol) a una solución de (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-9-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (42,2 mg, 0,176 mmol) en dimetilsulfóxido (0,352 ml) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 75 °C durante dos días. Se añadieron dimetilsulfóxido (0,352 ml) y trietilamina (0,147 ml, 1,06 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 75 °C durante cuatro días. Se añadieron dimetilsulfóxido (0,352 ml) y trietilamina (0,147 ml, 1,06 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 75 °C durante dos días. Se añadieron ácido 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (24,6 mg, 0,0881 mmol) y trietilamina (0,147 ml, 1,06 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante cinco días. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y después se lavó con una solución al 10 % de ácido cítrico (25 ml), agua (25 ml) y una solución saturada de hidróxido sódico (25 ml). Además, la fase orgánica se extrajo de nuevo del lavado con una solución al 10 % de ácido cítrico y el lavado de agua con acetato de etilo (40 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99:1 → 98:2). Se añadió ácido trifluoroacético (0,402 ml, 3 v/p) a una solución de 67,5 mg del residuo resultante en diclorometano (1,32 ml) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se destiló azeotrópicamente ácido trifluoroacético con tolueno (x 3). Se añadió 6 mol/l de ácido clorhídrico al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con cloroformo (30 ml x 5). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico 1 mol/l, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 2) y cloroformo/metanol = 10/1 (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por PTLC (fase inferior de cloroformo/metanol/agua = 7/3/1) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol caliente y el material insoluble se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida, se disolvió en etanol caliente (1 ml), se trató ultrasónicamente y se enfrió con agua enfriada con hielo. Después, la suspensión se lavó con éter dietílico (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con etanol y éter dietílico, y después se secaron a presión reducida a 60 °C, dando 12,4 mg del compuesto del título.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,41 (1H, d, J = 3,68 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,58 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,82 Hz), 5,16-4,96 (1H, m), 4,10-3,95 (3H, m), 3,83-3,77 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 9,80 Hz), 3,59 (1H, t, J = 10,91 Hz), 3,26 (2H, dd, J = 15,32, 8,70 Hz), 2,45 (3H, s), 2,33-2,23 (1H, m), 2,02-1,87 (3H, m), 1,68-1,57 (1H, m), 1,33-1,21 (1H, m). Anal. Calc. para C₂₁H₂₄FN₃O₄·1,5 H₂O: C, 58,87; H, 6,35; N, 9,81. Encontrado: C, 58,97; H, 5,98; N, 9,40, EM (IEN); m/z: 402 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 2937, 2865, 1710, 1608, 1508, 1428, 1388, 1349, 1315, 1257, 794 cm⁻¹.

10

15

20

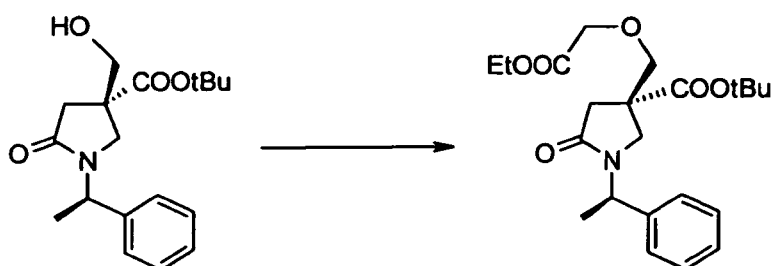
25

30

35

[Ejemplo de Referencia 167]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-etoxicarbonilmetoximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 274]

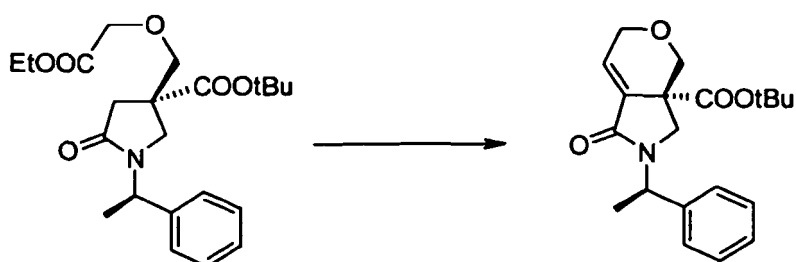
40

Se disolvieron éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-hidroxiometil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (2,0 g, 6,26 mmol) y acetato de bromoetilo (2,09 g, 12,52 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió hidruro sódico (0,33 g, 7,51 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la solución de reacción a 0 °C, seguido de la extracción con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano), dando 1,74 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30 (5H, m), 5,49 (1H, c, J = 6,99 Hz), 4,21 (2H, c, J = 7,15 Hz), 4,08 (2H, s), 3,68 (2H, s a), 3,46 (1H, d, J = 10,24 Hz), 3,31 (1H, d, J = 10,24 Hz), 2,80 (1H, d, J = 17,07 Hz), 2,56 (1H, d, J = 17,07 Hz), 1,53 (3H, d, J = 7,32 Hz), 1,35 (9H, s), 1,28 (3H, t, J = 7,19 Hz). EM (EN) m/z: 406 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 168]

Éster *terc*-butílico del ácido {(1S)-3-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]non-5-en-1-il}carboxílico

[Fórmula 275]

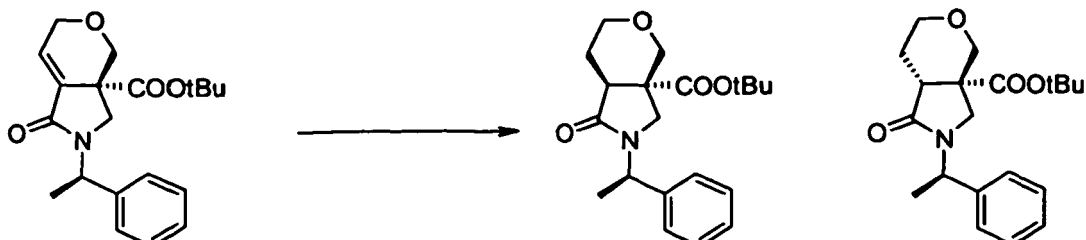


Se disolvió éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-etoxicarbonilmetoximetil-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (9,31 g, 25,9 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml). Se añadió gota a gota una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en tetrahidrofurano (64,7 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (300 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (900 ml). La fase orgánica se lavó con agua (300 ml) y salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml). Se añadió borohidruro sódico (1,27 g, 33,67 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante una hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano). El concentrado se disolvió en diclorometano (150 ml). Se añadió trietilamina (5,69 ml, 41,02 mmol) y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (1,90 ml, 24,61 mmol) a -10 °C. Después de agitar durante una hora, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (200 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (600 ml). La fase orgánica se lavó con agua (200 ml) y salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno (150 ml). Se añadió DBU (12,24 ml, 82,03 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (150 ml) y salmuera (150 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 75 %/hexano), dando 3,28 g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,32-7,29 (5H, m), 6,60 (1H, t, J = 2,32 Hz), 5,57 (1H, c, J = 7,16 Hz), 4,50-4,45 (2H, m), 4,24 (1H, dd, J = 18,55, 2,44 Hz), 3,26 (1H, d, J = 10,25 Hz), 3,21 (1H, d, J = 10,01 Hz), 3,13 (1H, d, J = 10,01 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,27 (9H, s). EM (EN) m/z: 344 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 169]

Éster *tert*-butílico del ácido ((1S,6S)-3-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il)carboxílico;

Éster *tert*-butílico del ácido ((1S,6R)-3-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il)carboxílico

[Fórmula 276]

5

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido ((1S)-3-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]non-5-en-1-il)carboxílico (231 mg, 0,67 mmol) en tetrahidrofurano. Se añadió carbonilo-paladio al 10 % (50 % húmedo) (100 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante cuatro horas. El catalizador se retiró por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 20 %/hexano → 50 %), dando 187 mg del isómero (1S,6S) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro y 44 mg del isómero (1S,6R) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.

10

Isómero (1S,6S):

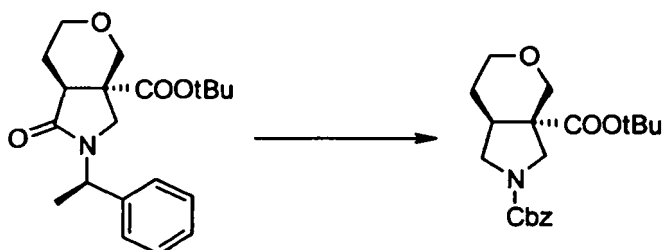
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29-7,24 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,24 Hz), 4,41 (1H, d, J = 10,24 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 10,98, 4,39 Hz), 3,38-3,33 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 9,76 Hz), 3,08 (1H, d, J = 10,00 Hz), 2,28-2,19 (2H, m), 1,96-1,92 (1H, m), 1,46 (3H, d, J = 7,32 Hz), 1,23 (9H, s). EM (EN) m/z: 346 (M+H)⁺.

15

Isómero (1S,6R):

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,26 (5H, m), 5,54 (1H, c, J = 7,07 Hz), 4,12 (1H, d, J = 11,71 Hz), 3,82-3,77 (1H, m), 3,39 (1H, m), 3,29 (1H, d, J = 11,71 Hz), 3,02 (1H, t, J = 4,63 Hz), 2,91 (2H, dd, J = 18,29, 10,24 Hz), 2,03-2,01 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,07 Hz), 1,41 (9H, s). EM (EN) m/z: 346 (M+H)⁺.

20 Éster *tert*-butílico del ácido [(1S,6S)-3-Oxa-8-benciloxycarbonil-8-azabicyclo[4,3,Q]nonan-1-il]carboxílico

[Fórmula 277]

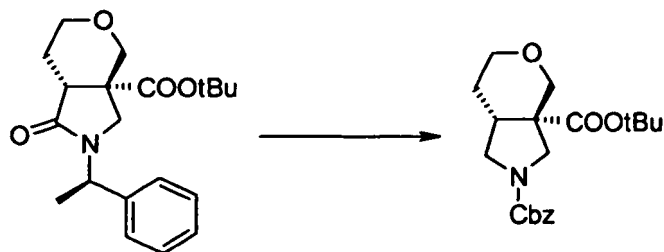
25

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido [(1S,6S)-3-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletil]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il]carboxílico (3,36 g, 9,73 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y se añadió gota a gota una solución 1 M de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (48,63 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante tres días, se añadieron etanol acuoso al 90 % (30 ml) y trietilamina (3 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (acetato de etilo al 35 %/hexano). El material en bruto resultante se disolvió en 1,2-dicloroetano (18 ml). Se añadió cloruro de benciloxycarbonilo (3,40 g, 19,91 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante un día. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 35 %/hexano), dando 2,39 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

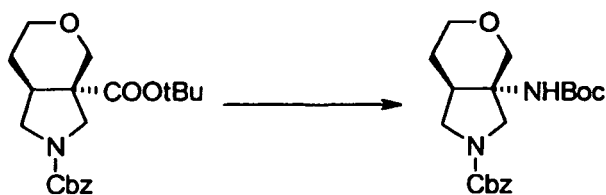
30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,24 (5H, m), 5,14 (2H, s), 3,88 (1H, dd, J = 20,63, 11,84 Hz), 3,77-3,54 (6H, m), 3,48 (1H, t, J = 10,50 Hz), 3,41-3,33 (1H, m), 2,81-2,70 (1H, m), 1,93-1,80 (1H, m), 1,44 (9H, s). EM (EN) m/z: 384 (M+Na)⁺.

35

[Ejemplo de Referencia 171]Éster *terc*-butilico del ácido {(1S,6R)-8-Benciloxicarbonil-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico**[Fórmula 278]**

- 5 Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido {(1S,6R)-3-oxa-7-oxo-8-[(1R)-1-feniletíl]-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico (709 mg, 2,05 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y se añadió gota a gota una solución 1 M de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (10,26 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante tres días, se añadieron etanol acuoso al 90 % (30 ml) y trietilamina (3 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (80 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (240 ml). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (acetato de etilo al 35 %/hexano). La fracción resultante se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en 1,2-dicloroetano (4 ml). Se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (788 mg, 4,62 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante cuatro días. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 40 %/hexano), dando 435 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,33-7,28 (5H, m), 5,13 (2H, d, J = 3,42 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 20,75, 10,50 Hz), 4,10-4,07 (1H, m), 3,77 (1H, dd, J = 24,05, 11,11 Hz), 3,62-3,52 (2H, m), 3,38 (1H, td, J = 11,66, 2,77 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 10,50, 6,84 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 10,99, 3,42 Hz), 2,24-2,21 (1H, m), 1,98-1,96 (1H, m), 1,63-1,60 (1H, m), 1,44 (9H, s). EM (EN); m/z: 384 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de Referencia 172]Éster bencilico del ácido [(1S,6R)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il}carboxílico**[Fórmula 279]**

- 25 Se disolvió éster *terc*-butilico del ácido {(1S,6S)-8-benciloxicarbonil-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico (2,30 g, 6,94 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y la mezcla se agitó durante un día. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (100 ml), y la mezcla se lavó con cloroformo. La fase acuosa se hizo ácida con una solución de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (200 ml x 2). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetonitrilo (40 ml). Se añadió 1,1-carbonilbis-1H-imidazol (1,55 g, 9,53 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y la mezcla se agitó durante una hora y después se burbujeó con gas de amoníaco a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua, y la mezcla se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (acetato de etilo). El material en bruto resultante se disolvió en *terc*-butanol (50 ml). Se añadió tetraacetato de plomo (3,98 g, 8,97 mmol) y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante una hora. Se añadieron bicarbonato sódico (3,52 g, 41,86 mmol) y acetato de etilo a la solución de reacción y la mezcla se filtró a través de Celite. Después, el filtrado se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 30 %/hexano), dando 1,70 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,31 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,66 (1H, d, J = 7,57 Hz), 3,86-3,57 (7H, m), 3,36 (1H, d c, J = 23,01, 5,45 Hz), 2,63-2,55 (1H, m), 1,87-1,79 (1H,

m), 1,54-1,50 (1H, m), 1,43 (9H, s). EM (EN) m/z: 399 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de Referencia 173]

Éster bencílico del ácido {(1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-oxa-8-biciclo[4,3,0]nonan-8-il}carboxílico

[Fórmula 280]



5

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido {(1S,6R)-8-benciloxycarbonil-3-oxa-8-biciclo[4,3,0]nonan-1-il}carboxílico (725 mg, 2,01 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y la mezcla se agitó durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (50 ml), y la mezcla se lavó con cloroformo. La fase acuosa se hizo ácida con una solución de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (50 ml x 2). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en tolueno (20 ml). Se añadieron trietilamina (406 mg, 4,01 mmol) y difenilfosforilazida (740 mg, 2,61 mmol) en una atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, se añadieron dioxano (20 ml) y ácido clorhídrico 6 N (20 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante dos horas. Después de concentración a presión reducida y de destilación azeotrópica con etanol, se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico (50 ml), seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 2). Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (2189 mg, 10,03 mmol) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 horas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 60 %/hexano), dando 623 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10

15

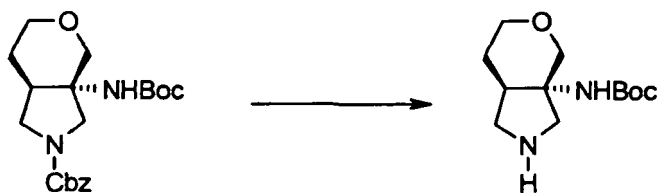
20

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,52-7,26 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,55 (1H, dd, J = 19,51, 11,22 Hz), 4,45 (1H, d, J = 10,73 Hz), 4,25 (1H, t, J = 12,44 Hz), 4,13-4,08 (1H, m), 3,70-3,62 (1H, m), 3,36-3,34 (1H, m), 3,16-3,09 (3H, m), 2,02-1,97 (1H, m), 1,69-1,62 (2H, m), 1,43 (9H, s). EM (EN) m/z: 399 (M+Na)⁺.

[Ejemplo de Referencia 174]

25 (1S,6R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano

[Fórmula 281]



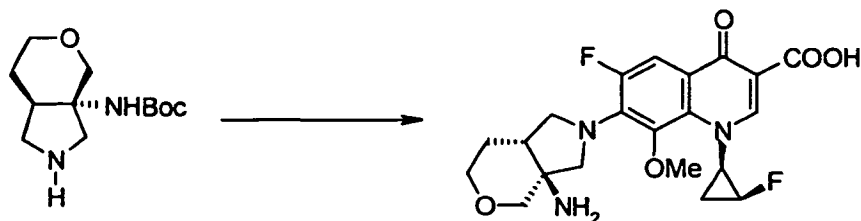
30

Se disolvió éster bencílico del ácido [(1S,6R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il}carboxílico (401 mg, 1,07 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) (200 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2,5 horas. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 256 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM (EN) m/z: 243 (M+H)⁺.

35

[Ejemplo 40]

Ácido 7-[(1S,6R)-1-amino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 282]

5

Se disolvió (1S,6R)-8-aza-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[4,3,0]nonano (252 mg, 1,04 mmol) en dimetilsulfóxido (8 ml). Se añadieron quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (450,6 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (315,7 mg, 3,12 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 17 horas. Después, se añadieron etanol acuoso al 90 % (30 ml) y trietilamina (3 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante cinco horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (metanol al 3 %/cloroformo). La fracción resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con hidróxido sódico acuoso a 0 °C y después se ajustó a pH 8 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se lavó con etanol y éter dietílico y se secó a presión reducida, dando 302 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido. pf: 132-134 °C.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,41 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 14,63 Hz), 4,99 (1H, d, J = 63,90 Hz), 4,04-4,03 (2H, m), 3,91-3,88 (1H, m), 3,82 (2H, t, J = 11,22 Hz), 3,68-3,62 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,51 (1H, d, J = 11,95 Hz), 3,37 (1H, d, J = 10,98 Hz), 2,23-2,20 (1H, m), 1,93-1,91 (1H, m), 1,57-1,47 (3H, m).

Anal. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₃O₅·0,5 H₂O·0,4CHCl₃: C, 55,42; H, 5,30; N, 9,06; F, 8,19. Encontrado: C, 55,19; H, 5,19; N, 9,09; F, 8,32.

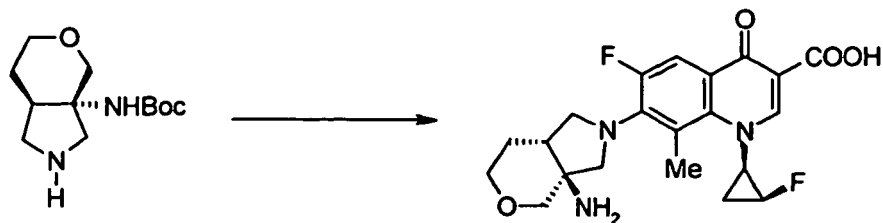
EM (EN) m/z: 436 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 2943, 2887, 2845, 1720, 1622, 1516, 1452, 1396, 1323, 1275 cm⁻¹.

[Ejemplo 41]

Ácido 7-[(1S,6R)-1-amino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

30

[Fórmula 283]

Se disolvió (1S,6R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (187 mg, 0,77 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml). Se añadieron quelato de 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (316,5 mg, 0,92 mmol) y trietilamina (93,6 mg, 0,92 mmol), y la mezcla se agitó durante 14 días. Después, se añadieron etanol acuoso al 90 % (18 ml) y trietilamina (2 ml) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a 80 °C durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se purificó por PTLC (metanol al 5 %/cloroformo) y la fracción resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se lavó con cloroformo dos veces. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con hidróxido sódico acuoso a 0 °C y después se ajustó a pH 7,9 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con metanol al 5 %/cloroformo dos veces. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a

presión reducida, dando 51 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. pf: 158-160 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,44 (1H, d, J = 3,17 Hz), 7,67 (1H, d, J = 14,16 Hz), 5,01 (1H, d, J = 64,94 Hz), 4,16 (1H, t, J = 6,71 Hz), 4,07 (1H, dt, J = 9,93, 4,46 Hz), 4,01 (1H, d, J = 10,01 Hz), 3,95-3,92 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 11,96 Hz), 3,62-3,54 (1H, m), 3,47 (1H, d, J = 11,72 Hz), 3,17 (1H, d, J = 9,77 Hz), 3,06 (1H, d, J = 10,01 Hz), 2,48 (3H, s), 2,20-2,15 (1H, m), 1,89-1,82 (1H, m), 1,65-1,60 (2H, m), 1,26-1,19 (1H, m).
 Anal. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₃O₄ · 0,75H₂O · 0,25EtOH: C, 58,10; H, 5,90; N, 9,45; F, 8,55. Encontrado: C, 58,35; H, 5,86; N, 9,19; F, 8,53.
 EM (EN) m/z: 420 (M+H)⁺
 IR (ATR) v: 3365, 2945, 2839, 1716, 1616, 1510, 1466, 1454, 1431, 1342, 1311, 1265, 1215 cm⁻¹.

