

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 744**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/08** (2006.01)  
**C07D 487/08** (2006.01)  
**C07D 519/00** (2006.01)  
**A61K 31/529** (2006.01)  
**A61K 31/535** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2009 E 09701487 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2013 EP 2231667**

54 Título: **Inhibidores de beta-lactamasas**

30 Prioridad:

**18.01.2008 US 11533 P**

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

**12.12.2013**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
126 EAST LINCOLN AVENUE  
RAHWAY, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**BLIZZARD, TIMOTHY, A.;  
CHEN, HELEN;  
GUDE, CANDIDO;  
HERMES, JEFFREY, D.;  
IMBRIGLIO, JASON, E.;  
KIM, SEONGKON;  
WU, JANE, Y.;  
HA, SOOKHEE;  
MORTKO, CHRISTOPHER, J.;  
MANGION, IAN;  
RIVERA, NELO;  
RUCK, REBECCA, T. y  
SHEVLIN, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 433 744 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

Inhibidores de beta-lactamasas

**Referencia a solicitudes de patente relacionadas**

5 Esta solicitud reclama el beneficio del de la solicitud provisional de EE.UU. número 61/011.533 (presentada el 18 de enero de 2008).

**Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de beta-lactamasas y a su uso contra la resistencia bacteriana a los antibióticos. Más particularmente, la invención se refiere a composiciones y describe procedimientos para superar la resistencia bacteriana a los antibióticos.

10 **Antecedentes de la invención**

15 La resistencia bacteriana a los antibióticos se ha convertido en una de las amenazas más importantes para los modernos cuidados sanitarios. Cohen, Science 1992, 257: 1051-1055 divulga que las infecciones causadas por bacterias resistentes tienen como resultado frecuentemente estancias hospitalarias más prolongadas, una mayor mortalidad y un aumento del coste del tratamiento. Neu, Science 1992, 257: 1064-1073 divulga que la necesidad de nuevos antibióticos continuará aumentando debido a que las bacterias tienen una capacidad notable para desarrollar resistencia a nuevos agentes y los convierten rápidamente en ineficaces. Anderson, Nature America 1999, 5: 147-149 se refiere a la extensión de la resistencia a antibióticos como pandemia y afirma que una solución a la creciente amenaza para la salud pública requerirá un abordaje interdisciplinat.

20 La presente crisis ha impulsado diversos esfuerzos para descubrir los mecanismos responsables de la resistencia bacteriana. Coulton et al. Progress in Medicinal Chemistry 31: 297-349 (1994) enseña que el uso extendido de penicilinas y cefalosporinas ha dado como resultado la aparición de las  $\beta$ -lactamasas, una familia de enzimas bacterianas que catalizan la hidrólisis del anillo de  $\beta$ -lactama común a los numerosos antibióticos usados en la actualidad. Más recientemente, Dudley, Pharmacotherapy 15: 9S-14S ha divulgado que la resistencia mediada por  $\beta$ -lactamasas es un aspecto crucial en la parte central del desarrollo de la resistencia bacteriana a los antibióticos En la actualidad, el ácido clavulánico, que es un metabolito de *Streptomyces clavuligerus*, y dos inhibidores semisintéticos, sulbactam y tazobactam, son inhibidores semisintéticos o naturales de  $\beta$ -lactamasa. Los documentos US5698577, US5510343, US6472406 and Hubschwerlen et al., J. Med. Chem. 1998, 41: 3961 y Livermore et al., J. Med. Chem. 1997, 40: 335-343, divulgan ciertos inhibidores sintéticos de  $\beta$ -lactamasa.

Otras referencias de interés son:

30 El documento US 2003/0199541 A1 divulga determinados compuestos azabicíclicos, incluyendo ciertas 7-oxo-6-diazabiciclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas y su uso como agentes antibacterianos.

El documento US 2004/0157826 A1 divulga determinados compuestos heterobicíclicos, incluyendo ciertos derivados de diazepincarboxamida y diazepincarboxilato, y su uso como antibacterianos e inhibidores de  $\beta$ -lactamasa.

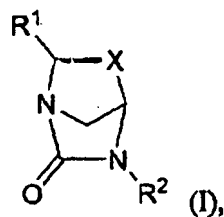
35 El documento WO2008/039420 A2 divulga ciertas 7-oxo-2,6-diazabiciclo[3.2.0]heptano-6-sulfooxi-2-carboxamidas y su uso como inhibidores de beta-lactamasa.

Poole, Cell. Mol. Life Sci. 2004, 61: 2200-2223, proporciona una recapitulación de la resistencia de patógenos bacterianos a antibióticos  $\beta$ -lactámicos y abordajes para superar la resistencia.

40 Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa disponibles actualmente son insuficientes para contrarrestar la diversidad de  $\beta$ -lactamasas en constante crecimiento. Por tanto, existe la necesidad de nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasas.

**Sumario de la invención**

45 La presente invención está dirigida a ciertos compuestos de carboxamida y carboxilato diazabicíclicos que son inhibidores de beta-lactamasas. Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles en combinación con antibióticos beta-lactámicos para el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas resistentes a antibióticos. Más particularmente, la presente invención incluye compuestos de Fórmula I:



y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que

X es:

- 5 (1) CH<sub>2</sub>,  
 (2) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>,  
 (3) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

R<sup>1</sup> es C(O)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> es SO<sub>3</sub>M, OSO<sub>3</sub>M, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>M, OPO<sub>3</sub>M, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>M, CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>M, o CF<sub>3</sub>;

M es H o un catión farmacéuticamente aceptable;

10 R<sup>3</sup> es HetA;

R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>;

o, como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de N al que están unidos ambos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 9 miembros que opcionalmente contiene 1 heteroátomo además del nitrógeno unido a R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)<sub>2</sub>; estando el anillo monocíclico opcionalmente condensado con, tiene un puente de, o está unido en forma espiro con un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, de los que S está oxidado opcionalmente a S(O) o S(O)<sub>2</sub>, formando un sistema anular bicíclico, estando el sistema anular monocíclico o bicíclico formado de este modo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente: (1) alquilo C<sub>1-6</sub>, (2) fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, (3) (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>G en el que G es OH, alquilo OC<sub>1-6</sub>, O-C<sub>1-6</sub>, fluoroalquilo, N (R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, o SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, (4) alquilo O-C<sub>1-6</sub>, (5) fluoroalquilo O-C<sub>1-6</sub> (6) OH, (7) oxo, (8) halógeno, (9) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, (10) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, (11) C(O)R<sup>A</sup>, (12) C(O)-C<sub>1-6</sub> fluoroalquilo (13)C(O)OR<sup>A</sup>, o (14) S(O)R<sup>A</sup>;

HetA es un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 9 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, estando cualquier anillo con S opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)<sub>2</sub> y estando 1 o 2 carbonos en el anillo opcionalmente oxidados a C(O); estando el anillo opcionalmente condensado con un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y estando el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado opcionalmente condensado opcionalmente sustituido con un total de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de cero a 2 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup>;

cada n es, de forma independiente, un número entero que es 0, 1, 2 o 3;

cada R<sup>A</sup> es, de forma independiente, H o alquilo C<sub>1-8</sub>;

30 cada R<sup>B</sup> es, de forma independiente, H o alquilo C<sub>1-8</sub>;

cada R<sup>C</sup> es, de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, alquilo O-C<sub>1-8</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, halógeno, CN, C(O)R<sup>A</sup>, C(O)OR<sup>A</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, piridilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

Los compuestos de fórmula I inhiben las β-lactamasas y son sinérgicos con los efectos antibacterianos de los antibióticos β-lactámicos (p. ej., imipenem, ceftazidima y piperacilina) contra microorganismos que normalmente son resistentes a los antibióticos β-lactámicos como resultado de la presencia de β-lactamasas. Los compuestos de la presente invención son eficaces contra las β-lactamasas de clase A y de clase C, y su combinación con un antibiótico β-lactámico, tal como imipenem, ceftazidima o piperacilina, pueden proporcionar un tratamiento eficaz de las infecciones bacterianas causadas por microorganismos productores de β-lactamasa de clase A y de clase C. De acuerdo con lo anterior, la presente invención incluye combinaciones de un compuesto de fórmula I con un antibiótico β-lactámico adecuado para usar contra bacterias productoras de β-lactamasa de clase C, tales como *Pseudomonas spp.* y contra bacterias productoras de β-lactamasa de clase A tales como *Klebsiella spp.* La invención también incluye composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La invención incluye además procedimientos para tratar infecciones bacterianas e inhibir el crecimiento bacteriano mediante el uso de un compuesto de fórmula I o su sal o una combinación o composición del compuesto o su sal.

Realizaciones, subrealizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

### **Breve descripción de las figuras**

- 5 La Figura 1 es el patrón de difracción de rayos C del monohidrato cristalino descrito en el Ejemplo 1D.  
La Figura 2 es la curva DSC para el monohidrato cristalino descrito en el Ejemplo 1D.

### **Descripción detallada de la invención**

Como se ha indicado en lo que antecede, la presente invención incluye compuestos de fórmula I, siendo los compuestos inhibidores de beta-lactamasas adecuados para usar en combinación con antibióticos beta-lactámicos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

- 10 La expresión "inhibidor de  $\beta$ -lactamasas" se refiere a un compuesto que es capaz de inhibir la actividad  $\beta$ -lactamasa. Inhibir la actividad  $\beta$ -lactamasa significa inhibir la actividad de una  $\beta$ -lactamasa de clase A, C o D. Para aplicaciones antimicrobianas, la inhibición a una concentración inhibidora del 50% se consigue, preferentemente, a o por debajo de 100 microgramos/ml o a o por debajo de 50 microgramos/ml o a o por debajo de 25 microgramos/ml. Los expertos en la técnica entienden las expresiones  $\beta$ -lactamasas de "clase A", "clase C" y "clase D" y se describen en  
15 Waley, The Chemistry of  $\beta$ -lactamase, Page Ed., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228.

- La expresión " $\beta$ -lactamasa" indica una proteína capaz de inactivar un antibiótico  $\beta$ -lactámico. La  $\beta$ -lactamasa puede ser una enzima que cataliza la hidrólisis del anillo antibiótico  $\beta$ -lactámico de un antibiótico  $\beta$ -lactámico. De particular interés en el presente documento son las  $\beta$ -lactamasas microbianas. La  $\beta$ -lactamasa puede ser, por ejemplo, una serina  $\beta$ -lactamasa. Las  $\beta$ -lactamasas de interés incluyen las divulgadas en, por ejemplo, Waley, The Chemistry of  
20  $\beta$ -lactamase, Page Ed., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228.  $\beta$ -lactamasas de particular interés en el presente documento incluyen una  $\beta$ -lactamasa de clase C de *Pseudomonas aeruginosa* o de *Enterobacter cloacae* P99 (en lo sucesivo en el presente documento P99  $\beta$ -lactamasa) y una  $\beta$ -lactamasa de clase A de *Klebsiella spp.*

- El término "antibiótico" hace referencia a un compuesto o composición que disminuye la viabilidad de un microorganismo o que inhibe el crecimiento o proliferación de un microorganismo. La frase "inhibe el crecimiento o proliferación" significa multiplicar el tiempo de generación (es decir, el tiempo requerido para que la célula bacteriana se divida o para que la población se duplique) por al menos aproximadamente 2. Antibióticos preferidos son aquéllos que pueden multiplicar el tiempo de generación por al menos aproximadamente 10 o más (p. ej., por al menos aproximadamente 100 o incluso indefinidamente, como en la muerte celular total). Como se usa en la presente divulgación, se pretende que un antibiótico incluya un agente antimicrobiano, bacteriostático o bactericida.  
25 Ejemplos de antibióticos adecuados para usar con respecto a la presente invención incluyen penicilinas, cefalosporinas y carbapenems.

La expresión "antibiótico  $\beta$ -lactámico" se refiere a un compuesto con propiedades antibióticas que contiene una funcionalidad  $\beta$ -lactámica. Ejemplos no limitantes de antibióticos  $\beta$ -lactámicos útiles con respecto a la invención incluyen penicilinas, cefalosporinas, penems, carbapenems y monobactámicos.

- 35 Una primera realización de la presente invención (Realización R1) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es  $-\text{CH}_2-$  or  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente.

- Una segunda realización de la presente invención (Realización R2) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es  $-\text{CH}_2-$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente.  
40

Una tercera realización de la presente invención (Realización R3) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente.

- Una cuarta realización de la presente invención (Realización R4) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^1$  es  $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.  
45

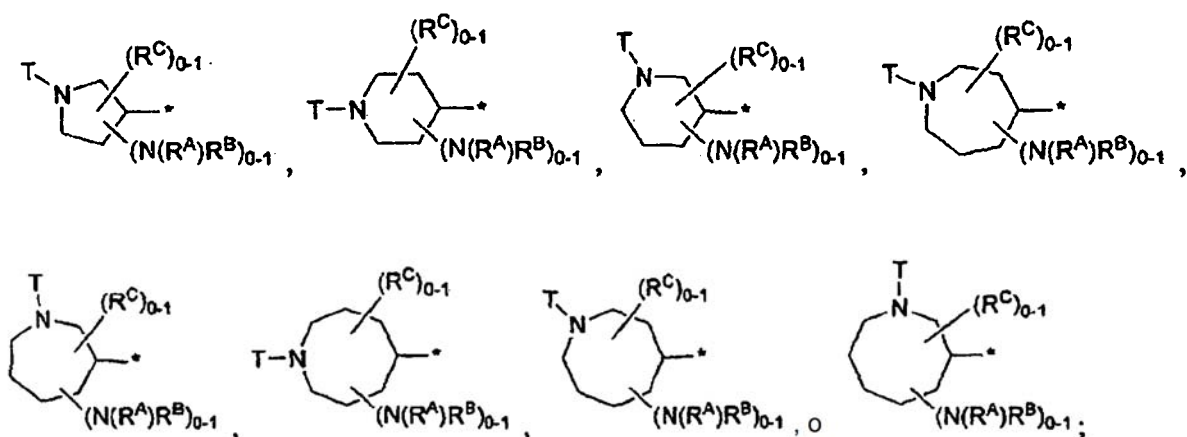
Una quinta realización de la presente invención (Realización R5) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^2$  es  $\text{OSO}_3\text{M}$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

- 50 Una sexta realización de la presente invención (Realización R6) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^2$  es  $\text{OSO}_3\text{H}$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una séptima realización de la presente invención (Realización R7) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $\text{R}^3$  es HetA y HetA es un heterocíclico saturado seleccionado del

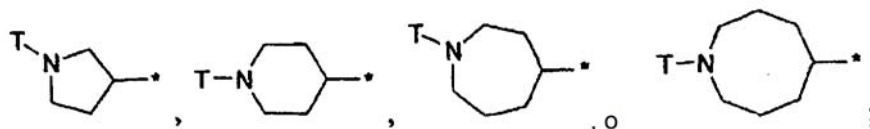
grupo constituido por pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo y azocanilo; estando el heterocíclico saturado opcionalmente sustituido con  $N(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ ; cada  $R^C$  es de forma independiente alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O- alquilo  $C_{1-8}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NH-C(=NH)NH_2$ , halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo, pirrolidinilo o piperidinilo; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

5 Una octava realización de la presente invención (Realización R8) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  es HetA y HetA es:



10 en el que el asterisco indica el punto de unión de HetA al resto del compuesto; T es H o  $R^C$ ;  $R^C$  es alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-8}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NH-C(=NH)NH_2$ , halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

15 Una novena realización de la presente invención (Realización R9) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  es HetA y HetA es:



20 en la que el asterisco indica el punto de unión de HetA al resto del compuesto; T es H o  $R^C$ ;  $R^C$  es alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-8}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NH-C(=NH)NH_2$ , halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de la presente realización, T es H.

25 Una décima realización de la presente invención (Realización R10) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es un anillo heterocíclico saturado opcionalmente condensado seleccionado del grupo constituido por azetidiniilo, pirrolidinilo, oxopirrolidinilo (e.g., 2-oxopirrolidinilo), piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, morfolinilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopiranilo, azepanilo, oxazepanilo, azocanilo y azabicyclo[3.1.0]ciclohexilo, estando el heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nN(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de la presente realización y sus subrealizaciones, HetA está opcionalmente monosustituido con  $(CH_2)_nN(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ .

30 Una undécima realización de la presente invención (Realización R11) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es un anillo heterocíclico saturado seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo y azocanilo; estando el heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nN(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de la presente realización y sus subrealizaciones, HetA está opcionalmente monosustituido con  $(CH_2)_nN(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ .

35 Una duodécima realización de la presente invención (Realización R12) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es como se ha definido en la realización R10 o R11, cada  $R^C$  es, de forma independiente, OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $C(=NH)NH_2$ , Cl, Br, F, or CN; y todas las demás variables son

como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de la presente realización y sus subrealizaciones, HetA está opcionalmente monosustituido con  $(CH_2)_nN(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ .

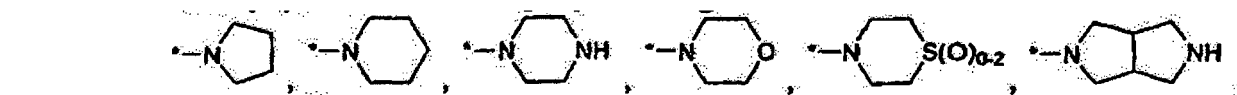
5 Una decimotercera realización de la presente invención (Realización R13) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es un anillo heterocíclico como se ha definido en la realización R10 o R11, estando el anillo heterocíclico en HetA opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo  $C_{1-3}$ , O-alquilo  $C_{1-3}$ ,  $NH_2$ , N(H)-alquilo  $C_{1-3}$ , N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(H)$ -alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2N$ (-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub> o piperidinilo; y todos los demás

10 Una decimocuarta realización de la presente invención (Realización R14) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es un anillo heterocíclico como se ha definido en la realización R10 o R11, estando el anillo heterocíclico en HetA opcionalmente sustituido con F,  $CH_3$ ,  $OCH_3$ ,  $NH_2$ , N(H) $CH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(H)CH_3$ ,  $CH_2N(CH_3)_2$  o piperidinilo; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

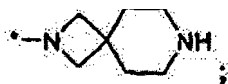
15 Una decimoquinta realización de la presente invención (Realización R15) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por azetidinio, pirrolidinio, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, oxazepanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, y tetrahidropiranilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(H)$ -alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2N$ (-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, O-alquilo  $C_{1-3}$ , Cl, Br, F,  $NH_2$ , N(H)-alquilo  $C_{1-3}$ , N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, C(O) $NH_2$ , C(O)N(H)-alquilo  $C_{1-3}$ , C(O)N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, C(O)-alquilo  $C_{1-3}$ , C(O)O-alquilo  $C_{1-3}$ , OC(O)-alquilo  $C_{1-3}$ , S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-3}$ , S(O)<sub>2</sub> $NH_2$ , S(O)<sub>2</sub>N(H)-alquilo  $C_{1-3}$ , o S(O)<sub>2</sub>N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>; ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OSO_3H$ .

25 Una decimosexta realización de la presente invención (Realización R16) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que HetA es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por tetrahidropiranilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, oxazepanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo y tetrahidropiranilo, estando el anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente,  $CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(H)CH_3$ ,  $CH_2N(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ , Cl, Br, F,  $NH_2$ , N(H) $CH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ , C(O) $NH_2$ , C(O)N(H)  $CH_3$ , C(O)N( $CH_3$ )<sub>2</sub>, C(O) $CH_3$ , C(O) $OCH_3$ , OC(O) $CH_3$ , S(O)<sub>2</sub> $CH_3$ , S(O)<sub>2</sub> $NH_2$ , S(O)<sub>2</sub>N(H) $CH_3$ , o S(O)<sub>2</sub>N( $CH_3$ )<sub>2</sub>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OSO_3H$ .

30 Una decimoséptima realización de la presente invención (Realización R17) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  and  $R^4$  junto con el átomo N al que están ambos unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por:

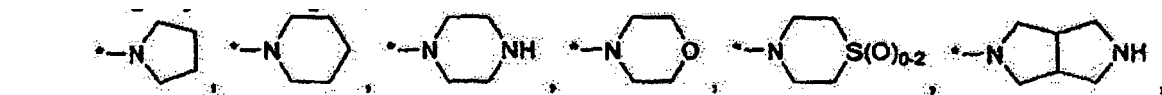


y



40 estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $CH_2O$ -alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2OCF_3$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(H)$ -alquilo  $C_{1-3}$ ,  $CH_2N$ (-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, O-alquilo  $C_{1-3}$ ,  $OCF_3$ , oxo, Cl, Br, F,  $NH_2$ , N(H)-alquilo  $C_{1-3}$ , N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, C(O) $NH_2$ , C(O)N(H)-alquilo  $C_{1-3}$ , C(O)N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>, C(O)-alquilo  $C_{1-3}$ , C(O)O-alquilo  $C_{1-3}$  o S(O)<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-3}$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de esta realización,  $R^2$  es  $OSO_3H$ .

45 Una decimoctava realización de la presente invención (Realización R18) es un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  $R^3$  and  $R^4$  junto con el átomo N al que están ambos unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por:



y



estando el anillo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, oxo, Cl, Br, F, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, o S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de la presente realización, R<sup>2</sup> es OSO<sub>3</sub>H.

Una decimonovena realización de la presente invención (Realización R19) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

Una vigésima realización de la presente invención (Realización R20) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es H, alquilo C<sub>1-3</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de esta realización, R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-3</sub>.

Una vigésimoprimer realización de la presente invención (Realización R21) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es H o metilo; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimosegunda realización de la presente invención (Realización R22) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>4</sup> es H; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimotercera realización de la presente invención (Realización R23) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>A</sup> es de forma independiente H o alquilo C<sub>1-4</sub>; cada R<sup>B</sup> es de forma independiente H o alquilo C<sub>1-4</sub>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimocuarta realización de la presente invención (Realización R24) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>A</sup> es de forma independiente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; cada R<sup>B</sup> es de forma independiente H o alquilo C<sub>1-3</sub>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimoquinta realización de la presente invención (Realización R25) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>A</sup> es de forma independiente H o CH<sub>3</sub>; cada R<sup>B</sup> es de forma independiente H o CH<sub>3</sub>; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en una cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimosexta realización de la presente invención (Realización R26) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>C</sup> de forma independiente alquilo C<sub>1-4</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-4</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimoséptima realización de la presente invención (Realización R27) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R<sup>C</sup> es de forma independiente OH, alquilo C<sub>1-4</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, Cl, Br, F, o CN; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimooctava realización de la presente invención (Realización R28) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada R<sup>C</sup> es de forma independiente alquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, Cl, Br, F, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)N(-alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, CH<sub>2</sub>-pirrolidinilo, CH<sub>2</sub>-piperidinilo o CH<sub>2</sub>-morfolinilo; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

Una vigésimonovena realización de la presente invención (Realización R29) es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada R<sup>C</sup> es de forma independiente alquilo CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, Cl, Br, F, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)CH<sub>3</sub>, C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)CH<sub>3</sub>, C(O)OCH<sub>3</sub>, OC(O)CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(H)CH<sub>3</sub>, o S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, CH<sub>2</sub>-pirrolidinilo, CH<sub>2</sub>-piperidinilo, o CH<sub>2</sub>-morfolinilo; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes.

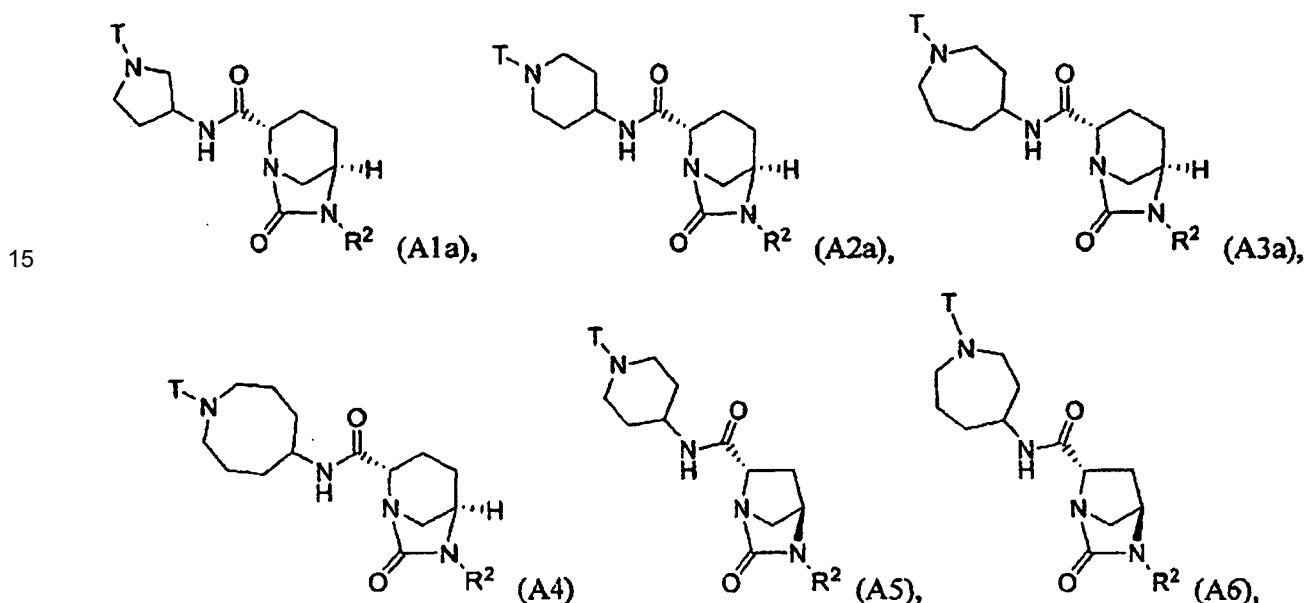
Una primera clase de compuestos de la presente invención (denominados de forma alternativa en el presente

documento "clase C1") incluye compuestos de fórmula 1, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que  $R^4$  es opcionalmente H.

5 Una primera subclase de la primera clase (denominada de forma alternativa en el presente documento "subclase C1-S1") incluye los compuestos de fórmula 1, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que  $R^4$  es  $C(O)N(R^3)R^4$ ;  $R^3$  es HetA; y HetA es un anillo heterocíclico saturado seleccionado del grupo constituido por pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo y azocanilo, estando el heterocíclico saturado opcionalmente monosustituido con  $N(R^A)R^B$  y opcionalmente sustituido con 1 o 2  $(CH_2)_nR^C$ ; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente. En un aspecto de esta subclase,  $R^4$  es H.

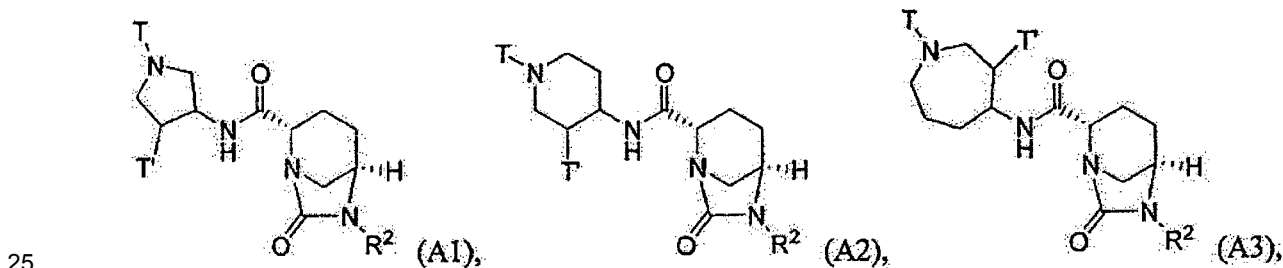
10 Una segunda subclase de la primera clase (subclase C1-S2) incluye los compuestos de fórmula I, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la todas las variables son exactamente como se define en la subclase C1-S1 a excepción de que cada  $R^C$  es de forma independiente OH, O-alquilo  $C_{1-4}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NH-C(=NH)NH_2$ , Cl, Br, F, o CN. En un aspecto de esta subclase,  $R^4$  es H.

Una tercera subclase de la primera clase (subclase C1-S3) incluye los compuestos de fórmula I seleccionados del grupo constituido por:

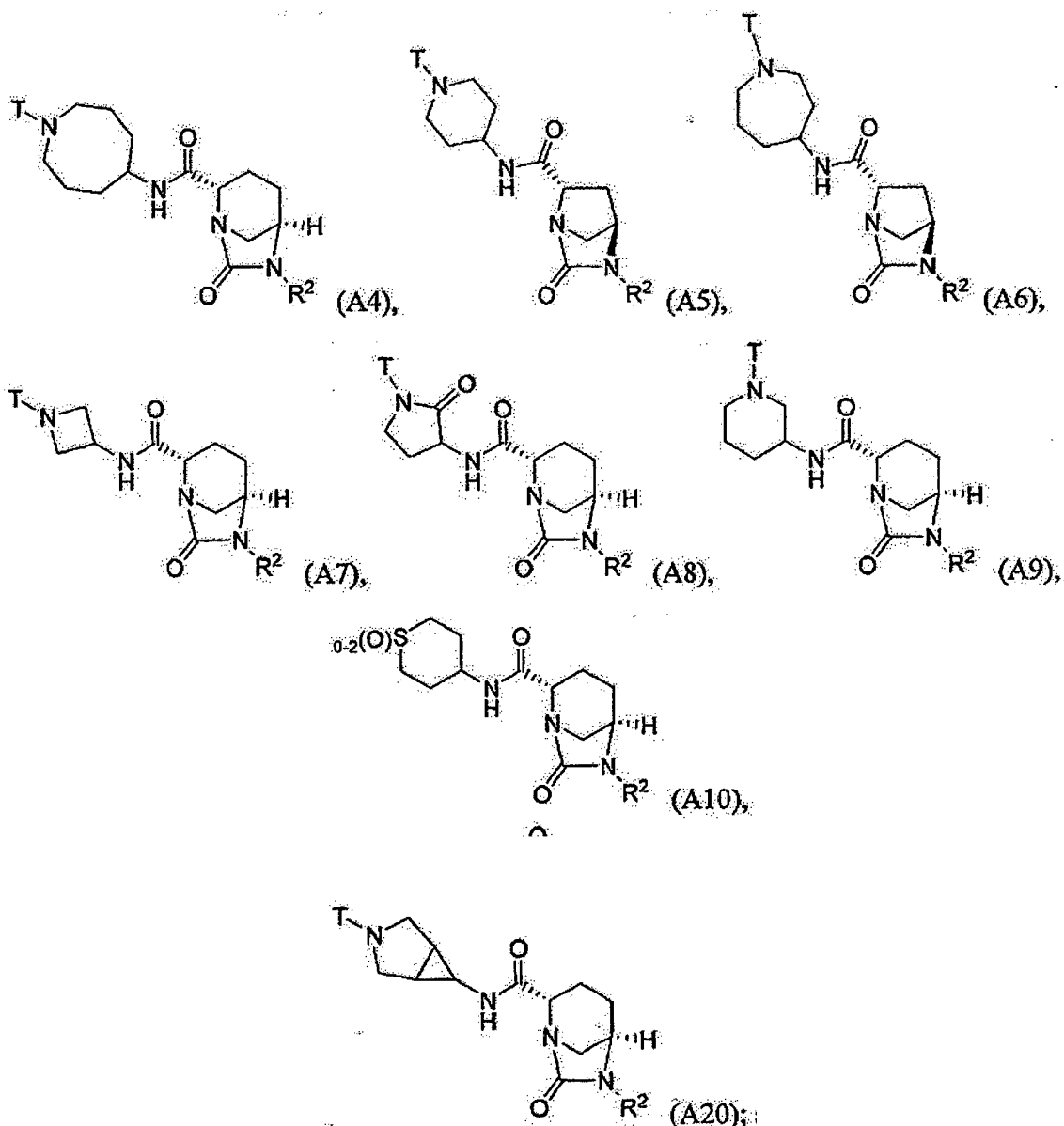


20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; en los que T es H o  $(CH_2)_{2-3}R^C$ ; y  $R^C$  y  $R^2$  son cada uno como se ha definido inicialmente o como se ha definido en cualquiera de las realizaciones precedentes. En un aspecto de esta subclase, T es H. En otro aspecto de esta subclase  $R^2$  es  $OSO_3H$  o  $SO_3H$ . En otro aspecto más de esta subclase, T es H y  $R^2$  es  $OSO_3H$  o  $SO_3H$ . En otro aspecto más de esta subclase, cada  $R^C$  es de forma independiente alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-8}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NH-C(=NH)NH_2$ , halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo. En una característica de este aspecto,  $R^2$  es  $OSO_3H$ .