10 **[Ejemplo de Referencia 175]**

(1S,6S)-1-*terc*-Butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano

[Fórmula 284]

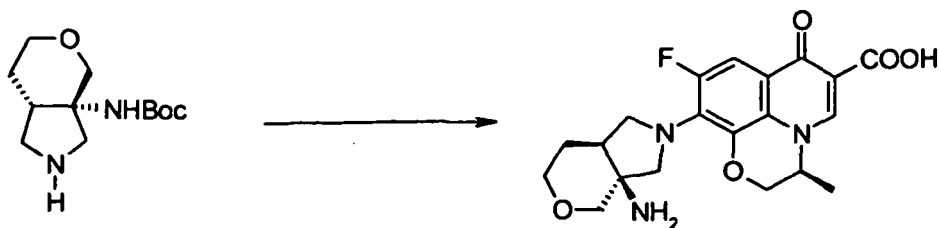


15 Se disolvió éster bencílico del ácido {(1S,6S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-oxa-8-biciclo[4,3,0]nonan-8-il}carboxílico (610 mg, 1,62 mmol) en metanol (20 ml). Se añadió carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo) (200 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante tres horas. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo. Después de secar sobre sulfato sódico anhidro y de filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 362 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. EM (IE) m/z: 243(M+H)⁺.

20 **[Ejemplo 42]**

Ácido 10-[(1S,6S)-1-amino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-(S)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico

[Fórmula 285]



25 Se disolvió (1S,6S)-1-*terc*-butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (147,7 mg, 0,61 mmol) en dimetilsulfóxido (2,5 ml). Se añadieron quelato de ácido 9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico-BF₂ (211,3 mg, 0,64 mmol) y trietilamina (185,7 mg, 1,83 mmol), y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. Después, se añadieron etanol acuoso al 90 % (33 ml) y trietilamina (3 ml) a la mezcla de reacción, que se agitó a 80 °C durante cuatro horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (metanol al 3 %/cloroformo). La fracción resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con hidróxido sódico acuoso a 0 °C y después se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol-amoniaco acuoso y la solución se calentó y se agitó. Después de evaporación del amoniaco, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida, dando 180 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros.

40 pf: >300 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,31 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 14,63 Hz), 4,58 (1H, d, J = 7,07 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 11,34, 1,83 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,22 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 11,22, 3,66 Hz), 3,93 (1H, d, J = 10,49 Hz), 3,78 (1H, dd, J = 10,37, 3,05 Hz), 3,75-3,68 (1H, m), 3,55 (1H, d, J = 10,98 Hz), 3,49-3,43 (2H, m), 3,29 (1H, d, J = 10,00 Hz),

2,04-2,01 (1H, m), 1,81-1,72 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 6,59 Hz).

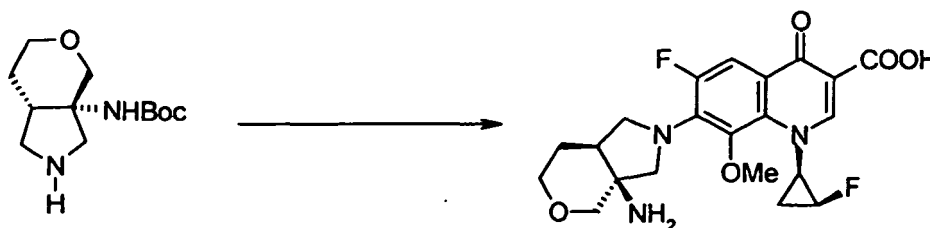
Anal. Calc. para $C_{20}H_{22}FN_3O_5 \cdot 1,5H_2O$: C, 55,81; H, 5,85; N, 9,76; F, 4,41. Encontrado: C, 55,80; H, 5,89; N, 9,74; F, 4,34, EM (EN) m/z: 404 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 3498, 3407, 3224, 3045, 2956, 2877, 1616, 1573, 1523, 1473, 1379, 1352, 1306, 1261 cm^{-1} .

5 [Ejemplo 43]

Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-aza-3-oxabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 286]



10 Se disolvió (1S,6S)-8-aza-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-oxabicyclo[4,3,0]nonano (108,8 mg, 0,45 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml). Se añadieron quelato de 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico- BF_2 (210,7 mg, 0,58 mmol) y trietilamina (136,3 mg, 1,35 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. Después, se añadieron etanol acuoso al 90 % (30 ml) y trietilamina (3 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 80 °C durante cinco horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (metanol al 3 %/cloroformo). El material en bruto resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con hidróxido sódico acuoso a 0 °C y después se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por recristalización en etanol y se secó a presión reducida, dando 121 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

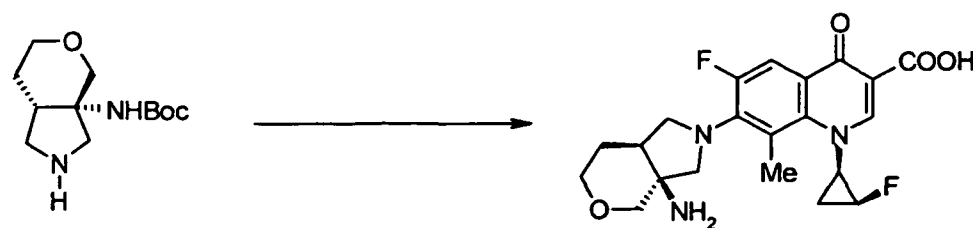
15 pf: 190-192 °C.
 25 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,36 (1H, d, J = 3,66 Hz), 7,65 (1H, d, J = 14,40 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 64,09, 3,54 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 11,35, 4,03 Hz), 4,02-3,95 (2H, m), 3,67-3,51 (8H, m), 3,24 (1H, d, J = 10,25 Hz), 2,14-2,11 (1H, m), 1,88-1,71 (2H, m), 1,54-1,48 (1H, m), 1,36-1,32 (1H, m). Anal. Calc. para $C_{21}H_{23}F_2N_3O_5 \cdot 0,25 H_2O$: C, 57,33; H, 5,38; N, 9,55; F, 8,64. Encontrado: C, 57,28; H, 5,39; N, 9,27; F, 8,48, EM (EN) m/z: 436 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 3502, 3374, 3091, 2948, 2881, 2850, 1716, 1617, 1513, 1450, 1365, 1321, 1309, 1268, 1223 cm^{-1} .

30 [Ejemplo 44]

Ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 287]



35 Se disolvió (1S,6S)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (184,7 mg, 0,76 mmol) en dimetilsulfóxido (4 ml). Se añadieron quelato de ácido 6,7-difluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico- BF_2 (289,4 mg, 0,84 mmol) y trietilamina (115,7 mg, 1,14 mmol), y la mezcla se agitó durante siete días. Después, se añadieron etanol acuoso al 90 % (22 ml) y trietilamina (2 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 75 °C durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo resultante se sometió a cromatografía en columna sobre lecho corto de gel de sílice (metanol al

3 %/cloroformo). La fracción resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con hidróxido sódico acuoso a 0 °C y después se ajustó a pH 7,5 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en etanol-amoniaco acuoso, y la solución se calentó y se agitó. Después de la evaporación del amoniaco amoniaco, los cristales precipitados se recogieron por filtración y se secaron a presión reducida, dando 94,7 mg del compuesto del título en forma de cristales incoloros. pf: 159-161 °C.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,42 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 14,15 Hz), 5,03 (1H, d, J = 60,24 Hz), 4,10-4,08 (2H, m), 3,96 (1 H, d, J = 10,49 Hz), 3,82 (1H, d, J = 9,27 Hz), 3,68 (1H, t, J = 10,49 Hz), 3,61 (1H, d, J = 10,49 Hz), 3,49 (1H, t, J = 11,10 Hz), 3,26 (1H, t, J = 8,17 Hz), 3,08 (1H, d, J = 9,51 Hz), 2,45 (3H, s), 2,21-2,18 (1H, m), 1,84-1,57 (3H, m), 1,23 (1H, d, J = 26,10 Hz).

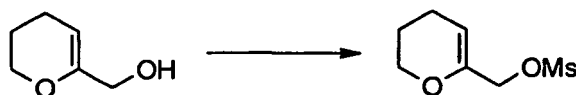
Anal. Calc. para C₂₁H₂₃F₂N₃O₄·1,25H₂O: C, 57,07; H, 5,82; N, 9,51; F, 8,60. Encontrado: C, 56,87; H, 5,99; N, 9,49; F, 8,43, EM (EN) m/z: 420 (M+H)⁺.

IR (ATR) v: 3518, 3251, 3059, 2935, 2885, 1720, 1614, 1540, 1508, 1491, 1387, 1358, 1325, 1306, 1273 cm⁻¹.

15 [Ejemplo de Referencia 176]

Metanosulfonato de (5,6-dihidro-4H-pirano-2-il)metilo

[Fórmula 288]

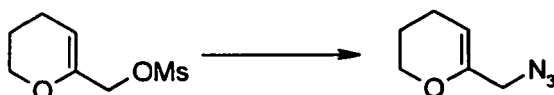


Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (17,9 ml, 232 mmol) a una solución de (5,6-dihidro-4H-pirano-2-il)metanol (25,51 g, 193 mmol) [véase Synlett, Vol.5, p.533 (1997)] y trietilamina (40,4 ml, 290 mmol) en diclorometano (600 ml) en refrigeración con sal-hielo durante 15 minutos. Después de agitar a la misma temperatura durante dos horas, se añadieron trietilamina (18,8 ml, 135 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (7,5 ml, 97 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos más. Se añadió agua (300 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (1,5 l). La fase orgánica resultante se lavó con agua (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título en bruto resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación.

[Ejemplo de Referencia 177]

2-Azidometil-5,6-dihidro-4H-pirano

[Fórmula 289]

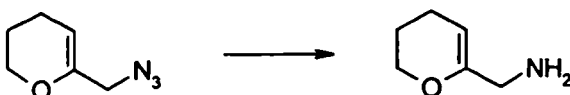


Se añadieron agua (35 ml) y azida sódica (15,1 g, 232 mmol) a una solución del metanosulfonato (5,6-dihidro-4H-pirano-2-il)metil en bruto (aproximadamente 193 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (350 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió agua (300 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (1,5 l). La fase orgánica resultante se lavó con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida a aproximadamente 300 ml. La solución del compuesto del título en bruto resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación.

[Ejemplo de Referencia 178]

2-Aminometil-5,6-dihidro-4H-pirano

[Fórmula 290]



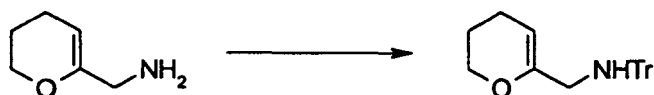
Se añadieron secuencialmente tetrahydrofurano(500 ml), agua (50 ml) y trifetilfosfina (35,4 g, 135 mmol) al 2-azidometil-5,6-dihidro-4H-pirano en bruto (aproximadamente 193 mmol) y la mezcla se calentó con agitación en un baño de aceite a 60 °C durante dos horas. Se añadió acetato de etilo (1 l) a la solución de reacción y la fase acuosa

se retiró. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título en bruto resultante se usó para la siguiente reacción sin purificación adicional.

[Ejemplo de Referencia 179]

5 2-(Trietilamino)metil-5,6-dihidro-4H-pirano

[Fórmula 291]



10 Se añadieron secuencialmente trietilamina (37,7 ml, 270 mmol) y cloruro de tritilo (41,4 g, 149 mmol) a una solución del 2-aminometil-5,6-dihidro-4H-pirano en bruto (aproximadamente 193 mmol) en diclorometano (500 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (500 ml), se lavó con agua (2 x 500 ml) y salmuera (500 ml), y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo: hexano = 5:95 → 10:90), dando 22,2 g (cuatro etapas, 32 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,16-7,49 (15H, m), 4,81 (1H, s a), 3,97 (2H, t, J = 5,1 Hz), 2,66 (2H, s a), 2,02-2,04 (2H, m), 1,76-1,82 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 180]

2-(Trietilamino)metil-3,9,5,6-tetrahidro-2H-piran-3-ol

[Fórmula 292]

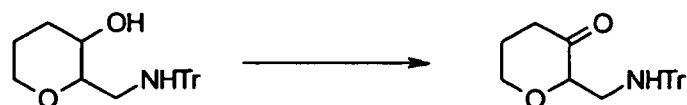


20 Una solución de un complejo borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (1 M, 187 ml, 187 mmol) se añadió gota a gota a una solución de 2-(tritilamino)metil-5,6-dihidro-4H-pirano (22,2 g, 62,4 mmol) en tetrahidrofurano (180 ml) a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la solución de reacción se enfrió con hielo y se añadió gota a gota una solución 3 N de hidróxido sódico (208 ml, 624 mmol) durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución al 31 % de peróxido de hidrógeno (69 ml, 629 mmol) a la misma temperatura durante 10 minutos y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se extrajo con éter dietílico (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), y después se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo se suspendió en un disolvente mixto de diclorometano/hexano (1:1, 80 ml). El material insoluble se retiró por filtración y después el filtrado se evaporó a presión reducida, dando 18,54 g (80 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,41-7,46 (6H, m), 7,26-7,33 (6H, m), 7,18-7,23 (3H, m), 3,81-3,84 (1H, m), 3,73-3,76 (1H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 3,05-3,10 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J = 11,6, 7,7 Hz), 2,35 (1H, dd, J = 11,7, 4,9 Hz), 2,13-2,21 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 1,62-1,68 (1H, m), 1,38-1,48 (1H, m).

35 **[Ejemplo de Referencia 181]**

2-(Trietilamino)metil-5,6-dihidro-2H-piran-3(4H)-ona

[Fórmula 293]



40 Una solución de un complejo de trióxido de azufre-piridina (23,7 g, 149 mmol) en dimetilsulfóxido (150 ml) se añadió a una solución de 2-(tritilamino)metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-3-ol (18,54 g, 49,6 mmol) y trietilamina (45 ml, 323 mmol) en dimetilsulfóxido (150 ml), en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (1 l), seguido de la extracción con acetato de etilo (2 x 1 l). Después, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 1

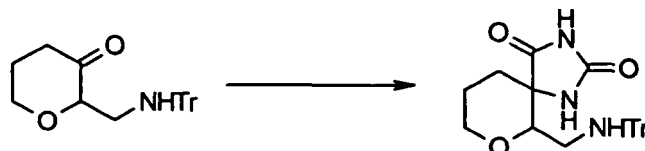
l) y salmuera (1 l). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano = 5:95 → 10:90 → 20: 80), dando 9,56 g (52 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,44-7,47 (6H, m), 7,15-7,28 (9H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 3,65-3,72 (1H, m), 2,41-2,61 (4H, m), 1,99-2,20 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 182]

6-(Trietilamino)metil-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona

[Fórmula 294]



10 Una mezcla de 2-(trietilamino)metil-5,6-dihidro-2H-piran-3(4H)-ona (9,56 g, 25,7 mmol), cianuro sódico (2,52 g, 51,4 mmol), cloruro de amonio (2,75 g, 51,4 mmol), amonio carbonato (10,18 g, 128,7 mmol), amoniaco acuoso concentrado (50 ml) y etanol (50 ml) se agitó en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 60 °C durante 15 durante 19,5 horas más. La solución de reacción resultante se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo (300 ml, 100 ml). Después, las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 11,35 g (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un material amorfo e incoloro.

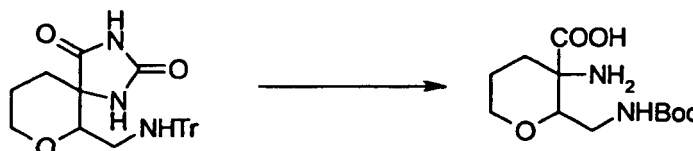
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,65 (1H, s), 7,38-7,49 (6H, m), 7,15-7,30 (9H, m), 5,79 (1H, s), 3,97 (1H, dm, J = 13,2 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 7,1, 5,1 Hz), 3,51 (1H, dt, J = 11,2, 4,4 Hz), 2,34 (1H, dd, J = 12,1, 5,0 Hz), 2,18-2,23 (1H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 1,81 (1H, d a, J = 13,4 Hz), 1,55-1,70 (2H, m).

[Ejemplo de Referencia 183]

Ácido (2R*,3R*)-3-amino-2-(terc-butoxicarbonilamino)metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico

25

[Fórmula 295]



30 Se disolvió 6-(trietilamino)metil-7-oxa-1,3-diazaespiro[4,5]decano-2,4-diona (10,69 g, 24,2 mmol) en ácido trifluoroacético (50 ml) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción y el disolvente se evaporó a presión reducida. Después, se añadió agua (200 ml) al residuo y la mezcla se lavó con éter dietílico (2 x 100 ml).

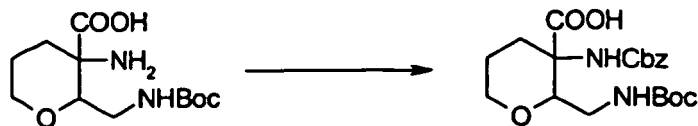
Se añadió hidróxido sódico (40 g, 1,0 mol) a la solución resultante (aproximadamente 250 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 130 °C durante 16 horas. La solución de reacción se enfrió con hielo y después se ajustó a pH 7,0 añadiendo gradualmente ácido clorhídrico concentrado y el disolvente se evaporó a presión reducida.

35 El residuo resultante se suspendió en una solución 1 N de hidróxido sódico (75 ml) y 1,4-dioxano (150 ml). Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (52,8 g, 242 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante cinco días. El disolvente se concentró a presión reducida. Después, el residuo se suspendió en una solución 1 N de hidróxido sódico (300 ml) y la mezcla se lavó con éter diisopropílico (3 x 300 ml). Se añadió gradualmente ácido clorhídrico concentrado a la fase acuosa resultante en refrigeración con hielo para ajustar la fase acuosa a pH 40 7,0. El disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol (100 ml) y después la mayoría del cloruro sódico se retiró por filtración (dos veces). Después de esto, el residuo se purificó con una resina de intercambio iónico HP-20 (eluyendo con metanol), dando 1,21 g (tres etapas, 18 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido. RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 3,99-4,03 (1H, m), 3,69-3,73 (1H, m), 3,53 (1H, t, J = 12,0 Hz), 3,00-3,12 (2H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 1,70-1,87 (2H, m), 1,52-1,56 (1H, m), 1,43 (9H, s).

45

[Ejemplo de Referencia 184]

Ácido (2R*,3R*)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico

[Fórmula 296]

5 Se añadió N-(benciloxicarbonilo)succinimida (1,49 g, 5,98 mmol) a una solución de ácido (2R*,3R*)-3-amino-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (1,09 g, 3,99 mmol) y trietilamina (1,11 ml, 7,96 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml)/agua (10 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y se lavó con ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 2:98 → 5:95) y después se disolvió en una solución 1 N de hidróxido sódico (50 ml) y se lavó con éter dietílico (2 x 20 ml) para retirar el alcohol bencilico resultante. La fase acuosa resultante se ajustó a pH de 1 a 2 con ácido clorhídrico concentrado, seguido de la extracción con diclorometano (2 x 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida, obteniendo 1,08 g (66 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,37-7,28 (5H, m), 5,53 (1H, s a), 5,20-5,07 (2H, m), 4,94 (1H, s a), 3,99 (1H, dd, J = 11,1, 4,5 Hz), 3,65 (1H, m), 3,55-3,30 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,06 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,57-1,51 (1H, m), 1,43 (9H, m). EM (IEN); m/z: 309 (M-Boc+2H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 185]

(1R*,6R*)-6-(Benciloxicarbonilamino)-2-oxa-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano

[Fórmula 297]

25 Se disolvió ácido (2R*,3R*)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-3-carboxílico (1,08 g, 2,64 mmol) en una solución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con dioxano (dos veces), dando 921 mg (cuantitativo) de un residuo.

30 Se disolvieron 691 mg (2,00 mmol) del residuo resultante y *N,N*-diisopropiletilamina (1,75 ml, 10,0 mmol) en diclorometano (25 ml). Se añadió cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinilo (1,02 g, 4,01 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. La solución de reacción se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N (30 ml), agua (30 ml), una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida a temperatura ambiente. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol:cloroformo = 2:98 → 5:95), dando 834 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso de color pardo pálido.

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,23 (5H, m), 5,60 (1H, s a), 5,42 (1H, s a), 5,12 (2H, s), 4,06 (1H, dd, J = 11,7, 5,4 Hz), 3,67-3,55 (2H, m), 3,43-3,38 (1H, m), 3,33 (1H, t, J = 4,2 Hz), 2,76-2,68 (1H, m), 1,94-1,82 (1H, m), 1,65-1,55 (2H, m). EM (IEN); m/z: 291 (M+H)⁺.

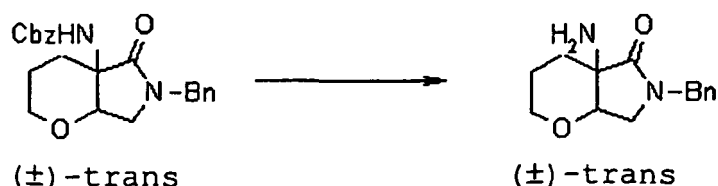
40

[Ejemplo de Referencia 186](1R*,6R*)-8-Bencil-6-(benciloxycarbonilamino)-2-oxa-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 298]**

- 5 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 55 % en aceite mineral, 111 mg, 2,54 mmol) a una solución de (1R*,6R*)-6-(benciloxycarbonilamino)-2-oxa-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (818 mg, aproximadamente 1,96 mmol) en *N,N*-dimetilformamida en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. Después, se añadió bromuro de bencilo (0,304 ml, 2,56 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución al 10 % de ácido cítrico (30 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml). La fase orgánica resultante se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). Ésta se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:cloroformo = 50:50 → metanol:cloroformo = 1:99 → 2:98), dando 224 mg (0,59 mmol, tres etapas, 30 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,16 (5H, m), 5,38 (1H, s a), 5,20-5,09 (2H, m), 4,46 (2H, s), 4,02 (1H, dd, J = 11,5, 5,7 Hz), 3,57-3,50 (2H, m), 3,23 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 9,2, 6,7 Hz), 2,75 (1H, m), 1,94-1,84 (1H, m), 1,68-1,61 (1H, m), 1,56-1,53 (1H, m), EM (IEN); m/z: 381 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 187](1R*,6R*)-6-Amino-8-bencil-2-oxa-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano

20

[Fórmula 299]

- Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo, 80 mg) a una solución de (1R*,6R*)-8-bencil-6-(benciloxycarbonilamino)-2-oxa-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (220 mg, 0,58 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, dando 143 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.
- 25
- RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,24 (5H, m), 4,58 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,38 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 11,6, 5,5 Hz), 3,58-3,40 (3H, m), 3,17 (1H, dd, J = 8,1, 6,1 Hz), 2,53 (2H, s a), 2,15-2,04 (2H, m), 1,79-1,72 (1H, m), 1,60-1,55 (1H, m).
- 30 EM (IEN); m/z: 247 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 188](1R*,6S*)-8-Bencil-6-(terc-butoxicarbonilamino)-2-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano**[Fórmula 300]**

- 35 Se añadió hidruro de litio y aluminio (65 mg, 1,71 mmol) a una solución de (1R*,6R*)-6-amino-8-bencil-2-oxa-7-oxo-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (140 mg, 0,57 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se enfrió con hielo. Se añadieron secuencial y cuidadosamente agua (0,06 ml), una solución al 15 % de hidróxido sódico (0,06 ml) y agua (0,18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de esto, se añadió sulfato de magnesio anhidro y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla resultante se filtró a través de Celite y después el filtrado se concentró a presión reducida.

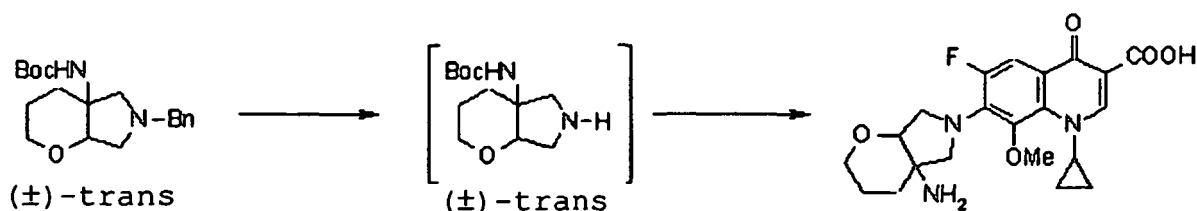
El residuo resultante se disolvió en diclorometano (3 ml). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (252 mg, 1,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después el residuo resultante se purificó por PTLC (metanol:cloroformo = 2:98), dando 50 mg (0,152 mmol, dos etapas, 26 %) del compuesto del título en forma de un sólido gomoso incoloro y transparente.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,30-7,20 (5H, m), 4,93 (1H, s), 4,02 (1H, dd, J = 11,6, 5,2 Hz), 3,81 (2H, s), 3,61-3,48 (3H, m), 3,07 (1H, t, J = 8,0 Hz), 2,71-2,67 (2H, m), 2,52 (1H, m), 1,90-1,55 (3H, m), 1,47 (9H, s). EM (IEN); m/z: 333 (M+H)⁺.

[Ejemplo 45]

Ácido 7-[(1R*,6S*)-6-amino-2-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-3-il]-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 301]

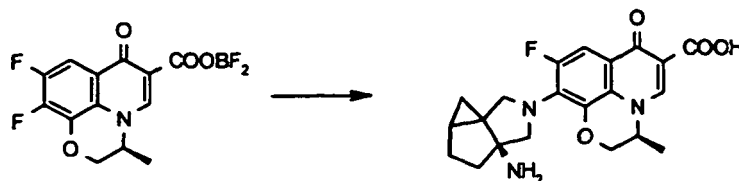


Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (50 % húmedo, 50 mg) a una solución de (1R*,6S*)-8-bencil-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano (50 mg, 0,152 mmol) en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. El catalizador se retiró por filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida, dando 45 mg de (1R*,6S*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano.

Una mezcla del (1R*,6S*)-6-(*tert*-butoxicarbonilamino)-2-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonano resultante (45 mg), quelato de ácido 1-ciclopropil-6,7-difluoro-8-metoxi-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico-BF₂ (572 mg, 1,67 mmol), trietilamina (0,128 ml, 0,92 mmol) y dimetilsulfóxido (0,5 ml) se agitó en un baño de aceite a 40 °C durante 19 horas. Después, se añadieron etanol (16 ml), agua (4 ml) y trietilamina (2 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo en un baño de aceite a 110 °C durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y después se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (20 ml) al residuo resultante, seguido de la extracción con acetato de etilo (60 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml x 2) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) a temperatura ambiente. La solución ácida resultante se transfirió a un embudo de decantación y después se lavó con cloroformo (5 x 30 ml, 3 x 50 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 12,0 con una solución 10 mol/l de hidróxido sódico en refrigeración con hielo y después se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en metanol y se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. Después, el residuo se suspendió de nuevo en metanol y se filtró, y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo resultante se purificó por PTLC (disolvente de la fase inferior de cloroformo:metanol:agua = 7:3:1) y se cristalizó adicionalmente usando éter dietílico y se purificó para dar 10 mg (16 %) del compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,78 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,20-3,60 (5H, m), 3,58 (3H, s), 3,50-3,40 (3H, m), 2,02 (2H, m), 1,80-1,60 (2H, m), 1,35-1,05 (3H, m), 0,81 (1H, m). Anal. Calc. para C₂₁H₂₄FN₃O₅·0,25H₂O·0,25Et₂O: C, 59,99; H, 6,18; N, 9,54. Encontrado: C, 59,94; H, 5,94; N, 9,12, EM (EN) m/z: 417 (M⁺). HREM (FAB) Calc. para C₂₁H₂₄FN₃O₅: 417,1700. Encontrado: 417,1695.

[Ejemplo 46]

Ácido (3S)-10-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-9-fluoro-2,3-dihidro-3-(S)-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico

[Fórmula 302]

5

Se añadieron trietilamina (0,266 ml, 1,91 mmol) y quelato de ácido (3S)-9,10-difluoro-2,3-dihidro-3-metil-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxílico-BF₂ (209 mg, 0,635 mmol) a una solución de 6-*terc*-butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (160 mg, 0,666 mmol) en dimetilsulfóxido (1,27 ml) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 16 horas. Se añadieron una solución mixta de etanol:agua = 4:1 (10 ml) y trietilamina (1 ml) a la solución de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (40 ml) al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo (50 ml). La parte interfásica se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con agua (40 ml) y salmuera (40 ml), respectivamente, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 → 99,5: 0,5 → 99:1 → 98:2 → 96:4 → 92:8). El residuo resultante (224 mg) se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (1,5 ml) en refrigeración con hielo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de lavar con cloroformo (25 ml x 3), la fase acuosa se ajustó a pH 12 con una solución saturada de hidróxido sódico. La solución básica se ajustó a pH 7,4 con ácido clorhídrico, seguido de la extracción con cloroformo (80 ml x 3, 60 ml x 1). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo (190 mg) se disolvió en etanol caliente (aproximadamente 100 ml) y el material insoluble se retiró por filtración a través de un papel de filtro estriado. El disolvente se evaporó gradualmente calentando el filtrado con agitación. La solución se concentró a aproximadamente de 10 a 20 ml y después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los cristales precipitados se recogieron por filtración y se lavaron con etanol y éter dietílico. Los cristales se secaron a presión reducida a 60 °C durante una noche para dar 120 mg del compuesto del título en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (0,1N NaOD) δ: 8,32 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 14,46 Hz), 4,61-4,59 (1H, m), 4,48 (1H, dd, J = 11,52, 1,96 Hz), 4,32-4,30 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 10,54, 2,70 Hz), 3,49 (1H, d, J = 9,80 Hz), 3,29 (1H, d, J = 10,30 Hz), 1,95-1,91 (2H, m), 1,75 (1H, dd, J = 12,50, 8,58 Hz), 1,52 (3H, d, J = 6,86 Hz), 1,31-1,17 (3H, m), 0,82-0,76 (2H, m).

Anal. Calc. para C₂₁H₂₂FN₃O₄: C, 63,15; H, 5,55; F, 4,76; N, 10,52. Encontrado: C, 62,94; H, 5,53; F, 4,62; N, 10,40.

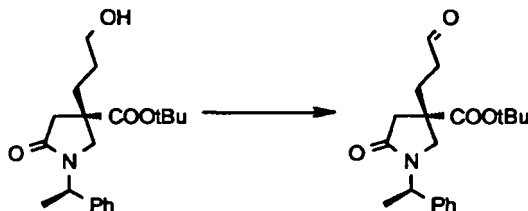
EM (IEN) m/z: 400 (M+H)⁺.

IR (ATR): 3370, 2933, 2877, 1708, 1618, 1523, 1463, 1444, 1396, 1353, 1311, 1274, 1228, 1145, 1085, 1045, 985, 970, 956, 860, 831, 800 cm⁻¹.

[Ejemplo de Referencia 189]

Éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-(3-oxo-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

35

[Fórmula 303]

Se enfrió diclorometano (35 ml) con hielo seco-metanol en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron cloruro de oxalilo (3,45 ml, 39,5 mmol) y dimetilsulfóxido (4,68 ml, 66,0 mmol), y la mezcla se agitó en refrigeración durante 15 minutos. Se añadió una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3S)-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (4,58 g, 13,2 mmol) en diclorometano (31 ml) y la mezcla se agitó en refrigeración durante una hora. Se añadió trietilamina (11,1 ml, 79,5 mmol) en refrigeración y la mezcla se agitó en refrigeración durante una hora y después a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 1, 80 ml x 1). La

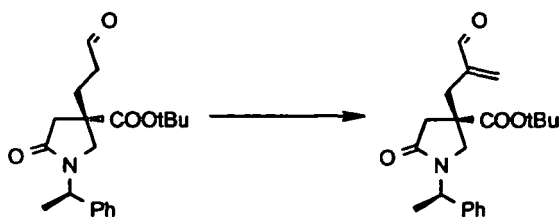
40

fase orgánica se lavó con salmuera (120 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 60:40 → 50:50 → 40:60 → 34:66 → 25:75), dando 4,59 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,76 (1H, s), 7,35-7,24 (5H, m), 5,49 (1H, c, J = 7,19 Hz), 3,34 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,13 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,94 (1H, d, J = 16,91 Hz), 2,44 (2H, dt, J = 11,52, 4,72 Hz), 2,29 (1H, d, J = 16,91 Hz), 2,12-2,05 (1H, m), 1,99-1,91 (1H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,32 (9H, s). EM (IEN) m/z: 346 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 190]

10 Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-oxo-2-metileno-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 304]



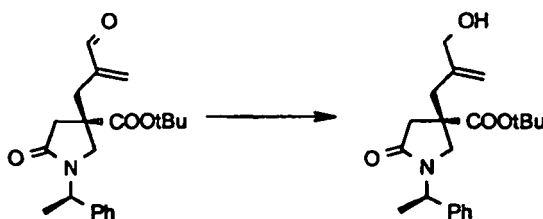
Se añadieron 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undeceno (2,17 ml, 14,5 mmol) y sal Eschenmoser (3,66 g, 19,8 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-oxo-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico en diclorometano (88,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de esto, se añadió sal Eschenmoser (1,22 g, 6,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo (100 ml x 1, 150 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 60:40 → 50:50 → 34:66), dando 3,14 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 9,51 (1H, s), 7,34-7,24 (5H, m), 6,31 (1H, s), 6,12 (1H, s), 5,47 (1H, c, J = 7,08 Hz), 3,31 (1H, d, J = 10,50 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,25 Hz), 2,89 (1H, d, J = 17,09 Hz), 2,75-2,64 (2H, m), 2,41 (1H, d, J = 17,09 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,08 Hz), 1,30 (9H, s). EM (IEN) m/z: 358 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 191]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-hidroxi-2-metileno-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 305]



Se añadió etanol (43,9 ml) a borohidruro sódico (644 mg, 17,0 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió con hielo-acetona. Se añadieron cloruro de cerio heptahidrato (6,55 g, 17,6 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-oxo-2-metileno-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (3,14 g, 6,55 mmol) con refrigeración. La mezcla se agitó en refrigeración durante una hora y después se añadieron cloruro de cerio heptahidrato (1,64 g, 4,40 mmol) y borohidruro sódico (166 mg, 4,39 mmol). La mezcla se agitó en refrigeración durante 30 minutos y después se enfrió con hielo. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (150 ml) a la solución de reacción. La mezcla se concentró a presión reducida y se retiró etanol. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 1, 100 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y después se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 90:10 → 66:34 → 50:50 → 34:66 → 25:75 → 17:83 → 5:95), dando 2,83 g del compuesto del título.

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,35-7,23 (5H, m), 5,49 (1H, c, J = 7,11 Hz), 5,15 (1H, d, J = 1,23 Hz), 4,87 (1H, d, J = 1,23 Hz), 3,98 (2H, d, J = 6,37 Hz), 3,33 (1H, d, J = 10,30 Hz), 3,22 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,94 (1H, d, J = 17,16 Hz), 2,62 (1H,

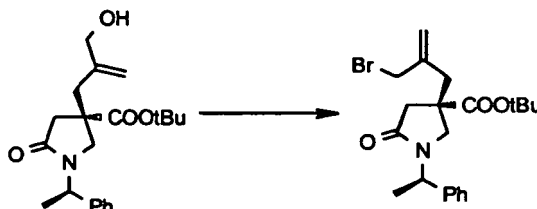
d, J = 14,95 Hz), 2,46 (1H, d, J = 15,44 Hz), 2,44 (1H, d, J = 17,16 Hz), 1,72 (1H, t, J = 6,25 Hz), 1,52 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,32 (9H, s). EM (IEN) m/z: 360 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 192]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-bromo-2-metileno-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

5

[Fórmula 306]



Se añadieron tetrabromuro de carbono (3,24 g, 9,77 mmol) y trifenilfosfina (2,57 g, 9,80 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-hidroxi-2-metileno-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico en diclorometano (113 ml) en refrigeración con agua enfriada con hielo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en refrigeración con agua enfriada con hielo durante 15 minutos y después se concentró a presión reducida para retirar el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 80:20 → 75:25 → 66: 34), dando 3,22 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

10

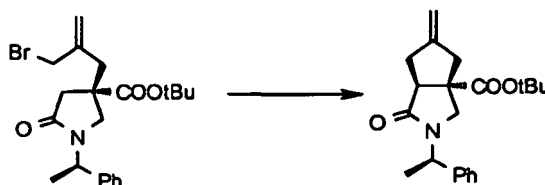
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,34-7,22 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,19 Hz), 5,26 (1H, s), 4,89 (1H, s), 3,88 (2H, s), 3,36 (1H, d, J = 10,05 Hz), 3,21 (1H, d, J = 10,30 Hz), 2,99 (1H, d, J = 16,91 Hz), 2,72 (1H, d, J = 15,44 Hz), 2,57 (1H, d, J = 15,44 Hz), 2,44 (1H, d, J = 16,91 Hz), 1,51 (3H, d, J = 7,35 Hz), 1,30 (9H, s). EM (IEN) m/z: 422 (M⁺).

15

[Ejemplo de Referencia 193]

Éster *tert*-butílico del ácido [(1S,5S)-7-metileno-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-aza-biciclo[3,3,0]octan-1-il]carboxílico

[Fórmula 307]



20

Se añadió una solución 1 M de hexametildisilazida de litio en THF (9,15 ml, 9,15 mmol) a una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3-(3-bromo-2-metileno-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (3,22 g, 7,62 mmol) en tetrahidrofurano (76,2 ml) en refrigeración con hielo-acetona en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se añadió una solución al 10 % de ácido cítrico (120 ml) a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida.

25

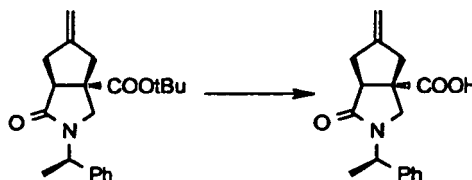
El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 83:17 → 80:20 → 75:25), dando 2,47 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.