Una segunda subclase de compuestos de la presente invención (clase C2) incluye los compuestos de fórmula I seleccionados del grupo constituido por:







; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos;

- 5 en los que T es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-F, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-piperidinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-pirrolidinilo; y T' es H, Cl, Br, F, alquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub> o N(-alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>; y R<sup>2</sup> es como se ha definido inicialmente.

10 Una primera subclase de la segunda clase (subclase C2-S1) incluye los compuestos de fórmula (A1) a (A10) y (A20), y sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que R<sup>2</sup> es OSO<sub>3</sub>H; y todas las demás variables son como se ha definido inicialmente en la Clase C1.

Una segunda subclase de la segunda clase (subclase C2-S2) incluye los compuestos de fórmula (A1) a (A10) y (A20), y sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que T es H, CH<sub>3</sub>, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-OCH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-F, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-piperidinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-pirrolidinilo; T' es H, F, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; y R<sup>2</sup> es como se ha definido inicialmente. En un aspecto de esta subclase, R<sup>2</sup> es OSO<sub>3</sub>H.

- 15 Una tercera subclase de la segunda clase (subclase C2-S3) incluye los compuestos de fórmula (A1) a (A10) y (A20), y sus sales farmacéuticamente aceptables; en la que T es H; T' es H, F, OCH<sub>3</sub>, u OH; y R<sup>2</sup> es OSO<sub>3</sub>H.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo constituido por los compuestos del título de los Ejemplos 1 a 39 (o, como alternativa, los Compuestos 1 a 39) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 20 Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo constituido por los compuestos

del título de los Ejemplos 1 a 8 (es decir, los Compuestos 1 a 8) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo de los compuestos 1, 2 y 4, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Otra realización de la presente invención es un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,SR)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 Otra realización más de la presente invención es (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (es decir, el compuesto del Ejemplo 1 o, como alternativa, el Compuesto 1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización más de la presente invención es (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirolidin-3-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida (es decir, el compuesto del Ejemplo 14, o Compuesto 14) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Otra realización de la presente invención es el compuesto 1 en forma de un monohidrato cristalino. El monohidrato cristalino tiene un patrón de XRPD mostrado en la Figura 1 y la curva DSC mostrada en la Figura 2. El monohidrato cristalino se puede preparar como se ha descrito en la parte A del Ejemplo 1D. En una realización, el monohidrato cristalino se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido usando radiación de cobre  $K_{\alpha}$  (es decir, la fuente de radiación es una combinación de radiación  $Cu K_{\alpha 1}$  y  $K_{\alpha 2}$ ) que comprende valores  $2\Theta$  (es decir, reflexiones en los valores  $2\Theta$ ) en grados de aproximadamente 15,6, 17,4 y 20,4. En esta realización y en cualquier realización análoga siguiente, se entiende que el término "aproximadamente" modifica cada uno de los valores  $2\Theta$ . En otra realización, el monohidrato cristalino se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido usando radiación de cobre  $K_{\alpha}$  que comprende valores  $2\Theta$  en grados de aproximadamente 15,6, 17,4, 20,4, 24,0, 26,3 y 29,3. En otra realización más, el monohidrato cristalino se caracteriza por un patrón de difracción en polvo de rayos X obtenido usando radiación de cobre  $K_{\alpha}$  que comprende valores  $2\Theta$  en grados de aproximadamente 15,6, 17,4, 18,7, 19,7, 20,4, 21,7, 22,6, 24,0, 24,3, 25,9, 26,3, 26,6, 27,0, 27,5, 29,3, 30,0, 31,3, 32,4, 32,9, 33,1, 34,0, 34,7, 35,5 y 38,9.

20 En otra realización más, el monohidrato cristalino del compuesto 1 se caracteriza por una traza de PDF derivada de su patrón de difracción en polvo de rayos X mostrado en la Figura 1. La traza de PDF proporciona una huella de las distancias entre átomos que definen al monohidrato cristalino. Se puede obtener una traza de PDF del modo descrito en el documento WO 2005/082050. En un aspecto de la presente realización, el monohidrato cristalino se caracteriza por las partes de la traza de PDF correspondientes a los valores  $2\Theta$  en grados de aproximadamente 15,6, 17,4 y 20,4 en el XRPD. En otro aspecto de la presente realización, el monohidrato cristalino se caracteriza por las partes de la traza de PDF correspondientes a los valores  $2\Theta$  en grados de aproximadamente 15,6, 17,4, 20,4, 24,0, 26,3 y 29,3 en el XRPD. En otra realización más de la presente realización, el monohidrato cristalino se caracteriza por las partes de la traza de PDF correspondientes a los valores  $2\Theta$  en grados de aproximadamente 15,6, 17,4, 18,7, 19,7, 20,4, 21,7, 22,6, 24,0, 24,3, 25,9, 26,3, 26,6, 27,0, 27,5, 29,3, 30,0, 31,3, 32,4, 32,9, 33,1, 34,0, 34,7, 35,5 y 38,9 en el XRPD.

25 La expresión "aproximadamente", cuando modifica a la cantidad (p. ej., kg, l o equivalentes) de una sustancia o composición o el valor de una propiedad física o el valor de un parámetro que caracteriza a una etapa de un procedimiento (p. ej., la temperatura a la cual se realiza dicha etapa de un procedimiento) o similares hace referencia a la variación en la cantidad numérica que se puede producir con, por ejemplo, los procedimientos típicos de medición, manipulación o muestreo implicados en la preparación, caracterización y/o uso de la sustancia o composición, en el error inadvertido en estos procedimientos, en las diferencias en la fabricación, la fuente o la pureza de los ingredientes empleados para fabricar o usar las composiciones o llevar a cabo los procedimientos, y similares. En un caso concreto de los valores  $2\Theta$  en grados en un XRPD descrito en el presente documento, el término "aproximadamente" normalmente significa e valor  $\pm 0,1$ .

30 Otra realización de la presente invención es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se ha definido inicialmente o como se define en cualquiera de las realizaciones, subrealizaciones, aspectos, clases o subclases anteriores, en las que el compuesto o su sal es una sal sustancialmente pura. Como se usa en el presente documento, "sustancialmente puro/a" significa idóneamente al menos aproximadamente 60% en peso, normalmente al menos aproximadamente 70 % en peso, preferentemente al menos aproximadamente 80 % en peso, más preferentemente al menos aproximadamente 90 % en peso (p. ej., de aproximadamente 90 % en peso a aproximadamente 99 % en peso), incluso más preferentemente al menos aproximadamente 95 % en peso (p. ej., de aproximadamente 95 % en peso a aproximadamente 99 % en peso, o de aproximadamente 98 % en peso a 100 % en peso), y lo más preferentemente al menos aproximadamente 99 % en peso (p. ej., 100 % en peso) de un producto que contiene un compuesto de fórmula I o su sal (p. ej., el producto aislado de una mezcla de reacción que

da el compuesto o la sal) consiste en el compuesto o la sal. El nivel de pureza de los compuestos y sales se puede determinar usando un procedimiento de análisis estándar, tal como cromatografía en capa fina, electroforesis en gel, cromatografía de líquidos de alto rendimiento y/o espectrometría de masas. Si se usa más de un procedimiento de análisis y los procedimientos proporcionan diferencias experimentalmente significativas en el nivel de pureza determinado, el procedimiento que proporcione el mayor nivel de pureza tiene prioridad. Un compuesto o sal con una pureza del 100% es uno que carece de impurezas detectables como se determina mediante un procedimiento de análisis estándar. Con respecto al compuesto de la invención que tiene uno o más centros asimétricos y se puede producir como mezclas de estereoisómeros, un compuesto sustancialmente puro puede ser una mezcla sustancialmente pura de estereoisómeros o un diastereoisómero o enantiómero sustancialmente puro.

10 Otras realizaciones de la presente invención incluyen las siguientes:

(a) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I como se ha definido en lo que antecede, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 (b) La composición farmacéutica de (a) que además comprende una cantidad eficaz de un antibiótico beta-lactámico.

(c) La composición farmacéutica de (b) en la que el antibiótico beta-lactámico está seleccionado del grupo constituido por imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, y ceftazidima.

20 (d) La composición farmacéutica de (b) en la que el antibiótico beta-lactámico es imipenem.

(e) La composición farmacéutica de (b) en la que el antibiótico beta-lactámico es iceftazidima.

(f) La composición farmacéutica de (b) en la que el antibiótico beta-lactámico es piperacilina.

(g) La composición farmacéutica de (a) que además comprende cantidades eficaces de un antibiótico beta-lactámico y un inhibidor de DHP.

25 (h) La composición farmacéutica de (g) en la que el antibiótico beta-lactámico es imipenem y el inhibidor de DHP es cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(i) Una combinación de cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I como se ha definido en lo que antecede, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un antibiótico beta-lactámico.

30 (j) La combinación de (i) en la que el antibiótico beta-lactámico está seleccionado del grupo constituido por imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, y ceftazidima.

(k) La combinación de (i) en la que el antibiótico beta-lactámico es imipenem.

(l) La combinación de (i) en la que el antibiótico beta-lactámico es ceftazidima.

35 (m) La combinación de (i) en la que el antibiótico beta-lactámico es piperacilina.

(n) Una combinación de cantidades eficaces de un compuesto de Fórmula I como se ha definido en lo que antecede, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, un antibiótico beta-lactámico y un inhibidor de DHP.

40 (o) La combinación de (n) en la que el antibiótico beta-lactámico es imipenem y el inhibidor de DHP es cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

(p) Un compuesto para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con una cantidad eficaz de un antibiótico beta-lactámico.

45 (q) Un compuesto para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con cantidades eficaces de un antibiótico beta-lactámico y un inhibidor de DHP.

(r) Un compuesto para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) y (h).

50 (s) Un compuesto para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de la combinación (i), (j), (k), (l), (m), (n) y (o).

(t) El compuesto para tratar una infección bacteriana como se indica en (p), (q), (r), or (s), en el que la infección bacteriana se debe a *Pseudomonas spp.* o *Klebsiella spp.*

55 La presente invención también incluye un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (i) para uso en, (ii) para uso como medicamento para, o (iii) para uso en la preparación (o fabricación) de un medicamento para tratar una infección bacteriana. En estos usos, los compuestos de la presente invención se pueden usar opcionalmente en combinación con uno o más antibióticos  $\beta$ -lactámicos y/o uno o más inhibidores de DHP.

60 Realizaciones adicionales de la invención incluyen las composiciones farmacéuticas, combinaciones y compuestos para los usos indicados en (a)-(t) anteriores y los usos indicados en el párrafo anterior, en los que el compuesto de la presente invención empleado en los mismos es un compuesto de una de las realizaciones, subrealizaciones, clases o subclases descritas anteriormente. El compuesto puede usarse, opcionalmente, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en estas realizaciones.

Realizaciones adicionales de la presente invención incluyen cada una de las composiciones farmacéuticas, combinaciones, procedimientos y usos indicados en los párrafos anteriores, en los que el compuesto de la presente invención o su sal empleada en los mismos es sustancialmente puro. Con respecto a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o su sal y un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más excipientes, se entiende que la expresión "sustancialmente puro/a" hace referencia a un compuesto de fórmula I o su sal *per se*; es decir, la pureza del ingrediente activo en la composición.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por tanto, por ejemplo "alquilo C<sub>1-8</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C<sub>8</sub></sub>") hace referencia a cualquiera de los isómeros de alquilo de octilo, heptilo, hexilo y pentilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo "alquilo C<sub>1-6</sub>" (o "alquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>") hace referencia a cualquiera de los isómeros de alquilo de hexilo y pentilo, así como n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C<sub>1-4</sub>" hace referencia a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo.

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno (es decir F, Cl, Br y/o I). Por tanto, por ejemplo, "haloalquilo C<sub>1-6</sub>" (o "haloalquilo C<sub>1-C<sub>6</sub></sub>") hace referencia a un grupo alquilo de C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> lineal o ramificado como se ha definido anteriormente con uno o más sustituyentes halógeno. El término "fluoroalquilo" tiene un significado análogo a excepción de que los sustituyentes halógenos están restringidos a flúor. Fluoroalquilos adecuados incluyen la serie (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub> (es decir, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoro-n-propilo, etc.).

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "cicloalquilo" hace referencia a cualquier anillo monocíclico monovalente de un alcano que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por tanto, por ejemplo, "cicloalquilo C<sub>4-9</sub>" (o "cicloalquilo C<sub>4-C<sub>9</sub></sub>") hace referencia a ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclónonilo y "cicloalquilo C<sub>4-7</sub>" hace referencia a ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término "C(O)" se refiere a carbonilo. Los términos "S(O)<sub>2</sub>" y "SO<sub>2</sub>" hacen referencia cada uno a sulfonilo. El término "S(O)" hace referencia a sulfinilo.

El símbolo "\*" al final de un enlace hace referencia al punto de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que forma parte.

A menos que se limite expresamente, el término "sustituido" hace referencia a una y varias sustituciones con un sustituyente citado en la medida en que dicha una y más sustituciones (incluida una sustitución múltiple en el mismo sitio) esté químicamente permitida.

A menos que se indique expresamente otra cosa, está permitida la sustitución con un sustituyente citado en cualquier átomo en un anillo (p. ej., cicloalquilo, fenilo, un anillo heteroaromático o un anillo heterocíclico saturado) siempre que dicha sustitución en el anillo esté permitida químicamente y tenga como resultado un compuesto estable. No obstante, se entiende que el grado de sustitución puede estar cualificado. Por ejemplo, la expresión "opcionalmente sustituido con un total de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de cero a 2 N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> y de cero a 2 RC" significa que puede haber opcionalmente 4 sustituyentes en total con un máximo de 2 N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> sustituyentes y un máximo de 2 grupos R<sup>C</sup>.

HetA se define en el presente documento como un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 9 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, estando el anillo opcionalmente condensado con un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los anillos heterocíclicos saturados adecuados para usar como HetA incluyen, por ejemplo, azetidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiazolidino, isotiazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, pirrolidino, imidazolidino, piperazino, tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, pirazolidino, hexahidropirimidino, tiazinano, tiazepano, azepano, diazepano, azocanilo (= octahidroazocinilo), azonano (= octahidro-1H-azonano), tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y dioxano. Anillos heterocíclicos monoinsaturados adecuados incluyen, por ejemplo, anillos correspondientes a los anillos saturados indicados en la frase anterior a excepción de que contengan un doble enlace (p. ej., un doble enlace carbono-carbono). Anillos heterocíclicos saturados condensados con un cicloalquilo adecuado para usar como HetA incluyen, por ejemplo:



A menos que se indique expresamente otra cosa en un contexto concreto, cualquiera de los diversos anillos cíclicos y sistemas anulares descritos en el presente documento puede estar unido al resto del compuesto en cualquier átomo del anillo (es decir, cualquier átomo de carbono o cualquier heteroátomo) siempre que tenga como resultado un compuesto estable.

A menos que se indique expresamente otra cosa, todos los intervalos citados están incluidos. Por ejemplo, un anillo

heteroaromático descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" significa que el anillo puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos. También debe entenderse que cualquier intervalo citado en el presente documento incluye dentro de su alcance todos los subintervalos dentro de dicho intervalo. Por tanto, por ejemplo, con un anillo heterocíclico descrito como que contiene de "1 a 4 heteroátomos" se pretende incluir como aspectos del mismo los anillos heterocíclicos que contienen de 2 a 4 heteroátomos, 3 o 4 heteroátomos, de 1 a 3 heteroátomos, 2 o 3 heteroátomos, 1 o 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2 heteroátomos, 3 heteroátomos y 4 heteroátomos.

Cuando una variable (p. ej.,  $R^A$  o RB) se presenta más de una vez en cualquier constituyente o en la Fórmula I o en cualquier otra fórmula que represente y describa compuestos de la presente invención, su definición cada vez es independiente de su definición en cualquier otra aparición. También se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si dichas combinaciones tienen como resultado compuestos estables.

Un compuesto "estable" es un compuesto que se puede preparar y aislar y cuya estructura y propiedades permanecen o puede hacerse que permanezcan esencialmente sin cambiar durante un periodo de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en el presente documento (p. ej., administración terapéutica a un sujeto). Los compuestos de la presente invención están limitados a compuestos estables abarcados por la fórmula I.

Los compuestos de la presente invención tienen al menos dos centros asimétricos y pueden tener uno o más centros adicionales como resultado de la presencia de determinados sustituyentes y/o patrones sustituyentes. De acuerdo con esto, los compuestos de la invención pueden encontrarse como mezclas de estereoisómeros, o como diaestereómeros o enantiómeros individuales. Todas las formas isoméricas de estos compuestos, individualmente o en mezclas, están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

El término "compuesto" hace referencia al compuesto libre y, en la medida en que son estables, a cualquier hidrato o solvato del mismo. Un hidrato es el compuesto en complejo con agua y un solvato es el compuesto en complejo con un disolvente orgánico.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear en forma de sales farmacéuticamente aceptables. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que posee la eficacia de compuesto parental y que no es indeseable biológicamente ni de otro modo (p. ej., no es tóxica o de otro modo perjudicial para el receptor de la misma). Una sal farmacéuticamente aceptable es una sal formada tratando el compuesto de la invención (p. ej., un compuesto de fórmula I) con un equivalente molar de una base suave (p. ej., carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico o acetato sódico). En este caso, M es un catión, tal como  $Na^+$  en caso de tratamiento con una base de sodio.

Cuando M es H (p. ej.,  $R^2$  es  $OSO_3H$ ) y el compuesto de la invención contiene una base interna que es capaz de protonarse (p. ej.,  $R^1$  contiene un nitrógeno básico), se entiende que el compuesto podría existir en una forma en la cual la base interna está completamente protonada por  $M = H$  de forma tal que  $R^2$  posee una carga negativa (p. ej.,  $R^2 = OSO_3^-$ ) y la base interna tiene una carga positiva, o está parcialmente protonada de un modo tal que  $R^2$  posee una carga negativa parcial, o no está protonada. De un modo similar, cuando M es H y el compuesto de la invención contiene dos o más bases internas que pueden protonarse (p. ej.,  $R^1$  contiene dos o más nitrógenos básicos), se entiende que el compuesto podría existir en una forma en la cual una u otra bases internas están completamente protonadaa por  $M = H$  o que dos o más de las bases internas están cada una suficientemente protonadas de forma tal que  $R^2$  posee una carga negativa o que una o más de las bases están parcialmente protonadas de un modo tal que  $R^2$  posee una carga negativa parcial, o que ninguna de las bases está protonada. La presente invención incluye todas estas formas del compuesto. Aunque estos compuestos pueden estar en forma de una sal interna (es decir, un zwitterión), en el presente documento se consideran compuestos de la invención, no sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por otro lado, par aun compuesto de la invención que contenga una base interna (p. ej.,  $R^1$  contiene un nitrógeno básico), una sal farmacéuticamente aceptable es una sal formada por el tratamiento del compuesto con una cantidad adecuada de un ácido (p. ej., ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico o similares) de un modo tal que la base interna esté protonada o el ácido con la carga positiva de la base protonada equilibrado con un contraión negativo (p. ej., cloruro, trifluoruro, metanosulfonato o similares). Para los compuestos de la invención que contengan dos bases internas (p. ej.,  $R^1$  contiene dos nitrógenos básicos), otra sal farmacéuticamente aceptable es una sal formada por el tratamiento del compuesto con una cantidad adecuada de ácido de un modo tal que una de las bases internas esté protonada por el ácido sulfónico presente en la molécula (es decir,  $R^2$  tiene una carga negativa) y la otra esté protonada por el ácido con la carga positiva de la base protonada equilibrada con un contraión negativo adecuado. Otra sal farmacéuticamente aceptable más para compuestos de la invención que contienen dos bases internas puede obtenerse tratando el compuesto con suficiente ácido (p. ej., ácido sulfúrico, HCl, ácido metanosulfónico o TFA) de un modo tal que el grupo ácido sulfónico presente en la molécula permanezca protonado (es decir,  $M = H$ ) y las bases internas estén protonadas y tengan asociadas un contraion negativo adecuado (p. ej., sulfonato). Como queda claro a partir de lo anterior, la naturaleza y tipo precisos de la sal farmacéuticamente aceptable que se puede obtener dependerá de la naturaleza del compuesto específico a tratar (p. ej., la presencia o ausencia de nitrógenos básicos en  $R^1$ ) y las condiciones de tratamiento usadas; por ejemplo dependerá de la elección y la cantidad del ácido o la base con la cual se trate al compuesto, el pH del medio de

tratamiento, la cantidad y elección del tampón (en su caso) y similares. Se entiende que la presente invención abarca todos los tipos y formas de sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención.

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I de la presente invención, opcionalmente uno o más de otros componentes activos (p. ej., un antibiótico  $\beta$ -lactámico) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las características del vehículo dependerán de la vía de administración. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir que los ingredientes de la composición farmacéutica deben ser compatibles entre sí, no interferir con la eficacia del o los ingredientes activos y no ser perjudiciales (p. ej., tóxicos) para el receptor de la misma. Por tanto, las composiciones de acuerdo con la invención pueden contener, además del inhibidor, diluyentes, cargas, sales, tampones, estabilizantes, solubilizantes y otros materiales bien conocidos en la técnica.

También se divulga un procedimiento para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un antibiótico beta-lactámico y/o un inhibidor de DHP. El término "sujeto" (o, como alternativa, "paciente"), como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, más preferentemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimentación. El término "administración" y sus variantes (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de fórmula I significa proporcionar el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al individuo que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto o una sal del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (p. ej., un antibiótico carbapenem o un inhibidor de DHP o ambos), se entiende que "administración" y sus variantes incluye cada uno la introducción del compuesto o su sal y los otros agentes al mismo tiempo o a tiempos diferentes. Cuando los agentes de una combinación se administran al mismo tiempo, se pueden administrar juntos en una única composición o se pueden administrar por separado. Se entiende que una "combinación" de agentes activos puede ser una única composición que contiene todos los agentes activos o múltiples composiciones, cada una de las cuales contiene uno o más de los agentes activos. En el caso de dos agentes activos, una combinación puede ser una única composición que comprende ambos agentes o dos composiciones distintas, en las que cada una comprende uno de los agentes; en el caso de tres agentes activos, una combinación puede ser una única composición que comprende los tres agentes, tres composiciones distintas cada una de las cuales comprende uno de los agentes, o dos composiciones una de las cuales comprende dos de los agentes y la otra comprende uno tercer agente; y así sucesivamente.

Las composiciones y combinaciones de la presente invención se administran adecuadamente en cantidades eficaces. La expresión "cantidad eficaz", como se usa en el presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. En una realización, la cantidad eficaz es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para el alivio de los síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando (p. ej., la curación de las afecciones asociadas con infección bacteriana y/o resistencia bacteriana a fármacos). En otra realización, la cantidad eficaz es una "cantidad profilácticamente eficaz" para la profilaxis de los síntomas de la enfermedad o afección que se está previniendo. El término también incluye en el presente documento la cantidad de compuesto activo suficiente para inhibir la  $\beta$ -lactamasa y, de este modo, provocar la respuesta que se busca (es decir, una "cantidad eficaz en la inhibición"). Cuando el compuesto activo (es decir, el ingrediente activo) se administra como la sal, las referencias a la cantidad del ingrediente activo deben estar en forma del ácido libre o de la base libre del compuesto.

La administración de una composición de la presente invención es, adecuadamente, parenteral, oral, sublingual, transdérmica, tópica, intranasal, intratraqueal o intrarectal, estando la composición formulada adecuadamente para administrar por la vía seleccionada usando procedimientos de formulación bien conocidos en la técnica, incluidos, por ejemplo, los procedimientos para preparar y administrar formulaciones descritas en los capítulos 39, 41, 42, 44 y 45 en Remington - The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, 2006. En una realización, los compuestos de la invención se administran por vía intravenosa en un contexto hospitalario. En otra realización, la administración es oral en forma de un comprimido o cápsula o similares. Cuando se administra sistémicamente, una composición terapéutica se administra adecuadamente a una dosis suficiente para conseguir un nivel en sangre del inhibidor de al menos aproximadamente 1 microgramo/ml, preferentemente aproximadamente 10 microgramos/ml y, más preferentemente, aproximadamente 25 microgramos/ml. Para la administración localizada, concentraciones mucho menores que esta pueden ser eficaces y concentraciones mucho mayores se pueden tolerar.

La administración intravenosa de un compuesto de la invención se puede realizar reconstituyendo una forma en polvo del compuesto con un disolvente aceptable. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, soluciones salinas (p. ej., inyección de cloruro sódico al 0,9%) y agua estéril (p. ej., agua estéril para inyectables, agua bacteriostática para inyectables con metilparaben y propilparaben, o agua bacteriostática para inyectables con alcohol bencílico al 0,9%). La forma en polvo del compuesto se puede obtener mediante irradiación gamma del compuesto o mediante liofilización de una solución de compuesto, tras lo cual se puede almacenar el polvo (p. ej., en un vial sellado) a o por debajo de la temperatura ambiente hasta que se reconstituya. La concentración del compuesto en la solución i.v. reconstituida puede estar, por ejemplo, en un intervalo de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 20 mg/ml.

También se divulga un procedimiento para inhibir el crecimiento bacteriano que comprende administrar a un cultivo celular bacteriano o a un cultivo celular, tejido u organismo infectados por bacterias, una cantidad eficaz de inhibición de un compuesto de fórmula I. Realizaciones adicionales de la invención incluyen el procedimiento de inhibición del crecimiento bacteriano que se acaba de describir, en el que el compuesto de la presente invención usado es un compuesto en una de las realizaciones, subrealizaciones o clases descritas en lo que antecede. El compuesto puede usarse, opcionalmente, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable en estas realizaciones. El procedimiento puede implicar la administración de un compuesto de fórmula I a un cultivo celular experimental in Vitro para evitar el crecimiento de bacterias resistentes a  $\beta$ -lactámicos. El procedimiento puede implicar, de forma alternativa, la administración de un compuesto de fórmula I a un animal, incluyendo un ser humano, para evitar el crecimiento de bacterias resistentes a  $\beta$ -lactámicos. En esos casos, el compuesto de fórmula I normalmente se coadministra con un antibiótico  $\beta$ -lactámico.

Los compuestos de la invención se pueden usar para el tratamiento, profilaxis o inhibición del crecimiento bacteriano o infecciones producidas por bacterias que son resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Más particularmente, las bacterias pueden ser cepas positivas a  $\beta$ -lactamasa que son altamente resistentes a antibióticos  $\beta$ -lactámicos. Los expertos en la técnica conocen bien las expresiones "ligeramente resistente" y "altamente resistente" (véase, por ejemplo, Payne et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38: 767-772 (1994); Hanaki et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26 (1995)). Para los objetivos de la presente invención, las cepas bacterianas que son altamente resistentes a imipenem son aquéllas contra las cuales la CMI de imipenem es  $>16$  mg/ml, y las cepas bacterianas que son ligeramente resistentes a imipenem son aquéllas contra las cuales la CMI de imipenem es  $>4$  mg/ml.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con agentes antibióticos para el tratamiento de infecciones causadas por cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de clase C, además de las infecciones que se incluyen dentro del espectro antibacteriano del agente antibiótico. Ejemplos de bacterias productoras de  $\beta$ -lactamasa de clase C son *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobarcter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Acinetobacter baumannii*.

Generalmente es ventajoso usar un compuesto de fórmula I mezclado o junto con un carbapenem, penicilina, cefalosporina u otro antibiótico  $\beta$ -lactámico, o un profármaco de los mismos. Es ventajoso usar un compuesto de fórmula I en combinación con uno o más antibióticos  $\beta$ -lactámicos por las propiedades inhibitorias de  $\beta$ -lactamasa de clase C de los compuestos. Como ya se ha indicado, el compuesto de fórmula I y el antibiótico  $\beta$ -lactámico se pueden administrar por separado (al mismo tiempo o a tiempos diferentes) o en forma de una única composición que contiene ambos ingredientes activos.

Los carbapenem, penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos adecuados para usar en la presente invención incluyen los que se sabe que muestran inestabilidad a, o de otro modo son sensibles a, las  $\beta$ -lactamasas de clase C, y que también se sabe que tienen un grado de resistencia a las  $\beta$ -lactamasas de clase C.

Cuando los compuestos de fórmula I se combinan con un antibiótico carbapenem, también se puede combinar un inhibidor de la deshidropeptidasa (DHP). Muchos carbapenems son vulnerables al ataque por una enzima renal conocida como DHP. Este ataque o degradación puede reducir la eficacia del agente antibacteriano carbapenem. Los inhibidores de la DHP y su uso con carbapenems se divulgan en, por ejemplo, los documentos US4539208, US4616038, US4880793 and US5071843. Un inhibidor preferido de DHP es el ácido 7-(L-2-amino-2-carboxietiltilio)-2-(2,2-dimetilciclopropanoocarboxamida)-2-heptenoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los carbapenems adecuados para la coadministración con compuestos de la presente invención incluyen imipenem, meropenem, biapenem, ácido (4R, 5S, 6S)-3-[3S, 5S]-5-(3-carboxifenil-carbamoil)pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietyl]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico, cloruro de (1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((carbamoilmetil)-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]oct-1-il)-etil(1,8-naftosultam)metil)-6-[1(R)-hidroxietil]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxilato, BMS181139 (ácido [4R-[4-alfa,5 beta,6 beta(R\*)]]-4-[2-[(aminoiminometil)amino]etil]-3-[(2-cianoetil)tio]-6-(1-hidroxietyl)-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico), BO2727 (ácido [4R-3[3S\*,5S\*(R\*)], 4alfa,5beta,6beta(R\*)]]-6-(1-hidroxietyl)-3-[[5-[1-hidroxi-3-(metilimino)propil]-3-pirrolidinil]tio]-4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico monohidrato), E1010 (ácido (1R,5S,6S)-6-[1(R)-hidroximetil]-2-[2(S)-[1(R)-hidroxi-1-[pirrolidin-3(R)-il]metil]pirrolidin-4(S)-ilsulfanil]-1-metil-1-carba-2-penem-3-carboxílico diclorhidrato) y S4661 (ácido (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(sulfamoilaminometil)pirrolidin-3-il]tio]-6-(1R)-1-hidroxietyl]-1-metilcarbapen-2-em-3-carboxílico), cloruro de (1S,5R,6S)-1-metil-2-{7-[4-(aminocarbonilmetil)-1,4-diazoniabicyclo(2.2.2)octan-1-il]-metil-fluoren-9-on-3-il]-6-(1R)-hidroxietil]-carbapen-2-em-3 carboxilato.

Penicilinas adecuadas para coadministrar con compuestos de la presente invención incluyen bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, pirlbenicilina, azlocilina, mezlocilina, sulbenicilina, piperacilina, y otras penicilinas conocidas. Las penicilinas se pueden usar en forma de profármacos de las mismas, por ejemplo como ésteres hidrolizables in vivo, por ejemplo, los ésteres de acetoximetilo, pivaloilooximetilo,  $\alpha$ -etoxicarbonilooxietilo y ftalidilo de ampicilina, bencilpenicilina y amoxicilina; como aductos de cetonas o aldehídos de las penicilinas que contienen una cadena lateral 6- $\alpha$ -aminoacetamido (por ejemplo, hetacilina, metampicilina y derivados análogos de amoxicilina); y como ésteres de carbenicilina y ticarcilina, por ejemplo los  $\alpha$ -ésteres de fenilo e indanilo.

Las cefalosporinas adecuadas para coadministrar con el compuesto de la presente invención incluyen cefatrizina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefpcetrilo, cefapirin, cefamandol nafato, cefradina, 4-hidroxicefalexina, cefaloglicina, cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima, cefuroxima, cefmetazol, cefotaxima, ceftriaxona y otras cefalosporinas conocidas todas las cuales se pueden usar en forma de profármacos de las mismas.

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos distintos a las penicilinas y a las cefalosporinas que se pueden coadministrar con compuestos de la presente invención incluyen aztreonam, latamoxef (Moxalactam-marca comercial), y otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos tales como carbapenems como imipenem, meropenem o ácido (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carboxifenilcarbamoil)pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico, todos los cuales se pueden usar en forma de profármacos de los mismos.

En una realización, el antibiótico coadministrado con un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo constituido por imipenem, meropenem y ácido (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carboxifenilcarbamoil)pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidroxietil]4-metil-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-2-carboxílico.

En otra realización, el antibiótico coadministrado con un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo de penicilinas constituido por ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina y ticarcilina. Dichas penicilinas se pueden usar opcionalmente en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sus sales de sodio. Alternativamente se pueden usar ampicilina o amoxicilina en forma de partículas finas de la forma zwitteriónica (en general como ampicilina trihidrato o amoxicilina trihidrato) para usar en una suspensión inyectable o para infusión. En un aspecto de la presente realización, la penicilina coadministrada con un compuesto de la presente invención es amoxicilina, opcionalmente en forma de su sal de sodio o el trihidrato.