30

RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,34-7,23 (5H, m), 5,46 (1H, c, J = 7,11 Hz), 4,88 (2H, d, J = 1,72 Hz), 3,31 (1H, d, J = 10,30 Hz), 3,13 (2H, t, J = 6,37 Hz), 3,08 (2H, d, J = 10,30 Hz), 2,89 (1H, d, J = 15,69 Hz), 2,72 (2H, d, J = 6,13 Hz), 2,30 (1H, d, J = 15,93 Hz), 1,47 (3H, d, J = 7,11 Hz), 1,35 (9H, s). EM (IEN) m/z: 342 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 194]

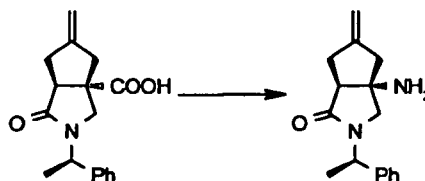
Ácido [(1S,5S)-7-metileno-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il]carboxílico

[Fórmula 308]

- 5 Se añadió ácido trifluoroacético (26,0 ml) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido [(1S,5S)-7-metileno-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-aza-biciclo[3,3,0]octan-1-il]carboxílico (2,47 g, 8,66 mmol) en diclorometano (26,0 ml) con agitación en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se destiló azeotrópicamente ácido trifluoroacético con tolueno (x 3). Se añadió una solución 1 mol/l de hidróxido sódico (15,0 ml) al residuo resultante en refrigeración con hielo y la mezcla se lavó con éter dietílico (60 ml x 2). La fase acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico 6 mol/l (4 ml) en refrigeración con hielo seguido de la extracción con acetato de etilo (100 ml x 2). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 2,15 g del compuesto del título en forma de cristales de color blanco.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,36-7,24 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,03 Hz), 4,93 (2H, s), 3,40 (1H, d, J = 10,30 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 7,48, 4,78 Hz), 3,16 (1H, d, J = 10,54 Hz), 3,02 (1H, d, J = 15,93 Hz), 2,77 (2H, d, J = 5,39 Hz), 2,38 (1H, d, J = 15,93 Hz), 1,50 (3H, d, J = 7,11 Hz). EM (IEN) m/z: 342 (M+H)⁺.
- 15

[Ejemplo de Referencia 195]

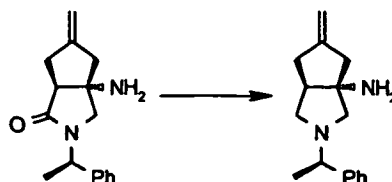
(1S,5S)-1-Amino-7-metileno-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 309]

- 20 Se añadieron trietilamina (0,489 ml, 3,50 mmol) y difenilfosforilazida (0,491 ml, 2,28 mmol) a una solución de ácido [(1S,5S)-7-metileno-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-il]carboxílico (500 mg, 1,75 mmol) en tolueno (8,75 ml) en una atmósfera de nitrógeno con agitación en refrigeración con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se retiró azeotrópicamente trietilamina con tolueno (x 3). Se añadieron 1,4-dioxano (4,37 ml) y ácido clorhídrico 6 mol/l (4,37 ml) al residuo resultante y la mezcla se agitó a 50 °C durante una hora. La solución de reacción se diluyó con agua (18,0 ml) y se lavó con éter dietílico (60 ml x 2). La fase acuosa se hizo alcalina con una solución 1 mol/l de hidróxido sódico, seguido de la extracción con cloroformo (80 ml x 1, 70 ml x 1). La fase orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera (80 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 238 mg del compuesto del título. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,24 (5H, m), 5,53 (1H, c, J = 7,11 Hz), 4,92 (2H, s a), 3,25 (1H, d, J = 10,05 Hz), 2,79-2,73 (3H, m), 2,58 (1H, dd, J = 9,44, 4,04 Hz), 2,40 (2H, dd, J = 35,17, 15,57 Hz), 1,48 (3H, d, J = 7,11 Hz).
- 25
- 30 EM (IEN) m/z: 257 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 196]

35 (1S,5R)-1-Amino-7-metileno-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 310]

Se añadió una solución al 65 % de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico en tolueno (0,539 ml, 1,79 mmol) a una solución de (1S,5S)-1-amino-7-metileno-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (115 mg, 0,449 mmol) en tolueno (2,24 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 80 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución 5 mol/l de hidróxido sódico (15,0 ml) a la solución de reacción con agitación en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con tolueno (30 ml x 1, 20 ml x 1). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, dando 106 mg del compuesto del título.

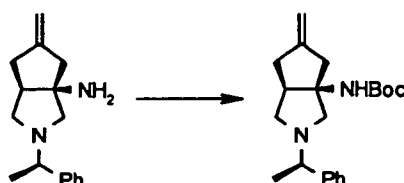
RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,19 (5H, m), 4,80-4,78 (2H, m), 3,14 (1H, c, J = 6,45 Hz), 2,78 (1H, t, J = 8,21 Hz), 2,65-2,56 (2H, m), 2,47 (1H, d, J = 14,71 Hz), 2,33 (1H, d, J = 9,07 Hz), 2,22 (1H, d, J = 14,95 Hz), 2,13-2,06 (3H, m), 1,31 (3H, d, J = 6,62 Hz).

EM (IEN) m/z: 243 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 197]

(1S,5R)-1-*tert*-Butoxicarbonilamino-7-metileno-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 311]



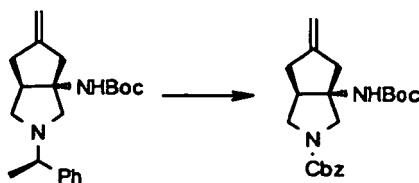
Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (191 mg, 0,875 mmol) a una solución de (1S,5R)-1-amino-7-metileno-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (106 mg, 0,437 mmol) en diclorometano (2,18 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 88:12 → 84:16 → 80:20 → 75:25), dando 203 mg del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,29-7,22 (5H, m), 4,86 (1H, s a), 4,79 (2H, d, J = 7,84 Hz), 3,16 (1H, c, J = 6,45 Hz), 2,92 (1H, d, J = 9,07 Hz), 2,76 (4H, t, J = 8,58 Hz), 2,67-2,57 (4H, m), 2,40 (2H, d, J = 9,56 Hz), 2,08-1,99 (2H, m), 1,43 (9H, s), 1,31 (3H, d, J = 6,62 Hz).

EM (IEN) m/z: 343 (M+H)⁺.

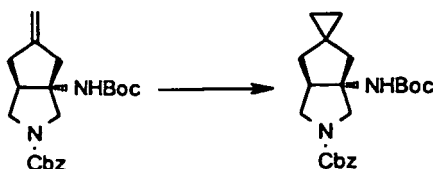
[Ejemplo de Referencia 198]

(1S,5R)-3-Benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-7-metileno-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 312]



Se añadió cloroformiato de bencilo (0,250 ml, 1,75 mmol) a una solución del residuo que contenía (1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-7-metileno-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (200 mg, equivalente a 0,437 mmol) en diclorometano (1,94 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a 40 °C durante cuatro horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 87:13 → 86:14 → 83:17 → 80:20 → 75:25), dando 95,1 mg del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,36-7,30 (7H, m), 5,12 (2H, s), 4,92 (2H, d, J = 8,82 Hz), 4,67 (1H, s a), 3,74-3,72 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 11,77 Hz), 3,27-3,24 (1H, m), 2,72-2,68 (4H, m), 2,19-2,17 (1H, m), 1,43 (9H, s). EM (IEN) m/z: 373 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 199](1S,5R)-3-Benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilaminospiro(3-azabicyclo[3,3,0]octano-7,1'-ciclopropano)**[Fórmula 313]**

- 5 Se añadió N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (mezcla al 50 % con agua, 6 g) a una solución de dos fases de una solución al 40 % de hidróxido potásico (18 ml) y éter dietílico (60 ml) en un sistema abierto en refrigeración con agua enfriada con hielo para preparar una solución de diazometano en éter dietílico.

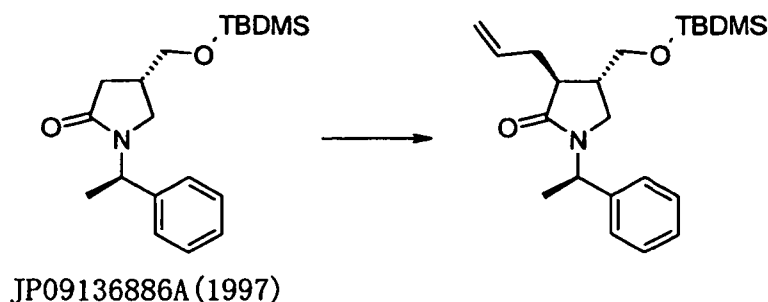
Se añadió acetato de paladio (5,26 mg, 0,0234 mmol) a (1S,5R)-3-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilamino-7-metileno-3-azabicyclo[3,3,0]octano (175 mg, 0,469 mmol) en éter dietílico (4,69 ml) en un sistema abierto en refrigeración con hielo. La solución preparada anteriormente de diazometano en éter dietílico (20 ml) se añadió lentamente a esta solución en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:0 → 95:5 → 90:10 → 88:12 → 87:13 → 86:14 → 85:15 → 83:17 → 80:20 → 75:25), dando 138 mg del compuesto del título en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,28 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,80 (1H, d, J = 9,31 Hz), 3,77-3,72 (3H, m), 3,37-3,35 (1H, m), 2,66 (1H, s), 2,05-1,97 (3H, m), 1,60 (1H, s), 1,43 (10H, s), 0,47-0,46 (4H, m). EM (IEN) m/z: 387 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 200](1S,5R)-1-*tert*-Butoxicarbonilaminospiro(3-azabicyclo[3,3,0]octano-7,1'-ciclopropano)

20

[Fórmula 314]

Se añadió un catalizador de carbono-paladio al 10 % (45,6 mg, 30 % húmedo) a una solución de (1S,5R)-3-benciloxycarbonil-1-*tert*-butoxicarbonilaminospiro(3-azabicyclo[3,3,0]octano-7,1'-ciclopropano) (152 mg, 0,393 mmol) en metanol (3,93 ml) en una atmósfera de nitrógeno. Después de reemplazar la atmósfera con hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de reemplazar la atmósfera con nitrógeno, la solución de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida, dando 97,9 mg del compuesto del título en forma de un aceite transparente. EM (IEN) m/z: 253 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 201](3S,4S)-3-Alil-4-(*tert*-butildimetilsililoxi)metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina**[Fórmula 317]**

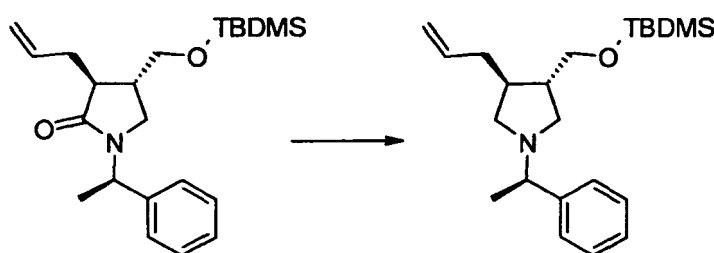
Se disolvieron (4S)-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (333,5 g, 1,00 mol) y bromuro de alilo (90,9 ml, 1,05 mol) en tetrahidrofurano (1,10 l). Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (1,10 l, 1,10 mol) a -15 °C y la mezcla se agitó a -5 °C durante una hora. La solución de reacción se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de esto, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1 → 2:1), dando 327 g del compuesto del título en forma de un sirope incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,42-7,32 (5H, m), 5,93-5,80 (1H, m), 5,57 (1H, c, J = 7,1 Hz), 5,22-5,12 (2H, m), 3,56 (1H, dd, J = 10,0, 4,9 Hz), 3,48-3,43 (1H, m), 3,34 (1H, dd, J = 10,3, 8,1 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 9,8, 5,9 Hz), 2,65-2,57 (1H, m), 2,48-2,40 (2H, m), 2,32-2,24 (1H, m), 1,59 (3H, d, J = 7,6 Hz), 0,86 (9H, s), 0,00 (6H, s).

[Ejemplo de Referencia 202]

(3S,4S)-3-Alil-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina

[Fórmula 318]



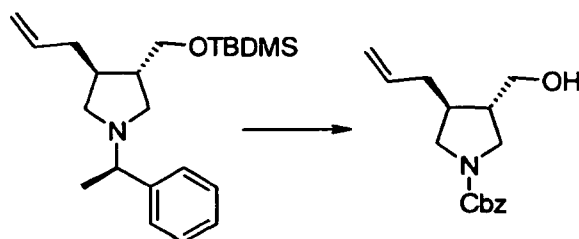
Una solución al 65 % de Red-Al™ en tolueno (788 ml, 2,63 mol) se añadió gota a gota a una solución de (3S,4S)-3-alil-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-2-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (327 g, 875 mmol) en tolueno (1500 ml) en una atmósfera de nitrógeno durante una hora. La solución de reacción se agitó a 45 °C durante cinco horas y después se enfrió a 0 °C y se añadió una solución al 0 % de (+)-tartrato de sodio y potasio tetrahidrato (2,00 l). La solución de reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y salmuera, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 4:1), dando 213 g del compuesto del título en forma de un sirope incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,29-7,10 (5H, m), 5,73-5,63 (1H, m), 4,97-4,87 (2H, m), 3,49 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,09 (1H, c, J = 6,6 Hz), 2,57-2,49 (2H, m), 2,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 2,20-2,13 (1H, m), 2,09-2,00 (2H, m), 1,91-1,83 (1H, m), 1,78-1,68 (1H, m), 1,28 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,85 (9H, s), 0,27 (6H, d, J = 1,0 Hz).

[Ejemplo de Referencia 203]

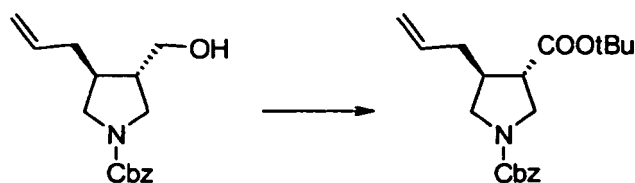
(3S,4S)-3-Alil-1-benciloxycarbonil-4-hidroximetilpirrolidina

[Fórmula 319]



Se disolvió (3S,4S)-3-alil-4-(*terc*-butildimetilsililoxi)metil-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidina (213 g, 592 mmol) en diclorometano (420 ml). Se añadió gota a gota clorofórmio de bencilo (169,2 ml, 1,19 mol) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 10 horas y después a temperatura ambiente durante 14 horas. Adicionalmente, se añadió una solución 1 M de ácido clorhídrico en etanol (250 ml, 250 mmol) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución de reacción se extrajo con una solución saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 → 1:1), dando 140 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 5,75 (1H, s a), 5,13-5,02 (4H, m), 3,76-3,54 (4H, m), 3,31-3,23 (1H, m), 3,15-3,07 (1H, m), 2,32-2,26 (1H, m), 2,14-2,03 (3H, m).

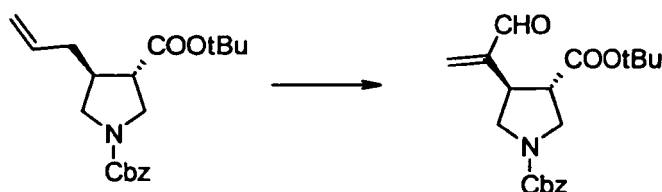
[Ejemplo de Referencia 204]Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-4-Alil-1-benciloxycarbonilpirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 320]**

5 Se disolvió dicloruro de oxalilo (48,0 ml, 559 mmol) en diclorometano (1000 ml). Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (39,7 ml, 559 mmol) a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó durante 15 horas. Se añadió gota a gota una solución de (3S,4S)-3-alil-1-benciloxycarbonil-4-hidroxi-4-metilpirrolidina (140 g, 508 mmol) en diclorometano (400 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 50 minutos. Se añadió gota a gota trietilamina (354 ml, 2,54 mol) a la solución de reacción y después la mezcla se agitó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos. La solución de reacción se extrajo con agua y diclorometano. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

15 El residuo resultante se disolvió en una solución mixta de alcohol *tert*-butílico (250 ml) y tetrahidrofurano (750 ml). Se añadió 2-metil-2-buteno (538 ml, 5,08 mol) y después se añadió una suspensión de cloruro sódico (60,3 g, 533 mmol) y dihidrogenofosfato sódico dihidrato (238 g, 1,52 mol) en agua (250 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico, seguido de la extracción con éter dietílico. La fase orgánica se lavó con una solución al 5 % de tiosulfato sódico y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

20 El residuo resultante se disolvió en diclorometano (1000 ml). Se añadió gota a gota N,N'-diisopropil-O-*tert*-butilisourea (509 g, 2,54 mol) y la mezcla se agitó a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante cuatro horas, y después a temperatura ambiente durante 15 horas. El sólido precipitado se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1 \rightarrow 4:1), dando 126 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36-7,31 (5H, m), 5,81-5,65 (1H, m), 5,14-5,07 (2H, m), 5,06-5,00 (2H, m), 3,77-3,63 (2H, m), 3,58-3,49 (1H, m), 3,13-3,01 (1H, m), 2,71-2,59 (1H, m), 2,48 (1H, s), 2,36-2,26 (1H, m), 2,16-2,04 (1H, m), 1,45 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 205]Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-1-benciloxycarbonil-4-(1-formilvinil)pirrolidin-3-carboxílico**[Fórmula 321]**

30 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S,4S)-4-alil-1-benciloxycarbonilpirrolidin-3-carboxílico (70,0 g, 203 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano (350 ml) y agua (350 ml). Se añadieron secuencialmente metaperyodato sódico (86,7 g, 406 mmol) y tetraóxido de osmio (una cantidad catalítica), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió una solución al 10 % de bisulfito sódico a la solución de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida.

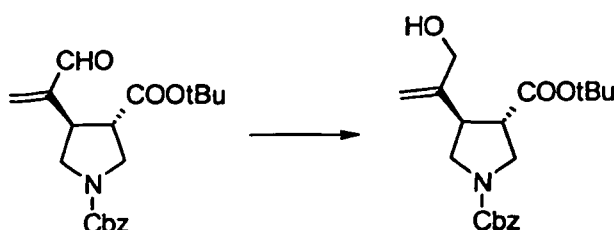
40 El residuo resultante se disolvió en diclorometano (700 ml). Se añadieron gota a gota yoduro de N,N'-dimetilmetilenoamonio (56,3 g, 305 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undeceno (33,4 ml, 223 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 59 horas. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio a la solución de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y después se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 24:1 \rightarrow 4:1), dando 56,7 g del compuesto del título en forma

de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 9,55 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,40-7,28 (5H, m), 6,38 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,15 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 5,13 (2H, d, $J = 4,1$ Hz), 3,89-3,74 (2H, m), 3,60 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 3,49-3,41 (1H, m), 3,29 (1H, dt, $J = 30,0, 9,7$ Hz), 3,15-3,07 (1H, m), 1,41 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 206]

5 Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-1-benciloxycarbonil-4-[1-(hidroximetil)vinil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 322]



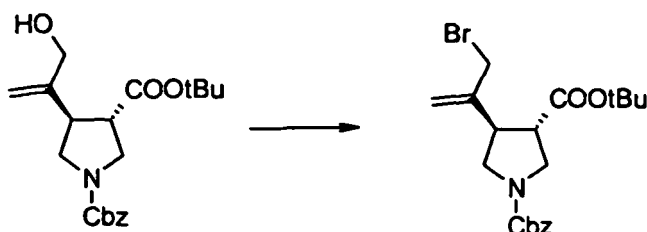
10 Se disolvió cloruro de cerio (III) heptahidrato (57,0 g, 153 mmol) en etanol (700 ml). Se añadió borohidruro sódico (5,79 g, 153 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-1-benciloxycarbonil-4-(1-formilvinil)pirrolidin-3-carboxílico (55,0 g, 153 mmol) en etanol (700 ml) se añadió gota a gota a la solución de reacción a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución de reacción se extrajo con una solución al 10 % de ácido cítrico, agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 24:1 \rightarrow 2:1), dando 42,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39-7,28 (5H, m), 5,20 (1H, s a), 5,17-5,10 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,16-4,09 (3H, m), 3,87-3,77 (2H, m), 3,52 (1H, dd, $J = 17,2, 8,9$ Hz), 3,29 (1H, c, $J = 10,9$ Hz), 3,18-2,98 (2H, m), 1,43 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 207]

20 Éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-1-Benciloxycarbonil-4-[1-(bromometil)vinil]pirrolidin-3-carboxílico

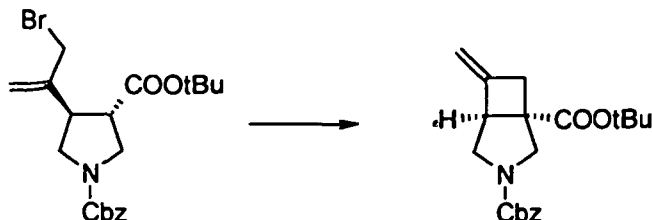
[Fórmula 323]



25 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-1-benciloxycarbonil-4-[1-(hidroximetil)vinil]pirrolidin-3-carboxílico (30,0 g, 83,0 mmol) en diclorometano (300 ml). Se añadieron trifetilfosfina (23,2 g, 87,2 mmol) y tetrabromuro de carbono (29,4 g, 87,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1 \rightarrow 1:1), dando 26,9 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39-7,30 (5H, m), 5,34 (1H, s), 5,16-5,12 (3H, m), 3,99 (2H, c, $J = 10,6$ Hz), 3,91-3,78 (2H, m), 3,59-3,53 (1H, m), 3,34-3,22 (2H, m), 3,08-2,96 (1H, m), 1,44 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 208]

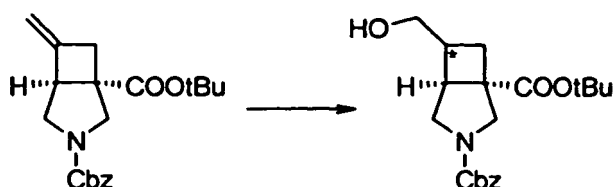
Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-metileno-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 324]