En otra realización, el antibiótico coadministrado con un compuesto de la presente invención se selecciona del grupo de cefalosporinas constituido por cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima, que opcionalmente se usan en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo sus sales de sodio.

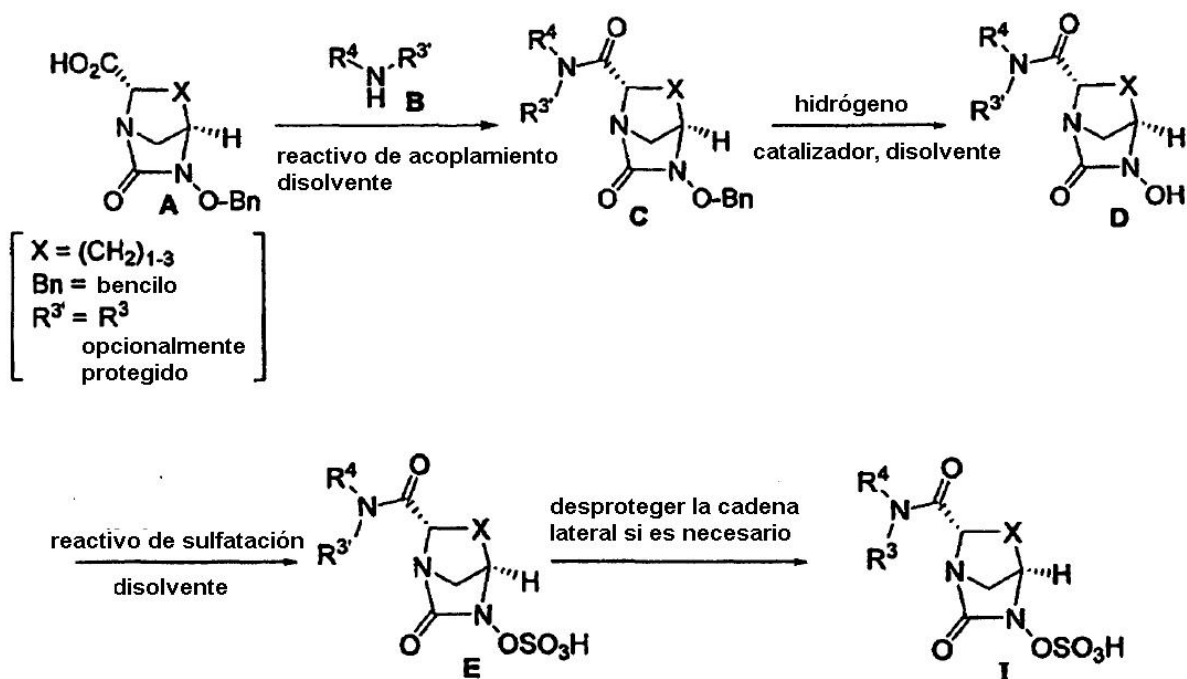
Cuando se coadministra con un antibiótico  $\beta$ -lactámico, la combinación del compuesto de la invención y el antibiótico pueden proporcionar un efecto sinérgico. Las expresiones "efecto sinérgico" y "sinergia" indican que el efecto producido cuando dos o más fármacos se coadministran es mayor que lo que se podría predecir en base al efecto producido cuando los compuestos se administran de forma individual. Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que los compuestos de la presente invención son inhibidores de la  $\beta$ -lactamasa que actúan para prevenir la degradación de los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, de modo que se potencia su eficacia y se produce un efecto sinérgico.

Las abreviaturas usadas en el presente documento incluyen las siguientes: acac = acetilacetato; AIBN = 2,2-azobisisobutironitrilo; BLI = inhibidor de beta-lactamasa; Bn = bencilo; BOC (o Boc) = t-butiloxycarbonilo; BOC-ON = 2-(terc-butoxicarboniloxiamino)-2-fenilacetoneitrilo; BOC-OSN = N-terc-butoxicarboniloxi)succinimida; BOP = hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio; BSA = seroalbúmina bovina; CBZ (or Cbz) = carbobenzoxi (como alternativa, benciloxycarbonilo); COD = ciclooctadienilo; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DCC = diciclohexilcarbodiimida; DCE = 1,2-dicloroetano; DCM = diclorometano; DIPEA = diisopropiletilamina (o base de Hunig); DMAC = N,N-dimetilacetamida; DMAP = 4-dimetilaminopiridina N,N-dimetilaminopiridina; DME = 1,2-dimetoxietano; DMF = N,N-dimetilformamida; DMSO = dimetilsulfóxido; EDC = 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; DSC = calorimetría diferencial de barrido; Et = etilo; EtOAc = acetato de etilo; HMDS = hexametildisilazida; HOBT = 1-hidroxibenzotriazol; HOPO = 2-hidroxipiridin-N-óxido; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; IPA = alcohol isopropílico; IPAc = acetato de isopropilo; i-Pr = isopropilo; CL/EM = cromatografía de líquidos/espectrometría de masas; Me = metilo; MHBII = caldo de Mueller Hinton de tipo II; CMI = concentración mínima inhibidora; MSA = ácido metanosulfónico; NMP = N-metilpirrolidinona; PG = grupo protector; F = fenil; TEA = trietilamina; TFA = ácido trifluoroacético; TFE = 2,2,2-trifluoroetanol; TF = tetrahidrofurano; TLC = cromatografía en capa fina; TSB = caldo de tripticasa soja; TsOH = ácido p-toluenosulfónico; XRPD = difracción en polvo de rayos X.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar fácilmente de acuerdo con los siguientes esquemas de reacción y ejemplos, o modificaciones de los mismos, usando materiales de partida, reactivos fácilmente disponibles y procedimientos de síntesis convencionales, incluidos, por ejemplo, los procedimientos descritos en el documento US7112592. En estas reacciones también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. Además, otros procedimientos para preparar compuestos de la presente invención pueden ser fácilmente evidentes para el experto en la técnica a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique lo contrario, todas las variables son como se ha definido en lo que antecede.

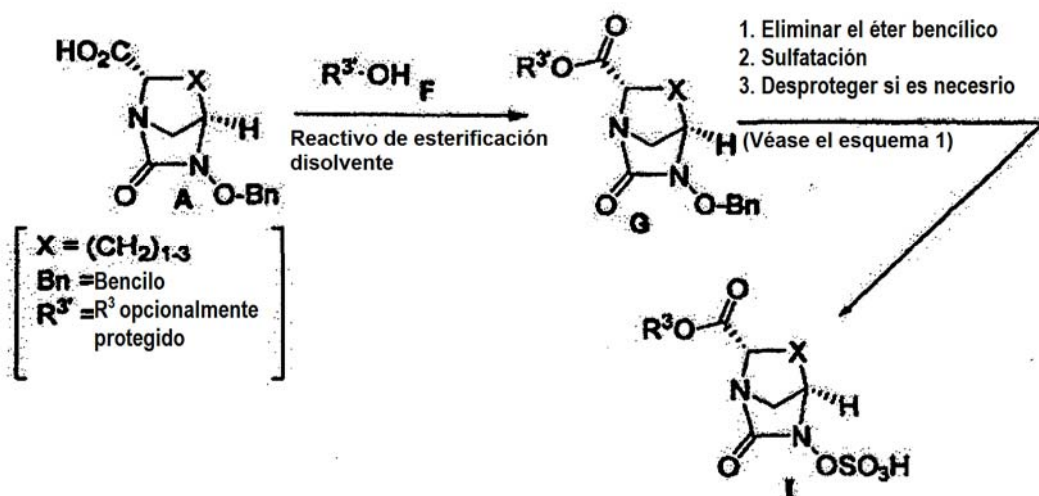
Los compuestos de carboxamida de la presente invención en los que a es un enlace sencillo y X es  $(\text{CH}_2)_{1-3}$  se pueden preparar como se representa en el esquema 1.





El intermedio bicíclico **A** se puede obtener como se describe en el documento US 7112592 o mediante modificaciones de rutina del mismo. La cadena lateral se puede unir mediante la reacción del ácido **A** con la amina **B** (en caso necesario la amina incorpora un grupo protector) en condiciones de formación de amida estándar conocidas en la técnica. por ejemplo, una solución del ácido **A** y la amina **B** (1-2 equivalentes molares) en disolvente (p. ej., un haloalcano tal como diclorometano seco o cloroformo) se pueden agitar a temperatura ambiente mientras que secuencialmente se añade trietilamina (1-2 equivalentes), HOBT (1-2 equivalentes) y EDC (1-2 equivalentes) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se puede agitar a temperatura ambiente hasta que la reacción se completa (p. ej., en aproximadamente 8 a 24 horas) y después la mezcla de reacción se puede concentrar al vacío y purificar el residuo usando cromatografía en columna en gel de sílice o HPLC, dando la amida **C**. La desprotección del grupo protector éter bencílico para dar el intermedio hidroxilactama **D** se puede conseguir mediante hidrogenación o, en algunos casos, mediante hidrólisis catalizada con ácido. Por ejemplo, se puede añadir paladio sobre carbón (0,05-0,5 eq.) a una solución del éter bencílico en un disolvente adecuado (p. ej., un alcohol tal como metanol o etanol, un acetato de alquilo tal como EtOAc, un éter tal como THF) y la mezcla resultante se agitó en hidrógeno (1-3 atmósferas) hasta que la reacción se completa (p. ej., de aproximadamente 1 a 24 horas) determinado mediante una técnica de seguimiento adecuada tal como TLC o HPLC. Una vez finalizado, se puede aislar hidroxilactama **D** usando técnicas convencionales. Por ejemplo, la mezcla de reacción se puede filtrar y el filtrado se puede concentrar para proporcionar una hidroxilactama **D** bruta que en muchos casos se puede usar directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Si se requiere o desea purificación adicional, la hidroxilactama **D** bruta se puede purificar mediante cromatografía en columna en gel de sílice o mediante HPLC para dar la hidroxilactama **D** pura. La sulfatación del intermedio **D** para dar el sulfato **E** se puede conseguir usando un reactivo de sulfatación en un disolvente adecuado. Por tanto, a una solución de hidroxilactama **D** en un disolvente aprótico (p. ej., una amida terciaria tal como piridina, DMF o DMAC) a temperatura ambiente se puede añadir complejo de trióxido de azufre piridina (2-10 equivalentes). La mezcla resultante se puede agitar a temperatura ambiente hasta completar la reacción (p. ej., de aproximadamente 4 a 24 horas) seguida mediante HPLC o CL/EM. Según sea necesario se puede añadir complejo de trióxido de azufre piridina adicional para dirigir la reacción hasta su finalización. Se puede obtener un producto de reacción purificado usando técnicas convencionales, tales como filtración de la mezcla de reacción, concentración del filtrado al vacío, suspensión del concentrado en una solución de dihidrogenofosfato potásico acuosa saturada, lavado de la solución acuosa con un disolvente orgánico adecuado (p. ej., EtOAc), adición de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en exceso a la capa acuosa, extracción de la mezcla con disolvente orgánico (p. ej., EtOAc 4X), combinación de las capas orgánicas, secado de las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico y concentración al vacío, para dar la sal de tetrabutilamonio del intermedio **E**. En los casos en los que no hay grupo protector en la cadena lateral, el producto de la reacción de sulfatación es un compuesto de fórmula **I** de la presente invención. Cuando un grupo protector se incorpora en la cadena lateral de la amida (p. ej., amina o éter bencílico, BOC amina o un CBZ amina), el grupo se puede retirar usando una técnica conocida en la materia para dar el compuesto de fórmula **I**. Más particularmente, en compuestos de fórmula **I** que contienen un grupo amino en la cadena lateral (p. ej.,  $\text{R}^3$  es aminoalquilo), el grupo amino normalmente está protegido para evitar reacciones secundarias indeseadas durante la síntesis. La protección se puede conseguir adecuadamente mediante el uso de BOC, CBZ, o un grupo protector similar.

Los compuestos de carboxilato de la presente invención en los que X es  $(\text{CH}_2)_{1-3}$  se pueden preparar como se representa en el esquema 2.



En el esquema 2, el éster G se obtiene haciendo reaccionar el intermedio urea bicíclica A con el alcohol de cadena lateral F (en el que si es necesario el alcohol incorpora un grupo protector) en presencia de un reactivo de esterificación (p. ej., 1-2 equivalentes de DMAP) en un disolvente aprótico (p. ej., un éter tal como éter dietílico o THF o un haloalcano tal como diclorometano) a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a 35°C hasta que la reacción ha finalizado (p. ej., de aproximadamente 1 a 24 horas) seguida mediante TLC o HPLC. Después, el intermedio G se puede convertir en un compuesto de la presente invención mediante una secuencia sintética (desbencilación, sulfatación y desprotección de la cadena lateral (en caso necesario)) análoga a la indicada en el Esquema 1 para la síntesis de análogos de amida.

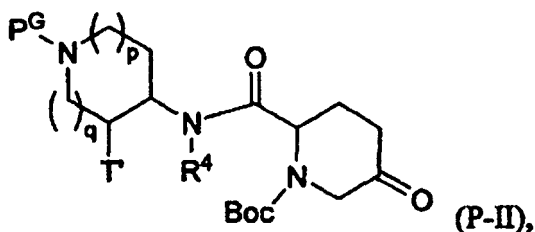
En términos generales, cuando un grupo químico en un compuesto se denomina en el presente documento "protegido" o se dice que incorpora un "grupo protector", esto significa que el grupo químico se usa de una forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para usar en la preparación de compuestos de la presente invención y técnicas para añadir y retirar dichos grupos protectores son bien conocidos en la técnica e incluyen los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 and in T.W. Greene & P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999, y 2ª edición 1991, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

La presente invención también incluye un procedimiento (denominado alternativamente Procedimiento P) para preparar un compuesto de fórmula P-II: intermedio ciclado Q, que se puede recuperar y purificar usando procedimientos de procesamiento estándar. Se pueden usar técnicas de metátesis de olefina bien conocidas en las técnicas para ciclar el intermedio diolefina Q. Así, por ejemplo Q se puede tratar con una cantidad catalítica (de 0,05 a 0,25 equivalentes) de un catalizador de metátesis de olefina de Grubbs en un disolvente adecuado (p. ej., benceno, tolueno, tetrahidrofurano o similar) a aproximadamente 25°C para dar un producto de ciclohexeno, tras lo cual el grupo protector PG sobre la hidroxilactama se puede eliminar usando técnicas bien conocidas en la material 6 la hidroxilactama resultante se puede sulfatar para dar el sulfato. Por ejemplo, una solución de hidroxilactama en un disolvente aprótico (p. ej., una amida terciaria tal como piridina, DMF o DMAC) se puede tratar con un complejo de trióxido de azufre uridina (2-10 equivalentes) a aproximadamente 25 °C para dar el producto deseado que se puede recuperar y purificar usando técnicas estándar para dar T. En los casos en los que no hay un grupo protector en la cadena lateral, el producto de la reacción de sulfatación es un compuesto de fórmula I de la presente invención. Cuando se incorpora un grupo protector en la cadena lateral de la amida (p. ej., una bencilamina o éter, BOC amina o CBZ amina), el grupo se puede retirar usando una técnica conocida en la materia para dar e compuesto de fórmula I. La beta-gamma olefina en el compuesto T se puede isomerizar en conjugación con la carbonilamida de la cadena lateral tratando T con una base no nucleofílica (p. ej., t-butoxido potásico, hidruro sódico o similar) en un disolvente no nucleófilo (p. ej., butanol, tetrahidrofurano, éter o similares a 0°C a 25°C. Como alternativa, la olefina se puede isomerizar en conjugación en condiciones ácidas usando un ácido tal como ácido trifluorometanosulfónico o similar o una resina de intercambio iónico en un disolvente no nucleofílico (p. ej., t-butanol, tetrahidrofurano, éter o similar) a 0°C a 25°C. El isómero de la olefina resultante W se puede recuperar y aislar usando técnicas de procesamiento estándar.

En términos generales, cuando un grupo químico en un compuesto se denomina en el presente documento "protegido" o se dice que incorpora un "grupo protector", esto significa que el grupo químico se usa de una forma modificada para impedir reacciones secundarias indeseadas en el sitio protegido. Los grupos protectores adecuados para usar en la preparación de compuestos de la presente invención y técnicas para añadir y retirar dichos grupos

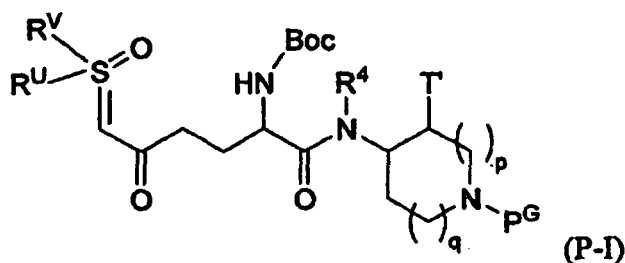
protectores son bien conocidos en la técnica e incluyen los que se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 and in T.W. Greene & P.G.M Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999, y 2ª edición 1991, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

- 5 La presente invención también incluye un procedimiento (alternativamente denominado Procedimiento P) para preparar un compuesto de fórmula P-II:



que comprende

- (A) poner en contacto el iluro de cetosulfoxonio de Fórmula P-I:

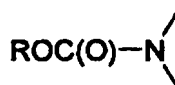


10

con un catalizador de iridio, rodio o rutenio para obtener el compuesto P-II, en el que:

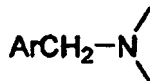
- 15  $P^G$  es un grupo protector de amina seleccionado del grupo constituido por carbamatos y bencilaminas;  
 RU es  $CH_3$  o fenilo;  
 RV es  $CH_3$  o fenilo;  
 $R^4$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 T es H, Cl, Br, F, alquilo  $C_{1-3}$ , O-alquilo  $C_{1-3}$ , OH,  $NH_2$ , N(H)-alquilo  $C_{1-3}$  o N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>;  
 p es cero, 1 o 2; q es cero, 1 o 2; y  $p + q =$  cero, 1, 2 o 3.

El compuesto P-II es un intermedio útil en la síntesis de determinados compuestos de la presente invención. El grupo protector de amina  $P^G$  puede ser un carbamato (es decir, un grupo protector de fórmula



20

en la que R es alquilo opcionalmente sustituido, alilo, bencilo opcionalmente sustituido o similares) o una bencilamina (es decir, un un grupo protector de fórmula



25

en la que A es fenilo opcionalmente sustituido). Grupos protectores de carbamato y bencilamina adecuados y procedimientos para su formación y escisión se describen en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 and in T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999, y 2ª edición, 1991. En una realización,  $P^G$  es (1)  $C(-O)-O-(CH_2)_{0-1}-CH=CH_2$ .

- (2)  $C(=O)-O-CH_2$ -fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, halo,  $-NO_2$ , -alquilo  $C_{1-4}$  o -O-alquilo  $C_{1-4}$ .
- 30 (3)  $C(=O)-O$ -alquilo  $C_{1-4}$  o (4)  $CH_2$ -fenilo en el que el fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, halo,  $-NO_2$ , -alquilo  $C_{1-4}$  u -O-alquilo  $C_{1-4}$ . En otra realización,  $P^G$  es t-butiloxi-carbonilo (Boc), aliloxycarbonilo (Alloc), benciloxycarbonilo (Cbz), p-metoxibenciloxycarbonilo, p-nitrobenciloxi-carbonilo, p-bromobenciloxycarbonilo, p-clorobenciloxycarbonilo, 2,4-diclorobenciloxycarbonilo o bencilo. En otra realización más,  $P^G$  es Cbz.

Otras realizaciones del compuesto P-II incluyen las siguientes: (1) R<sup>U</sup> y R<sup>V</sup> son ambos CH<sub>3</sub> o ambos fenilo; (2a) T' es H o F; (2b) T' es H; (3a) R<sup>4</sup> es H o CH<sub>3</sub>; (3b) R<sup>4</sup> es H. Una o más de estas realizaciones (1) a (3) se pueden combinar entre sí y/o con las realizaciones descritas en lo que antecede para P<sup>G</sup>, en la que cada una de estas combinaciones es una realización aparte del compuesto P-II.

5 La etapa A implica la inserción intramolecular de NH usando un iluro de cetosulfoxonio para formar un producto cíclico. La química del iluro empleada en la etapa A proporciona un beneficio de seguridad con respecto a procedimientos alternativos que usan diazometano (un riesgo de explosión) para generar una diazocetona que después se puede usar en una ciclación. La etapa A también puede proporcionar un rendimiento alto. Por ejemplo, el rendimiento de la etapa A usando una cantidad catalítica de [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> puede ser del 85% o mayor.

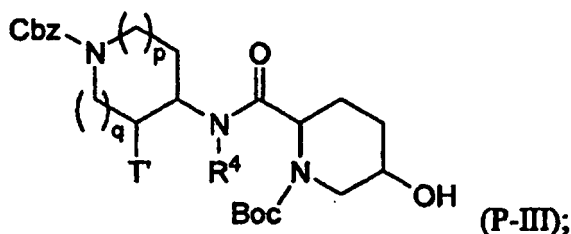
10 La etapa A se realiza en un disolvente orgánico. Los disolventes adecuados incluyen tolueno, diclorometano, DCE, DMF, THF, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno, ciclopentilmetil éter, acetonitrilo, IPAc, nitrometano, trifluorometilbenceno, metiletilcetona, DME y 2-MeTHF. Un disolvente preferido es tolueno.

15 La ciclación en la etapa A se realiza en presencia de un catalizador de Ir, Rh o Ru. Catalizadores adecuados incluyen [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(cimeno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(cimeno)]<sub>2</sub>, (ciclopentadienil)Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (indeno)RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, Rh<sub>2</sub>(TFA)<sub>4</sub>, (COD)<sub>2</sub>IrBF<sub>4</sub>, IrCl(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, IrCl(CO)<sub>3</sub>, Ir(COD)(acac), Ir(CO)<sub>2</sub>(acac), metilciclopentadienilo(COD)Ir, o ((ciclohexil)<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>(COD)Ir(piridina). Una clase de catalizadores adecuados está constituida por [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>, RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, [RuCl<sub>2</sub>(cimeno)]<sub>2</sub>, [RuI<sub>2</sub>(cimeno)]<sub>2</sub>, (ciclopentadienil)Ru(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, (indeno)RuCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>, Rh<sub>2</sub>(TFA)<sub>4</sub>. Un catalizador preferido es [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>. El catalizador normalmente se emplea en un intervalo de aproximadamente 0,25 a 5 moles por ciento en base a la cantidad del compuesto P-I, y normalmente se emplea más en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 2 % molar.

La reacción en la etapa A se puede realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 130 °C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 110 °C.

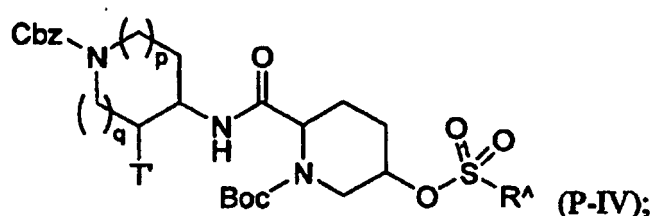
25 Una realización del procedimiento P comprende la etapa A como se ha descrito anteriormente en la que P<sup>G</sup> es Cbz, para obtener el Compuesto P-IIa (= Compuesto P-II en el que P<sup>G</sup> está sustituido con Cbz), y además comprende:

(B) tratar el compuesto P-IIa con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula P-III:



y

30 (C) poner en contacto el compuesto P-III con un haluro de sulfonilo de fórmula R<sup>A</sup>-SO<sub>2</sub>W en presencia de una base de amina terciaria para obtener un compuesto de fórmula P-IV:



35 en la que W es halógeno y R<sup>A</sup> es (1) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo C<sub>1-4</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo O-C<sub>1-4</sub>, O-haloalquilo C<sub>1-4</sub>, Cl, Br, F, o NO<sub>2</sub>, (2) alquilo C<sub>1-4</sub> o (3) haloalquilo C<sub>1-4</sub>.

La etapa B se realiza en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen tolueno, diclorometano, THF, alcohol isopropílico y acetonitrilo. Disolventes preferidos son tolueno y THF.

40 Agentes reductores adecuados en la etapa B incluyen LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, KBH<sub>4</sub>, (Me<sub>4</sub>N)BH<sub>4</sub>, LiAlH(O-t-Bu)<sub>3</sub>, LiBH(OEt)<sub>3</sub>, y Al(O-i-Pr)<sub>3</sub>/IPA. Una clase de agentes reductores adecuados está constituida por LiBH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, y KBH<sub>4</sub>. Agentes reductores preferidos incluyen LiBH<sub>4</sub> y NaBH<sub>4</sub>. Normalmente, el agente reductor se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes por equivalente del compuesto P-IIa, y se usa

más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,3 equivalentes.

La reacción en la etapa B se puede realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 40 °C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 0 °C.

- 5 La etapa C se realiza en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen diclorometano, THF, acetato de etilo y MTBE. Un disolvente preferido es diclorometano.

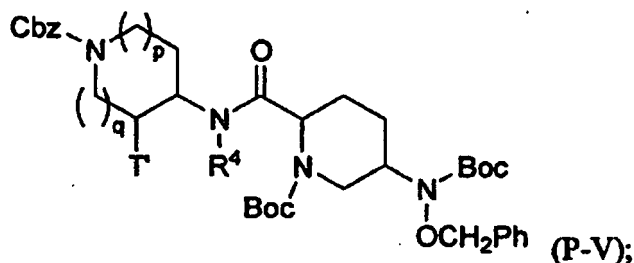
Ejemplos de haluros de sulfonilo adecuados para usar en la etapa C incluyen cloruro de metanosulfonilo, cloruro de clorometanosulfonilo, cloruro de diclorometanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo, cloruro de p-trifluorometilbencenosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de p-bromobencenosulfonilo, cloruro de p-fluorobencenosulfonilo y cloruro de p-metoxibencenosulfonilo. Una clase de haluros de sulfonilo adecuados está constituida por cloruro de clorometanosulfonilo, cloruro de p-trifluorometilbencenosulfonilo y cloruro de p-bromobencenosulfonilo. Un haluro de sulfonilo preferido es cloruro de p-trifluorometilbencenosulfonilo. El haluro de sulfonilo normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes por equivalente del compuesto P-III, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes (p. ej., aproximadamente 1,3 equivalentes).

La amina terciaria de la etapa C es, adecuadamente, un atriálquilamina C<sub>1-4</sub>. Una clase de aminas adecuadas consiste en TEA, DIPEA y dietilisopropilamina. DIPEA es una base preferida. La base normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes por equivalente del compuesto P-III, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 2 equivalentes (p. ej., aproximadamente 1,8 equivalentes).

La reacción en la etapa C se puede realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 40 °C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 25 °C.

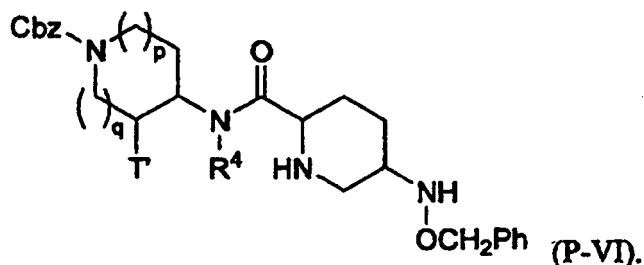
- 25 Otra realización del procedimiento P comprende las etapas A, B y C como se ha descrito anteriormente, en la que P<sup>G</sup> es Cbz, para obtener el Compuesto P-IV y además comprende:

(D) poner en contacto el compuesto P-IV con N-Boc-O-bencilhidroxilamina en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula P-V:



y

- 30 (E) tratar el compuesto P-V con un ácido para obtener un compuesto de la Fórmula P-VI:



La etapa D se realiza en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen DMAC, DMF, NMP, THF y DME. Un disolvente preferido es NMP.

- 35 Bases adecuadas en la etapa D incluyen t-butoxido de Li, t-butoxido de Na, t-butoxido de K, carbonato de cesio, KHMDS y NaHMDS. Una clase de bases adecuadas está constituida por t-butoxido de Li, t-butoxido de Na y t-butoxido de K. Una base preferida es t-butoxido de K. La base normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes por equivalente del compuesto P-IV, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes (p. ej.,

aproximadamente 1,3 equivalentes).

La N-Boc-O-bencilhidroxilamina típicamente se usa en la etapa D en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes por equivalente del compuesto P-IV, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes (p. ej., aproximadamente 1,3 equivalentes).

La reacción en la etapa D se puede realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 60 °C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 45 °C.

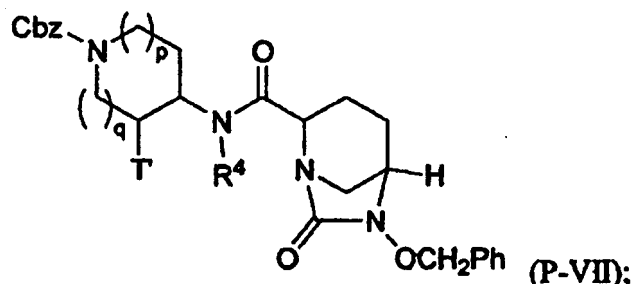
La etapa E se realiza en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen DCM y acetonitrilo.

Ácidos adecuados en la etapa E incluyen ácidos sulfónicos. Ácidos adecuados en la etapa E incluyen ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorometanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido p-bromobencenosulfónico, ácido p-metoxibencenosulfónico y ácido p-trifluorometilbencenosulfónico. La clase A de ácidos adecuados está constituida por ácido p-toluenosulfónico y ácido metanosulfónico. Un ácido preferido es el ácido metanosulfónico. Típicamente, el ácido se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes por equivalente del compuesto P-V, y se usa más típicamente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes.

La reacción en la etapa E se puede realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 25 °C a aproximadamente 60 °C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 30 °C a aproximadamente 40 °C.

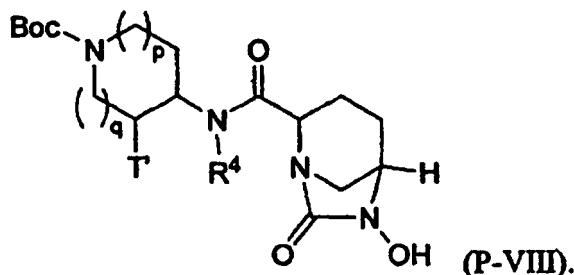
Otra realización del procedimiento P comprende las etapas A, B, C, D y E como se ha descrito anteriormente, en la que P<sup>G</sup> es Cbz, para obtener el Compuesto P-VI y además comprende:

(F) poner en contacto el compuesto P-VI con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una base amina terciaria y después añadir una solución acuosa de ácido para obtener un compuesto de fórmula P-VII:



25 y

(G) poner en contacto el compuesto P-VII con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenolisis y en presencia de un protector productor de Boc para obtener un compuesto de fórmula P-VIII:



La etapa F se realiza en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen DCM y acetonitrilo. Un disolvente preferido es DCM.

Ácidos adecuados incluidos en la etapa F incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético y ácido fosfórico. Un ácido preferido es el ácido fosfórico. El ácido normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes por equivalente del compuesto P-VI, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes (p. ej., aproximadamente 3,2 equivalentes).

La amina terciaria de la etapa F es, adecuadamente, una trialkilamina C<sub>1-4</sub>. Una clase de aminas adecuadas

consiste en TEA, DIPEA y dietilisopropilamina. DIPEA es una base preferida. La base normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes por equivalente del compuesto P-VI, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 equivalentes (p. ej., aproximadamente 3,2 equivalentes).

- 5 El trifosgeno, el difosgeno o el fosgeno normalmente se usa en la etapa F en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,5 a 1 equivalentes por equivalente del compuesto P-VI, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,7 a aproximadamente 1 equivalentes (p. ej., aproximadamente 0,8 equivalentes). El trifosgeno es el preferido sobre difosgeno y fosgeno.

- 10 El contacto del compuesto P-VI con trifosgeno, difosgeno o fosgeno en la etapa F puede realizarse adecuadamente a una temperatura en n intervalo de aproximadamente -15°C a aproximadamente 0°C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 35°C a aproximadamente 45°C. La posterior adición y reacción con el ácido se pueden realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0°C a aproximadamente 25°C.

- 15 La etapa G se realiza en un disolvente orgánico. Disolventes adecuados incluyen acetato de etilo, DMAC, t-butanol y THF. Un disolvente preferido es THF.