- 5 Se disolvieron éster *tert*-butílico del ácido (3S,4R)-1-benciloxicarbonil-4-[1-(bromometil)vinil]pirrolidin-3-carboxílico (22,8 g, 53,7 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (19,5 ml, 161 mmol) en una solución mixta de tetrahidrofurano (220 ml) y tolueno (220 ml). Se añadió gota a gota hexametildisilazida de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (80,6 ml, 80,6 mmol) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cinco minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo.
- 10 Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 24:1 \rightarrow 2:1), dando 8,34 g del compuesto del título en forma de un sirope incoloro.
- 15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,37-7,24 (5H, m), 5,14 (2H, d, $J = 2,4$ Hz), 4,98-4,88 (2H, m), 3,93-3,76 (2H, m), 3,66 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,59-3,54 (1H, m), 3,45-3,38 (1H, m), 3,24 (1H, dt, $J = 16,4, 2,6$ Hz), 2,67-2,57 (1H, m), 1,46 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 209]

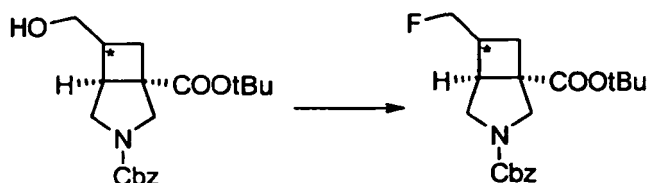
Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S,6R)-/(1S,5S,6S)-3-Benciloxicarbonil-6-hidroxi-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico

[Fórmula 325]

- 20 Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-metileno-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (2,00 g, 5,82 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). Se añadió gota a gota un dímero de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (solución 0,5 M en tetrahidrofurano) (17,5 ml, 8,73 mmol) y después la mezcla se agitó durante dos horas. Se añadieron gota a gota una solución 3 M de hidróxido sódico (3,49 ml, 10,5 mmol) y peróxido de hidrógeno acuoso al 30 % (2,47 ml) a la solución de reacción a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución de reacción se extrajo con agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1 \rightarrow 1:2), dando 1,58 g de un isómero A (isómero menos polar) del compuesto del título y 50,0 mg de un isómero B (isómero más polar) del compuesto del título en forma de siropes incoloros.
- 25 Isómero A; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,40-7,30 (5H, m), 5,17 (2H, s), 4,00 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,75-3,54 (4H, m), 3,42 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,29 (1H, dd, $J = 12,6, 7,9$ Hz), 3,09 (1H, t, $J = 8,2$ Hz), 2,74-2,64 (1H, m), 2,67-2,54 (1H, m), 1,47 (9H, s).
- 30 Isómero B; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,39-7,28 (5H, m), 5,17 (2H, s), 3,86-3,56 (6H, m), 3,38 (1H, dd, $J = 11,6, 6,0$ Hz), 2,85-2,78 (1H, m), 2,32-2,22 (1H, m), 2,19-2,09 (1H, m), 1,45 (9H, s).
- 35

[Ejemplo de Referencia 210]

Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (obtenido del isómero A)

[Fórmula 326]

5

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-hidroxiometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (isómero A) (1,51 g, 4,18 mmol) en diclorometano (30 ml). Se añadieron gota a gota a trietilamina (1,28 ml, 9,20 mmol) y cloruro de clorometilsulfonilo (746 μ l, 8,36 mmol) 0 °C y después la mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a 0 °C. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

10

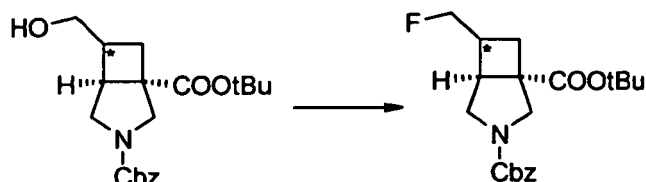
El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (16,7 ml, 16,7 mmol) a 0 °C y después la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1 \rightarrow 1:1), dando 1,01 g del compuesto del título en forma de un sirope incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,40-7,31 (5H, m), 5,18 (2H, s), 4,48-4,26 (2H, m), 3,99 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,72 (1H, s a), 3,43 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 13,2, 7,8 Hz), 3,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 2,96-2,79 (1H, m), 2,62-2,53 (1H, m), 1,69-1,60 (1H, m), 1,48 (9H, s).

15

[Ejemplo de Referencia 211]

Éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (obtenido del isómero B)

20

[Fórmula 327]

25

Se disolvió éster *tert*-butílico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-hidroxiometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (isómero B) (180 mg, 498 μ mol) en diclorometano (4 ml). Se añadieron gota a gota trietilamina (153 μ l, 1,10 mmol) y cloruro de clorometilsulfonilo (89,0 μ l, 996 μ mol) a 0 °C, y después la mezcla se agitó durante 15 minutos. La solución de reacción se extrajo con una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo a 0 °C. Después, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

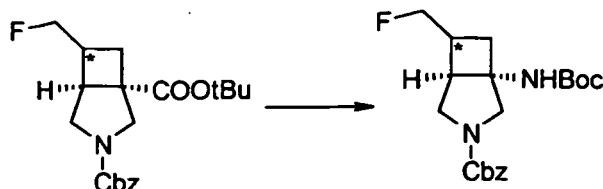
30

El residuo resultante se disolvió en tetrahidrofurano (4 ml). Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano) (1,99 ml, 1,99 mmol) a 0 °C y después la mezcla se agitó durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 100:1 \rightarrow 1:1), dando 80,6 mg del compuesto del título en forma de un sirope incoloro. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,40-7,31 (5H, m), 5,17 (2H, s), 4,52-4,31 (2H, m), 3,89-3,56 (3H, m), 3,38 (1H, dd, J = 12,0, 6,6 Hz), 2,89 (1H, t, J = 5,6 Hz), 2,40-2,25 (2H, m), 2,06-2,02 (1H, m), 1,46 (9H, s).

35

[Ejemplo de Referencia 212]

(1S,5R)-3-Benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (obtenido del isómero A)

[Fórmula 328]

5

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (4 ml) a una solución de éster *tert*-butilico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (obtenido del isómero A) (887 mg, 2,44 mmol) en diclorometano (4 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico al residuo en refrigeración con hielo. La solución se lavó con éter dietílico y después la fase acuosa se ajustó a pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

10

Se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (594 mg, 3,66 mmol) a una solución del residuo resultante en acetonitrilo (16 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se burbujeó con gas de amoníaco durante 1,5 horas. Después, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

15

Se añadió tetraacetato de plomo (2,16 g, 4,88 mmol) a una solución del residuo resultante en alcohol *tert*-butilico (16 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 15 minutos. Después dejar que se enfriara, se añadieron bicarbonato sódico (2,50 g) y éter dietílico a la solución de reacción, y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración a través de Celite y después el filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 7:1 → 1:1), dando 754 mg del compuesto del título en forma de un sirope incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,40-7,29 (5H, m), 5,16 (2H, s), 4,89-4,79 (1H, m), 4,53-4,27 (2H, m), 3,91 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,77 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,51-3,40 (1H, m), 3,33-3,26 (1H, m), 3,00-2,86 (2H, m), 2,37-2,23 (1H, m), 1,87 (1H, dd, J = 13,1, 6,7 Hz), 1,45 (9H, s).

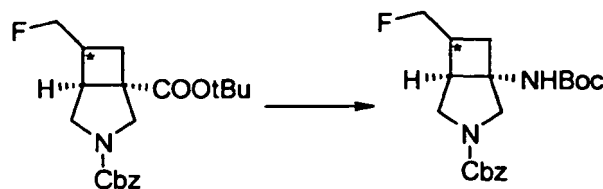
20

25

[Ejemplo de Referencia 213]

(1S,5R)-3-Benciloxicarbonil-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (obtenido del isómero B)

30

[Fórmula 329]

Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml) a una solución de éster *tert*-butilico del ácido (1S,5S)-3-benciloxicarbonil-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano-1-carboxílico (obtenido del isómero B) (660 mg, 1,82 mmol) en diclorometano (3 ml) en refrigeración con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y después se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico al residuo en refrigeración con hielo. La solución se lavó con éter dietílico y después la fase acuosa se ajustó a pH de 2 a 3 con ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

35

Se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (443 mg, 2,73 mmol) a una solución del residuo resultante en acetonitrilo (12 ml) y la mezcla se agitó durante una hora. La solución de reacción se burbujeó con gas de amoníaco durante 1,5 horas. Después, se añadió agua a la solución de reacción, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida.

40

Se añadió tetraacetato de plomo (1,61 g, 3,64 mmol) a una solución del residuo resultante en alcohol *terc*-butílico (12 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 15 minutos. Después dejar que se enfriara, se añadieron bicarbonato sódico (2,00 g) y éter dietílico a la solución de reacción, y la mezcla se agitó en refrigeración con hielo durante 30 minutos. El material insoluble se retiró por filtración a través de Celite y después el filtrado se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 16:1 → 1:1), dando 590 mg del compuesto del título en forma de un sirope incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,30 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,89-4,74 (1H, m), 4,58-4,32 (2H, m), 3,91 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,76-3,46 (3H, m), 2,83-2,66 (1H, m), 2,31 (1H, dd, J = 10,7, 8,8 Hz), 2,19-2,05 (2H, m), 1,43 (9H, s).

10 **[Ejemplo de Referencia 214]**

(1S,5R)-1-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (obtenido del isómero A)

[Fórmula 330]



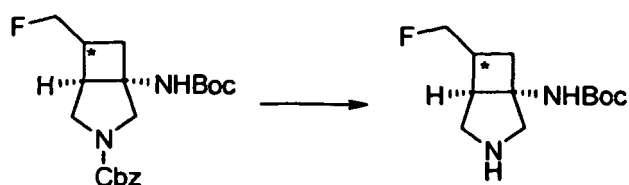
Se disolvió (1S,5R)-3-benciloxycarbonil-1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (obtenido a partir del isómero A) (625 mg, 1,65 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). Se añadió hidróxido de carbonopaladio al 20 % (50 % húmedo) (200 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico al residuo en refrigeración con hielo seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, dando 403 mg del compuesto del título en forma de un sirope incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,89-4,78 (1H, m), 4,66-4,39 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,07-2,78 (4H, m), 2,71 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,34-2,26 (1H, m), 1,90 (1H, dd, J = 12,7, 8,3 Hz), 1,46 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 215]

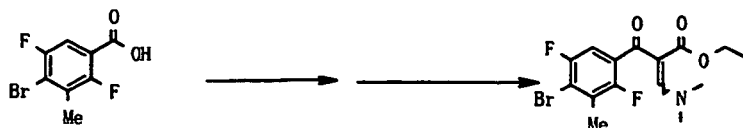
(1S,5R)-1-(*terc*-Butoxicarbonilamino)-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (obtenido del isómero B)

[Fórmula 331]

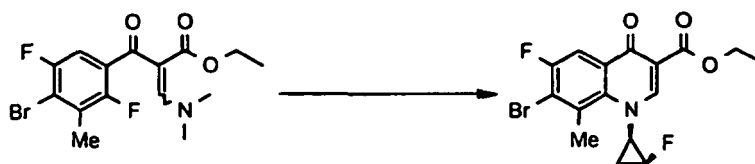


Se disolvió (1S,5R)-3-benciloxycarbonil-1-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-fluorometil-3-azabicyclo[3,2,0]heptano (obtenido a partir del isómero B) (305 mg, 806 μmol) en tetrahidrofurano (6 ml). Se añadió hidróxido de carbonopaladio al 20 % (50 % húmedo) (100 mg) y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una hora. El catalizador se retiró por filtración y después el filtrado se concentró a presión reducida. Se añadió una solución 1 M de hidróxido sódico al residuo en refrigeración con hielo seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida, dando 196 mg del compuesto del título en forma de un sirope incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 4,82 (1H, s a), 4,58-4,39 (2H, m), 3,16 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 11,1, 5,2 Hz), 2,85 (2H, dd, J = 19,3, 11,7 Hz), 2,65-2,53 (1H, m), 2,27-1,86 (3H, m), 1,44 (9H, s).

[Ejemplo de Referencia 216]2-(4-Bromo-2,5-difluoro-3-metilbenzoi)-3-dimetilaminoacrilato de etilo**[Fórmula 335]**

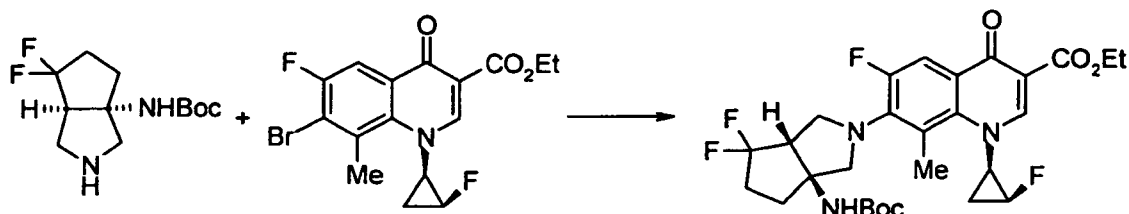
- 5 Se disolvió ácido 2,5-difluoro-4-bromo-3-metilbenzoico (10,7 g, 42,4 mmol) en tolueno (160 ml). Se añadieron cloruro de tionilo (5,00 ml, 63,9 mmol) y dimetilformamida (5,0 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (300 ml). Se añadieron 3-dimetilaminoacrilato de etilo (7,30 ml, 50,9 mmol) y trietilamina (7,60 ml, 54,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante tres horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y se añadieron diclorometano y agua al residuo para separar las fases. Después, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1 → 1:2), dando el compuesto del título (11,35 g) en forma de un aceite de color amarillo.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,81-7,74 (1H, m), 7,27-7,16 (1H, m), 4,00 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,31 (3H, s a), 2,89 (3H, s a), 2,35 (3H, d, J = 2,9 Hz), 0,97 (3H, t, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 217]7-Bromo-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-4-oxo-1,4-dihidro-3-quinolinacarboxilato de etilo**[Fórmula 336]**

- 20 Se disolvió 2-(4-bromo-2,5-difluoro-3-metilbenzoi)-3-dimetilaminoacrilato de etilo (11,4 g, 30,2 mmol) en diclorometano (200 ml). Se añadió tosionato de (1R,2S)-2-fluorociclopropilamina (8,24 g, 33,3 mmol) y la mezcla se enfrió a -25 °C. Se añadió gota a gota trietilamina (6,60 ml, 47,4 mmol) a la solución de reacción a -25 °C y la mezcla se agitó a -15 °C durante una hora y a 0 °C durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo para separar las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, dando un aminoacrilato en forma de un aceite de color amarillo. El aminoacrilato resultante se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (350 ml). Se añadió carbonato de cesio (19,8 g, 60,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo para separar las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida (hexano:acetato de etilo = 9:1 → 1:1 → 1:2), dando el compuesto del título (2,98 g) en forma de un polvo incoloro.
- 25 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 8,56 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,98-4,73 (1H, m), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91-3,82 (1H, m), 2,85 (3H, s), 1,61-1,22 (2H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz).
- 30

[Ejemplo de Referencia 218]

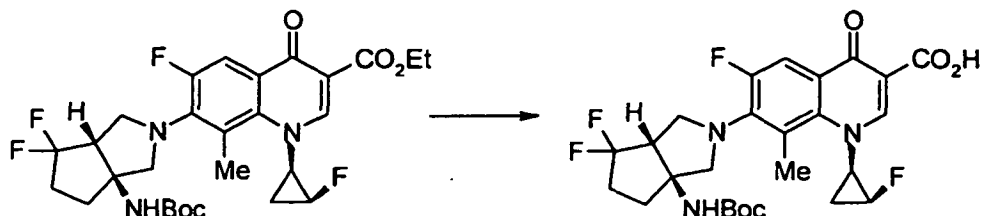
7-[(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo

[Fórmula 337]

5 Una mezcla de (1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (318 mg, 1,21 mmol), 7-bromo-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo (426 mg, 1,10 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (183 mg, 0,331 mmol) en dioxano (5,51 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 100 °C durante 11 horas en una atmósfera de argón. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo y cloroformo (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna purgada con gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 10:90 → 50:50 → 67:33 → acetato de etilo), proporcionando 436 mg del compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo pálido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,54 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,96 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,99 (1H, s a), 4,94-4,72 (1H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91-3,79 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,49-3,41 (1H, m), 2,91-2,76 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,42-2,12 (4H, m), 1,45 (9H, s), 1,61-1,43 (1H, m), 1,41 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34-1,21 (1H, m). EM (IEN) m/z: 568 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 219]

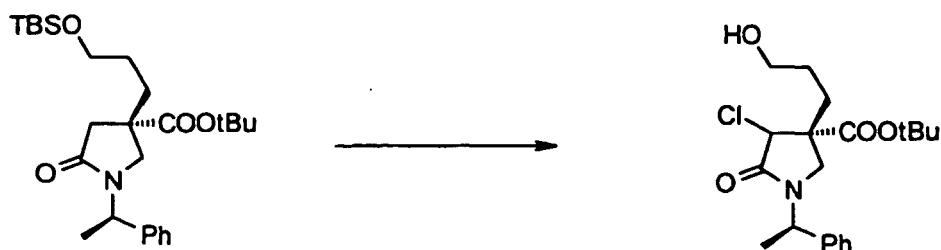
20 Ácido 7-[(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 338]

25 A una solución de 7-[(1S,5R)-1-*tert*-butoxicarbonilamino-6,6-difluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo (436 mg, 0,769 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió una solución acuosa a 01 mol/l de hidróxido sódico (0,845 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A la mezcla se le añadió más cantidad de solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (0,845 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y se retiró etanol por destilación a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna purgada con gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:3 → 1:1 → 2:1 → acetato de etilo), proporcionando 342 mg del compuesto del título en forma de una espuma incolora. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 14,98 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,03-4,77 (2H, m), 4,02-3,87 (2H, m), 3,77-3,64 (2H, m), 3,57-3,49 (1H, m), 2,98-2,83 (1H, m), 2,66 (3H, s), 2,43-2,12 (4H, m), 1,70-1,53 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,40-1,26 (1H, m). EM (IEN) m/z: 540 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 220]

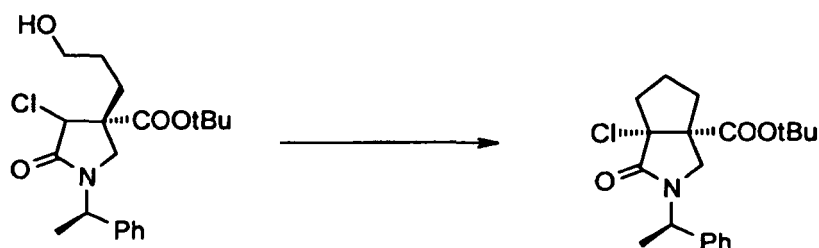
Ácido *tert*-butil (3S)-4-cloro-3-(3-hidroxi-1-propil)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 340]

5 En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de ácido *tert*-butil (3S)-3-[3-(*tert*-butildimetilsililo)propan-1-il]-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (960 mg, 2,08 mmol) en THF (15 ml) se añadió una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida litio en THF (2,29 ml, 2,29 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió N-clorosuccinimida (333 mg, 2,50 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a -60 °C y se agitó adicionalmente durante 10 minutos a 0 °C. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A 0 °C, a una solución de este residuo en THF (20 ml) se le añadieron ácido acético (0,24 ml, 4,16 mmol) y una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (4,16 ml, 4,16 mmol), la mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna purgada con gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:1 → 1:2), proporcionando 506 mg del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,34-7,26 (5H, m), 5,49-5,40 (1H, m), 4,75 (1H, s), 3,68-3,61 (2H, m), 3,39-3,34 (2H, m), 3,24 (0,75H, d, J = 10,0 Hz), 3,14 (0,25H, d, J = 10,9 Hz), 1,95-1,80 (2H, m), 1,68-1,40 (2H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,28 (9H, s).