- 20 Agentes productores de Boc adecuados en la etapa G incluyen carbonato de di-t-butilo, cloroformiato de t-butilo, BOC-ON y BOC-OSN. Un agente preferido es carbonato de di-t-butilo. El agente normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 3 equivalentes por equivalente del compuesto P-VII, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 0,9 a aproximadamente 1,5 equivalentes (p. ej., de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,1 equivalentes).

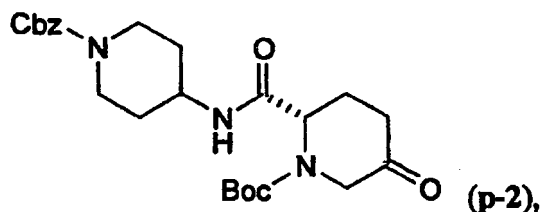
- 25 La fuente de hidrógeno en la etapa G normalmente es gas hidrógeno, opcionalmente mezclado con un gas vehículo que es químicamente inerte en las condiciones de reacción usadas en la etapa G (p. ej., nitrógeno o un gas noble tal como helio o argón). La presión no es un aspecto crucial en la etapa G, aunque las presiones atmosférica y superatmosférica tienden a ser convenientes. Normalmente, la presión es de al menos aproximadamente 2 psig (aproximadamente 115 kPa). La fuente de hidrógeno puede ser, alternativamente, una molécula de transferencia de hidrógeno tal como formiato amónico, ciclohexeno o ciclohexadieno.

La captación de hidrógeno no es un parámetro crítico del procedimiento, aunque normalmente se usa al menos una cantidad estequiométrica del gas hidrógeno u otra fuente de hidrógeno.

- 30 El catalizador de hidrogenolisis comprende un metal del grupo 8 soportado o no o un compuesto soportado o no soportado, sal o complejo de un metal del grupo 8. El catalizador normalmente usado en la etapa G es metal Pd soportado o no soportado o un compuesto de Pd soportado o no soportado, o una sal o complejo del mismo. Los soportes de catalizadores adecuados incluyen carbón, sílice, alúmina, carburo de silicio, fluoruro de aluminio y fluoruro cálcico. Una clase de catalizadores adecuados está constituida por negro de Pd (es decir, partículas de paladio metálico), Pd(OH)<sub>2</sub>, y Pd/C (es decir, paladio sobre un soporte de carbón). El Pd/C es un catalizador de hidrogenolisis preferido. El catalizador normalmente se usa en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 20% en peso respecto a la cantidad de compuesto VI, y se usa más normalmente en una cantidad en un intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 15% en peso (p. ej., aproximadamente 10% en peso).

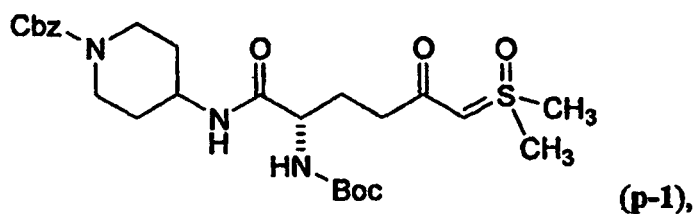
- 40 La reacción en la etapa G se puede realizar adecuadamente a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 10 °C a aproximadamente 50 °C y normalmente se realiza a una temperatura en el intervalo de aproximadamente -15 °C a aproximadamente 30 °C.

Una subrealización del procedimiento P comprende la etapa A como se ha descrito en la que el compuesto de fórmula P-II es el compuesto p-2:



- 45 en el que la etapa A comprende:

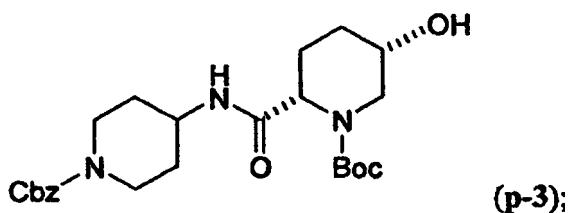
(A) poner en contacto el iluro de cetosulfoxonio p-1



con un catalizador seleccionado del grupo constituido por el dímero de cloruro de ciclooctadieno-iridio, Ru(DMSO)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>, y Rh<sub>2</sub>(TFA)<sub>4</sub>, para obtener el compuesto P-2

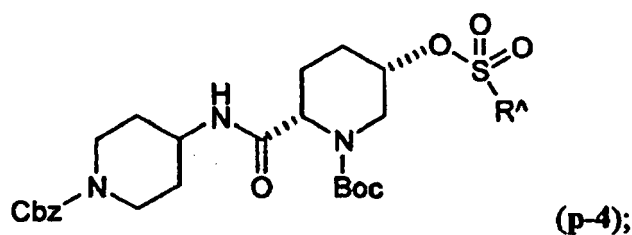
5 Otra subrealización del procedimiento P comprende la etapa A como se ha descrito en las subrealizaciones precedentes para obtener el compuesto p-2, y que además comprende

(B) tratar el compuesto p-2 con un agente reductor seleccionado del grupo constituido por borohidruro de Li, borohidruro de Na y borohidruro de K para obtener el compuesto p-3.



y

10 (C) poner en contacto el compuesto p-3 con un haluro de sulfonilo de fórmula R<sup>^</sup>-SO<sub>2</sub>W en presencia de una trialkilaminaC<sub>1-4</sub> para a obtener un compuesto de fórmula p-4:

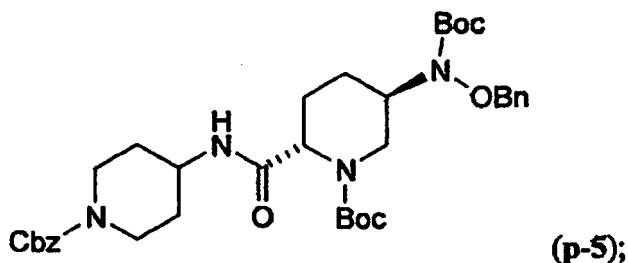


en la que W es cloro; y

R<sup>^</sup> is metilo, clorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-metilfenilo.

15 Otra subrealización del procedimiento P comprende las etapas A, B y C como se ha descrito en las subrealizaciones precedentes para obtener el compuesto p-4, y que además comprende

(D) poner en contacto el compuesto p-4 con N-Boc-O-bencilhidroxilamina en presencia de una base seleccionada del grupo constituido por t-butóxido de Li, t-butóxido de Na, t-butóxido de K y amilóxido de K para obtener el compuesto p-5:

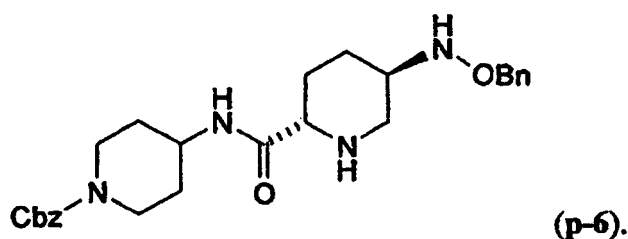


20

y

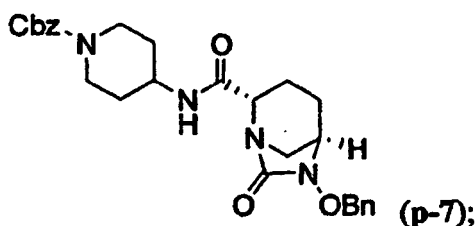
(E) tratar el compuesto p-5 con un ácido seleccionado del grupo constituido por ácido metanosufónico, ácido clorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico para obtener un compuesto de fórmula p-6:





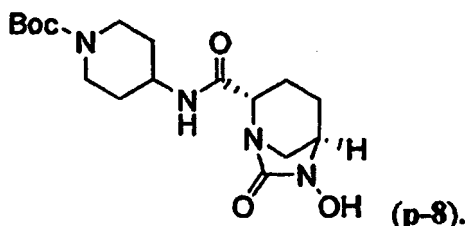
Otra subrealización del procedimiento P comprende las etapas A, B, C, D y E como se descrito en las subrealizaciones precedentes con el fin de obtener el compuesto p-6, y que además comprende

- 5 (F) poner en contacto el compuesto P-6 con fosgeno en presencia de una base trialkilamina  $C_{1-4}$  y después añadir una solución acuosa de ácido para obtener un compuesto de fórmula p-7:



y

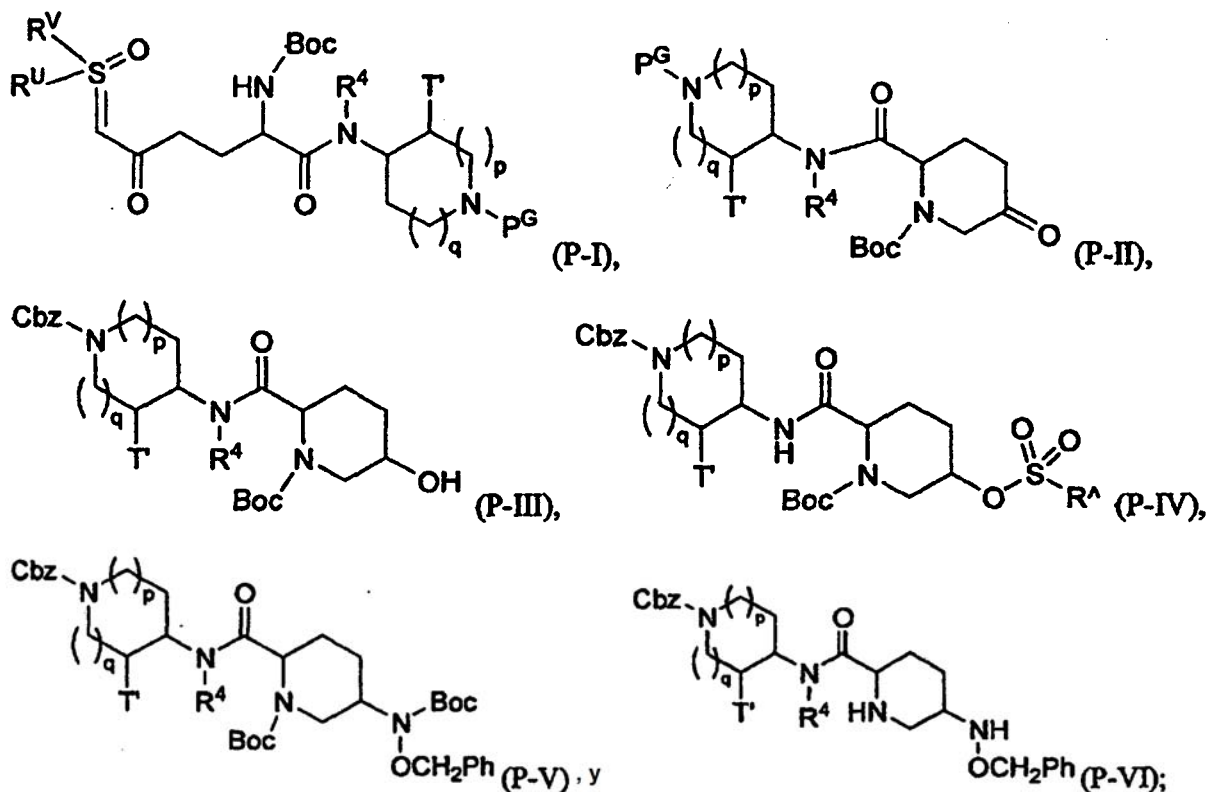
- 10 (G) poner en contacto el compuesto p-7 con hidrógeno en presencia de incatalizador de Pd y un agente productor de Boc seleccionado del grupo constituido por carbonato de di-t-butilo y BOC-ON para obtener el compuesto p-8:



- 15 Los disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas de reacción etc. descritos anteriormente para las etapas A a F en el procedimiento P que conducen al compuesto P-VIII y sus realizaciones aplicables a las etapas A a F indicas en las subrealizaciones anteriores que conducen al compuesto p-8, a excepción de cuando se planteen limitaciones expresas sobre una o más de estas variables en las subrealizaciones. Por ejemplo, la subrealización del procedimiento P que describe la preparación del compuesto p-2 a partir del compuesto p-1 restringe el catalizador usado en la etapa A a un grupo específico de catalizadores de Ir, Ru y Rh, De acuerdo con esto, la divulgación más amplia de catalizadores adecuados proporcionados en el procedimiento P como se ha indicado inicialmente en lo que antecede no se aplica a esta subrealización.

- 20 Debe entenderse que los disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas de reacción etc. descritos anteriormente con respecto al procedimiento P y a sus realizaciones y subrealizaciones son solo para ilustrar, no limitar, el alcance del procedimiento. Por ejemplo, el disolvente orgánico usado en cualquiera de las etapas A a G puede ser cualquier sustancia orgánica que en las condiciones de reacción usadas en la etapa de interés en la fase líquida es químicamente inerte y se divulgarán, suspender y/l dispersar los reactantes y cualquier reactivo para poner los reactantes y los reactivos en contacto y permitir que proceda la reacción. Consideraciones similares se aplican a la elección de las bases, catalizadores y otros reactivos usados en las etapas del procedimiento. Además, cada una de las etapas se puede realizar a cualquier temperatura a la cual la reacción que forma el producto deseado puede proceder de un modo detectable. Los reactantes, catalizadores y reactivos en una etapa dada se pueden usar en cualquier cantidad que tenga como resultado la formación de al menos algo del producto deseado. Por supuesto, una elevada conversión (p. ej., al menos aproximadamente el 60% y preferentemente mayor) de los materiales de partida en combinación con un rendimiento elevado (p. ej., al menos aproximadamente el 5% y preferentemente mayor) de los productos deseados normalmente es el objetivo de cada etapa y se prefiere la elección de disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas etc. que pueden proporcionar conversiones y rendimientos del producto relativamente buenos, y son más preferidas las elecciones que pueden proporcionar conversiones y rendimientos óptimos. Los disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas de reacción etc. descritos anteriormente con respecto al procedimiento P y a sus realizaciones y subrealizaciones pueden proporcionar conversiones y rendimientos de buenos a óptimos.

La presente invención también incluye un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



5 en el que:

$P^G$  es un grupo protector de amina seleccionado del grupo constituido por carbamatos y bencilaminas;

$R^U$  es  $CH_3$  o fenilo;

$R^V$  es  $CH_3$  o fenilo;

$R^4$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

10 T es H, Cl, Br, F, alquilo  $C_{1-3}$ , O-alquilo  $C_{1-3}$ , OH,  $NH_2$ , N(H)-alquilo  $C_{1-3}$  o N(-alquilo  $C_{1-3}$ ) $_2$ ; p es cero, 1 o 2; q es cero, 1, o 2; p + q = cero, 1, 2 o 3; y

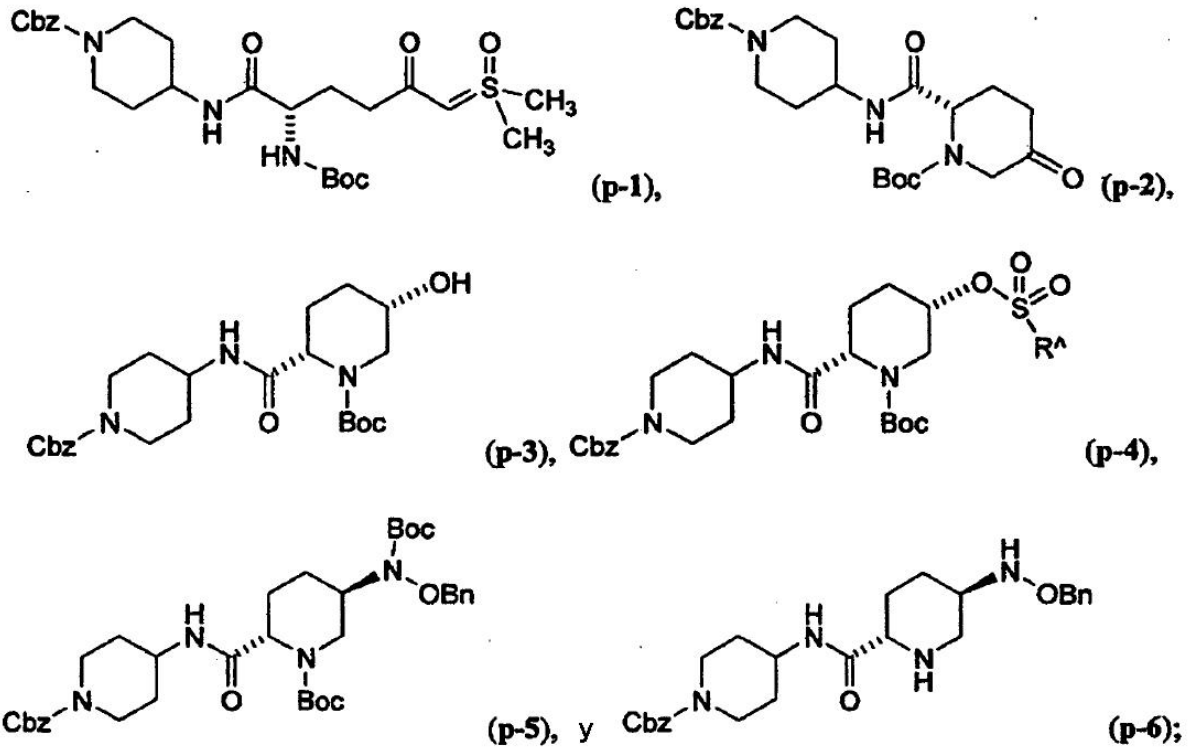
$R^A$  es:

(1) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , alquilo O- $C_{1-4}$ , O-haloalquilo  $C_{1-4}$ , Cl, Br, F, o  $NO_2$ .

15 (2) alquilo  $C_{1-4}$ ; o

(3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

La presente invención también incluye un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

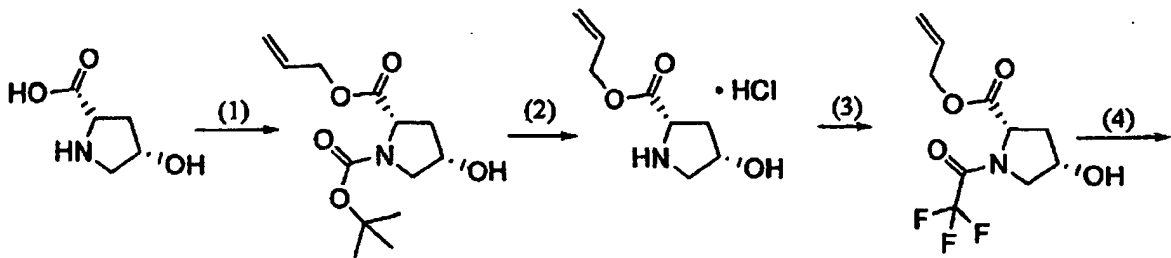


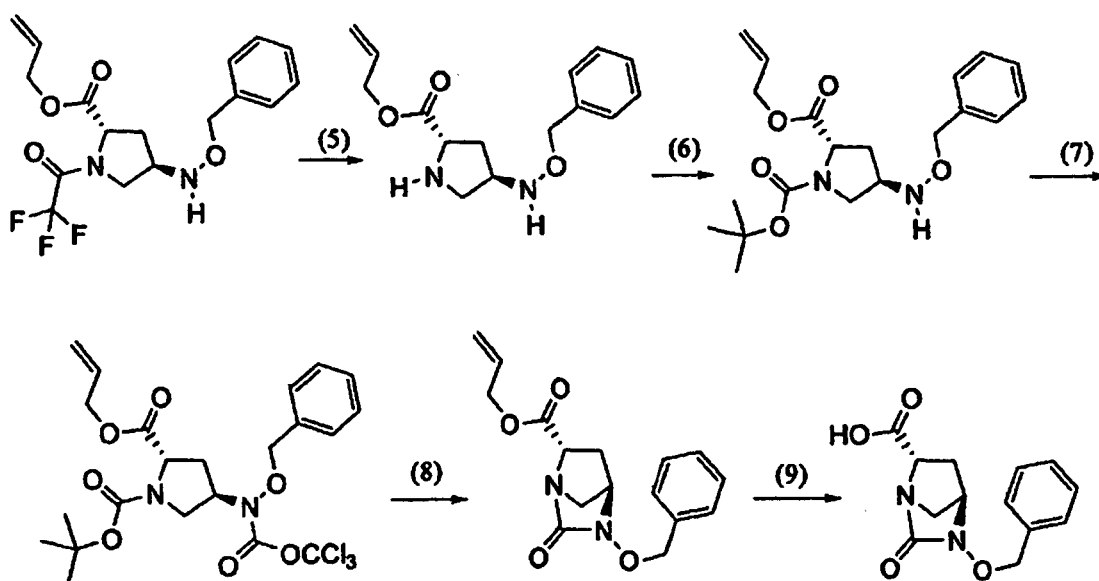
en el que R<sup>^</sup> is metilo, clorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-metilfenilo.

Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como limitaciones del alcance o el espíritu de la invención.

### 5 Ejemplo preparativo 1

Ácido (4R,6S)-3-(Benciloxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico





**Etapas 1: (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxilato de 2-alil-1-terc-butilo**

A una solución de *cis*-4-hidroxi-L-prolina (265 mg, 2,02 mmol) en DMF (5 ml) e hidróxido sódico acuoso (2 ml, 2 mmol) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,532 ml, 2,291 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió bromuro de alilo (0,18 ml, 2,08 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl acuoso diluido, agua, bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite transparente.

**Etapas 2: Sal clorhidrato de (4S)-4-hidroxi-L-prolinato de alilo**

A una solución de (2S,4S)-4-hidroxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alil-1-terc-butilo (1,05 g, 4,87 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución 4,2M en dioxano, 5 ml, 21 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se concentró al vacío, dando el compuesto del título.

**Etapas 3: (4S)-4-hidroxi-1-(trifluoroacetil)-L-prolinato de alilo**

A la sal clorhidrato de (4S)-4-hidroxi-L-prolinato de alilo (1,011 g, 4,87 mmol) se añadió THF (18 ml). La suspensión resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió trietilamina (3,0 ml, 21,5 mmol) seguida de anhídrido trifluoroacético (2 ml, 14,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos, después se añadió agua. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de HCl 1N, solución de bicarbonato sódico diluido, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. Con el fin de hidrolizar todo éter de trifluoroacetato que se pueda haber formado como subproducto, el residuo se suspendió en tetrahidrofurano (11,5 ml) y agua (11,5 ml). La solución turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La solución transparente resultante se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 5% y salmuera, después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró al vacío, dando el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título como un aceite marrón claro.

**Etapas 4: (4R)-4-[(benciloxi)amino]-1-(trifluoroacetil)-L-prolinato de alilo**

Una solución de (4S)-4-hidroxi-1-(trifluoroacetil)-L-prolinato de alilo (844 mg, 3,16 mmol) en acetonitrilo (16 ml) se enfrió hasta -10°C y se añadió 2,6-lutidina (0,62 mL, 5,32 mmol), seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (0,85 ml, 5,15 mmol). Tras la adición se dejó calentar la temperatura hasta 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora, después se añadió O-bencilhidroxilamina (1 ml, 8,667 mmol) seguido de 2,6-lutidina (0,62 ml, 5,32 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó después con acetato de etilo y se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 5% y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo oleoso marrón (2,57 g) se sometió a cromatografía en gel de sílice que eluyó inicialmente con una proporción de diclorometano:acetato de etilo de 95:5 y, por último, con diclorometano:acetato de etilo 80:20, dando el compuesto del título como un sólido amarillo claro.

**Etapas 5: (4R)-4-[(benciloxi)amino]-L-prolinato de alilo**

Una solución de (4R)-4-[(benciloxi)amino]-1-(trifluoroacetil)-L-prolinato de alilo (1,19 g, 3,20 mmol) en metanol (9,5 ml) se añadió lentamente a una solución de borohidruro sódico (312 mg, 8,25 mmol) en metanol (9,5 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0°C lentamente y después se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió

borohidruro sódico adicional (0,29 g, 7,67 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante tres horas, después se añadió gel de sílice (para preabsorber el producto bruto para cromatografía) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano:acetato de etilo:metanol 15:9:1, dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

5 Etapa 6 (2S,4R)-4-[(benciloxi)amino]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alil-1-terc-butilo

Una solución de (4R)-4-[(benciloxi)amino]-L-prolinato de alilo (1,2 g, 4,34 mmol) en diclorometano (29 ml) se añadió a dicarbonato de di-terc-butilo (1,1 ml, 4,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo bruto se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano, después con hexano:acetato de etilo a 4:1, dando el compuesto del título como una goma transparente.

Etapa 7: (2S,4R)-4-[(benciloxi)[(triclorometoxi)carbonil]amino]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alil-1-terc-butilo

A una solución de (2S,4R)-4-[(benciloxi)amino]pirrolidina-1,2-dicarboxilato de alil-1-terc-butilo (261 mg, 0,745 mmol) y trietilamina (0,13 mL, 0,933 mmol) en diclorometano (4 mL) a 0°C se añadió difosgeno (0,1 ml, 0,804 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo primero con hexano, después con hexano:acetato de etilo a 4:1, dando el compuesto del título como una goma transparente.

Etapa 8: (4R,6S)-3-(benciloxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de alilo

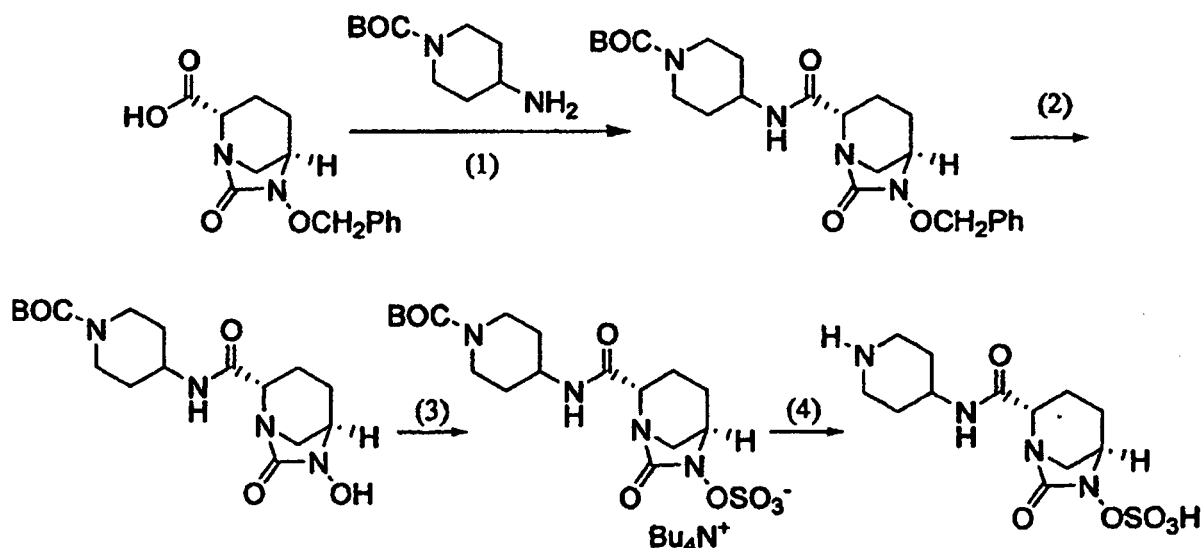
A una solución de (2S,4R)-4-[(benciloxi)[(triclorometoxi)carbonil]amino]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alil-1-terc-butilo (80 mg, 1,49 mmol) se añadió ácido clorhídrico (solución 4,2M en dioxano, 16 ml, 70,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se eliminó al vacío. Al residuo se añadió diclorometano (82 ml), seguido de trietilamina (0,62 ml, 4,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice (sistema de cromatografía ISCO) usando un gradiente de hexano durante 2 minutos a una proporción de 7:3 de hexano:acetato de etilo durante 6 minutos, se mantuvo durante 3 minutos y se dejó ir hasta 100% de EtOAc durante 8 minutos, dando el compuesto del título como un aceite transparente.

Etapa 9: Ácido (4R,6S)-3-(benciloxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico

A una solución de (4R,6S)-3-(benciloxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de alilo (459 mg, 1,52 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno- dicloruro de paladio(II) diclorometano (116 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (7,6 ml) se añadió 2-etilhexanoato sódico (0.5 M en acetato de etilo, 2,5 ml, 1,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (se formó un precipitado). Se añadió acetona (37 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se centrifugó la muestra. El sólido se recogió y se lavó con acetona y éter y se secó al vacío, dando el compuesto del título en forma de un sólido marrón. CL/EM (ionización positiva) m/e (M+H).

Ejemplo 1

35 (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: 4-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (0,141 g, 0,509 mmol) (nota: este intermedio se divulga en el documento US 7,112,592 Ejemplo 32b) en diclorometano seco (3 ml) se añadió 4-amino-1-BOC-piperidina (0,1532 g, 0,765 mmol), trietilamina (0,16 ml, 1,148 mmol), HOBt (0,1145 g, 0,748 mmol) y EDC (0,1455 g, 0,759 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC (columna 30X100 mm Waters Sunfire; 5 micrómetros; 35 ml/minuto; 210 nM; 15% a 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.05% de TFA/agua + 0,05% de TFA durante 15 minutos; el producto deseado eluye a 50% de CH<sub>3</sub>CN + 0,05% de TFA/agua + 0,05% de TFA), dando el compuesto del título.

Etapa 2: 4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de 4-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (151 mg, 0,33 mmol) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbón (30,5 mg; 10% Pd/C) y la mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo.

Etapa 3: N,N,N-tributilbutan-1-aminio [(((2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-il)oxi)sulfonil]oxidanida

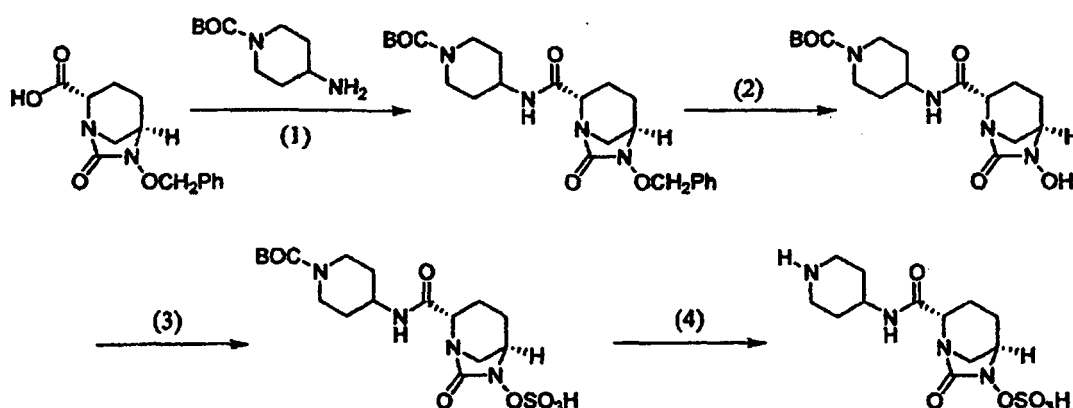
20 A una solución de 4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,098 mmol) en piridina (0,5 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (70 mg; 0,440 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El análisis CL/EM mostró una reacción incompleta. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con piridina seca y diclorometano. El filtrado se recogió y se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en piridina seca (0,75 ml) y se añadió complejo trióxido de azufre-piridina (31 mg) seguido de tamices moleculares activados de 4A. La reacción se agitó durante 4 horas pero en la CL/EM se vieron pocos cambios. La reacción se filtró y los tamices se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se suspendió en una solución de dihidrógenofosfato potásico acuoso saturado. La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se recogió y se añadió hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (0,034 mg, 0,098 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título como un aceite amarillo.

Etapa 4: (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida:

35 A una solución de N,N,N-tributilbutan-1-aminio [(((2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-il)oxi)sulfonil]oxidanida (22,4 mg, 0,050 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a 0°C en nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (0,1 ml, 1,298 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió éter y el precipitado blanco resultante se recogió mediante centrifugación. El sólido se lavó con éter (2 veces para dar el compuesto del título contaminado con hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y piridina). El sólido se trituró con acetonitrilo (2X) y el sólido blanco se recogió mediante centrifugación, dando el compuesto del título como un sólido blanco. CL-EM (ionización negativa) m/e 347 (M-H); CL-EM (ionización positiva) m/e 349 (M+H), 381 (M+Na); RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O; sin referencia) (8, ppm) 4,19 (1H, d a, J = 2,5 Hz), 3,98-4,06 (2H, m), 3,47 (2H, d a, J = 13 Hz), 3,31 (1H, d a, J = 12 Hz), 3,12 (2H, dd a, J = 13, 3 Hz), 3,06 (1H, d, J = 12 Hz), 2,04-2,21 (m, 4H), 1,87-1,95 (1H, m), 1,72-1,83 (m, 3H).

### Ejemplo 1a

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: 4-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

5 A una solución agitada de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1,484 g, 5,37 mmol) en diclorometano seco (60 ml) se añadió trietilamina (1,88 ml, 13,49 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (1,60 g, 6,26 mmol) y 4-amino-1-BOC-piperidina (1,30 g, 6,49 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente en nitrógeno. Después, la reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en una columna Isco Combiflash (40 g de gel de sílice, 40 ml/min, 254 nM, 15% a 100% de EtOAc/ hexano con 14 volúmenes de la columna, después 100% de EtOAc con 4 volúmenes de la columna; el compuesto del título eluyó a 65% de acetato de etilo/hexano), dando el compuesto del título como un sólido naranja claro,

Etapa 2: 4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

15 A una solución del producto de la etapa 1 (1,81 g, 3,95 mmol) en metanol (50,6 ml) se añadió paladio sobre carbón (394 mg, 10 de Pd/C) y la mezcla resultante se agitó bajo un globo de hidrógeno durante la noche. El análisis CL/EM indicó que la reacción no se había completado. A la reacción se añadió ácido acético (6 gotas) y catalizador adicional (159 mg of 10% Pd/C) y la mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 90 minutos adicionales. A la reacción se añadió catalizador adicional (0,2085 g de 10% de Pd/C) y se continuó agitando en hidrógeno durante 2,5 horas adicionales, momento en el cual se consideró completa la reacción por análisis por CL/EM se. La reacción se filtró a través de una lecho corto de celite y el sólido recogido se lavó bien con MeOH. El filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificar.

Etapa 3: 4-(((2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:

25 A una solución del producto de la etapa 2 (1,455 g, 3,95; rendimiento teórico de la etapa 2) en piridina seca (30 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (3, g, 20,11 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla espesa resultante se agitó durante el fin de semana. La reacción se filtró y los sólidos insolubles blancos se lavaron bien con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío. Además el residuo se sometió a destilación azeotrópica con tolueno para eliminar el exceso de piridina, dando el compuesto del título, que se usó en la siguiente etapa sin purificar.

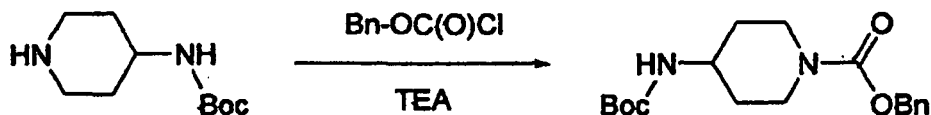
Etapa 4: (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

35 A una mezcla del producto de la etapa 3 (1,772 g, 3,95 mmol; rendimiento teórico de la etapa 3) en diclorometano seco (30 ml) a 0 °C en nitrógeno se añadió lentamente ácido trifluoroacético (6,1 ml, 79 mmol). Inmediatamente, la reacción se convirtió en una solución. Después de 1 hora, a la reacción se añadió ácido trifluoroacético adicional (8 ml). La reacción se agitó a 0°C hasta que se consideró completa por análisis por CL/EM, después se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter (3x) para eliminar el exceso de TFA y las impurezas orgánicas. El sólido insoluble blanco resultante se recogió mediante centrifugación, se secó al vacío, después se purificó mediante HPLC preparativa (columna 250X21,2 mm Phenomenex Synergi Polar-RP 80A; 10 micrómetros; 35 ml/min.; 210 nM; 0% a 30% de metanol/agua durante 15 minutos; el compuesto del título eluyó a 10% de metanol/agua). Las fracciones que contenían el compuesto del título se combinaron y liofilizaron durante la noche, dando el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM (ionización negativa) m/e 347 (M-H).

**Ejemplo 1C**

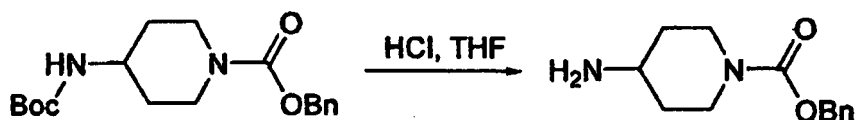
(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Etapa 1: 4-[(terc-butoxicarbonil)amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo



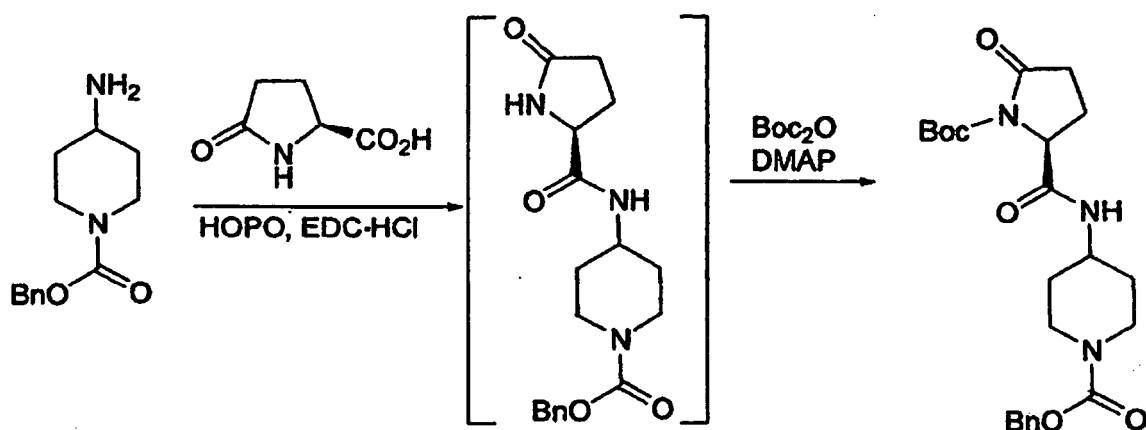
- 5 4-(N-BOC amino) piperidina (17 kg, 84,88 mol) de disolvió en DCM (90 kg), se añadió trietilamina (10,14 kg, 100,16 mol) y la solución resultante se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió cloroformato de bencilo (16,51 kg, 96,76 mol) durante 45 minutos manteniendo la temperatura a < 25°C, tras lo cual la solución se envejeció durante 30 minutos a 20°C. Después se añadió HCl 2M (61 kg, 118,13 mol) durante 10 minutos manteniendo la temperatura a <25°C. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se dejó de agitar y se dejó que se separaran las fases. Después, las
- 10 fases se separaron entre sí y la fase orgánica se destiló al vacío hasta un volumen de 35 l. Se añadió acetato de isopropilo (89 kg) y el lote se concentró mediante destilación al vacío a menos de 35 °C hasta un volumen de ~ 50 l para cristalizar el producto del título. Después se añadió heptano (47 kg) durante 10 minutos y la suspensión resultante se enfrió y envejeció a 20 °C durante 20 minutos, tras lo cual la suspensión envejecida se filtró, se lavó con heptano (17 kg), y se secó con barrido de N<sub>2</sub> en el filtro, dando el producto de título como un sólido blanco (24,7 kg, 87 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,33 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,47 (1H, m), 4,11 (2H, m), 3,61 (1 H, m), 2,93 (2H, m), 1,94 (2H, m), 1,45 (9H, s) and 1,30 (2H, m).
- 15

Etapa 2: 4-aminopiperidina-1-carboxilato de bencilo



- 20 4-(N-BOC amino)-CBz piperidina (24,4 kg 73,42 mol), THF (65 kg) y HCl 5M (23,0 kg, 110,13 mol) se combinaron y calentaron a 30 -35 °C durante ~2 horas y después a 55°C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta 10°C, se añadió diclorometano (97 kg) y NaOH 10M (7,97 kg, 145,12 mol) manteniendo la temperatura a < 25°C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 25 % en peso de la solución de NaCl (27,5 kg). La fase orgánica lavada se destiló a presión atmosférica hasta un volumen de 70 l. Después se añadió diclorometano (162 kg) y la mezcla se concentró mediante destilación hasta un volumen de 120 l, dando el producto del título como una solución en DCM (17,2 kg. 100%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,33 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,14 (2 H, s a), 2,87 (3H, m), 1,83 (2H, m), 1,6b (3H, m) and 1,28 (2H, m).
- 25

Etapa 3: 4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-L-prolil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo

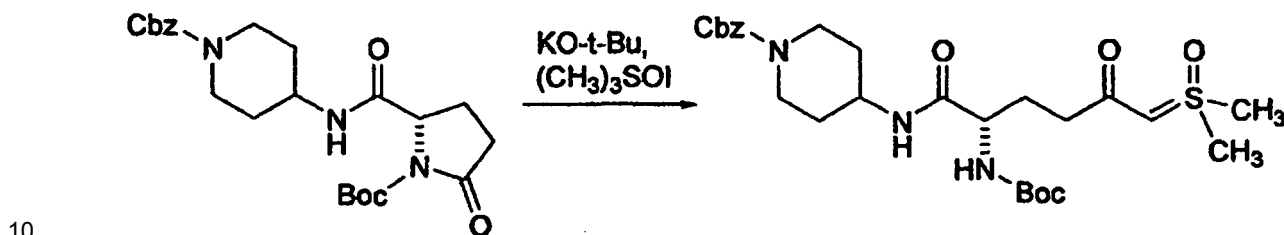


- 30 Se mezclaron N-óxido de 2-hidroxipiridina (811 g, 7,3 mol), ácido L-piroglutámico (9,43 kg, 73 mol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de bencilo (17,1 kg en diclorometano, volumen 120 l, 73 mol) y diclorometano (80 kg) y se envejecieron a 20°C durante 10 minutos para formar una suspensión espesa. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida ( 16.8 kg, 87.6 mol) en porciones a la suspensión manteniendo la temperatura a <30°C. Después, la suspensión se envejeció a 25 °C durante 30 minutos, tras los cuales se añadió ácido clorhídrico 1M (94 kg, 85,5 mol) Las fases se dejaron reposar durante la noche y después se separaron, y la fase orgánica se lavó después con carbonato sódico 2M (109 kg) y se cambió el disolvente a acetonitrilo, volumen final 50 ml. Se añadió tolueno (88,2 kg) y el lote se enfrió hasta 0°C. Se añadió al lote dicarbonato de di-terc-butilo (18,32 kg, 83,95 mol) y 4-dimetilaminopiperidina (223 g, 1,83 mol) y la solución se calentó hasta 25 °C y se envejeció durante la noche. Después,
- 35



5 el lote se concentró mediante destilación hasta un volumen de 80 ml. Se añadió tolueno adicional (88,2 kg) y el lote se concentró adicionalmente hasta 50 ml. Se añadió acetato de isopropilo (30 kg) y la suspensión resultante se envejeció durante 10 minutos. Después, gota a gota, se añadió a la suspensión heptano (70 kg) durante 30 minutos y la suspensión se envejeció durante 30 minutos, después se filtró, se lavó con acetato de isopropilo heptano (22,5 kg/17,4 kg) y después y se secó al vacío, dando el producto de título como un sólido blanco (27,5 kg, 95,5 % en peso, 82 %). RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,33 (5H, m), 6,19 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4,48 (1H, dd), 4,15 (2H, m), 3,97 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,73 (1H, d tr), 4,65 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,18 (2H, m), 1,45 (9H, s) y 1,30 (2H, m).

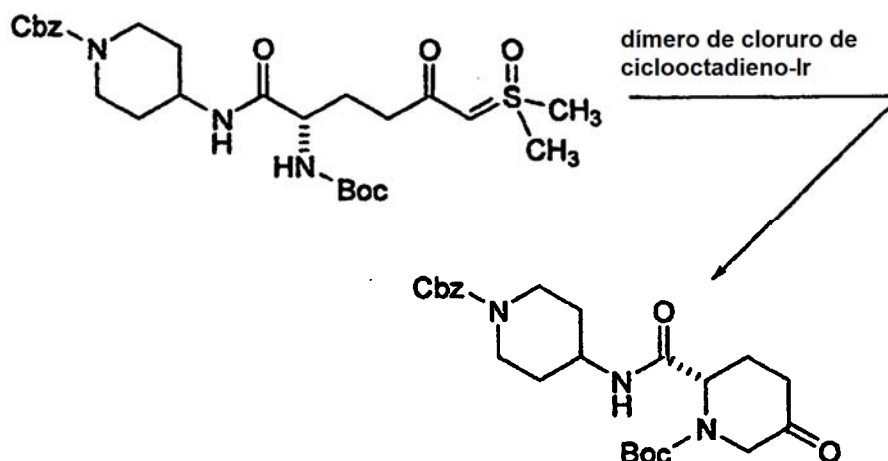
Etapa 4: 4-((N-(terc-butoxicarbonil)-6-[dimetil(óxido)- $\lambda^4$ -sulfaniliden]-5-oxo-L-norleucil)amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo



15 A una solución de yoduro de trimetilsulfoxonio (18,79 kg, 85,38 mol) en DMF (115 kg) a 15-25°C se añadió terc-butóxido de potasio (9,58 kg, 85,38 mol) en tres porciones. La suspensión se envejeció a 20-25°C durante una hora, seguido de la adición del material de partida 4-[[1-(terc-butoxicarbonil)-5-oxo-L-prolil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo (27,17 kg, 60,99 mol) en cuatro porciones durante 30 minutos, después se envejeció durante 30 minutos a 20 °C. Se añadieron agua (54 kg) y material de siembra (10 g) (nota: la cristalización se producirá sin el uso de siembra, pero es preferible el uso de siembra ya que normalmente proporciona un producto más consistente y mejor rendimiento) y la suspensión se envejeció a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió solución de NaCl al 10% (543 kg) durante 1 hora manteniendo la temperatura a o por debajo de 25 °C. La suspensión se enfrió después hasta 3 °C durante 1 hora y se envejeció durante la noche a 3 °C, tras lo cual la suspensión se filtró, se lavó tres veces con agua (136 l, 82 l, 82 l) y se secó al vacío a 55 °C, dando el producto del título como un sólido amarillo (32,8 kg, 83%).

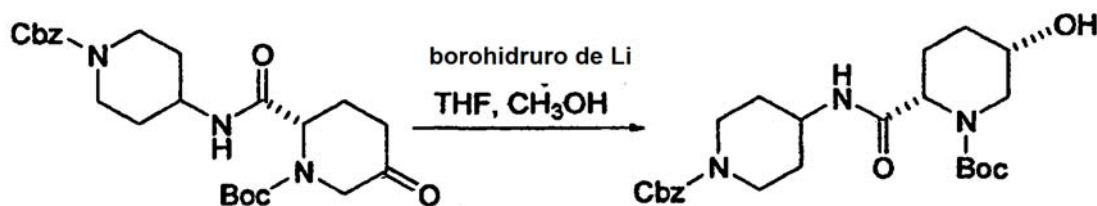
20 RMN de  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,49 (1H, s a), 7,33 (5H, m), 5,83 (1H, s a), 5,13 (2H, s), 4,48 (1H, s), 4,08 (3H, m), 3,96 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,68 (5H, s) y 1,44 (12H, s).

Etapa 5: (2S)-2-[[[1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il]amino]carbonil]-5-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



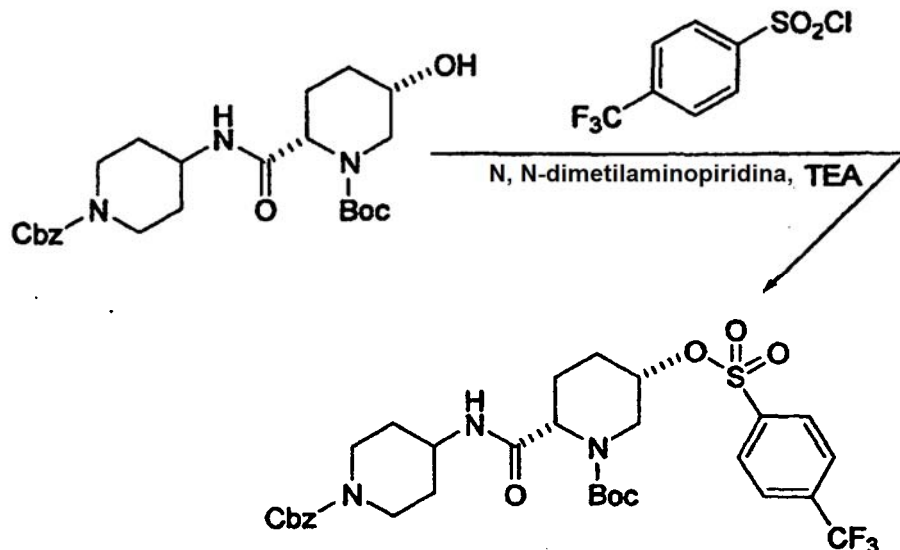
25 El dímero de cloruro de ciclooctadieno-iridio (336.3 g, 0.502 mol) en tolueno (318 kg) se desoxigenó desgasificando usando 3 ciclos de vacío, seguido de burbujeo en subsuperficie con nitrógeno durante 30 minutos, tras lo cual la solución se enfrió hasta 105 °C. Una solución del material de partida de iluro (27,0 kg, 50,22 mol) en DMF (128 kg) a 25 °C se desoxigenó desgasificando con 3 ciclos de vacío seguido por burbujeo en la subsuperficie con nitrógeno durante 30 minutos. La solución desgasificada se añadió después a la solución de catalizador caliente durante 30 minutos manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción por encima de 102 °C. La mezcla de reacción se envejeció a 105 °C durante 40 minutos y después se enfrió hasta 20 °C. La mezcla de reacción orgánica se lavó dos veces con la solución de cloruro de litio al 5% en peso (81 l x 2), después con agua (81 l). Las fases orgánicas y acuosas se separaron y después se eliminó el tolueno de la fase orgánica mediante destilación al vacío hasta un volumen de 130 l y la fase destilada se almacenó refrigerada y después se usó directamente en la siguiente etapa,

Etapa 6: (2S,5S)-2-[(1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il)amino]carbonil]-5-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una solución de borohidruro de litio (22,2 kg de solución 4,1 M en THF, 101,9 mol) se diluyó en THF (290 kg), tras lo cual se añadió metanol (3,26 kg) a 20°C y la solución envejeció durante 30 minutos antes de enfriar hasta -4°C. A la solución de borohidruro envejecida se añadió una solución de la cetona en tolueno (46,8 kg en solución ~ 4 ml/g en tolueno, 101,9 mol) manteniendo la temperatura de la reacción a < 0 °C. La reacción se inactivó con una solución de ácido acético (30,6 kg, 509,5 mol, se disolvió en 183 kg de metanol), manteniendo la temperatura a < 20°C. La mezcla de reacción inactivada se envejeció después a 20°C durante 1 hora, tras lo cual se concentró al vacío hasta un volumen de 184 l. Se añadió metanol (203 kg) y el lote se destiló al vacío hasta un volumen de 184 l, manteniendo la temperatura interna a ~30 °C. Se añadieron cristales de siembra (5 g) (nota la cristalización se producirá sin siembra, pero es preferible el uso de siembra ya que normalmente proporciona un producto más consistente y mejor rendimiento) y el lote se envejeció durante 1 hora para formar un lecho de semillas. Después, se añadió agua (560 kg) durante 60 minutos, seguido de la adición de isopropanol (111 kg). La suspensión se filtró, se lavó tres veces con MTBE (30 kg, 35 kg, 5 kg) y después se secó al vacío a 35°C para proporcionar el producto del título (26,74 kg, rendimiento 57 % a partir del iluro). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,33 (5H, m), 6,17 (1H, s a), 5,13 (2H, s), 4,61 (1H, m), 4,11 (3H, m), 3,94 (1H, m), 3,64 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,59 (1H, dd), 2,33 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,71 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,48 (9H, s) and 1,35 (2H, m).

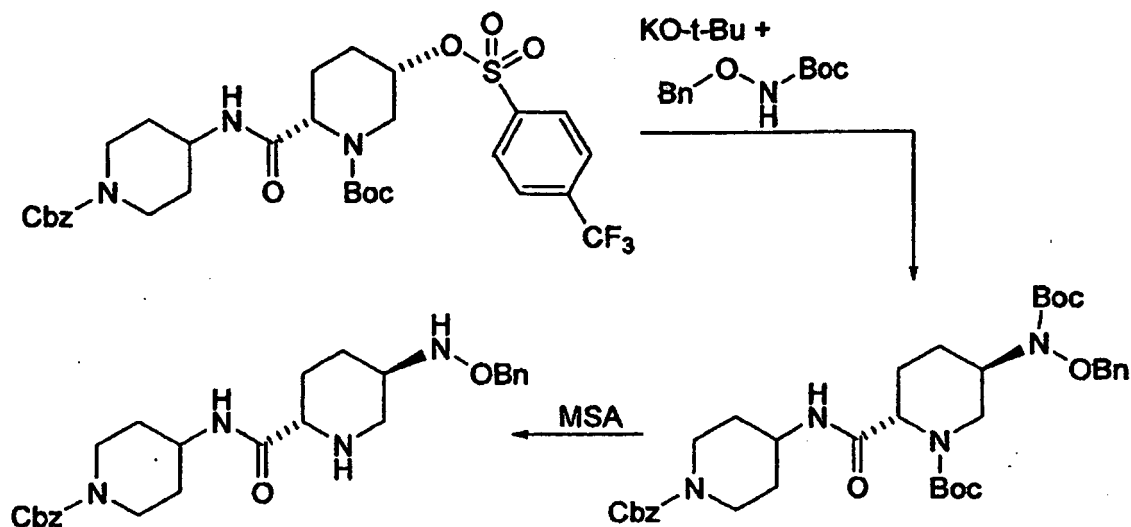
Etapa 7: (2S,5S)-2-[(1-[(benciloxi)carbonil]piperidin-4-il)amino]carbonil]-5-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfonyl]oxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



El material de partida alcohol (26,6 kg, 57,7 mol) se disolvió en diclorometano (120 kg) y se pasó a través de un cartucho de carbón activado. A la solución de alcohol se añadió N, N-dimetilaminopiridina (1,06 kg, 8,66 mol) y TEA (11,1 kg, 109,63 mol), seguido de la adición de cloruro de 4-trifluorometilbencenesulfonyl (18,0 kg, 73,6 mol) como solución en diclorometano (30 kg) durante 20 minutos a una temperatura < 25°C. Después, el lote se envejeció durante 3 horas, tras lo cual se añadió agua (110 kg) manteniendo la temperatura < 25 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (80 kg x 2), después con HCl acuoso (15 l de 37% en peso de HCl concentrado en agua (80 kg). La capa orgánica se diluyó con diclorometano (75 kg) y se destiló al vacío hasta 72 l. Después se añadió MTBE (157 kg) y el lote se destiló al vacío hasta 170 l para cristalizar el producto. La suspensión se envejeció durante 1 hora y después se añadió heptano (58 kg) durante ~20 minutos, después la suspensión se envejeció a 20° C durante 18 horas. La suspensión envejecida se filtró, se lavó con heptano (20 kg) y MTBE (20 kg, 40 kg, 38,3 kg) y se secó sobre el filtro usando una corriente de nitrógeno durante 24 horas, dando el producto del título (26,74 kg, rendimiento 57 % del iluro). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 8,20 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,33 (5H, m), 6,09 (1H, s a), 5,13 (2H, s), 4,59 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,10 (3H, m), 3,91 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,33 (1H, m), 1,58

(1H, m), 1,48 (9H, s) y 1,35 (2H, m)..

Etapa 8: 4-[[{(2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidin-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo



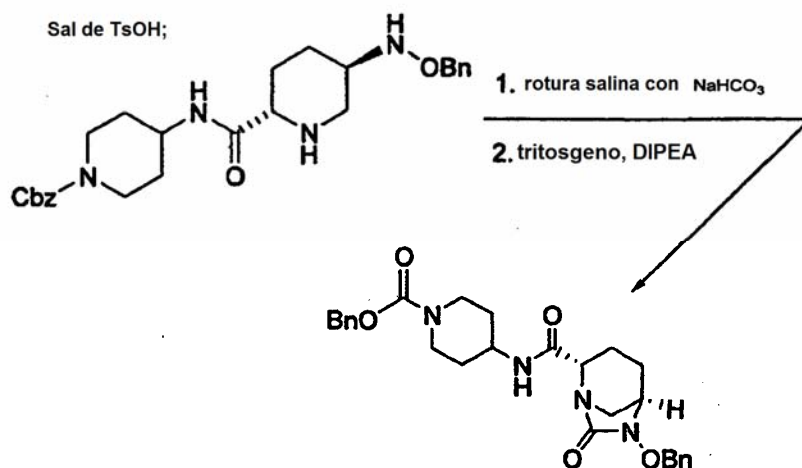
5 A una solución de terc-butoxido de potasio ((4.35 g, 38.7 mmol) en DMAC (80 mL) se añadió N-Boc-O-benzylhydroxylamine (8,65 g, 38,7 mmol, como solución en un volumen de DMAC de 38 ml) manteniendo la temperatura entre 18°C y 25 °C. La solución se envejeció durante 30 minutos tras lo cual se convirtió en una suspensión. El material de partida sulfonato (20 g, 29.9 mmol) disuelto en DMAC (40 mL) se añadió a la suspensión durante 15 minutos a 20°C. y la mezcla resultante se calentó hasta 40 °C durante 3,5 horas y después se dejó a 20°C durante la noche (350 ml). Se añadió agua a la mezcla manteniendo la temperatura ma < 30°C. DCM (350 mL) y las fases se separaron, La fase orgánica se lavó tres veces con agua (350 ml x 3). La fase orgánica lavada se destiló después a presión atmosférica hasta un volumen de 90 ml, tras lo cual se añadió ácido metanosulfónico (10 ml) y la solución se calentó hasta 35-40 °C durante 8 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20 °C, se añadió una solución de NaOH 2N (200 ml), seguido de la adición de DCM (90 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (90 ml) y entonces el disolvente se substituyó a la presión atmosférica por acetonitrilo, volumen 50 ml. Se añadió ácido p-toluensulfónico (4 g, 1 equiv. basado en ensayo del producto) como solución en acetonitrilo (40 ml) a 40 °C para cristalizar el producto. Después se añadió MTBE (45 ml) y después la suspensión se enfrió hasta 20 °C, se envejeció a 20 °C durante 1 hora y después se filtró dando el producto del título como sal monotosilato cristalina (9,8 g, 53%). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,75 (1H, s a), 7,59 (2H, d), 7,36 (5H, m), 7,20 (3H, m), 7,14 (2H, d), 6,98 (2H, d), 5,30 (1H, m), 5,10 (2H, m), 4,37 (2H, s), 3,88 (3H, m), 3,61 (2H, m), 3,23 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,65 (1H, m), 1,26 (5H, m) y 1,21 (3H, m),

10

15

20

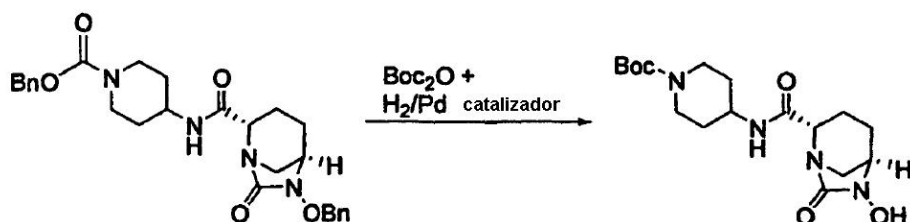
Etapa 9: 4-[[{(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo



25 Se suspendió en diclorometano (108 kg) 4-[[{(2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidin-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de bencilo en forma de una sal tosionato (8,1 kg, 12.68 mol) tras lo cual se añadió NaHCO<sub>3</sub> al 5% en peso

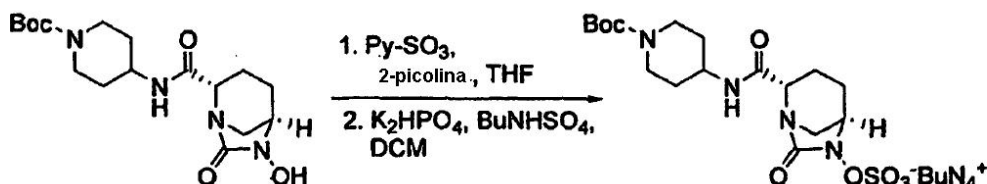
(42 kg, 25,36 mol) y la mezcla bifásica resultante se agitó energicamente durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (40,5 kg). Después, la fase orgánica se destiló a presión atmosférica hasta ~ 20 l, seguida de la adición de DCM (108 kg). Después se añadió DIPEA (5,25 kg, 40,58 mol) y el lote se enfrió hasta 0-5°C. Se añadió trifosgeno (3,01 kg, 10,14 mol) en cuatro porciones manteniendo la temperatura a <10°C. Tras 30 minutos se añadió una solución de ácido fosfórico diluido (4,97 kg 85% en peso de ácido fosfórico en 32 kg de agua) y el lote se envejeció a 20 °C durante la noche. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 5% en peso de NaHCO<sub>3</sub> (26 kg) y agua (25 kg). Después, la fase orgánica se destiló a presión atmosférica hasta 30 l. A continuación se añadió etanol (77 kg), seguido de la adición de cristales de siembra (10 g). (Nota: la cristalización se producirá sin el uso de siembra, pero es preferible el uso de siembra ya que normalmente proporciona un producto más consistente y mejor rendimiento). La suspensión se destiló al vacío hasta un volumen de 33 l después se añadió heptano (55 kg) gota a gota. Después, la suspensión se enfrió hasta 0°C, se filtró, se lavó con 3:1 de heptano:etanol (30 l) y se secó sobre el filtro bajo una corriente de nitrógeno, dando el producto del título (5,90 kg, 94 %). RMN de <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 7,35 (1H, m), 6,57 (1H, d), 5,14 (2H, s), 5,07 (1H, d), 4,92 (1H, d), 4,13 (2H, m), 3,95 (1H, m), 3,89 (1H, d), 3,31 (1H, s), 2,99 (3H, m), 2,65 (1H, d), 2,38 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,62 (2H, m) y 1,34 (2H, m).

Etapa 10: 4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo:



El material de partida 4-(((2R,5S)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,9 kg @ 97 % en peso) y Boc<sub>2</sub>O (0,776 kg) se cargaron en un frasco de vidrio y los sólidos se disolvieron en THF (15 l). Después, la solución se cargó en un reactor de hidrogenación junto con Pd(OH)<sub>2</sub> (184,3 g) y otra porción de THF (10,8 l). La reacción se llevó a cabo a 45 psig de H<sub>2</sub> (310,26 kPa) a 23 °C durante 5 horas. Una vez completada la reacción determinado mediante análisis HPLC, la solución se filtró a través de copos de Solka para eliminar el catalizador y la torta del filtro se lavó con THF. El filtrado y los lavados se cambiaron de disolvente mediante destilación al vacío a EtOAc hasta un volumen de 10 l. Se usaron aproximadamente 30 l de EtOAc durante el cambio de disolvente y se determinó que los niveles de THF tras una destilación a volumen constante (10 l a una temperatura máxima de 20 °C) mediante RMN de protones eran ~ 4 mol % de THF. EtOAc. La suspensión resultante en EtOAc se envejeció a temperatura ambiente durante 1 hora, tras lo cual se añadieron hexanos (4 l) durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se envejeció durante 1 hora más, tras lo cual se midió la concentración del sobrenadante (objetivo: ~6 mg/g). Después se filtraron los sólidos y se lavaron con una solución de 60% de EtOAc/hexanos (3 x 3l) y se secaron al vacío y bajo N<sub>2</sub> a temperatura ambiente, dando el producto del título (rendimiento aislado del 80%). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,60 (s a, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,19 (dt, J = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 2,90(t, J = 11,9 Hz, 2H) 2,82 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 2,45 (dd, J = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,30(m, 2H)

Etapa 11: Sal sulfato de tetrabutilamonio



4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo(3,0 kg), THF (30 L), 2-picolina (1,61 l) y complejo piridina-SO<sub>3</sub> (4,54 kg) se cargaron en un matraz en atmósfera de nitrógeno. No se observó exotermia. La mezcla heterogénea se dejó agitar durante la noche (~15 h). Después se añadió DCM (8l) y la mezcla se concentró mediante destilación al vacío eliminando ~30 l de THF/DCM. Se añadió

DCM adicional (28 l), seguido de la adición de agua (20 l). El matraz se introdujo en un baño de hielo y se añadió  $K_2HPO_4$  (2,20 kg) durante 4 minutos, seguido de un aclarado con agua (1l). Después, se añadió  $Bu_4NHSO_4$  (2,90 kg) durante 10 minutos, seguida agua adicional (4 l). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos, tras los cuales la capa orgánica del fondo se transfirió a un extractor de 100 l mediante un filtro en línea. La capa acuosa restante en el matraz se aclaró con DCM adicional (2 x 4 l) y después también se transfirió al extractor. Una pequeña cantidad de la capa acuosa (~2 l) también se había transferido y las dos capas se separaron. La capa orgánica se devolvió al extractor y se lavó con agua (1 x 6 l); el pH fue de 4,5. La capa orgánica se separó y se cargó en un matraz nuevo a través de un filtro en línea. Se cambió el disolvente de la mezcla a 2,2,2-trifluoroetanol mediante destilación al vacío (volumen final de 34 l) y se usó como tal en la etapa siguiente. El contenido en agua mediante titulación de Karl Fischer fue de 1.900 ppm.