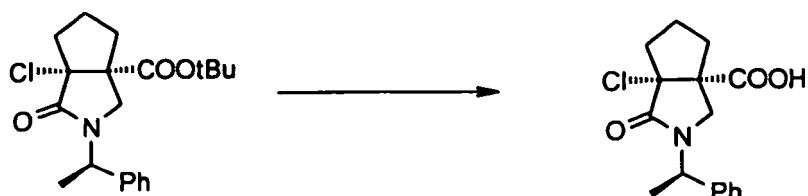
[Ejemplo de Referencia 221]

Ácido *tert*-butil (1S,5R)-5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3.3.0]octan-1-ilcarboxílico

[Fórmula 341]

25 A 0 °C, a una solución de ácido *tert*-butil (3S)-4-cloro-3-(3-hidroxiopropan-1-il)-5-oxo-1-[(1R)-1-feniletil]pirrolidin-3-carboxílico (500 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadieron tetrabromuro de carbono (434 mg, 1,31 mmol) y trifenilfosfina (344 mg, 1,31 mmol). Después de agitar la mezcla durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron tetrabromuro de carbono (143 mg, 0,431 mmol) y trifenilfosfina (114 mg, 0,434 mmol) a la mezcla. Después de agitar durante 2 horas, se añadieron tetrabromuro de carbono (72 mg, 0,216 mmol) y trifenilfosfina (57 mg, 0,217 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna extraída con un lecho corto de gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/hexano), proporcionando un aceite incoloro. En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de este aceite en THF (12 ml) se le añadió una solución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1,46 ml, 1,46 mmol) a -78 °C y la mezcla de reacción se calentó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna purgada con gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/hexano), proporcionando 337 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,37-7,26 (5H, m), 5,54 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,51 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,02 (1H, d, J = 10,7 Hz), 2,76-2,71 (1H, m), 2,52-2,45 (1H, m), 2,38-2,30 (1H, m), 2,02-1,96 (1H, m), 1,74-1,60 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,45 (9H, s).

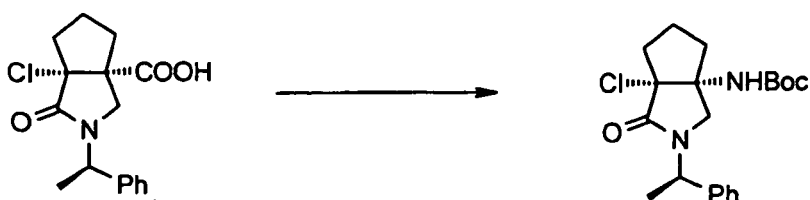
40

[Ejemplo de Referencia 222]Ácido (1S,5R)-5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico**[Fórmula 342]**

- 5 Una mezcla de ácido *tert*-butil (1S,5R)-5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (332 mg, 0,912 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml) en diclorometano (4 ml) se agitó durante 14,5 horas a temperatura ambiente. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico (3 ml) y después el precipitado se recogió por filtración para proporcionar 245 mg del compuesto del título en forma de un sólido incoloro.
- 10 RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,38-7,26 (5H, m), 5,50 (1H, c, J = 7,1 Hz), 3,53 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,07 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,78-2,73 (1H, m), 2,63-2,56 (1H, m), 2,41-2,33 (1H, m), 2,05-2,01 (1H, m), 1,79-1,63 (2H, m), 1,54 (3H, d, J = 7,1 Hz).

[Ejemplo de Referencia 223](1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

15

[Fórmula 343]

- Una solución de ácido (1S,5R)-5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octan-1-ilcarboxílico (239 mg, 0,777 mmol), trietilamina (0,215 ml, 1,55 mmol) y difenilfosforilazida (0,184 ml, 0,855 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó durante 30 minutos a 80 °C. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. A una solución del residuo en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió una solución acuosa 6 N de ácido clorhídrico (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 horas a 50 °C. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico. La solución se extrajo dos veces con CHCl₃ y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Una mezcla del residuo y dicarbonato de di-*tert*-butilo (847 mg, 3,89 mmol) se agitó durante 3 horas a 50 °C y la mezcla se purificó por cromatografía en columna purgada con gel de sílice (acetato de etilo al 15 %/hexano), proporcionando 222 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,37-7,26 (5H, m), 5,50 (1H, c, J = 6,9 Hz), 5,25 (1H, s a), 3,66 (1H, d a, J = 10,0 Hz), 2,96 (1H, d, J = 6,8 Hz), 2,76-2,69 (1H, m), 2,55-2,51 (1H, m), 2,18-2,08 (1H, m), 1,98-1,84 (2H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,65-1,50 (1H, m), 1,40 (9H, s).
- 20
- 25

[Ejemplo de Referencia 224](1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-cloro-3-[(1R)-1-feniletil]-3-azabicyclo[3,3,0]octano

30

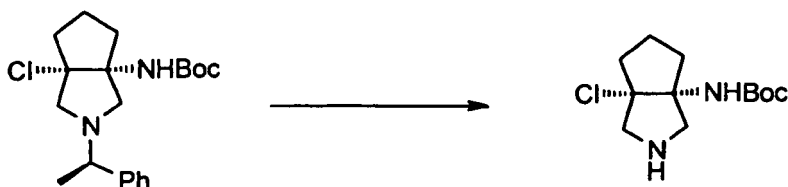
[Fórmula 344]

En una atmósfera de nitrógeno, a una solución de (1R,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-cloro-4-oxo-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (217 mg, 0,573 mmol) en THF (10 ml) se le añadió una solución 1,0 M de complejo borano-THF en THF (1,72 ml, 1,72 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 14 horas, se añadió una solución 1,0 M de complejo borano-THF en THF (0,86 ml, 0,86 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C y se agitó durante 18 horas. A la mezcla se le añadió más cantidad de solución 1,0 M de complejo borano-THF en THF (0,86 ml, 0,86 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 horas a 50 °C. Después enfriarse a 0 °C, a la mezcla se le añadieron agua (1 ml), EtOH (9 ml) y trietilamina (1 ml). La mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Al residuo se le añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica separada se lavó con agua y salmuera. La solución se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna purgada con gel de sílice (acetato de etilo al 10 %/hexano), proporcionando 67,3 mg del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 7,29-7,19 (5H, m), 5,53 (1H, s), 3,22 (1H, c, J = 6,8 Hz), 3,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 2,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,82-2,71 (1H, m), 2,64-2,57 (1H, m), 2,27-2,15 (2H, m), 2,09-2,06 (2H, m), 1,74-1,67 (2H, m), 1,55 (9H, s), 1,31 (3H, d, J = 6,6 Hz).

15 [Ejemplo de Referencia 225]

(1R,5R)-1-(*tert*-Butoxicarbonilamino)-5-cloro-3-azabicyclo[3,3,0]octano

[Fórmula 345]

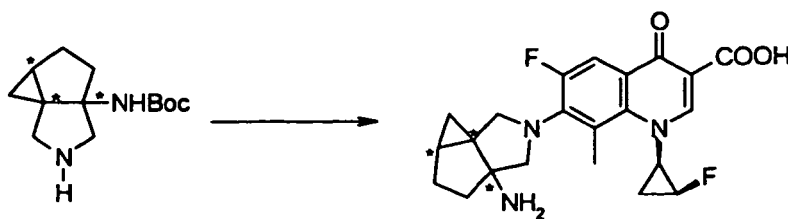


En una atmósfera de hidrógeno, se agitó una mezcla de (1R,5R)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-cloro-3-[(1R)-1-feniletíl]-3-azabicyclo[3,3,0]octano (63,0 mg, 0,173 mmol), Pd al 10 %-C (50 % en peso, M, 32 mg) en metanol (6 ml) durante 4 horas a temperatura ambiente y durante 19 horas a 40 °C. Después de retirar el catalizador por filtración, el filtrado se retiró por destilación a presión reducida. EM (IEN) m/z: 261 (M+H)⁺.

[Ejemplo 54]

25 Ácido 7-(6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-8-metil-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (posición 7: derivado del isómero óptico A)

[Fórmula 347]



A una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (332 mg, 0,363 mmol) y 4,5-bis(difenil)fosfino-9,9-dimetilxanteno (462 mg, 0,798 mmol) en 1,4-dioxano (9,06 ml) se le añadieron 7-bromo-6-fluoro-1-[(1R, 2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo (350 mg, 0,906 mmol), 6-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (216 mg, 0,906 mmol) y carbonato de cesio (355 mg, 1,09 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 22 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (80 ml) y se extrajo con acetato de etilo (90 ml). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (80 ml) y se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol; 100:0 → 99:1 → 98:2), proporcionando un sólido de color amarillo pálido. A una solución de este sólido en etanol (3,32 ml) se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (1,50 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. A esta solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico (1,50 ml) en un baño de hielo y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La solución acuosa se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol; 100:0 → 99:1 → 98:2), proporcionando un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (1,0

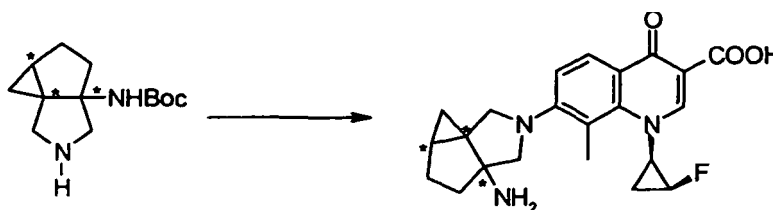
ml) en un baño de hielo y la solución acuosa se lavó con cloroformo (25 ml x 3). A la fase acuosa se le añadió una solución saturada de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,0 y la solución acuosa básica se ajustó con ácido clorhídrico a pH 7,4. La solución se extrajo con cloroformo (120 ml x 1, 80 ml x 2). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en etanol para

proporcionar el compuesto del título 68,1 mg (18 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. pf: 145-149 °C. RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,43 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,70 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,12-4,92 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,12-4,07 (1H, m), 3,91-3,88 (1H, m), 3,24 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,08 (1H, d, J = 9,2 Hz), 2,54 (3H, s), 2,08-1,97 (1H, m), 1,92-1,87 (1H, m), 1,79-1,74 (1H, m), 1,65-1,55 (1H, m), 1,32-1,19 (3H, m), 0,84-0,76 (2H, m). Anal. Calc. para C₂₂H₂₃F₂N₃O₃ · 1,5H₂O: C, 59,72; H, 5,92; F, 8,59; N, 9,50. Encontrado: C, 59,72; H, 5,65; F, 59,08; N, 9,47. EM (IEN)m/z: 416 (M+H)⁺. IR(ATR):2939, 2867, 1719, 1612, 1542, 1507, 1460, 1428, 1354, 1314, 1284, 1184, 1136, 1024, 967, 921, 884, 806 cm⁻¹.

[Ejemplo 55]

Ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[9.3.0.0^{1,3}]nonan-8-il]-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-8-metil-9-oxo-1,9-dihidroquinolin-3-carboxílico (posición 7: derivado del isómero óptico A)

[Fórmula 348]



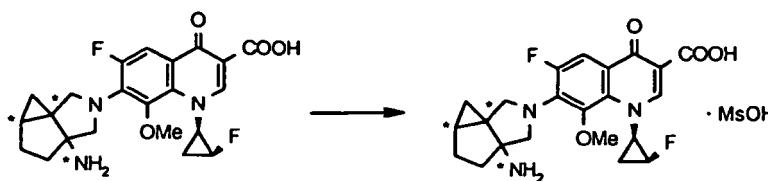
A una solución de 6-*tert*-butoxicarbonilamino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonano (290 mg, 1,22 mmol) en dimetilsulfóxido (2,42 ml) se le añadieron trietilamina (0,507 ml, 3,63 mmol) y ácido 7-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (337 mg, 1,21 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 13 días en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico (50 ml), agua (60 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (60 ml). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol; 100:0 → 99:1 → 98:2 → 95:5), proporcionando un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) en un baño de hielo y la solución acuosa se lavó con cloroformo (30 ml x 5). A la fase acuosa se le añadió una solución acuosa saturada de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,0 y la solución acuosa básica se ajustó con ácido clorhídrico a pH 7,4. La solución se extrajo con cloroformo (80 ml x 4) y metanol al 10 %-cloroformo (80 ml x 1, 50 ml x 1). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en etanol para proporcionar el compuesto del título 138 mg (29 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. pf: >254 °C (descomp.).

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,42 (1H, d, J = 3,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,13-4,94 (1H, m), 4,32 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,10-4,04 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,23 (1H, d, J = 10,0 Hz), 3,00 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,46 (3H, s), 2,04-1,92 (2H, m), 1,79-1,73 (1H, m), 1,66-1,55 (1H, m), 1,35-1,17 (3H, m), 0,86-0,77 (2H, m). Anal. Calc. para C₂₂H₂₄FN₃O₃ · 0,25H₂O: C, 65,74; H, 6,14; F, 4,73; N, 10,45. Encontrado: C, 65,84; H, 6,28; F, 5,00; N, 10,41. EM (IEN) m/z: 398 (M+H)⁺. IR(ATR):3376, 3030, 2989, 2929, 2858, 1703, 1614, 1547, 1510, 1450, 1430, 1387, 1354, 1337, 1313, 1295, 1266, 1230, 1189, 1177, 1153, 1138, 1090, 1079, 1054, 1022, 998, 990, 923 cm⁻¹.

[Ejemplo 57]

Metanosulfonato del ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-8-metoxi-4-oxo-1,4-di- hidroquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 350]



A una suspensión de ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-8-metoxi-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (2,24 g, 4,82 mmol) en etanol (48,2 ml) se le añadió ácido

metanosulfónico (0,316 ml, 4,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A esta solución de reacción se le añadió agua (5 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. A este residuo se le añadió 2-propanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Los sólidos precipitados se recogieron por filtración. Los sólidos se lavaron con una cantidad en exceso de 2-propanol para proporcionar el compuesto del título, 2,41 g (95 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. pf: 202-204 °C.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,39 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,09-4,93 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 10,0, 2,7 Hz), 3,97 (1H, dt, J = 10,0, 9,6 Hz), 3,72 (1H, dd, J = 10,6, 2,7 Hz), 3,53 (3H, s), 3,39 (1H, d, J = 10,3 Hz), 3,18 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,83 (3H, s), 1,99-1,85 (2H, m), 1,73 (1H, dd, J = 12,2, 8,5 Hz), 1,56-1,46 (1H, m), 1,39-1,23 (2H, m), 1,17-1,13 (1H, m), 0,79-0,74 (2H, m).

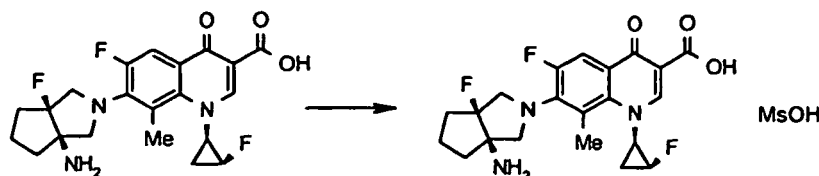
Anal. Calc. para C₂₂H₂₃F₂N₃O₄CH₄O₃S·0,5H₂O: C, 51,49; H, 5,26; F, 7,08; N, 7,83; S, 5,98. Encontrado: C, 51,21; H, 5,20; F, 7,44; N, 7,82; S, 6,00, EM (IEN)m/z: 432 (M+H)⁺.

IR (ATR): 3412, 2944, 2878, 1694, 1617, 1597, 1536, 1513, 1437, 1361, 1330, 1315, 1297, 1273, 1219, 1167, 1135, 1109, 1040, 952, 925, 883, 805 cm⁻¹.

[Ejemplo 58]

15 Metanosulfonato del ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 351]



A una suspensión de ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico (4,50 g, 10,7 mmol) en etanol (90 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (0,695 ml, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó con una suspensión en 2-propanol para proporcionar 4,96 g del compuesto del título en forma de un polvo amarillo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,48 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,11-4,86 (1H, m), 4,15-4,07 (1H, m), 3,93-3,81 (1H, m), 3,60-3,31 (3H, m), 2,82(3H, s), ,62(3H, s), 2,16-1,98 (3H, m), 1,92-1,55 (4H, m), 1,33-1,19 (1H, m). EM (FAB); m/z: 422(M+H)⁺.

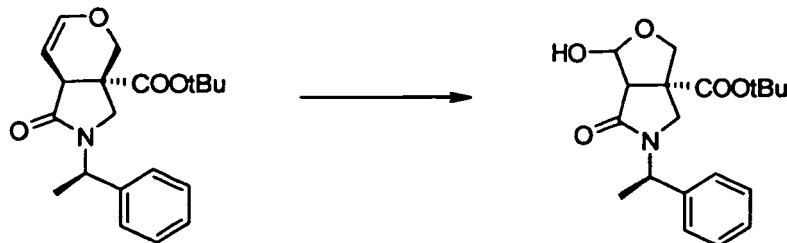
Anal. Calc. C₂₁H₂₂F₃N₃O₃CH₃SO₃H1,75H₂O: C, 48,13; H, 5,42; F, 10,38; N, 7,65; S, 5,84. Encontrado: C, 47,81; H, 5,09; F, 10,93; N, 7,63; S, 5,75.

IR (ATR) v: 3442, 2871, 1709, 1615, 1509, 1432, 1370, 1319, 1265, 1161, 1038, 971, 929, 892, 853, 806 cm⁻¹.

30 [Ejemplo de Referencia 226]

Éster *tert*-butílico del ácido (3aS)-1-hidroxi-6-oxo-5-[(R)-1-feniletil]tetrahydrofuro[3,4-c]pirrol-3a-carboxílico

[Fórmula 352]



Una mezcla de éster *tert*-butílico del ácido (3aS,7aS)-1-oxo-2-[(R)-1-feniletil]-1,2,3,7a-tetrahidropirano[3,4-c]pirrol-3a-carboxílico (4,0 g, 11,6 mmol), N-metilmorfolina-N-óxido (2,95 g, 22,0 mmol) y tetraóxido de osmio (cat.) se disolvió en *tert*-butanol (20 ml) y agua (10 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se añadió tiosulfato sódico ac. al 10 %. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío, dando un aceite de color pardo oscuro (4,4 g). El producto en bruto (2,6 g) se disolvió en tetrahydrofurano (60 ml) y agua (30 ml) y se añadió peryodato sódico (2,6 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en etanol y tetrahydrofurano (20 ml; 17:3) y se añadió gota a gota NaOH

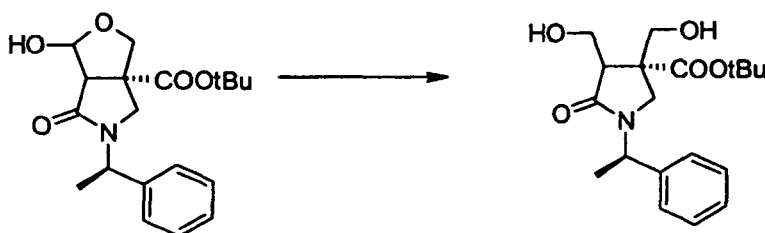
ac. 1 N (5,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, tiempo después del cual se añadió más cantidad de NaOH ac. 1 N (2,2 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h más. El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se repartió entre AcOEt y agua, y la fase acuosa se extrajo. Los extractos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt al 50 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (1,10 g) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,25 (5H, m), 5,71 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,66-5,44 (1,2H, m), 9,96 (0,2H, d, J = 7,3 Hz), 4,49 (0,8H, d, J = 9,6 Hz), 4,25 (0,2H, d, J = 9,6 Hz), 4,00 (0,2H, d, J = 9,2 Hz), 3,90 (0,8H, d, J = 9,2 Hz), 3,64 (0,8H, d, J = 7,3 Hz), 3,38-3,24 (3H, m), 1,54-1,38 (12H, m). EM (IEN) m/z: 398 (M+H)⁺

10 [Ejemplo de Referencia 227]

Éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3,4-bis(hidroxiometil)-5-oxo-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico

[Fórmula 353]



A una solución enfriada (-20 °C) de éster *tert*-butílico del ácido (3aS)-1-hidroxi-6-oxo-5-[(R)-1-feniletíl]tetrahydrofuro[3,4-c]pirrol-3a-carboxílico (350 mg, 1,01 mmol) en tetrahydrofurano y etanol (10 ml; 4:1), se le añadió en porciones borohidruro sódico (38,0 mg, 1,00 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se recogió en AcOEt y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con AcOEt. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt al 90 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (153 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 5,50 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,19-3,80 (4H, m), 3,40-3,05 (5H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,40 (9H, s). EM (IEN) m/z: 350(M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 228]

25 Éster *tert*-butílico del ácido (3aS)-6-oxo-5-[(R)-1-feniletíl]tetrahydrofuro[3,4-c]pirrol-3a-carboxílico

[Fórmula 354]