En un experimento a menor escala usando el mismo procedimiento, la evaporación del disolvente dio un sólido del que se recogieron datos de RMN de  $^1H$ . RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ): 6,65 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,87(d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 3,36-3,27 (m, 9H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,75 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 2,42 (dd,  $J = 15,0, 6,9$  Hz, 1H) 2,24-2,11 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,46 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 1,01 (t,  $J = 7,3$ , 12H)

Etapas 12: (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



La solución de la sal  $Bu_4N^+OSO_3^-$  en TFE (34 l) se usó tal como se recibió de la etapa anterior con un rendimiento supuesto del 100%. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió  $HBF_4 \cdot Et_2O$  (1,57 l) mediante un embudo de adición durante 11 minutos entre 18 y 22 °C. La suspensión blanca resultante se dejó agitar durante la noche (12 horas). Se eliminó el TFE (~15 l) mediante destilación al vacío. Después, se añadió DCM (15 l). A un extractor de 100 l se cargó agua apirógena (35 l) y  $NaHCO_3$  (274 g) y la solución se enfrió hasta 13 °C. La mezcla de reacción se transfirió mediante vacío al extractor con una temperatura de 11-13°C. El matraz de la reacción se aclaró con DCM adicional (5 l) y la suspensión también se transfirió al extractor. La mezcla de reacción se calentó hasta 18,5°C y se añadió agua apirógena (12 l) para solubilizar todos los sólidos. El pH final fue de 4,5. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se lavó con DCM (2 X 16 l). El ensayo de la capa acuosa mostró 2,39 (83,8 %)

La capa acuosa se cargó en un matraz limpio. La solución se concentró mediante destilación al vacío, seguida de destilación azeotrópica con IPA. En este momento, el análisis RMN de  $^1H$  de la proporción IPA:H<sub>2</sub>O indicó la presencia de 13,4 l de agua y 24,6 l de IPA. Después, se añadió IPA (22 l). El sólido blanco cristalino se filtró y se lavó con IPA:agua apirógena 7:1 (16 l) y se secó al vacío y bajo  $N_2$  a temperatura ambiente, dando el producto del título en forma de un hidrato de canal cristalino, 1,5% en peso de agua. (Rendimiento = 1,715 kg, 57,4% a través de las etapas 11 y 12). RMN de  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ): 8,3 (s a, 2H), 8,21 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,75 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H) 3,28(dd,  $J = 12,9, 2,5$  Hz, 2H) 3,05-2,93(m, 4H), 2,08-1,97(m, 1H), 1,95-1,79(m, 3H), 1,75-1,59(m, 4H)

### 35 Ejemplo 1D:

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida monohidrato cristalina

#### Parte A: Preparación

### Ejemplo 1D

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida monohidrato cristalina

#### 40 Parte A: Preparación

A un vial de vidrio se añadieron (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida amorfa (1 g) y agua desionizada y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que el seguimiento por XRPD (véase la parte B) indicó que la conversión en una forma diferente se había completado. El sólido cristalino se recogió después mediante filtración por gravedad y se secó a temperatura ambiente.

45 Como alternativa, la suspensión cristalina se puede aislar mediante eliminación evaporativa que, debido a que el hidrato cristalino es soluble en agua (aproximadamente 55 g/ml a temperatura ambiente), puede dar lugar a un

rendimiento más alto.

5 El secado puede deshidratar los cristales y, por tanto, los procedimientos de secado que usan vacíos y/o temperaturas altas generalmente no se deben usar. El control de la humedad relativa del ambiente de secado puede minimizar o evitar la deshidratación. Por ejemplo, los cristales se pueden secar usando un vapor de nitrógeno con un contenido en humedad controlado (p. ej., en un intervalo de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% de humedad relativa) para evitar la deshidratación.

El hidrato cristalino también se puede obtener suspendiendo en una mezcla de alcohol isopropílico y agua y usando cualquiera de los procedimientos de aislamiento indicados anteriormente. La proporción entre el alcohol isopropílico y el agua es, adecuadamente, de aproximadamente 7:1 en volumen.

#### 10 Parte B: Caracterización

15 Se generó un patrón de XRPD de un monohidrato cristalino preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la parte A en un difractómetro de polvo de rayos X Philips Panalytical X'Pert Pro con una consola PW3040/60 suando un barrido continuo de 4 a 40 grados  $2\theta$ . Como fuente se usó radiación de cobre K-alfa 1 ( $K\alpha_1$ ) y K-alfa 2 ( $K\alpha_2$ ). El experimento se realizó con la muestra a temperatura ambiente y abierta a la atmósfera. El patrón de XRPD se muestra en la Figura 1. Los valores  $2\theta$  y los correspondientes espaciados d en el patrón de XRPD incluyen los siguientes:

Tabla 1- Patrón de XRPD de monohidrato cristalino

Nº de pico	espaciado d- (Å)	2-Teta
1	6,5	13,5
2	5,7	15,5
3	5,6	15,6
4	5,1	17,4
5	4,7	18,7
6	4,5	19,7
7	4,4	20,4
8	4,1	21,7
9	3,8	22,6
10	3,7	24,0
11	3,6	24,3
12	3,4	25,9
13	3,3	26,3
14	3,3	26,6
15	3,2	27,0
16	3,2	27,5
17	3,0	29,3
18	2,9	30,0
19	2,8	31,3
20	2,7	32,4
21	2,7	32,9
22	2,6	33,1
23	2,6	34,0
24	2,5	34,7
25	2,5	35,5
26	2,3	38,9

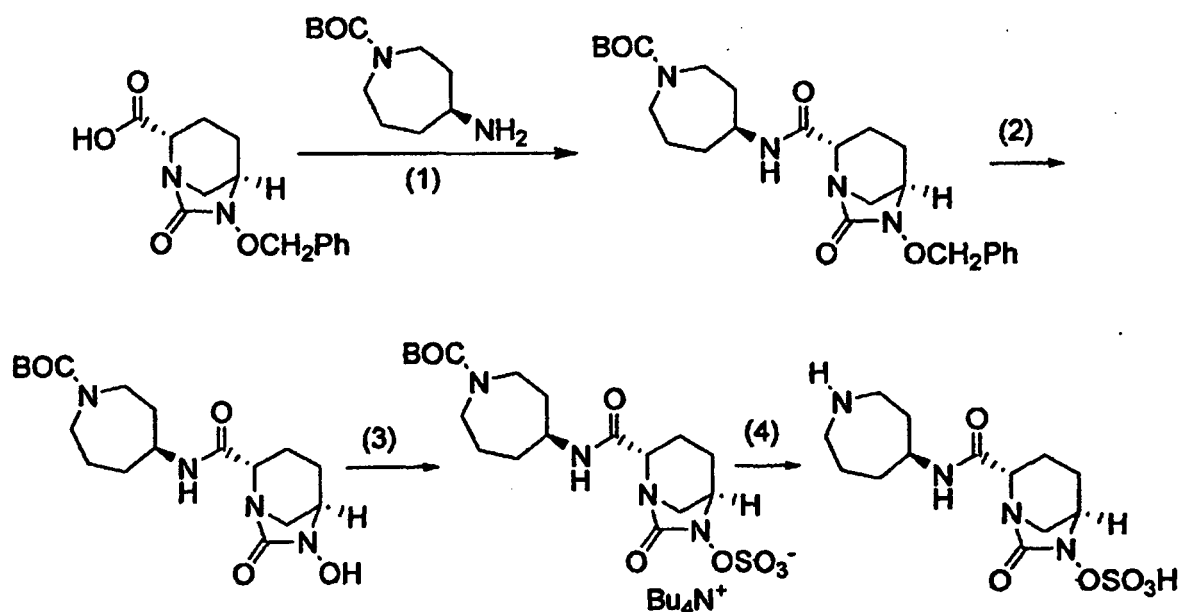
20 El monohidrato cristalino preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la parte A se analizó con un instrumento TA Instruments DSC Q 1000 de calorimetría de barrido diferencial (DSC) a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto desde 25 °C a 350 °C en un recipiente de aluminio abierto en una atmósfera de

nitrógeno. La curva de la DSC (véase la figura 2) exhibió una endotermia debido a la pérdida de agua con una temperatura de inicio de 22,5 °C y un cambio de entalpía de 186 J/g. Se observa descomposición por encima de 270 °C.

- 5 El análisis termogravimétrico (TGA) del monohidrato cristalino preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la parte A se realizó con un instrumento TA Instruments TGA Q 500 en nitrógeno a una velocidad de calentamiento de 10°C/minuto desde 25 °C a 300 °C. El TGA mostró una pérdida de peso de 4,9% en peso hasta 100 °C, seguido de descomposición por encima de 270 °C. La pérdida de 4,9% en peso corresponde a la pérdida de 1 mol de agua por mol del compuesto, lo que es consistente con un monohidrato.

### Ejemplo 2

- 10 (2S,5R)-N-[(4S)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: (4S)-4-((4-(((2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

- 15 A una solución agitada de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (51,7 mg, 0,187 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se añadió una solución de (4S)-4-aminoazepan-1-carboxilato de terc-butilo (69 mg, 0,275 mmol), trietilamina (0,090 ml, 0,646 mmol), HOBt (42,5 mg, 0,278 mmol), y EDC (54,7 mg, 0,285 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente en nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en una columna Waters Sunfire de 30X100 mm eluida con 13% a 100% de CH<sub>3</sub>CN + 0.05% de TFA/agua + 0,05% de TFA durante 20 15 minutos, dando el compuesto del título como un sólido blanco tras la liofilización.

Etapa 2: (4S)-4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)azepan-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 A una solución de (4S)-4-(((2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)azepan-1-carboxilato de terc-butilo (49,7 mg, 0,33 mmol) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbón (11,8 mg; 10% Pd/C) y la mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 1,5 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título impuro en forma de una espuma blanca (44,8 mg) que se usó son purificación adicional en la etapa siguiente.

- 30 Etapa 3: N,N,N-tributilbutan-1-aminio [(((2S,5R)-2-(((4S)-azepan-4-ilamino)carbonil)-7-oxo-1,6-diaxabicyclo[3.2.1] oct-6-il)oxi]sulfonil]oxidanida

- 35 A una solución de (4S)-4-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)azepan-1-carboxilato de terc-butilo impuro (40,2 mg, 0,105 mmol) en piridina (0,5 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (42,1 mg; 0,265 mmol). La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por CL/EM mostró una reacción incompleta). Se añadió piridina adicional, seguida de complejo de trióxido de azufre-piridina adicional (40 mg). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y se suspendió en una solución de dihidrogenofosfato potásico acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa

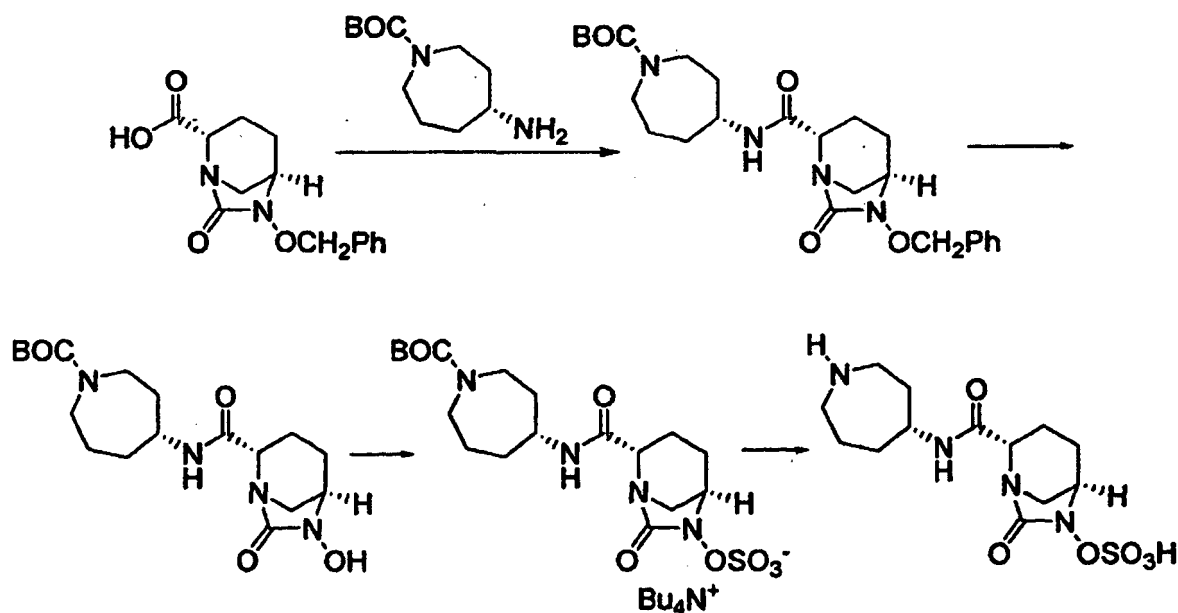
se recogió y se añadió hidrógenosulfato de tetrabutilamonio (0,036 mg, 0,105 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

Etapa 4: (2S,5R)-N-[(4S)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

- 5 A una solución de N,N,N-Tributilbutan-1-amino[[(2S,5R)-2-[(4S)-azepan-4-ilamino]carbonil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-il]oxi]sulfonil]oxidanida (30,9 mg, 0,067 mmol) en diclorometano anhidro (7 ml) a 0°C bajo nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió éter y el precipitado blanco resultante se recogió mediante centrifugación. El precipitado se purificó mediante HPLC en una columna Phenomenex Synergy Polar-RP 80A y se liofilizó dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (ionización negativa) m/e 361 (M-H); CL-EM (ionización positiva) m/e 385 (M+Na); RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O; sin referencia) (δ, ppm) 4,17 (1H, d a, J = 3 Hz), 3,96-4,03 (2H, m), 3,27-3,38 (3H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 1,62-2,18 (m, 12H).
- 10

### Ejemplo 3

(2S,5R)-N-[(4R)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

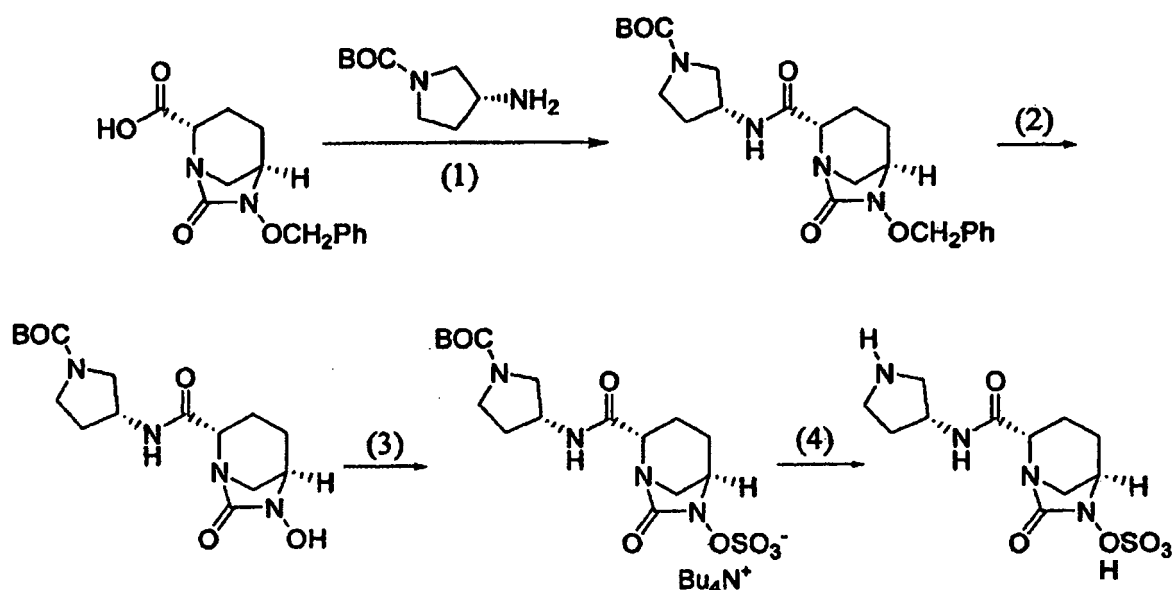


Sustituyendo el (4R)-4-aminoazepan-1-carboxilato de terc-butilo por el (4S)-4-aminoazepane-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento del ejemplo 2 se puede preparar el compuesto del título.

### Ejemplo 4

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;





Etapa 1: (3R)-3-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A una solución agitada de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (53 mg, 0,192 mmol) en diclorometano seco (2 ml) se añadió una solución de (3R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 0,288 mmol), trietilamina (0,061 ml, 0,441 mmol), HOBT (44,1 mg, 0,288 mmol), y EDC (55,2 mg, 0,288 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante seis horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en una columna 30X100 mm Waters Sunfire eluida con 15% a 100% de CH<sub>3</sub>CN + 0.05% de TFA/agua + 0,05% de TFA durante 15 minutos, dando el compuesto del título.

Etapa 2: (3R)-3-(((2S,5R)-6-(hidroxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pirolidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de (3R)-3-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 0,085 mmol) en metanol (3 ml) se añadió paladio sobre carbón (9,18 mg; 10% Pd/C) y la mezcla resultante se agitó en hidrógeno (globo) durante 2 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro y el filtrado se concentró al vacío dando el compuesto del título impuro en forma de un aceite.

Etapa 3: N,N,N-tributilbutan-1-aminio [(((2S,5R)-2-(((3R)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)amino)carbonil)-7-oxo-1,6-diaxabicyclo[3.2.1] oct-6-il)oxi)sulfonyl]oxidanida

20 A una solución de (3R)-3-(((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo impuro (30 mg, 0,085 mmol) en piridina (0,5 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (53,9 mg; 0,339 mmol) y tamices moleculares de 4A. La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. El análisis por CL/EM mostró una reacción incompleta. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en HPLC para recuperar el material de partida sin reaccionar que se volvió a someter a las condiciones de reacción. El producto combinado se suspendió en una solución de dihidrogenofosfato potásico acuoso saturado. La mezcla resultante se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se recogió y se añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con EtOAc (4X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título como un aceite incoloro.

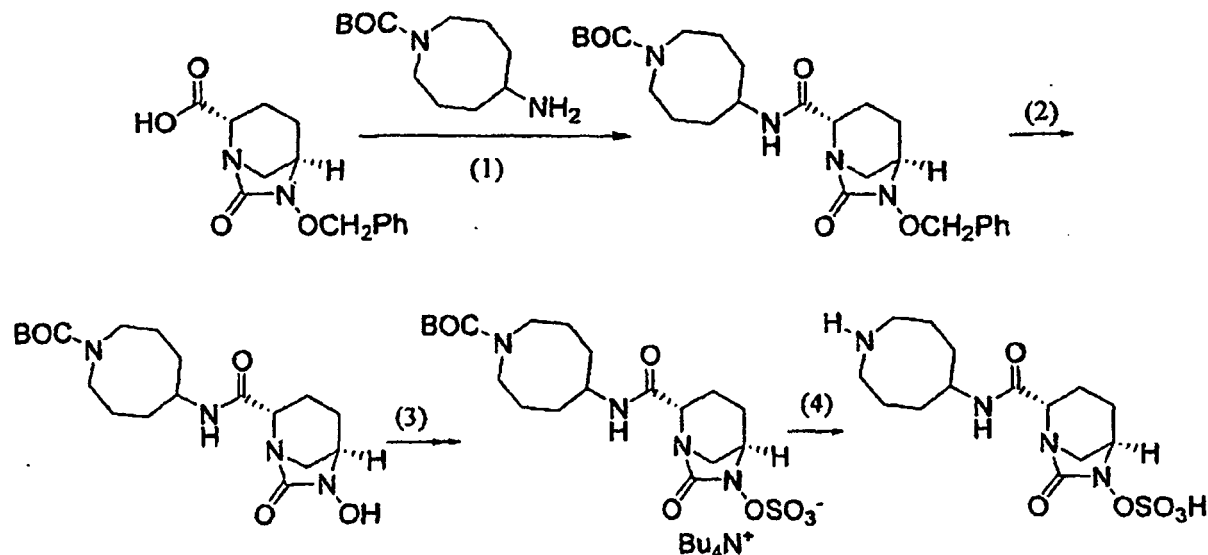
30 Etapa 4: (2S,5R)-7-oxo-N-((3R)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

35 A una solución de N,N-dibutilbutan-1-aminio [(((2S,5R)-2-(((3R)-1-(terc-butoxicarbonil)pyrrolidin-3-il)amino) carbonil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-il)oxi)sulfonyl]oxidanida (2 mg, 0,046 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml) a 0°C en nitrógeno se añadió ácido trifluoroacético (0,525 ml, 0,046 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió éter y el precipitado blanco resultante se recogió mediante centrifugación. El precipitado se purificó mediante HPLC en una columna Phenomenex Synergy Polar-RP 80A y se liofilizó dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL-EM (ionización negativa) m/e 333 (M-H); CL-EM (ionización positiva) m/e 336 (M+H), 381 (M+Na); RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O; sin referencia) (δ, ppm) 4,50-4,54 (1H, m), 4,20 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 4,03 (1H, br d, H = 7 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 7, 13 Hz), 3,40-3,48 (1H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,24 (1H, dd, J = 5, 13 Hz), 3,07 (1H, d, J = 12 Hz), 2,31-2,37 (1H, m), 2,15-2,20

(1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,88-1,98 (1H, m), 1,76-1,84 (1H, m).

### Ejemplo 5

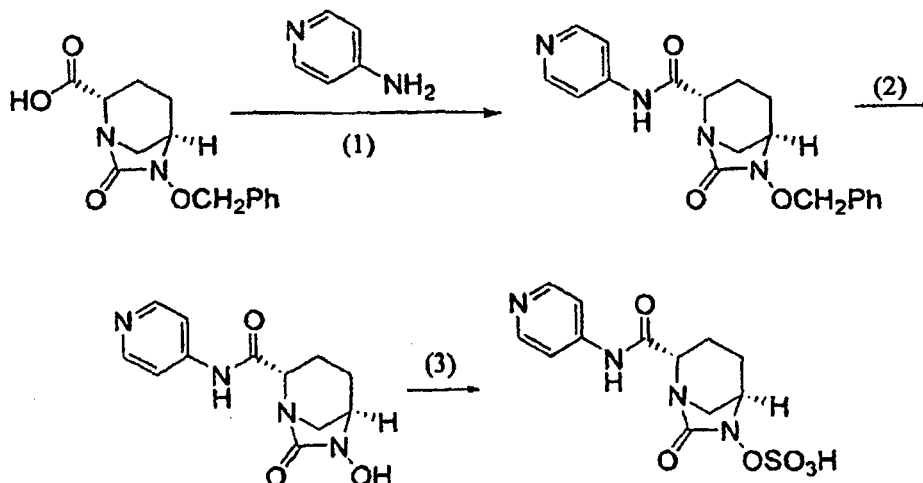
(2S,3R)-N-azocan-5-il-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;



- 5 Sustituyendo la 4-amino-1-BOC-piperidina por el 5-aminoazocan-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento del ejemplo 1 se puede preparar el compuesto del título.

### Ejemplo de referencia 1

(2S,5R)-7-oxo-N-piridin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



- 10 Etapa 1: (2S,5R)-6-(bencilmetoxi)-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

A una solución agitada de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (51,5 mg, 0,186 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se añadió trietilamina (0,065 ml, 0,466 mmol), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (63,4 mg, 0,248 mmol) y 4-aminopiridina (19,2 mg, 60,204 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente en nitrógeno. Después, la reacción se calentó hasta 50°C durante 1,5 horas. El análisis CL/EM mostró una reacción completa. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC en una columna 30 x 100 mm Waters Sunfire, dando el compuesto del título en forma de un sólido naranja tras la liofilización.

- 15

Etapa 2: (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

A una solución de (2S,5R)-6-(bencilmetoxi)-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (52,7 mg, 0,15 mmol, producto combinado de dos ciclos) en metanol (1,5 ml) se añadió paladio sobre carbón (13,2 mg; 10% Pd/C) y la mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 5 horas. El análisis por TLC y HPLC mostró una pequeña cantidad de material de partida remanente. Se añadió catalizador adicional (5,6 mg) y la mezcla resultante

- 20

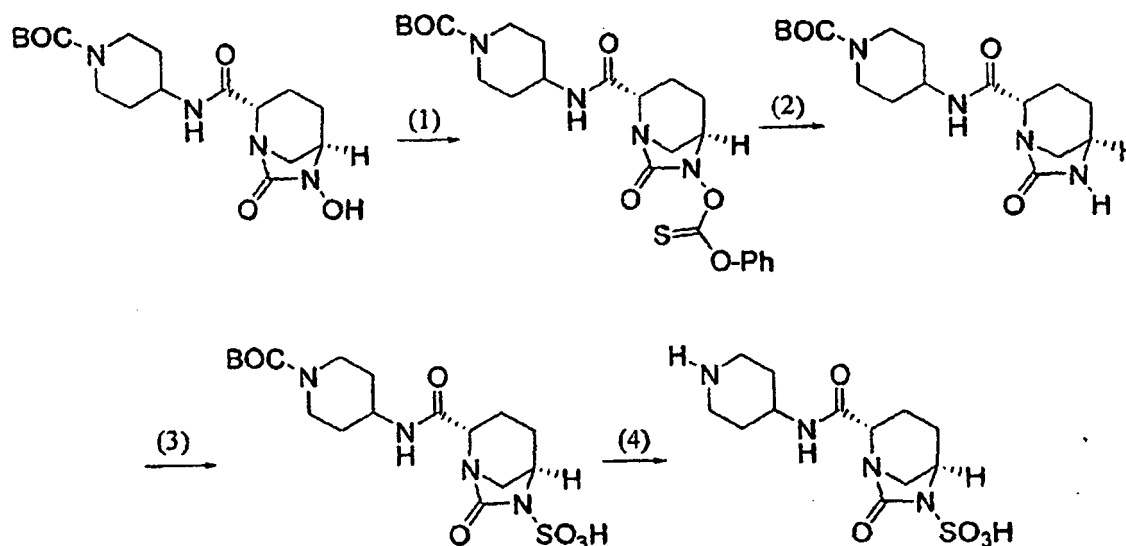
se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: (2S,5R)-7-oxo-N-piridin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

5 A una solución de (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (9,2 mg, 0,035 mmol) en piridina seca (0,5 ml) se añadieron tamices moleculares secos de 4A y complejo de trióxido de azufre-piridina (22 mg, 0,138 mmol) a temperatura ambiente en nitrógeno. La mezcla se agitó durante cuatro horas. La mezcla de reacción se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano, acetonitrilo y metanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo. El residuo se secó al vacío, se disolvió en dihidrogenofosfato de sodio saturado y se purificó mediante HPLC en una columna Phenomenex Synergy Polar-RP 80A, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco tras liofilización. CL-EM (ionización negativa) m/e 341 (M-H); CL-EM (ionización positiva) m/e 343 (M+Na); RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O; sin referencia) (δ, ppm) 8,57 (2H, s a), 8,15 (2H, s a), 4,27 (1H, br d, J = 7 Hz), 4,20 (1H, s a), 3,33 (1H, d, J = 12 Hz), 3,10 (1H, d, J = 12 Hz), 2,28-2,32 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 1,83-1,88 (1H, m).

### Ejemplo 6

15 Ácido (2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-sulfónico:



Etapa 1: 4-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-[(fenoxicarbonotioil)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

20 Una solución de clorotionocarbonato de fenilo (1,25 eq.) en diclorometano se añade una solución de piridina (1,25 eq.), 4-dimetilaminopiridina (0,1 eq.) y 4-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (véase el Ejemplo 1, etapa 2) en diclorometano. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche, después se enfría en un baño de hielo y se inactiva mediante la adición de agua. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título.

Etapa 2: 4-[[[(2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución de 4-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-[(fenoxicarbonotioil)oxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en benceno seco se añade AIBN (0,1 eq.) y la mezcla resultante se calienta hasta reflujo. Se añade una solución de hidruro de tributilestaño (1,25 eq.) durante un periodo de una hora y la mezcla resultante se somete a reflujo durante 3 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentra al vacío y el residuo se purifica en cromatografía en columna en gel de sílice, dando el compuesto del título.

Etapa 3: Ácido (2S,5R)-2-[[[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino]carbonil]-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-sulfónico

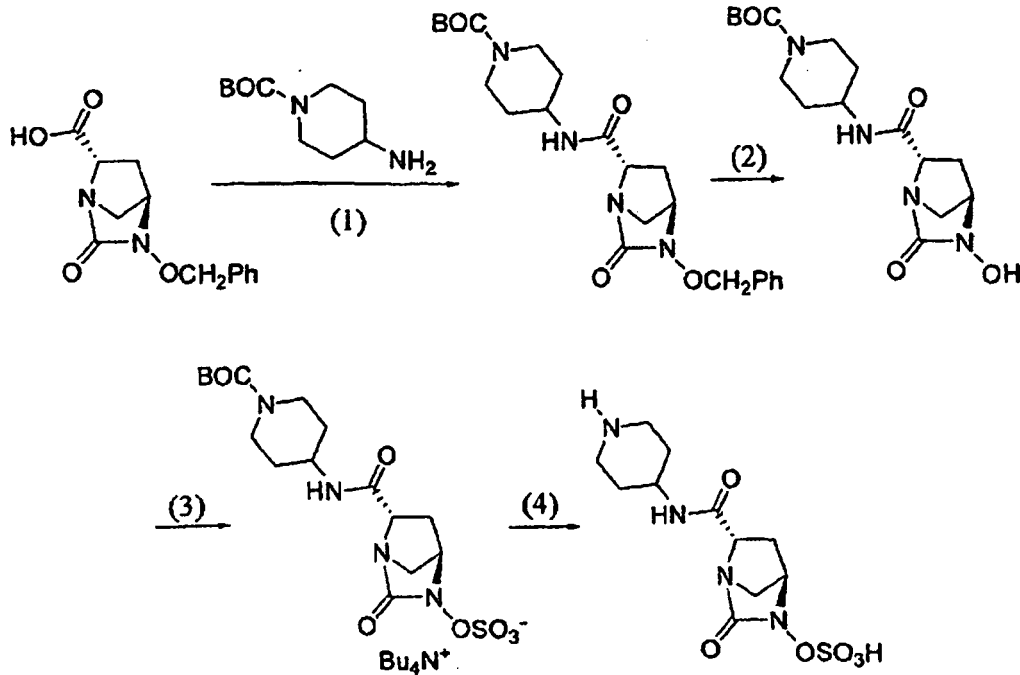
35 El producto de la etapa 2 se sulfata de acuerdo con el procedimiento de la etapa 3 del ejemplo 1, dando el compuesto del título.

Etapa 4: Ácido (2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-sulfónico:

El ácido (2S,5R)-2-({[1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]amino}carbonil)-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-sulfónico se desprotege de acuerdo con el procedimiento de la etapa 4 del ejemplo 1, dando el compuesto del título.