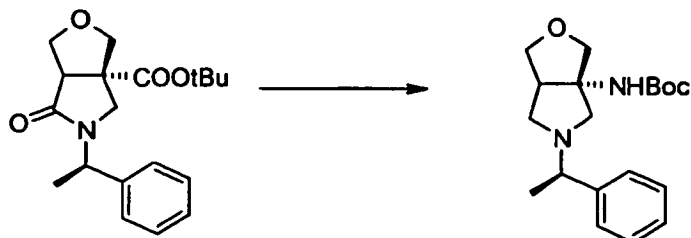


A una solución enfriada (0 °C) de éster *tert*-butílico del ácido (3S)-3,4-bis(hidroxiometil)-5-oxo-1-[(R)-1-feniletíl]pirrolidin-3-carboxílico (710 mg, 2,03 mmol) y trifenilfosfina (450 mg, 2,64 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo al 40 % en tolueno (1,06 ml, 2,33 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt al 40 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (435 mg) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,39-7,25 (5H, m), 5,48 (1H, c, J = 7,2 Hz), 4,32-4,26 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,97-3,91 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,37-3,32 (1H, m), 3,26 (1H, d, J = 10,1 Hz), 1,54 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (9H, s a). EM (IEN) m/z: 332 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 229]

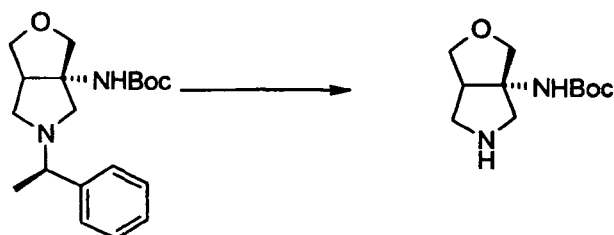
Éster *tert*-butilico del ácido [(3a*S*)-5-[(*R*)-1-feniletil]tetrahidrofuro[3,4-*c*]pirrol-3a-*il*]carbámico

[Fórmula 355]

- 5 A una solución de éster *tert*-butilico del ácido [(3a*S*)-6-oxo-5-[(*R*)-1-feniletil]tetrahidrofuro[3,4-*c*]pirrol-3a-*il*]carbámico (820 mg, 2,47 mmol) en diclorometano (8 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y se drenó a sequedad, dando un sólido de color blanco (680 mg).
- 10 Se añadió 1,1'-carbonilbis-1*H*-imidazol (480 mg, 2,94 mmol) a una solución del producto en bruto (540 mg) en acetonitrilo (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura y después se calentó a temperatura ambiente. Se burbujeó gas de amoníaco a través de la mezcla de reacción durante 30 min y el disolvente se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco (536 mg).
- 15 A una suspensión del sólido de color blanco (536 mg) en *tert*-butanol (20 ml) se le añadió tetraacetato de plomo (1,73 g, 3,90 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (200 ml) y se añadió hidrogenocarbonato sódico (3 g). Después de agitar durante 30 min, el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (620 mg).
- 20 Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución del producto en bruto (200 mg) en diclorometano (6 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después el disolvente se retiró al vacío y se drenó a sequedad. Esto se recogió para la siguiente etapa.
- 25 A una solución de este material en tolueno (6 ml) se le añadió lentamente hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (solución al 65 % en tolueno, 690 µl, 2,3 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se añadió NaOH ac. 5 N y se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto (540 mg) se llevó hacia adelante sin purificación.
- 30 Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (589 mg) a una solución del producto en bruto en diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt al 30 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,31-7,21 (5H, m), 5,00 (1H, s), 4,09-3,78 (3H, m), 3,53 (1H, dd, J = 8,7, 4,6 Hz), 3,27 (1H, c, J = 6,7 Hz), 2,78-2,65 (3H, m), 2,50-2,36 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,33 (3H, d, J = 6,4 Hz). EM (IEN) m/z: 333 (M+H)⁺

[Ejemplo de Referencia 230]

- 35 Éster *tert*-butilico del ácido (3a*S*)-(tetrahidrofuro[3,4-*c*]pirrol-3a-*il*)carbámico

[Fórmula 356]

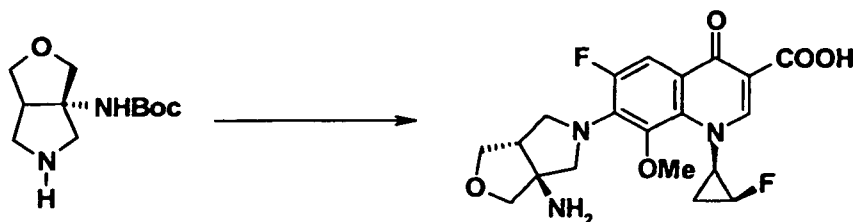
Se disolvió éster *tert*-butilico del ácido [(3a*S*)-5-[(*R*)-1-Feniletil]tetrahidrofuro[3,4-*c*]pirrol-3a-*il*]carbámico (355 mg, 1,06 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió catalizador de hidróxido de paladio al 20 % (Pd al 20 % en peso sobre

carbono, húmedo; cat.). La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a 40 °C durante 24 h. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en bruto (243 mg) en forma de un sirope incoloro. EM (IEN) m/z: 229 (M+H)⁺.

[Ejemplo 59]

Ácido 7-[(3aS)-3a-aminotetrahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 357]



A una solución de complejo ácido 6,7-difluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,9-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico-difluoroboro (426 mg, 1,18 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se le añadieron éster *tert*-butílico del ácido (S)-(tetrahidro-2-oxa-azaciclopropa[c]pentalen-3a-il)carbámico (270 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3, mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 17 h. La solución de reacción se concentró al vacío y el concentrado se disolvió en una solución mixta de etanol y agua (9:1) (150 ml). Después de añadir trietilamina (5 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se disolvió en AcOEt (100 ml x 2) y se lavó con ácido cítrico ac. al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 3 % en CHCl₃), el sólido obtenido se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) en un baño de hielo y la solución acuosa se lavó con cloroformo (50 ml x 3). A la fase acuosa se le añadió una solución acuosa a 10 mol/l de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,0 y la solución acuosa básica se ajustó con ácido clorhídrico a pH 7,4. La solución se extrajo con cloroformo (100 ml x 6) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con sulfato sódico anhidro, y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y se purificó adicionalmente por recristalización en etanol, y posteriormente, secado a presión reducida, dando el compuesto del título (220 mg) en forma de cristales de color amarillo pálido.

pf: 201-202 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,76 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,92-4,71 (1H, m), 4,27 (1H, dd, j 9,2, 7,3 Hz), 3,93-3,57 (11H, m), 2,57-2,49 (1H, m), 1,68-1,47 (2H, m).

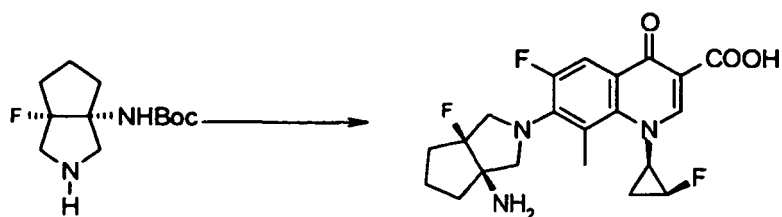
Anal. Calc. para C₂₀H₂₁F₂N₃O₅ H₂O:C, 54,67;H, 5,28;N, 9,56;F, 8,65. Encontrado: C, 54,52;H, 5,18;N, 9,58;F, 8,73, EM (IEN) m/z:422(M+H)⁺.

IR (ATR)v: 3301, 2974, 2847, 1722, 1614, 1580, 1516, 1447, 1403, 1378, 1365, 1355, 1340, 1316, 1289, 1265 cm⁻¹,

[Ejemplo 60]

Ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropano]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico

[Fórmula 358]



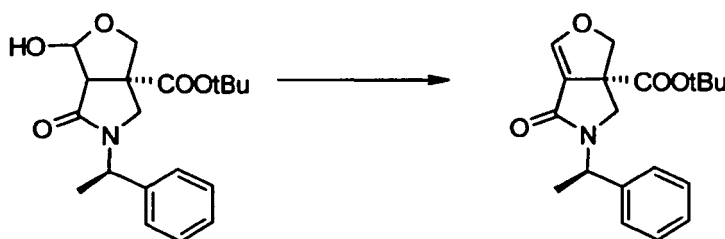
A una solución de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7,75 g, 8,46 mmol), 4,5-bis(difenil)fosfino-9,9-dimetilxanteno (14,7 g, 25,4 mmol), 7-bromo-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-8-metil-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxilato de etilo (14,2 g, 36,8 mmol) y (1R,5S)-1-(*tert*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octano (6,90 g, 28,2 mmol) en 1,4-dioxano (345 ml) se le añadió carbonato de cesio (18,4 g, 56,5 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 23 horas en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (600 ml x 1, 250 ml x 1). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se

concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol; 100:0 → 99,5:0,5 → 99,25:0,75 → 99:1), proporcionando un sólido. A una solución de este sólido en etanol (273 ml) se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (68,2 ml) en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 horas. A esta solución de reacción se le añadieron etanol (327 ml) y una solución acuosa 1 mol/l de hidróxido sódico (27,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. A esta solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 mol/l de ácido clorhídrico (95,5 ml) en un baño de hielo y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La solución acuosa se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con cloroformo (250 ml x 1, 150 ml x 1). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-etil acetato; 100:0 → 2:1 → 1:1 → 1:1,5 → 1:1,7 → 1:1,85 → 1:2 → 1:5 → 1:9 → 0:100), proporcionando un sólido de color amarillo pálido. El sólido se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (30 ml) en un baño de hielo y la solución acuosa se lavó con cloroformo (100 ml x 5). A la fase acuosa se le una solución saturada de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,0, A la solución se le añadió agua (1,8 l) y la solución acuosa básica se ajustó con ácido clorhídrico a pH 7,4. La solución se extrajo con cloroformo (1,5 l x 1, 800 ml x 1). La fase orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por recristalización en 2-propanol/metanol = 10/1, proporcionando el compuesto del título 6,14 g (52 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido. Y todos los datos espectroscópicos de este compuestos resultaron estar de acuerdo con los del Ejemplo 17.

[Ejemplo de Referencia 231]

20 Éster *tert*-butílico del ácido (3aS)-6-oxo-5-[(R)-1-feniletíl]-5,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirrol-3a-carboxílico

[Fórmula 359]



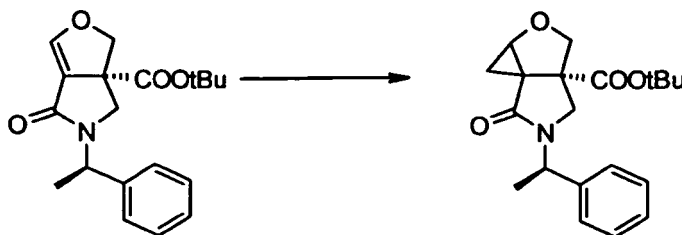
25 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (3aS)-(tetrahydrofuro[3,4-c]pirrol-3a-il)carboxílico (8,80 g, 25,0 mmol) y trietilamina (7,8 ml) en diclorometano (75 ml) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (3,13 ml, 40,0 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h a la misma temperatura, y después se añadió más cantidad de trietilamina (7,8 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 5 días. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con una solución mixta de AcOEt, hexano y trietilamina (40:60:0,5), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,56 g).

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 7,08 (1H, s), 5,48 (1H, c, J = 6,9 Hz), 5,03 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,25 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,43 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,26 (1H, d, J = 10,1 Hz), 1,38 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,30 (9H, s). EM (IEN) m/z: 330 (M+H)⁺.

[Ejemplo de Referencia 232]

35 Éster *tert*-butílico del ácido (S)-6-oxo-5-[(R)-1-feniletíl]tetrahydro-2-oxa-5-azaciclopropa[c]pentaleno-3a-carboxílico

[Fórmula 360]



40 A una solución de dietil cinc (solución 1 M en hexano, 22,3 ml) en diclorometano (75 ml) se le añadió gota a gota diyodometano (1,79 ml, 22,3 mmol) a -10 °C y la mezcla se agitó durante 15 min a la misma temperatura. Se añadió una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-6-oxo-5-[(R)-1-feniletíl]-5,6-dihidro-4H-furo[3,4-c]pirrol-3a-carboxílico en diclorometano a -10 °C y la mezcla resultante se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se inactivó con ácido cítrico ac. al 10 %. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con AcOEt al 30 % en hexano, proporcionando el compuesto del título (1,96 g) en forma de un sólido de color blanco.

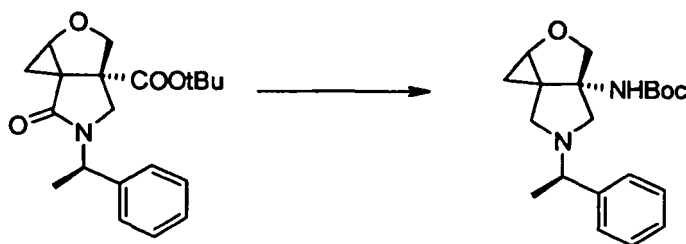
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,38-7,25 (5H, m), 5,54 (1H, c, J = 7,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,24 (1H, dd, J = 5,5, 2,8 Hz), 9,14 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,51 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,40 (1H, d, J = 10,1 Hz), 1,73-1,67 (1H, m), 1,58-1,53 (4H, m), 1,33 (9H, s). EM (IEN)m/z: 344(M+H)⁺

[Ejemplo de Referencia 233]

Éster *tert*-butílico del ácido [(S)-5-[(R)-1-Feniletil]tetrahidro-2-oxa-5-azaciclopropa[c]pentalen-3a-il]carbámico

10

[Fórmula 361]



A una solución de éster *tert*-butílico del ácido (S)-6-oxo-S-[(R)-1-feniletil]tetrahidro-2-oxa-5-azaciclopropa[c]pentaleno-3a-carboxílico (880 mg, 2,56 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (8 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido de color blanco (800 mg).

15

Se añadió 1,1'-carbonilbis-1H-imidazol (677 mg, 4,18 mmol) a una solución del sólido de color blanco (800 mg) en acetonitrilo (15 ml) a -0 °C y la mezcla se agitó durante 1 h a la misma temperatura y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se burbujeó gas de amoníaco a través de la mezcla de reacción durante 30 min y el disolvente se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en diclorometano, se lavó con HCl 1 N, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para dar un sólido de color blanco (750 mg).

20

A una suspensión del sólido de color blanco (120 mg) en *tert*-butanol (5 ml) se le añadió tetraacetato de plomo (558 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se añadió hidrogenocarbonato sódico (1 g). Después de agitar durante 30 min, los sólidos se retiraron por filtración. El filtrado se retiró al vacío y el residuo se recogió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se recogió sin ninguna purificación.

25

Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución del producto en bruto en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, después el disolvente se retiró al vacío y se drenó a sequedad. Esto se recogió para la siguiente etapa.

30

A una solución de este material en tolueno (4 ml) se le añadió lentamente hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio sódico (solución al 65 % en, 600 µl, 2,0 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió NaOH ac. 5 N y después se agitó durante 1 h. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con tolueno. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El producto en bruto se llevó hacia adelante sin purificación.

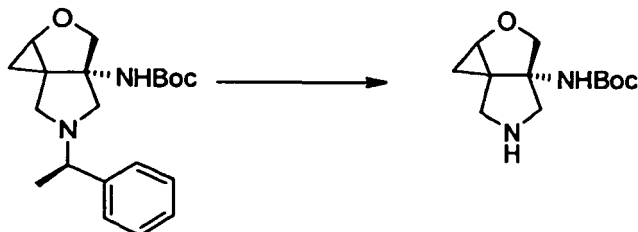
35

Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (163 mg) a una solución del producto en bruto en diclorometano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 18 h y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con AcOEt al 25 % en hexano para proporcionar el compuesto del título (140 mg) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,36-7,19 (5H, m), 4,92 (1H, s), 4,20 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,98-3,85 (2H, m), 3,43 (1H, c, J = 6,6 Hz), 2,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 2,81-2,62 (3H, m), 1,40 (9H, s), 1,35 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (1H, d, J = 6,4 Hz), 0,91 (1H, t, J = 5,7 Hz). EM (IEN)m/z: 345(M+H)⁺.

40

[Ejemplo de Referencia 234]

Éster *tert*-butílico del ácido (S)-(Tetrahydro-2-oxa-5-azaciclopropa[c]pentalen-3a-il)carbámico

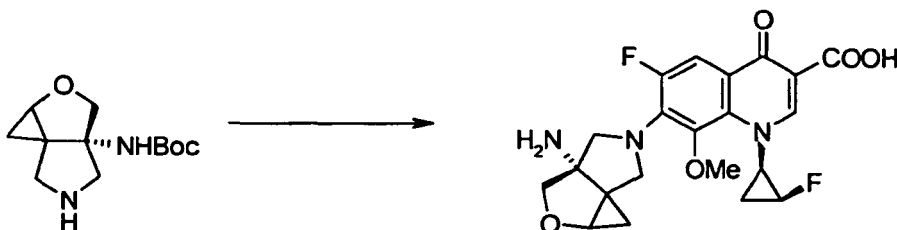
[Fórmula 362]

- 5 Un éster *tert*-butílico del ácido [(S)-5-[(R)-1-feniletíl]tetrahydro-2-oxa-5-azaciclopropa[c]pentalen-3a-il]carbámico (480 mg, 1,39 mmol) se disolvió en dioxano (10 ml) y se añadió catalizador de hidróxido de paladio al 20 % (Pd al 20 % en peso sobre carbono, húmedo; cat.). La mezcla se agitó vigorosamente en una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 días. Después retirar el catalizador por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en diclorometano y se lavó con NaOH ac. 1 N y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró al vacío para dar el compuesto del título en bruto en forma de un sólido de color blanco (280 mg). EM (IEN)m/z: 241(M+H)⁺

[Ejemplo 61]

Ácido 7-[(3aS)-3a-amino-5-aza-oxatetrahydrociclopentalen-5-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico

15

[Fórmula 363]

- 20 A una solución de complejo de ácido 6,7-difluoro-1-[(2S,1R)-2-fluorociclopropil]-1,4-dihidro-8-metoxi-9-oxoquinolin-3-carboxílico-difluoroboro (361 mg, 1,00 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) se le añadieron éster *tert*-butílico del ácido (S)-(tetrahydro-2-oxa-5-azaciclopropa[c]pentalen-3a-il)carbámico (250 mg, 1,08 mmol) y trietilamina (0,50 ml, 3,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La solución de reacción se concentró al vacío y el concentrado se disolvió en una solución mixta de etanol y agua (9:1) (150 ml). Después de añadir trietilamina (5 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se disolvió en AcOEt (100 ml x 2) y se lavó con ácido cítrico ac. al 10 % (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida.
- 25 Después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 5 % en CHCl₃), el residuo se disolvió en ácido clorhídrico concentrado (5 ml) en un baño de hielo y la solución acuosa se lavó con cloroformo (50 ml x 3). A la fase acuosa se le añadió una solución acuosa al 10 mol/de hidróxido sódico para ajustar el pH a 12,0 y la solución acuosa básica se ajustó con ácido clorhídrico a pH 7,4. La solución se extrajo con cloroformo (100 ml x 6), los extractos combinados se secaron con sulfato sódico anhidro y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía preparativa y se purificaron adicionalmente por recristalización en etanol y posteriormente se secaron a presión reducida, dando el compuesto del título (135 mg) en forma de cristales con forma de aguja de color amarillo pálido.

- 30 pf: 189-191 °C.
 RMN ¹H (400 MHz, 0,1N NaOD) δ: 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,13-4,89 (1H, m), 4,17-4,01 (4H, m), 3,94 (1H, dd, J = 10,5, 2,3 Hz), 3,67 (3H, s), 3,64-3,47 (3H, m), 1,63-1,37 (3H, m), 1,02 (1H, dd, J = 7,8, 5,5 Hz).

- 35 Anal. Calc. para C₂₁H₂₁F₂N₃O₅·1,25H₂O: C, 55,32;H, 5,20;N, 9,22;F, 8,33.
 Encontrado: C, 55,48;H, 5,12;N, 9,00; F, 8,61, EM (IEN) m/z: 434 (M+H)⁺.
 IR(ATR)v: 3358, 3076, 2941, 2879, 1721, 1620, 1513, 1437, 1367, 1323, 1274 cm⁻¹.