**Ejemplo 7**

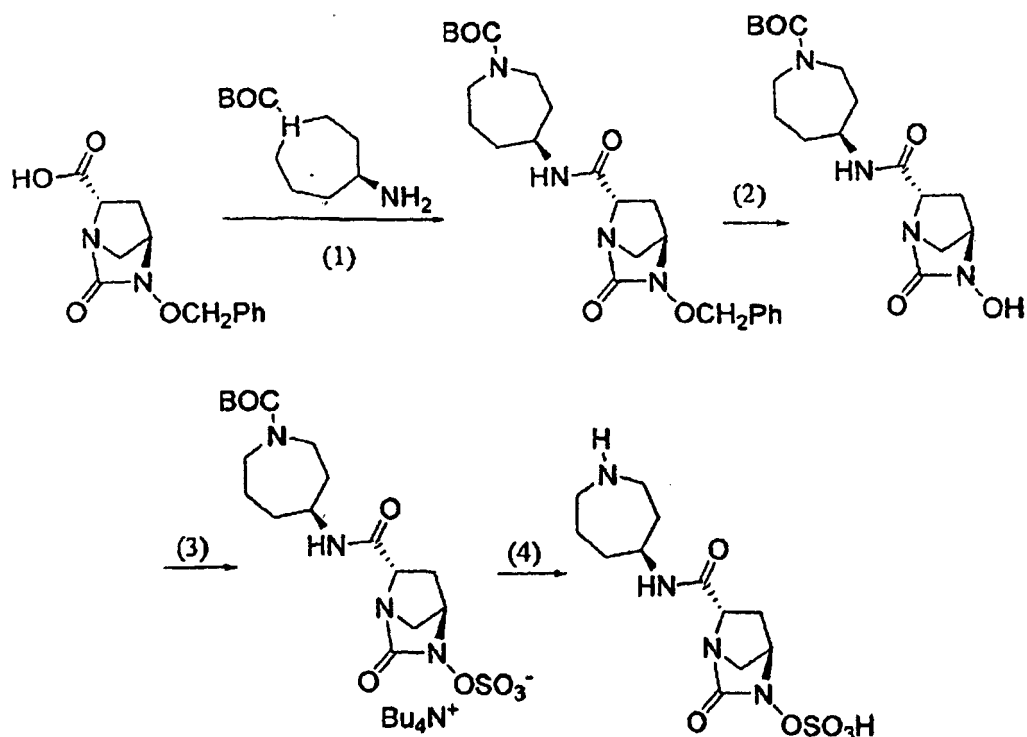
5 (4R,6S)-2-oxo-N-piperidin-4-il-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;



Sustituyendo el ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico por ácido (4R,6S)-3-(benciloxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico en el procedimiento del ejemplo 1 se puede preparar el compuesto del título.

10 **Ejemplo 8**

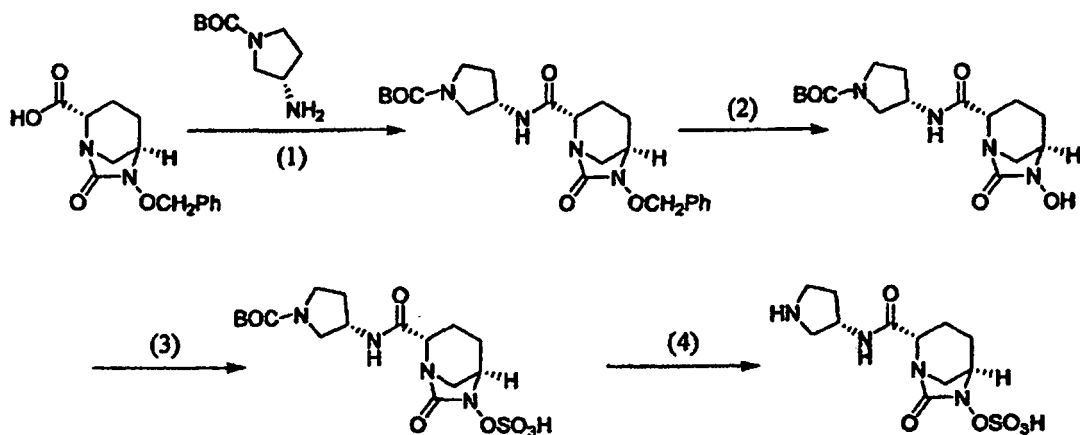
(4R,6S)-2-oxo-N-[(4S)-azepan-4-il]-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;



Sustituyendo el ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxílico por ácido (4R,6S)-3-(benciloxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico en el procedimiento del ejemplo 2 se puede preparar el compuesto del título.

### 5 Ejemplo 9

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pírrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;



Etapa 1: (3S)-3-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pírrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 A una solución agitada de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1 g, 3,62 mmol) en diclorometano seco (5 ml) se añadió dimetilaminopiridina (884 mg, 7,24 mmol), EDE (1,388 g, 0,248 mmol) y (3S)-3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (742 mg, 3,98 mmol) secuencialmente a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC en una columna 30X100 mm Waters Sunfire eluida con 15% a 100% de CH<sub>3</sub>CN + 0,05% de TFA/agua + 0,05% de TFA durante 15 minutos, dando el compuesto del título como un sólido blanco.

Etapa 2: (3S)-3-(((2S,5R)-6-(hidroxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pírrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución del producto de la etapa 1 (1,4 g, 3,15 mmol) en metanol (30 ml) se añadió paladio sobre carbón (335

mg, 10 de Pd/C) y la mezcla resultante se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 1 hora. El análisis por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío, dando el compuesto del título en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificar.

5 Etapa 3: 3-(((2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

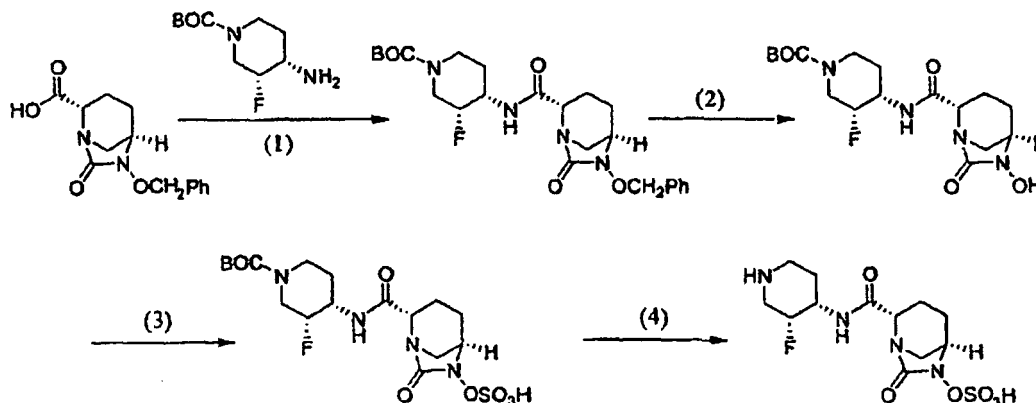
10 A una solución del producto de la etapa 2 (1,11 g, 3,15; rendimiento teórico de la etapa 2) en piridina seca (10 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (3, g, 15,75 mmol). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió diclorometano y se filtró. El sólido recogido se lavó con diclorometano (4X) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: (2S,5R)-7-oxo-N-((3S)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

15 A una solución del producto de la etapa 3 (1,37 g, 3,15; rendimiento teórico de la etapa 3) en diclorometano anhidro (5 ml) a 0 °C en nitrógeno se añadió lentamente ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió éter y el precipitado blanco resultante se recogió mediante centrifugación (la trirutación en éter se repitió dos veces más) El sólido resultante se purificó mediante HPLC en una columna Phenomenex Synergy Polar-RP 80A eluida con metanol/agua y se liofilizó, dando el compuesto del título en forma de un sólido blanco. CL/EM (ionización negativa) m/e 333 (M-H). CL-EM (ionización negativa) m/e 335 (M-H); CL-EM (ionización positiva) m/e 357 (M+H), 381 (M+Na); RMN de <sup>1</sup>H (600 MHz, D<sub>2</sub>O; sin referencia) (δ, ppm) 4,51 (1H, m), 4,16 (1H, br d, J = 2,6 Hz), 3,99 (1H, d, J = 7 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 7,13 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,30-3,40 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 2,30-2,40 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 1,72-1,80 (1H, m).

### Ejemplo 10

(2S,5R)-N-((3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;



25 Etapa 1: 3R,4S)-4-(((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 A una solución agitada de ácido (2S,5R)-6-(fenilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (2,108 g, 7,63 mmol) en dimetilformamida anhidra (15 ml) se añadió BOP (4,05 g, 9,15 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 minutos. Después se añadió diisopropiletilamina (66 ml, 15,26 mmol) seguida por una solución de (3R,4S)-4-amino-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,665 g, 7,63 mmol) en 20 ml de diclorometano. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 2 horas al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Isco Combiflash apparatus – gel de sílice 120 g, 80 mL/min, 254 nM, 0% a 100% de EtOAc/hexano con 6 volúmenes de columna, después 100% de EtOAc con 9 volúmenes de columna, el compuesto del título eluyó a 100% de EtOAc). Las fracciones que contienen el producto puro se recogieron y se concentraron al vacío dando un sólido marrón. Las fracciones que contenían el producto impuro se recogieron y se volvieron a purificar mediante HPLC (columna Sunfire de 30X100 mm, 5 micrómetros, 35 ml/min, 10% a 100% de CH<sub>3</sub>CN + 0.1 % de TFA / agua + 0.1% de TFA duranmte 15 min.; el compuesto del título eluyó a 70% de CH<sub>3</sub>CN + 0.1% de TFA). Las fracciones que contenían el producto bruto se combinaron y concentraron al vacío. Después, el residuo acuoso resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración al vacío dio un sólido blanco que se combinó con el material aislado de la cromatografía en gel de sílice, dando el compuesto del título.

Etapa 2: 3R,4S)-4-(((2S,5R)-6-(hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)fluoropiperidin-1-

carboxilato de terc-butilo

A una solución del producto de la etapa 1 (3,0175 g, 6,33 mmol) en metanol (80 ml) y acetato de etilo (20 ml) se añadió paladio sobre carbón al 10% (0,73 g, 6,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante la noche. El análisis por CL-EM mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró a través de un microfiltro y el sólido recogido se lavó bien con metanol. El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno, dando el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificar.

Etapa 3: 3R,4S)-4-(((2S,5R)-6-(hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

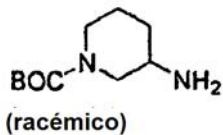
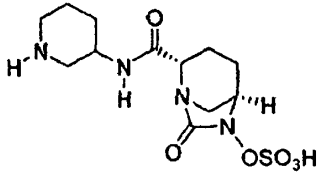
A una solución del producto de la etapa 2 (2,59 g, 6,7; rendimiento teórico de la etapa 2) en piridina seca (30 ml) se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (5,40g, 34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 3 horas, después se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (5,40 g, 3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió diclorometano y se filtró. El sólido recogido se lavó con abundantemente con diclorometano y los filtrados combinados se concentraron al vacío, dando el compuesto del título bruto. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4: (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

A una solución del producto de la etapa 3 (3,13 g, 6,7; rendimiento teórico de la etapa 3) en diclorometano anhidro (50 ml) a 0 °C en nitrógeno se añadió lentamente ácido trifluoroacético (10 mL, 130 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y después se agitó durante dos horas. Se añadió ácido trifluoroacético adicional (6 ml, 78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales, después se concentró al vacío. Al residuo se añadió éter y el precipitado blanco resultante se recogió mediante centrifugación (la trituración en éter se repitió dos veces más). El sólido resultante se purificó mediante HPLC en una columna Phenomenex Synergy Polar-RP 80A eluida con metanol/agua y se liofilizó, dando el compuesto del título en forma de un sólido de color crema que contenía ~6% de piridina mediante RMN. Este producto impuro se trituró y sometió a ultrasonidos dos veces con acetonitrilo (sólido aislado mediante centrifugación), dando el compuesto del título como un sólido blanco. CL/EM (ionización negativa) m/e 365 (M-H).


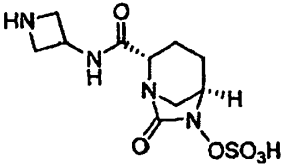
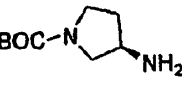
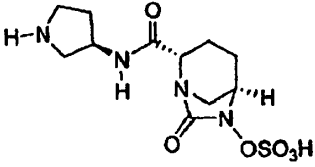
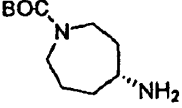
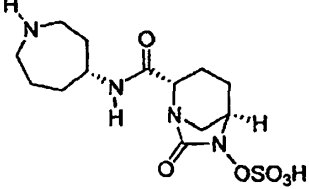
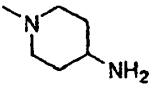
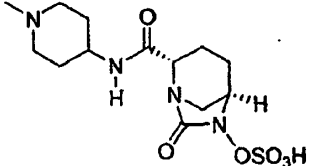
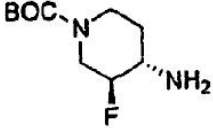
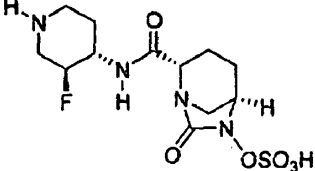
#### EJEMPLOS 11-56

El procedimiento indicado en el ejemplo 1A se usó para preparar los siguientes compuestos, sustituyéndose en la etapa 1 la 4-4-amino-1-BOC-piperidina por el material de partida amina indicado .

Ejemplo	Amina	Producto
11A & 11B	 <p>BOC-N(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-NH<sub>2</sub> (racémico)</p>	<p>Diastereómeros aislados (diastereómero 1 y diastereómero 2) de:</p>  <p>[Los diastereómeros eluidos de una columna de HPLC (Phenomenex Synergi Polar RP80A 250x21,2 mm 10 micrómetros, gradiente eluido a 35 ml/min con de 0% a 40% de metanol/agua durante 15 minutos, detección a 210 nM). El primer diastereómero (diastereómero 1) eluyó al 15% de metanol/agua y el segundo diastereómero (diastereómero 2) eluyó al 18% de metanol/agua. La estereoquímica absoluta de los dos diastereómeros no se ha determinado. Uno de los diastereómeros es (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-azetidín-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida y el otro es el correspondiente isómero (3S).</p>

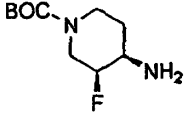
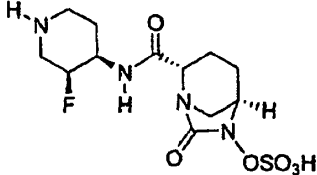
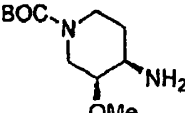
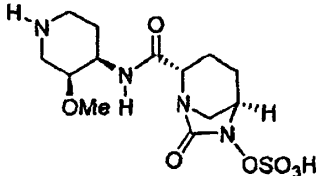
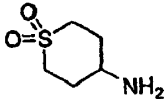
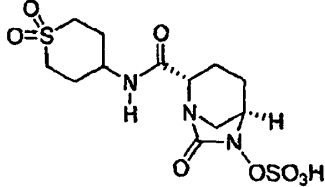
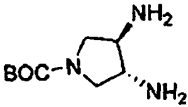
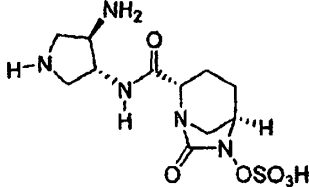
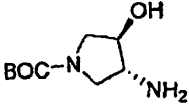
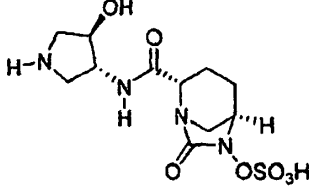
30

(continuación)

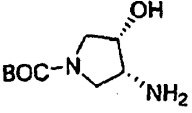
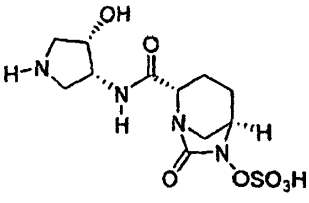
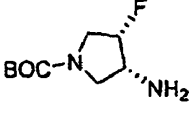
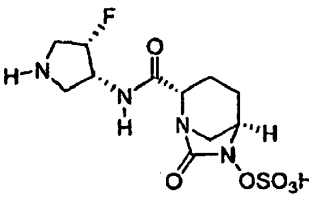
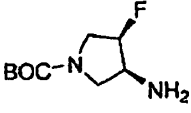
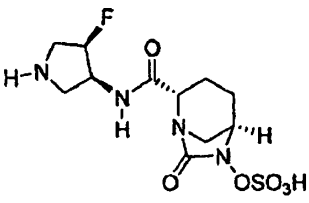
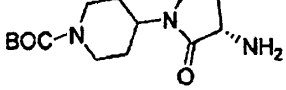
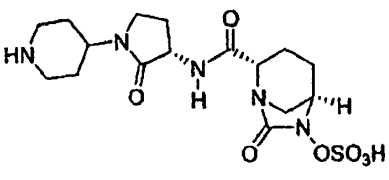
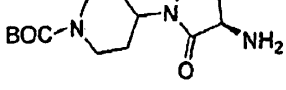
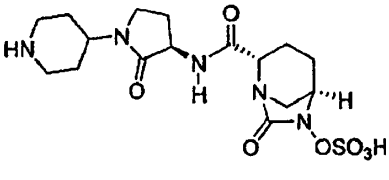
Ejemplo	Amina	Producto
12		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-azetidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
13		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
14		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(4R)-azetidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
15		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(1-metilpiperidin-4-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
16	 <p>(racémico)</p>	 <p>Mezcla de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida y su diastereómero 3R,4R.</p>



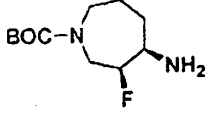
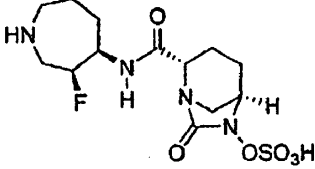
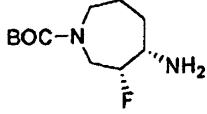
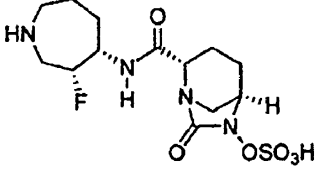

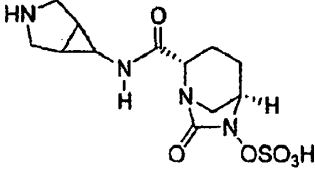
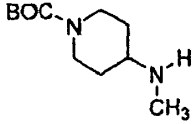
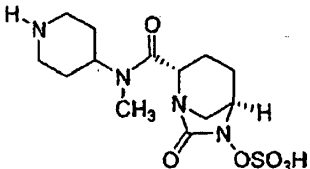
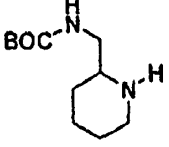
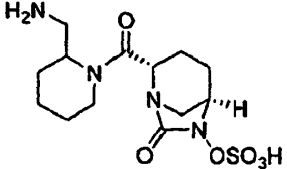
(continuación)

Ejemplo	Amina	Producto
17		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
18		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
19		 <p>(2S,5R)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
20		 <p>(2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-aminopiperolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
21		 <p>(2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hidroxipiperolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>

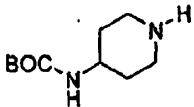
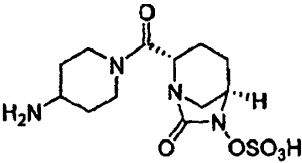
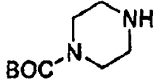
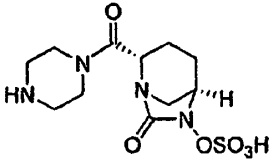
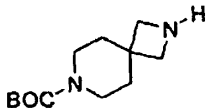
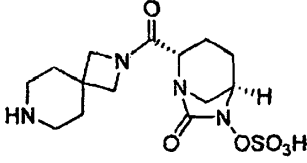
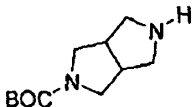
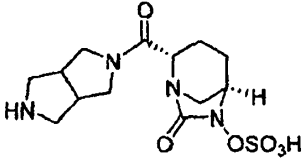
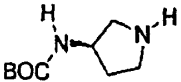
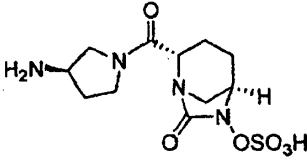
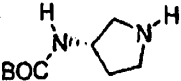
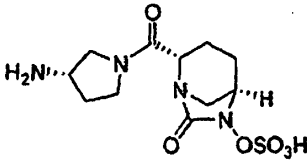
(continuación)

Ejemplo	Amina	Producto
22		 <p data-bbox="628 600 1318 658">(2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
23		 <p data-bbox="628 913 1318 972">(2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
24		 <p data-bbox="628 1227 1318 1285">(2S,5R)-N-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;</p>
25		 <p data-bbox="628 1518 1401 1576">(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-1-piperidin-4-il-2-oxopiperidin-3-il]-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;</p>
26		 <p data-bbox="628 1809 1410 1868">(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-1-piperidin-4-il-2-oxopiperidin-3-il]-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>

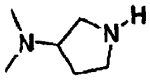
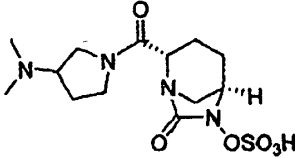
(continuación)

Ejemplo	Amina	Producto
27		 <p>(2S,5R)-N-[(3S,4R)-3-fluoroazepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;</p>
28		 <p>(2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoroazepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
29		 <p>(2S,5R)-N-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
30		 <p>(2S,5R)-N-metil-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
31		 <p>(2S,5R)-2-[[2-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>

(continuación)

Ejemplo	Amina	Producto
32		 <p>(2S,5R)-2-[(4-aminopiperidin-1-yl)carbonyl]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>
33		 <p>(2S,5R)-2-(piperazin-1-ylcarbonyl)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>
34		 <p>(2S,5R)-2-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ylcarbonyl)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>
35		 <p>(2S,5R)-2-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-ilcarbonyl)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>
36		 <p>(2S,5R)-2-[-(3R)-3-aminopiperidin-1-yl]carbonyl)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>
37		 <p>(2S,5R)-2-[-(3S)-3-aminopiperidin-1-yl]carbonyl)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona</p>

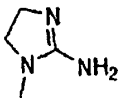
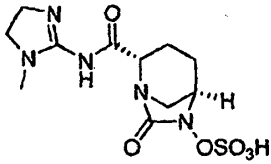
(continuación)

Ejemplo	Amina	Producto
38		 (2S,5R)-2-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona

**Ejemplo 39**

El procedimiento indicado en el ejemplo 6 se usó para preparar el compuesto del ejemplo 39, sustituyéndose en la etapa 1 la 4-aminopiridina se sustituyó por el material de partida amina indicado.

5

39		 (2S,5R)-N-(1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
----	--	---

**Ejemplo 40**

Actividad enzimática: Determinación de la  $CI_{50}$

10 Las actividades de las enzimas de clase C se midieron en presencia del inhibidor de prueba en el ensayo espectrofotométrico contra el sustrato disponible comercialmente, nitrocefina. La enzima AmpC (*P. aeruginosa.*) y el sustrato se disolvieron en tampón  $KH_2PO_4$  100mM (pH 7). El tampón también contenía 0,005% de BSA. El inhibidor del ensayo se disolvió en DMSO y se diluyó a 1:20 en el ensayo, dando lugar a una concentración final de 50  $\mu M$  a 0,0002  $\mu M$ . En una microplaca de 96 pocillos se incubó con enzima beta-lactamasa durante 40 minutos a temperatura ambiente, se añadió la solución sustrato y la incubación continuó durante otros 40 minutos. La reacción

15 espectrofotométrica se detuvo mediante la adición de ácido acético 2,5N y la absorbancia se midió a 492 nm. El valor de la  $CI_{50}$  se determinó a partir de los gráficos semilogarítmicos de la inhibición enzimática frente a la concentración del inhibidor, con una curva generada usando un ajuste de 4 parámetros.

Las actividades de las enzimas de clase A se midieron usando el mismo protocolo de ensayo indicado anteriormente para las enzimas de clase C a excepción de que la enzima KPC-2 (*K. pneumoniae*) sustituyó a AmpC.

20 Los compuestos representativos de la presente invención exhiben inhibición de las  $\beta$ -lactamasas de clase C y de clase A en este ensayo. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 4 se analizaron en este ensayo y se encontró que tenían los valores de  $CI_{50}$  mostrados en la tabla 2. La tabla 3 contiene datos de ensayo para otros compuestos ilustrativos.

Protocolo del ensayo de sinergia:

25 El ensayo determina la concentración de un inhibidor de la  $\beta$ -lactamasa requerido para reducir la CMI de un antibiótico beta-lactámico a la mitad, un cuarto, un octavo, un dieciseisavo y un treintaydosavo frente a cepas de bacterias que normalmente son resistentes al antibiótico en cuestión. Esto se consigue tituyendo la BLI en una dilución seriada en una placa de microtitulación, mientras al mismo tiempo se titula el antibiótico en una dilución seriada descendente en la placa de microtitulación y después inoculando en la placa la cepa bacteriana en cuestión y dejando crecer a la bacteria durante la noche. Cada pocillo de esta microplaca contiene una combinación diferente

30 de concentraciones del inhibidor y del antibiótico, lo que permite una determinación completa de cualquier sinergia entre los dos.

Combinaciones cepa bacteriana/antibiótico

- 5 CL 5701 (*Pseudomonas aeruginosa*; Pa AmpC)/Imipenem MB 2646 (*Enterobacter cloacae*; P99)/Ceftazidima CL 5513 (*Klebsiella pneumoniae*; SHV-5)/Ceflazidima CL 6188 (*Acinetobacter baumannii*; Oxa40)/Imipenem (*Klebsiella pneumoniae*; KPC-2)/ Imipenem (*Klebsiella pneumoniae*; KPC-3)/ Imipenem CLB 21648 (*Acinetobacter baumannii*; Ab AmpC)/Imipenem

Procedimiento general del damero

1. Todos los pocillos de las filas B-H de placas MIC de 2000 microlitros se llenan con 100 µl de MHBII + 1% DMSO.
- 10 2. Todos los pocillos de la fila A de placas de microvaloración MIC 2000 se llenan con 100 µl de 2x MHBII + 2% DMSO.
3. 100 µl de 4X la concentración final del antibiótico deseada se añaden al pocillo A1 de las placas MIC 2000.
4. 100 µl de 2X la concentración final del antibiótico deseada se añaden a los pocillos A2-A12 de las placas MIC 2000.
- 15 5. 100 µl se diluyen en serie desde la fila A a la fila G de cada placa MIC 2000.
6. 100 µl se extraen de cada pocillo de la fila G de cada placa MIC 2000.
7. 100 µl de 2X la concentración final del inhibidor deseada (en MHBII + 1% DMSO) se añaden a los pocillos de la columna 1 de las placas de microtitulación.
8. 100 µl se diluyen en serie desde la columna 1 a la columna 11 de cada placa MIC 2000.
- 20 9. 100 µl se extraen de cada pocillo de la columna 11 de cada placa MIC 2000.
10. Después, se inocula en las placas un crecimiento durante la noche (en TSB) de la cepa que se va a analizar usando un inoculador MIC 2000.
11. Las placas se dejan a 37 °C durante aproximadamente 20 horas para visualizar el crecimiento.

Medios (todos ellos esterilizados mediante autoclave antes de añadir DMSO):

<u>MHBII + 1% DMSO</u>	
MHBII con ajuste catiónico (BBL™)	4,4 g
DMSO	2,0 ml
Agua destilada	198,0 ml
<u>2X MHBII + 2% DMSO</u>	
MHBII con ajuste catiónico (BBL™)	8,8 g
DMSO	4,0 ml
Agua destilada	196,0 ml
<u>1,02X MHBII</u>	
MHBII con ajuste catiónico (BBL™)	4,4 g
Agua destilada	198,0 ml
<u>1,1 X MHBII + 1% DMSO</u>	
MHBII con ajuste catiónico (BBL™)	4,4 g
DMSO	2,0 ml
Agua destilada	178,0 ml

TSB

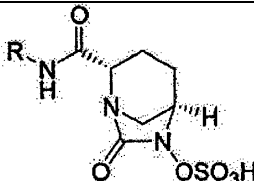
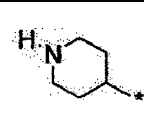
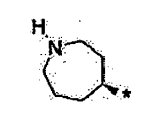

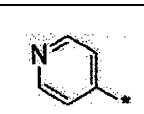
- 25 El caldo tripticasa soja (BBL™) se preparó según las instrucciones del frasco

La sinergia se puede expresar como la proporción entre la concentración mínima inhibidora (CMI) de un antibiótico analizado en ausencia de inhibidor de β-lactamasa y la CMI del mismo antibiótico analizado en presencia del inhibidor de β-lactamasa. Una proporción de uno (1) indica que el inhibidor de β-lactamasa no tiene efecto alguno sobre la potencia del antibiótico. Una proporción mayor de uno (1) indica que el inhibidor de β-lactamasa produce un efecto sinérgico cuando se coadministra con el antibiótico. Los inhibidores de β-lactamasa preferidos de la presente invención exhiben una proporción de sinergia de al menos aproximadamente 2, los compuestos más preferidos exhiben una proporción de al menos aproximadamente 4, todavía más preferentemente al menos aproximadamente 8 y lo más preferentemente de al menos aproximadamente 16. Como alternativa, el efecto de sinergia se puede expresar como factor, de nuevo usando una concentración de BLI inferior a la CMI del antibiótico. Por tanto, si la CMI del antibiótico es 20 µg/ml y una concentración de 1,5 µM de BLI reduce la CMI a 5 µg/ml, el efecto de sinergia se multiplica por cuatro o "sinergia 4X" a 1,5 µM de BLI.

Compuestos representativos de la presente invención muestran un efecto de sinergia, Por ejemplo, se determinó que los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 4 tenían concentraciones 2x de sinergia en un intervalo de aproximadamente 100 2x M o menos. Las concentraciones de sinergia para los ejemplos 1, 2 y 4 frenet a la cepa CL5701 de *P. aeruginosa* y la cepa CL6569 de *Klebsiella pneumoniae* se muestran en la tabla 2.

40

Tabla 2. Datos biológicos

					
Ejemplo	R (* indica el punto de unión)	P.a. AmpC Cl <sub>50</sub> (nM)	2X / 4X / 8X Sinergia CL5701 (μM) <sup>1</sup>	K.p. KPC-2 Cl <sub>50</sub> (nM)	16X / 32X / 64X Sinergia CL6569 (μM) <sup>2</sup>
1		465	0,2 / 3,12 / 6,25	208	6,25 / 12,5 / 12,5
2		69	3,12 / 6,25 / 6,25	245	6,25 / 12,5 / 25
4		29,000	100 / 100 / >100	4.400	50 / 100 / 100
Ejemplo de referencia 1		6	12,5 / 25 / 100	54	50 / 50 / >100
sulbactam	-----	17,000	54 / >150 / >300	33.000	>500/>500/>500

1. Estas son las concentraciones para 2X, 4X y 8X con imipenem frente a la cepa CL5701 de *P. aeruginosa*. Por ejemplo, una concentración 6,25 μM del compuesto del ejemplo 1 reduce la CMI del imipenem frente a la cepa CL5701 de *P. aeruginosa* por un factor de 8 (sinergia 8X).

2. Estas son las concentraciones para 16X, 32X Y 64X con imipenem frente a la cepa CL6569.de *K. pneumoniae*. Por ejemplo, una concentración 12,5 μM del compuesto del ejemplo 1 reduce la CMI del imipenem frente a la cepa CL6569 de *K. pneumoniae* por un factor de 64 (sinergia 64X).

Tabla 3. Datos biológicos

Ejemplo nº	M-H(m/e) <sup>1</sup>	K.p. KPC-2 Cl <sub>50</sub> (nM)	P.a. AmpC Cl <sub>50</sub> (nM)
1A	347	210	465
2	361	245	69
9	333	355	110
10	365	130	49
11A	347	480	64
13	347	240	480
12	319	17	1,000
13	333	4.300	29.100
14	361	225	520
15	361	240	500

(continuación)

Ejemplo nº	M-H(m/e)1	K.p. KPC-2 CI50 (nM)	P.a. AmpC CI50 (nM)
16	365	90	110
17	365	270	20
18	377	290	120
19	396	150	9,5
20	348	660	740
21	349	250	2.500
22	349	520	2.250
23	351	190	150
24	351	710	19
25	430	21	620
26	430	280	45
27	379	150	13
28	379	130	18
29	345	10,000	720
30	361	2,500	290
31	361	780	7.500
32	347	8	820
33	333	520	2.200
34	373	1,000	590
35	359	33	1.000
36	333	3,200	840
37	333	1,500	1.400
38	361	1,600	270
39	346	840	200

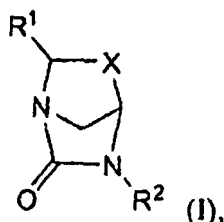
Aunque la presente memoria enseña los principios de la presente invención con ejemplos proporcionados con fines ilustrativos, la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y/o modificaciones habituales que entren dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes.