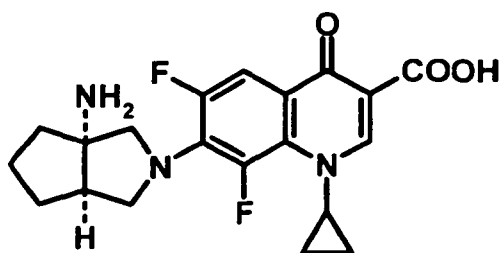
40

[Ejemplo de Ensayo 1]

La actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención se midió de acuerdo con el procedimiento convencional especificado por la Sociedad Japonesa de Quimioterapia. Los resultados se muestran como MIC (mg/ml) (Tabla 2).

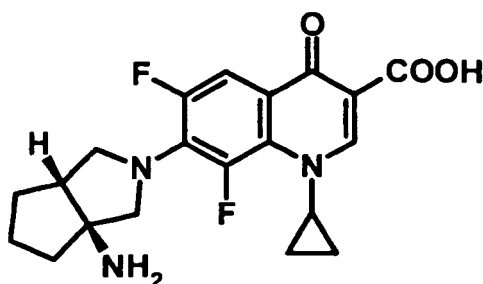
- 5 Para comparación con los valores de MIC de los compuestos de la presente invención, la Tabla 2 también muestra valores de MIC de ácido 7-[3-(R)-(1-aminociclopropil)pirrolidin-1-il]-8-ciano-1-[2-(S)-fluoro-1-(R)-ciclopropil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolin-3-carboxílico descrito en el documento WO 02/40478 (fármaco de control 1: la siguiente fórmula), levofloxacin (LVFX), ciprofloxacina (CPFX) y moxifloxacina (MXFX).

- 10 El compuesto ejemplificado específicamente en el documento EP-A-343524 descrito en la sección "Descripción de la Técnica Relacionada", que se presenta por la siguiente fórmula:

[Fórmula 364]

tiene uno de dos isómeros ópticos como su sustituyente de posición 7. Los presentes inventores sintetizaron un compuesto representado por la siguiente fórmula:

15

[Fórmula 365]

- 20 que tiene un grupo (1S,5R)-1-amino-3-azabicyclo[3.3.0]octan-3-ilo que es un isómero altamente activo como su sustituyente en posición 7. Se confirmó que el compuesto representado por la fórmula 365 era positivo para inducción de micronúcleos en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de ratón después de administración intravenosa. Es decir, se sugirió que el compuesto era genotóxico. Además, se descubrió que el compuesto era positivo para fototoxicidad en un ensayo de fototoxicidad de ratón después de administración intravenosa. Por otro lado, se descubrió que el compuesto descrito en el Ejemplo 11 que es un compuesto representativo de la presente invención era negativo en los dos ensayos anteriores. Es decir, se sugirió que el compuesto era débilmente genotóxico y no fototóxico y por lo tanto altamente seguro como una medicina humana.

25

[Tabla 2]

| Tabla | Actividad antibacteriana | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|-------|--------|-------|
| Bacteria/ Compuesto (N° de Ejemplo) | 11 | 15 | 17 | 27 |
| E. coli NIHJ | 0,025 | 0,006 | ≤0,003 | 0,012 |
| K. pneumoniae TIPO 1 | 0,1 | 0,05 | 0,012 | 0,1 |
| P. mirabilis 08103 | 0,05 | 0,025 | 0,006 | 0,05 |
| E. cloacae 03400 | 0,012 | 0,025 | 0,006 | 0,025 |
| S. marcescens | 0,1 | 0,2 | 0,05 | 0,2 |
| P. aeruginosa PAOI | 0,78 | 0,78 | 0,2 | 0,78 |

ES 2 428 344 T3

(continuación)

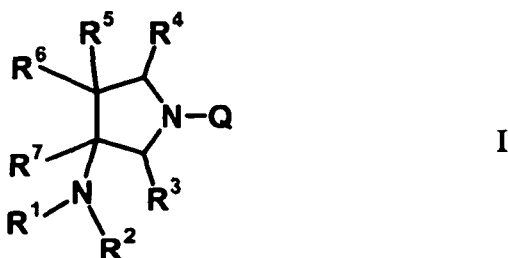
| Tabla | Actividad antibacteriana | | | |
|-------------------------------------|--------------------------|--------|--------|-------|
| Bacteria/ Compuesto (N° de Ejemplo) | 11 | 15 | 17 | 27 |
| H. influenzae ATCC49247 | 0,006 | ≤0,003 | ≤0,003 | 0,006 |
| M (B). Caterrhalis ATCC25238 | 0,025 | 0,025 | 0,006 | 0,05 |
| S. aureus FDA 209-P | 0,012 | 0,012 | 0,006 | 0,012 |
| S. epidermidis 56500 | 0,05 | 0,05 | 0,025 | 0,05 |
| S. pneumoniae J24 | 0,05 | 0,05 | 0,025 | 0,025 |
| S. pyogenes JCM5674 (ATCC12344) | 0,025 | 0,05 | 0,025 | 0,05 |
| E. faecalis 19433 | 0,1 | 0,2 | 0,05 | 0,1 |
| S. aureus 870307 | 0,78 | 0,39 | 0,2 | 0,2 |
| S. pneumoniae 104835 | 0,39 | 0,39 | 0,1 | 0,2 |

(continuación)

| Bacteria/ Compuesto (N° de Ejemplo) | 31 | 34 | 37 | 43 | 44 | LVFX | CPFV | MXFX |
|-------------------------------------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| E. coli NIHJ | 0,006 | 0,006 | 0,006 | 0,006 | ≤0,003 | 0,012 | <0,003 | 0,012 |
| K. pneumoniae TIPO 1 | 0,05 | 0,025 | 0,1 | 0,05 | 0,025 | 0,05 | 0,025 | 0,1 |
| P. mirabilis 08103 | 0,012 | 0,012 | 0,05 | 0,025 | 0,025 | 0,025 | 0,012 | 0,025 |
| E. cloacae 03400 | 0,012 | 0,006 | 0,025 | 0,012 | 0,006 | 0,012 | 0,006 | 0,012 |
| S. marcescens 10100 | 0,1 | 0,05 | 0,2 | 0,2 | 0,05 | 0,05 | 0,025 | 0,2 |
| P. aeruginosa PAO1 | 0,39 | 0,2 | 1,56 | 0,78 | 0,39 | 0,39 | 0,05 | 0,78 |
| H. influenzae ATCC25238 | 0,012 | 0,006 | 50,003 | 0,006 | 50,003 | 0,012 | 0,006 | 0,012 |
| M (B). Caterrhalis ATCC49247 | 0,025 | 0,012 | 0,025 | 0,025 | 0,006 | 0,025 | 0,025 | 0,05 |
| S. aureus FDA 209-P | 0,012 | 0,025 | 0,006 | 0,012 | 0,012 | 0,1 | 0,1 | 0,05 |
| S. epidermidis 56500 | 0,05 | 0,05 | 0,012 | 0,05 | 0,025 | 0,39 | 0,2 | 0,1 |
| S. pneumoniae J24 | 0,025 | 0,1 | 0,05 | 0,1 | 0,05 | 0,78 | 0,78 | 0,1 |
| S. pyogenes JCM5674 (ATCC12344) | 0,025 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,05 | 0,39 | 0,39 | 0,2 |
| E. faecalis 19433 | 0,1 | 0,1 | 0,1 | 0,2 | 0,1 | 0,78 | 0,78 | 0,2 |
| S. aureus 870307 | 0,1 | 0,39 | 0,05 | 0,2 | 0,2 | 6,25 | >6,25 | 0,78 |
| S. pneumoniae 104835 | 0,2 | 0,39 | 0,39 | 0,78 | 0,39 | >6,25 | >6,25 | 3,13 |

REIVINDICACIONES

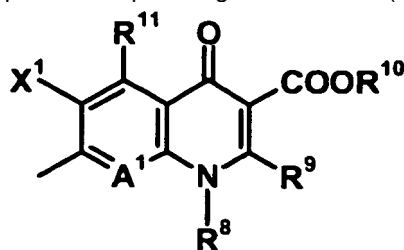
1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula (I), una sal o un hidrato del mismo:



en la que R¹ representa un átomo de hidrógeno;

- 5 R² representa un átomo de hidrógeno;
 R³ y R⁴ representan independientemente un hidrógeno;
 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor;
 R⁶ y R⁷ tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman una estructura cíclica de cinco o
 10 seis miembros, representando la estructura cíclica una estructura parcial que, junto con el anillo de pirrolidina,
 forma una estructura cíclica condensada (bicíclica), la estructura cíclica de cinco o seis miembros puede
 contener un átomo de oxígeno como un átomo constituyente del anillo,
 R⁵ puede ser un grupo metileno tomado junto con R⁶ para formar un resto de estructura cíclica condensada de
 tres miembros; y

Q representa una estructura parcial representada por la siguiente fórmula (II):



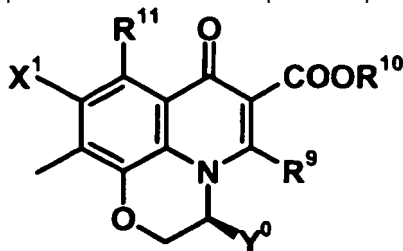
(II)

en la que

- 15 R⁸ representa un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo, un grupo ciclopropilo o un grupo 6-amino-3,5-difluoropiridin-2-
 ilo;
 R⁹ representa un átomo de hidrógeno;
 20 R¹⁰ representa un átomo de hidrógeno;
 R¹¹ representa un átomo de hidrógeno o un grupo amino;
 X¹ representa un átomo de flúor o un átomo de hidrógeno;
 A¹ representa una estructura parcial representada por la fórmula (III):

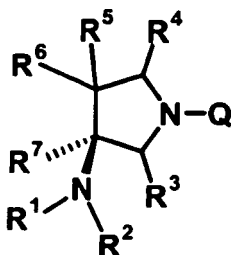


25 en la que X² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo metoxi, un grupo difluorometoxi, un grupo ciano
 o un átomo de cloro, o X² y R⁸ tomados junto con sus partes de conexión del esqueleto principal forman una
 estructura cíclica de manera que Q representa una estructura parcial representada por la siguiente fórmula:

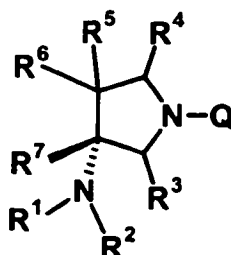


30 en la que Y⁰ es un grupo metilo o un grupo fluorometilo y X¹, R⁹, R¹⁰, R¹¹ son como se han definido
 anteriormente.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



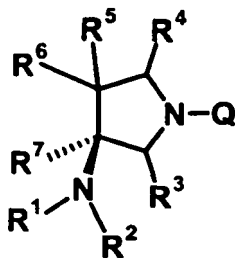
o la siguiente fórmula:



5

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Q son como se han definido en la reivindicación 1.

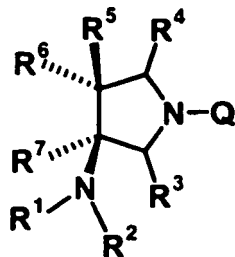
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



10 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Q son como se definen en la reivindicación 1.

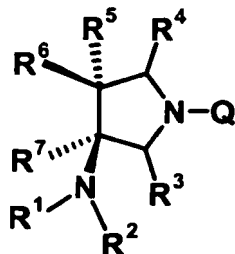
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal o un hidrato del mismo, en el que la estructura cíclica formada tomando R^6 y R^1 junto con los átomos de carbono a los que están unidos en la fórmula (I) es un anillo de cinco o seis miembros que contiene un átomo de oxígeno como un átomo constituyente del anillo.

15 5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal o un hidrato del mismo, en el que la estructura cíclica formada tomando R^6 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos en la fórmula (I) es un anillo de cinco o seis miembros y está condensada con el anillo de pirrolidina para formar una estructura bicíclica condensada en posición cis, representada por la siguiente fórmula:

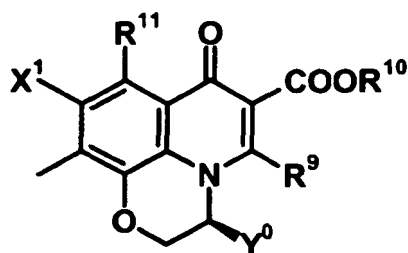


20 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Q son como se han definido en la reivindicación 1.

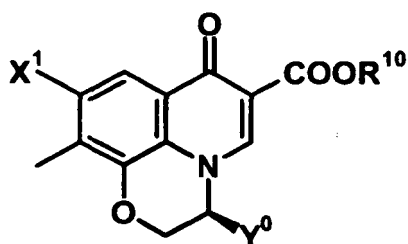
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal o un hidrato del mismo, en el que la estructura cíclica formada tomando R^6 y R^7 junto con los átomos de carbono a los que están unidos en la fórmula (I) es un anillo de cinco o seis miembros y está condensado con el anillo de pirrolidina para formar una estructura bicíclica condensada en posición trans, representada por la siguiente fórmula:



- 5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 y Q son como se definen en la reivindicación 1.
7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, una sal o un hidrato del mismo, en el que X^1 es un átomo de flúor en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).
- 10 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, una sal o un hidrato del mismo, en el que X^2 en la fórmula (III) es un grupo metilo o un grupo metoxi.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal o un hidrato del mismo, en el que R^8 es un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).
- 15 10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, una sal o un hidrato del mismo, en el que R^8 es un grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo estereoquímicamente sencillo en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, una sal o un hidrato del mismo, en el que el grupo 1,2-cis-2-halociclopropilo de R^8 es un grupo (1R,2S)-2-halociclopropilo en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).
- 20 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, una sal o un hidrato del mismo, en el que el grupo (1R,2S)-2-halociclopropilo de R^8 es un grupo (1R,2S)-2-fluorociclopropilo en la estructura parcial de Q en la fórmula (I) representada por la fórmula (II).
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en el que Q en el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula:



- 25 en la que R^9 , R^{10} , R^{11} y X^1 son como se definen en la reivindicación 1 e Y^0 es un grupo metilo o un grupo fluorometilo.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en el que Q en el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto representado por la siguiente fórmula (IV):

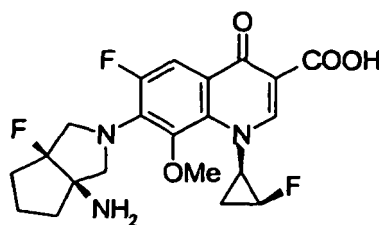


IV

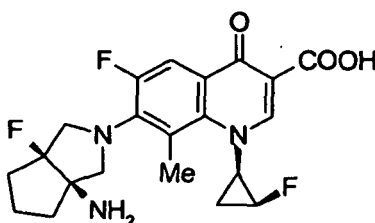
en la que R¹⁰ y X¹ son como se definen en la reivindicación 1 e Y⁰ es un grupo metilo.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, una sal o un hidrato del mismo, en el que el compuesto representado por la fórmula (I) es un compuesto estereoquímicamente sencillo

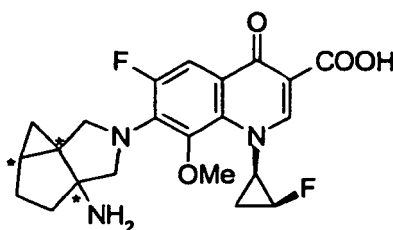
- 5 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en donde el compuesto es ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxo-quinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo que tiene la siguiente fórmula:



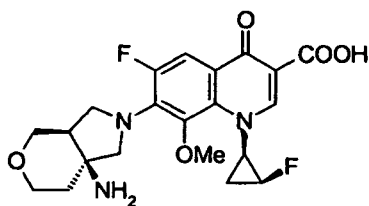
- 10 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en donde el compuesto es ácido 7-[(1R,5S)-1-amino-5-fluoro-3-azabicyclo[3,3,0]octan-3-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo, que tiene la siguiente fórmula:



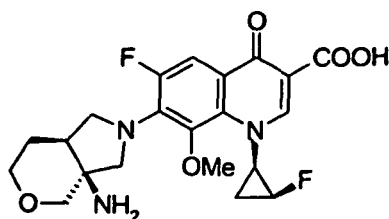
- 15 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en donde el compuesto es ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo que tiene la siguiente fórmula:



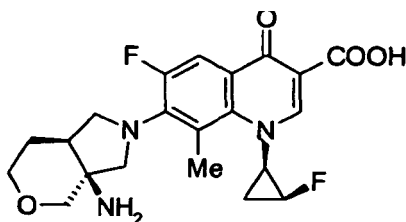
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en el que el compuesto es ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-4-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-il]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-il]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo que tiene la siguiente fórmula:



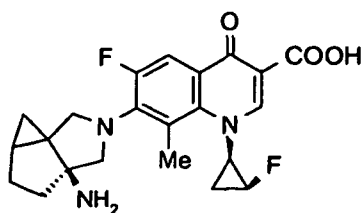
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en donde el compuesto es ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-8-aza-3-oxabicyclo[4,3,0]nonan-8-yl]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-yl]-1,4-dihidro-8-metoxi-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo que tiene la siguiente fórmula:



5 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en el que el compuesto es ácido 7-[(1S,6S)-1-amino-3-oxa-8-azabicyclo[4,3,0]nonan-8-yl]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-yl]-1,9-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo que tiene la siguiente fórmula:



10 22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal o un hidrato del mismo, en el que el compuesto es ácido 7-[6-amino-8-azatriciclo[4,3,0,0^{1,3}]nonan-8-yl]-6-fluoro-1-[(1R,2S)-2-fluorociclopropan-1-yl]-1,4-dihidro-8-metil-4-oxoquinolin-3-carboxílico, su sal o un hidrato del mismo que tiene la siguiente fórmula:



15 23. Una medicina que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, una sal o un hidrato del mismo como un principio activo.

24. Un agente antibacteriano que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, una sal o un hidrato del mismo como un principio activo.

25. Un agente terapéutico para infecciones que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, una sal o un hidrato del mismo como un principio activo.

20 26. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, una sal o un hidrato del mismo para producción de un agente antibacteriano.

27. Uso del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, una sal o un hidrato del mismo para producción de un agente terapéutico para infecciones.

FIG.1

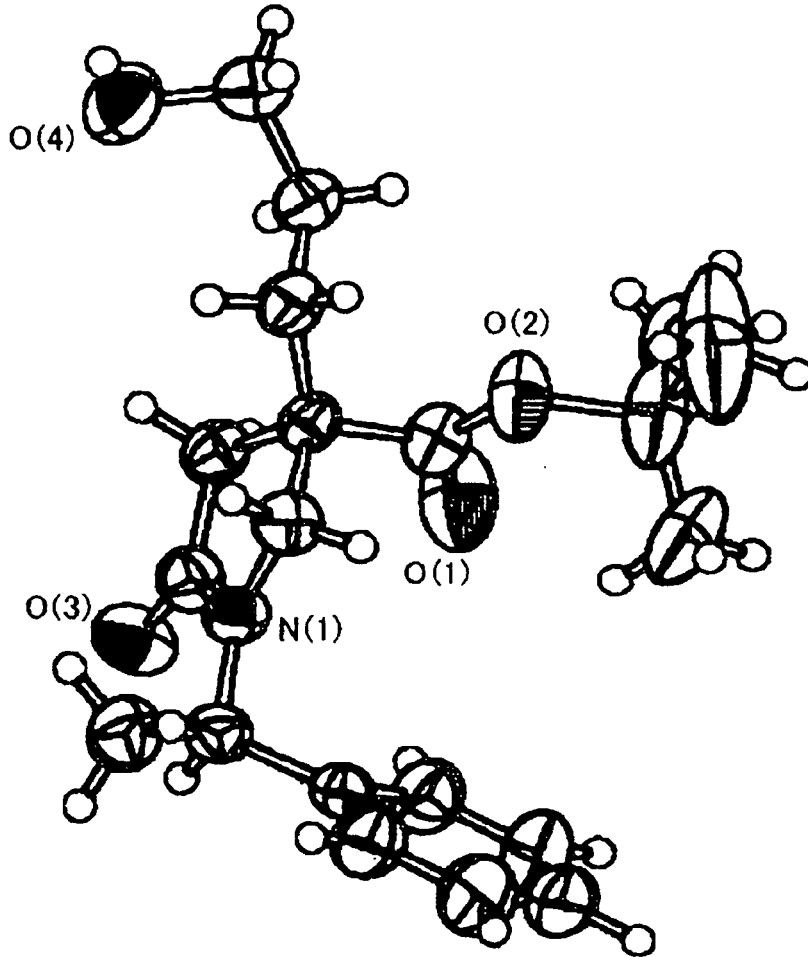


FIG.2