5



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X es:

- 5 (1) CH<sub>2</sub>,  
 (2) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, o  
 (3) CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>;

- R<sup>1</sup> es C(O)N(R<sup>3</sup>)R<sup>4</sup>,  
 R<sup>2</sup> es SO<sub>3</sub>M, OSO<sub>3</sub>M, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>M, OPO<sub>3</sub>M, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>M, CF<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>M, o CF<sub>3</sub>;  
 10 M es H o un catión farmacéuticamente aceptable;  
 R<sup>3</sup> es HetA;  
 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-8</sub> opcionalmente sustituido con N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>;

- o, como alternativa, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo de N al que están unidos ambos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 9 miembros que opcionalmente contiene 1 heteroátomo además del nitrógeno unido a R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> seleccionado de N, O y S, en el que el S está opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)<sub>2</sub>; estando el anillo monocíclico opcionalmente condensado con, tiene un puente de, o está unido en forma espiro con un anillo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, de los que S está oxidado opcionalmente a S(O) o S(O)<sub>2</sub>, formando un sistema anular bicíclico, estando el sistema anular monocíclico o bicíclico formado de este modo sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente: (1) alquilo C<sub>1-6</sub>, (2) fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, (3) (CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>G, en el que G es OH, O-alquilo C<sub>1-6</sub>, O-fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, C(O)R<sup>A</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>A</sup> or SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, (4) O-alquilo C<sub>1-6</sub>, (5) O-fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, (6) OH, (7) oxo, (8) halógeno, (9) N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, (10) C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, (11) C(O)R<sup>A</sup>, (12) C(O)-fluoroalquilo C<sub>1-6</sub>, (13) C(O)OR<sup>A</sup>, o (14) S(O)<sub>2</sub>R<sup>A</sup>;  
 15 HetA es un anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado de 4 a 9 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de N, O y S, estando cualquier anillo con S opcionalmente oxidado a S(O) o S(O)<sub>2</sub> y estando 1 o 2 carbonos en el anillo opcionalmente oxidados a C(O); estando el anillo está opcionalmente condensado con un cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; y estando el anillo heterocíclico saturado o monoinsaturado opcionalmente condensado opcionalmente sustituido con un total de 1 a 4 sustituyentes seleccionados de cero a 2 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> y de cero a 2 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup>;  
 20 cada n es, de forma independiente, un número entero que es 0, 1, 2 o 3;  
 cada R<sup>A</sup> es, de forma independiente, H o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 cada R<sup>B</sup> es, de forma independiente, H o alquilo C<sub>1-8</sub>;  
 cada R<sup>C</sup> es, de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub>, OH, O-alquilo C<sub>1-8</sub>, OC(O)-alquilo C<sub>1-8</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, halógeno, CN, C(O)R<sup>A</sup>, C(O)OR<sup>A</sup>, C(O)N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>A</sup>, SO<sub>2</sub>N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup>, piridilo, pirrolidinilo,  
 25 piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo o tiomorfolinilo.

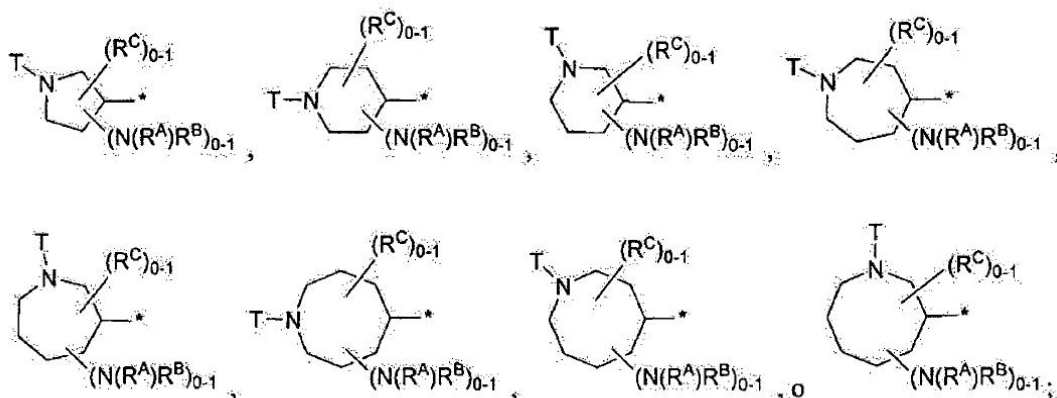
2. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es OSO<sub>3</sub>M.

40 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>2</sup> es OSO<sub>3</sub>H.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que HetA es un heterociclo saturado seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, azepanilo y azocanilo; opcionalmente sustituido con N(R<sup>A</sup>)R<sup>B</sup> y opcionalmente sustituido con 1 o 2 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sup>C</sup>; cada R<sup>C</sup> es de forma independiente alquilo C<sub>1-6</sub>, C(=NH)NH<sub>2</sub>, NH-C(=NH)NH<sub>2</sub>, halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que HetA es:

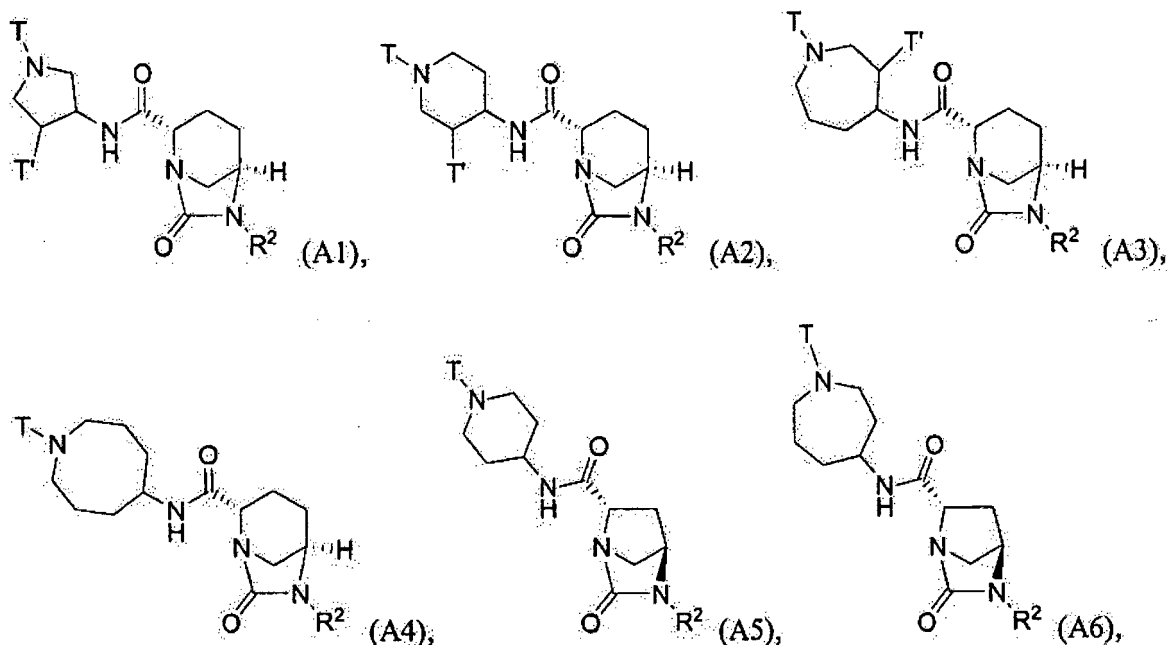


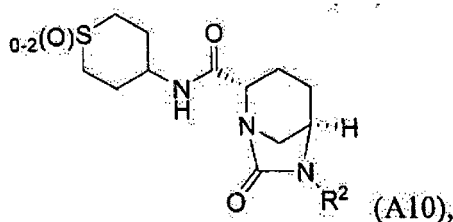
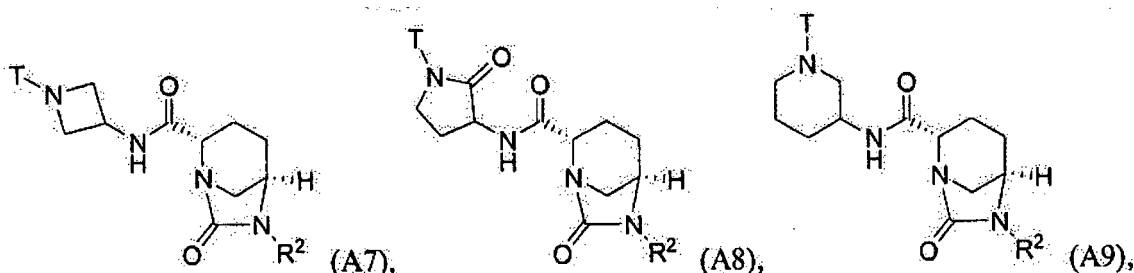
en el que el asterisco indica el punto de unión de HetA al resto del compuesto; T es H o  $R^C$ ;  $R^C$  es alquilo  $C_{1-6}$ , OH, O-alquilo  $C_{1-8}$ ,  $C(=NH)NH_2$ ,  $NH-C(=NH)NH_2$ , halógeno, CN, piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo.

5 7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que HetA es un anillo heterocíclico saturado opcionalmente condensado seleccionado del grupo constituido por azetidino, pirrolidinilo, oxipirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, morfolinilo, 1,1-dioxidotetrahidrotiopirano, azepanilo, oxazepanilo, azocanilo y azabiciclo.

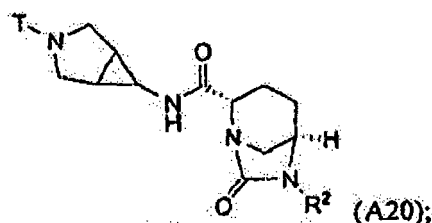
10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que HetA es un anillo heterocíclico seleccionado del grupo constituido por azetidino, pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, azepanilo, oxazepanilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo y tetrahidropirano, anillo heterocíclico que está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente,  $CH_3$ ,  $CH_2NH_2$ ,  $CH_2N(H)CH_3$ ,  $CH_2N(CH_3)_2$ ,  $OCH_3$ , Cl, Br, F,  $NH_2$ ,  $N(H)CH_3$ ,  $N(CH_3)_2$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)N(H)CH_3$ ,  $C(O)N(CH_3)_2$ ,  $C(O)CH_3$ ,  $C(O)OCH_3$ ,  $OC(O)CH_3$ ,  $S(O)_2CH_3$ ,  $S(O)_2NH_2$ ,  $S(O)_2N(H)CH_3$ , o  $S(O)_2N(CH_3)_2$ .

9. El compuesto de acuerdo la reivindicación 8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:





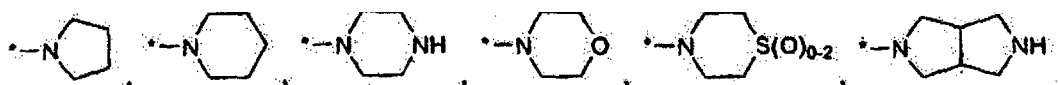
y



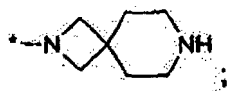
5 en el que R<sup>2</sup> es como se define en la reivindicación 1; T es H, alquilo C<sub>1-3</sub>, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>F, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-piperidinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-pirrolidinilo; y T es H, Cl, Br, F, alquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub> o N(-alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que T es H, CH<sub>3</sub>, pirrolidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OCH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>OH, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>F, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-piperidinilo, (CH<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>-pirrolidinilo y T es H, F, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(H)CH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

10 11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> junto con el átomo N al que están ambos unidos forman un heterociclilo seleccionado del grupo constituido por:



y



15 en el que el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo C<sub>1-3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>O-alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>OCF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub>, CH<sub>2</sub>N(-alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OCF<sub>3</sub>, oxo, Cl, Br, F, NH<sub>2</sub>, N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub>, N(-alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)N(-alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>, C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub>, C(O)O-alquilo C<sub>1-3</sub> o S(O)<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-3</sub>.

20 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

- 25 (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida  
 (2S,5R)-N-[(4S)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(4R)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-azocan-5-il-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Ácido (2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-ilamino)carbonil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-sulfónico:

(4R,6S)-2-oxo-N-piperidin-4-il-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;  
 (4R,6S)-2-oxo-N-[(4S)-azepan-4-il]-3-(sulfooxi)-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxamida;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

- 5 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Diastereómero 1 de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3)-piperidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-  
 carboxamida;  
 Diastereómero 2 de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3)-piperidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-  
 10 carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-azetidín-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(4R)-azepan-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(1-metilpiperidin-4-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 15 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida o su  
 diastereómero 3R,4R o una mezcla de los mismos;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4R)-3-metoxipiperidin-4-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-(1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-  
 20 carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-aminopirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-hidroxipirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 25 (2S,5R)-N-[(3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-1-piperidin-4-il-2-oxopirrolidin-3-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-  
 carboxamida;  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-1-piperidin-4-il-2-oxopirrolidin-3-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-  
 carboxamida;  
 30 (2S,5R)-N-[(3S,4R)-3-fluoroazepan-3-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoroazepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-3-azabicyclo[3.1.0]hex-6-il-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-metil-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida  
 (2S,5R)-2-[[2-(aminometil)piperidin-1-il]carbonil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 35 (2S,5R)-2-[(4-aminopiperidin-1-il)carbonil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 (2S,5R)-2-(piperazin-1-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 (2S,5R)-2-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 (2S,5R)-2-(hexahidropirrol-3-il)pirrol-2-(1H)-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 (2S,5R)-2-[-(3R)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 40 (2S,5R)-2-[-(3S)-3-aminopirrolidin-1-il]carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;  
 (2S,5R)-2-[[3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il]carbonil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto seleccionado del grupo constituido por:

- 45 (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

y

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14 que es (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 50 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirolidin-3-il]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en forma de un monohidrato cristalino.

- 55 18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptables del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

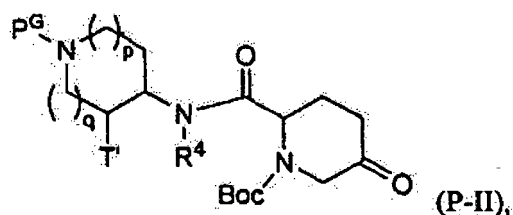
19. Una combinación de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un antibiótico beta-lactámico.

20. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

5 21. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 20, siendo la terapia tratar una infección bacteriana.

22. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en combinación con un antibiótico beta-lactámico, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana.

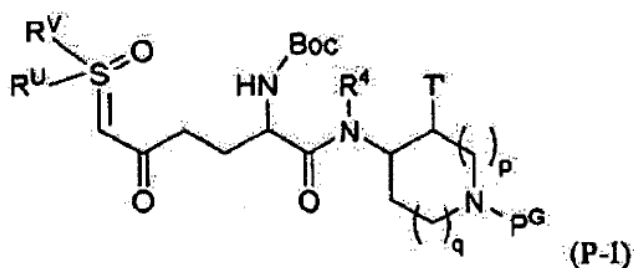
23. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula P-II.



10

que comprende

(A) poner en contacto un iluro de cetosulfoxonio de fórmula P-I:



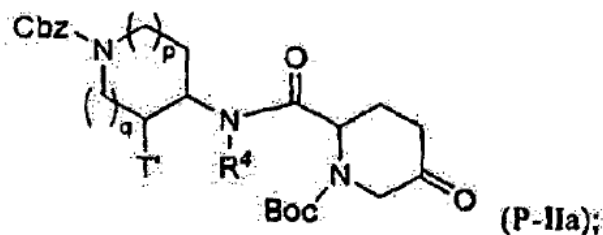
15

con un catalizador de iridio, rodio o rutenio para obtener el compuesto P-II;  
en la que

P<sup>G</sup> es un grupo protector de amina seleccionado del grupo constituido por carbamatos y bencilaminas;  
R<sup>U</sup> es CH<sub>3</sub> o fenilo;  
R<sup>V</sup> es CH<sub>3</sub> o fenilo;  
20 R<sup>4</sup> es H o alquilo C<sub>1-4</sub>;  
T es H, Cl, Br, F, alquilo C<sub>1-3</sub>, O-alquilo C<sub>1-3</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, N(H)-alquilo C<sub>1-3</sub> o N-(alquilo C<sub>1-3</sub>)<sub>2</sub>;  
p es cero, 1 o 2; q es cero, 1 o 2; y p + q = cero, 1, 2 o 3.

20

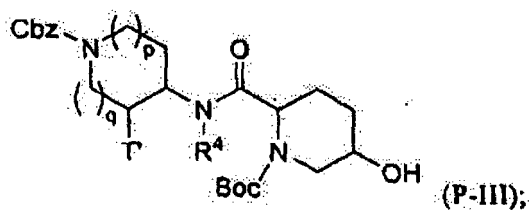
24. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que P<sup>G</sup> es Cbz y el compuesto P-II es el compuesto P-IIa:



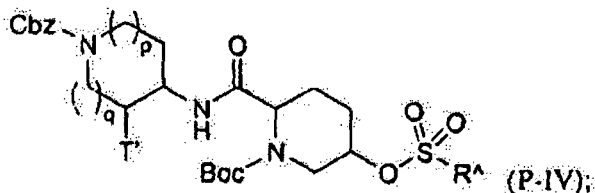
25

y comprendiendo el procedimiento además:

(B) tratar el compuesto P-IIa con un agente reductor para obtener un compuesto de fórmula P-III:



y  
 (C) poner en contacto P-III con un haluro de sulfonilo de fórmula  $R^A-SO_2W$  en presencia de una amina terciaria para aobtener un compuesto de fórmula P-IV:



5

en la que:

W es halógeno; y  
 $R^A$  es:

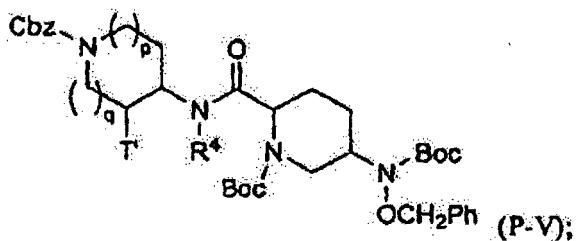
10

- (1) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , O-alquilo  $C_{1-4}$ , O-haloalquilo  $C_{1-4}$ , Cl, Br, F, o  $NO_2$ .
- (2) alquilo  $C_{1-4}$ ; o
- (3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

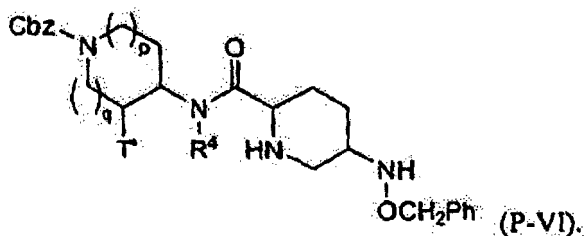
25. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 24, que además comprende:

15

(D) poner en contacto P-IV con NBoc-O-bencilhidroxilamina en presencia de una base para obtener un compuesto de fórmula P-V:

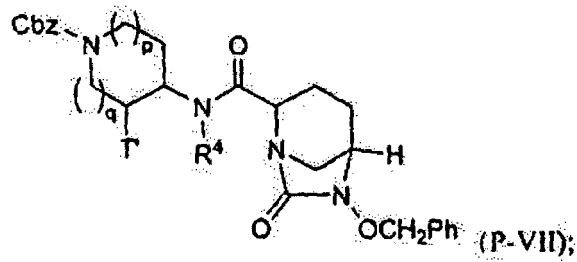


y  
 (E) tratar el compuesto P-V con un ácido para obtener un compuesto de fórmula P-V:

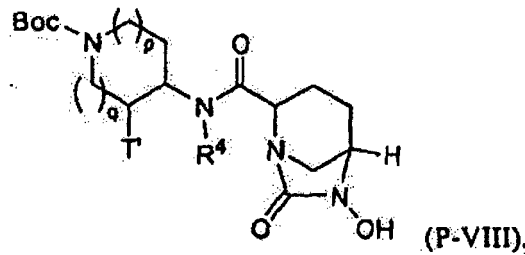


20 26. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 25, que además comprende:

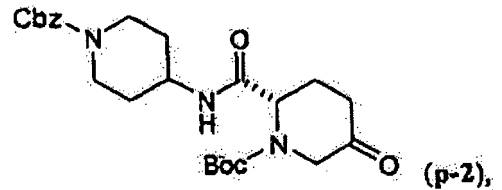
(F) poner en contacto el compuesto P-VI con fosgeno, difosgeno o trifosgeno en presencia de una amina terciaria y después añadir una solución acuosa de ácido para obtener un compuesto de fórmula P-VII:



y  
 (G) poner en contacto el compuesto P-VII con una fuente de hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenolisis y en presencia de un agente productor de Boc para obtener un compuesto de fórmula P-VIII:

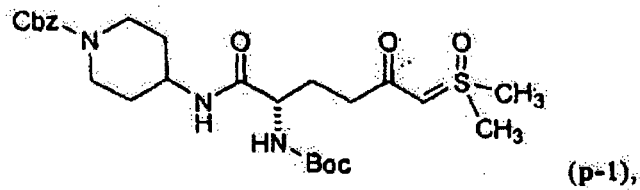


5  
 27. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto de fórmula P-II es el compuesto p-2:



que comprende:

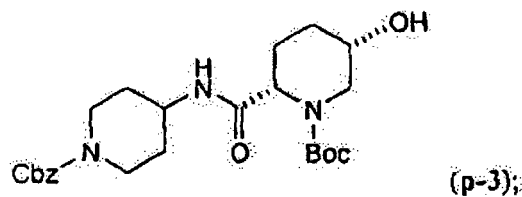
10 (A) poner en contacto el iluro de cetosuldoxonio p-1:



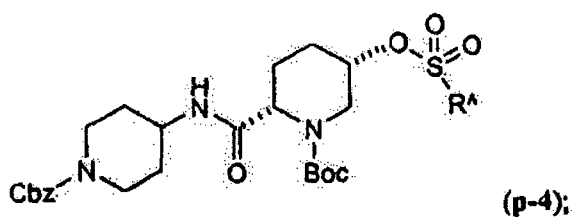
con un catalizador seleccionado del grupo constituido por el dímero de cloruro de ciclooctadieno-iridio,  $RuCl_2(PPh_3)_2$ ,  $Ru(DMSO)_4Cl_2$ , y  $Rh_2(TFA)_4$ , para aobtener el compuesto P-2

28. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 27, que además comprende:

15 (B) tratar el compuesto p-2 con un agente reductor seleccionado del grupo constituido por borohidruro de Li, borohidruro de Na y borohidruro de K para obtener el compuesto p-3.



20 y  
 (G) poner en contacto el compuesto p-3 con un haluro de sulfonilo de fórmula  $R^A-SO_2W$  en presencia de una trialkilamina  $C_{1-4}$  para aobtener un compuesto de fórmula p-4:

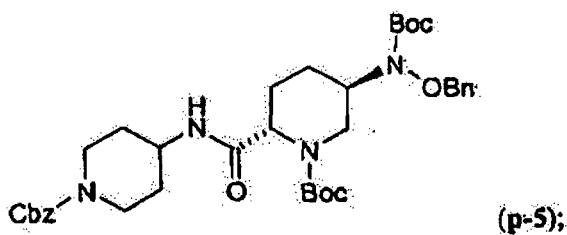


en la que W es cloro; y

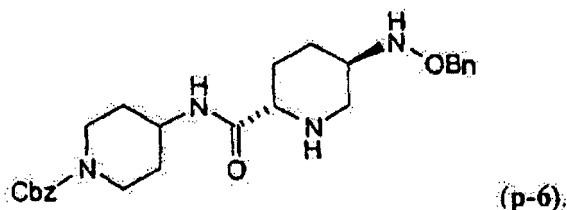
R<sup>A</sup> is metilo, clorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-metilfenilo.

29. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 28, que además comprende:

- 5 (D) poner en contacto el compuesto p-4 con N-Boc-O-bencilhidroxilamina en presencia de una base seleccionada del grupo constituido por t-butoxido de Li, t-butoxido de Na, t-butoxido de K y amilóxido de K para obtener el compuesto p-5:

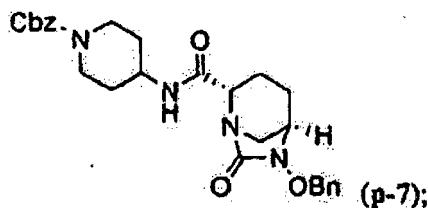


- 10 y (E) tratar el compuesto p-5 con un ácido seleccionado del grupo constituido por ácido metanosulfónico, ácido clorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico para obtener un compuesto de fórmula p-6:

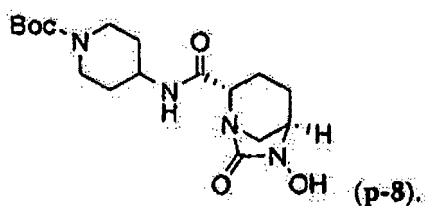


30. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 29, que además comprende:

- 15 (F) poner en contacto el compuesto p-6 con trifosgeno en presencia de una base trialkilamina C<sub>1-4</sub> y después añadir una solución acuosa de ácido fosfórico para obtener el compuesto p-7:

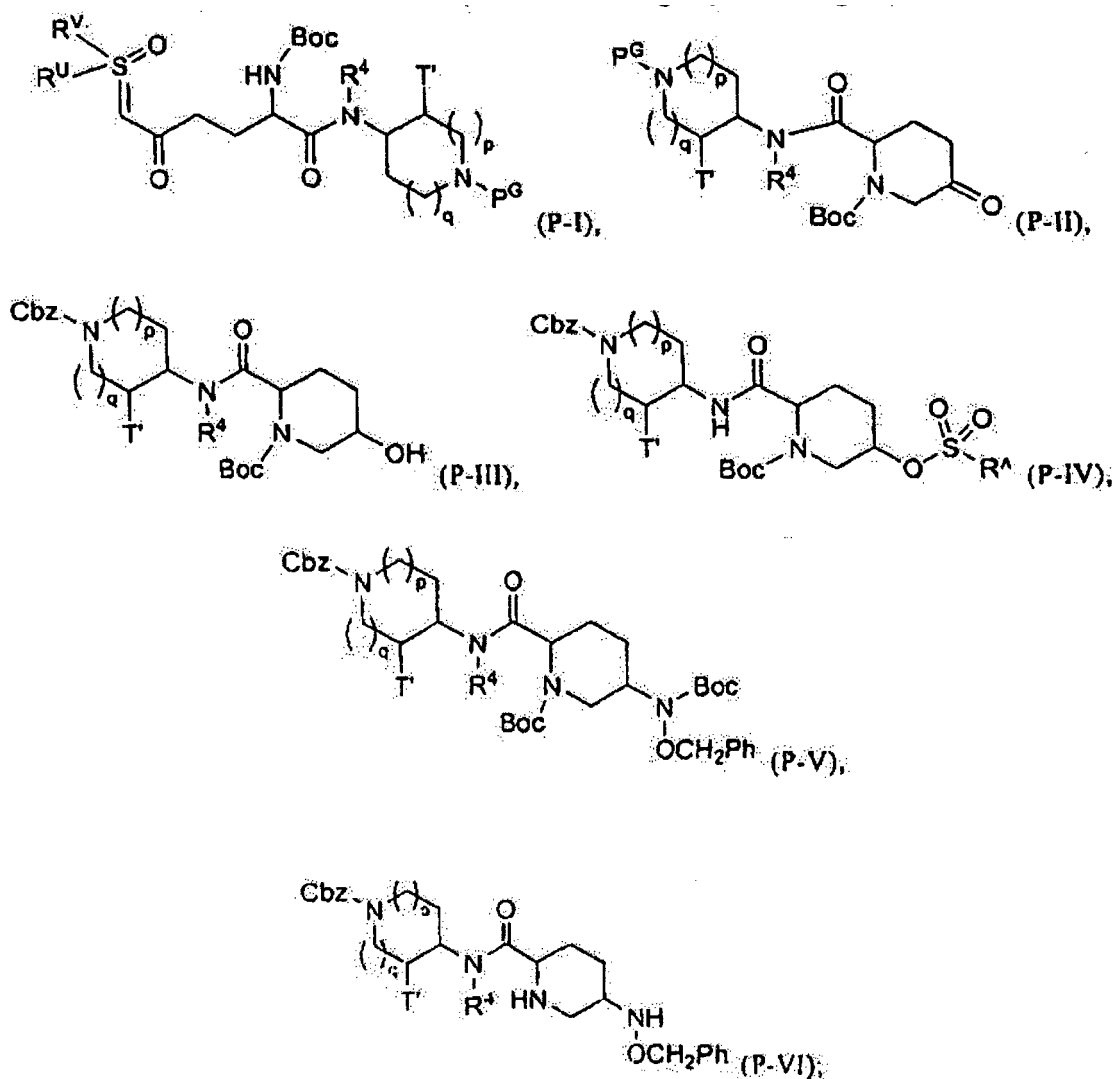


- 20 y (G) poner en contacto el compuesto p-7 con hidrógeno en presencia de un catalizador de Pd y un agente productor de Boc seleccionado del grupo constituido por carbonato de di-t-butilo y Boc-ON para obtener el compuesto p-8:





31. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



y

5 en el que:

$P^G$  es un grupo protector de amina seleccionado del grupo constituido por carbamatos y bencilaminas;

$R^U$  es  $CH_3$  o fenilo;

$R^V$  es  $CH_3$  o fenilo;

$R^4$  es H o alquilo  $C_{1-4}$ ;

10 T es H, Cl, Br, F, alquilo  $C_{1-3}$ , O-alquilo  $C_{1-3}$ , OH,  $NH_2$ , N(H)-alquilo  $C_{1-3}$  o N(-alquilo  $C_{1-3}$ )<sub>2</sub>;

p es cero, 1 o 2; q es cero, 1 o 2; y p + q = cero, 1, 2 o 3.

$R^A$  es:

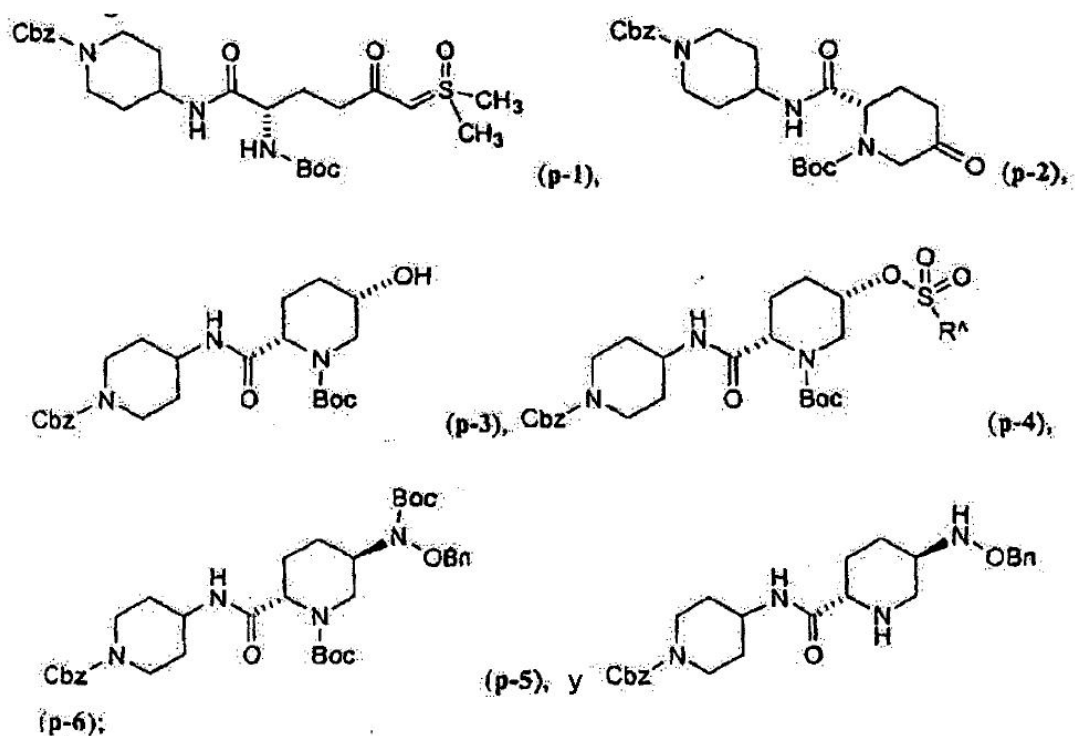
15

(1) fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es, de forma independiente, alquilo  $C_{1-4}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ , O- alquilo  $C_{1-4}$ , O-haloalquilo  $C_{1-4}$ , Cl, Br, F, o  $NO_2$ ;

(2) alquilo  $C_{1-4}$ ; o

(3) haloalquilo  $C_{1-4}$ ;

32. Un compuesto según la reivindicación 31 que se selecciona del grupo constituido por:



en el que R<sup>A</sup> es metilo, clorometilo, fenilo, 4-bromofenilo, 4-trifluorometilfenilo o 4-metilfenilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

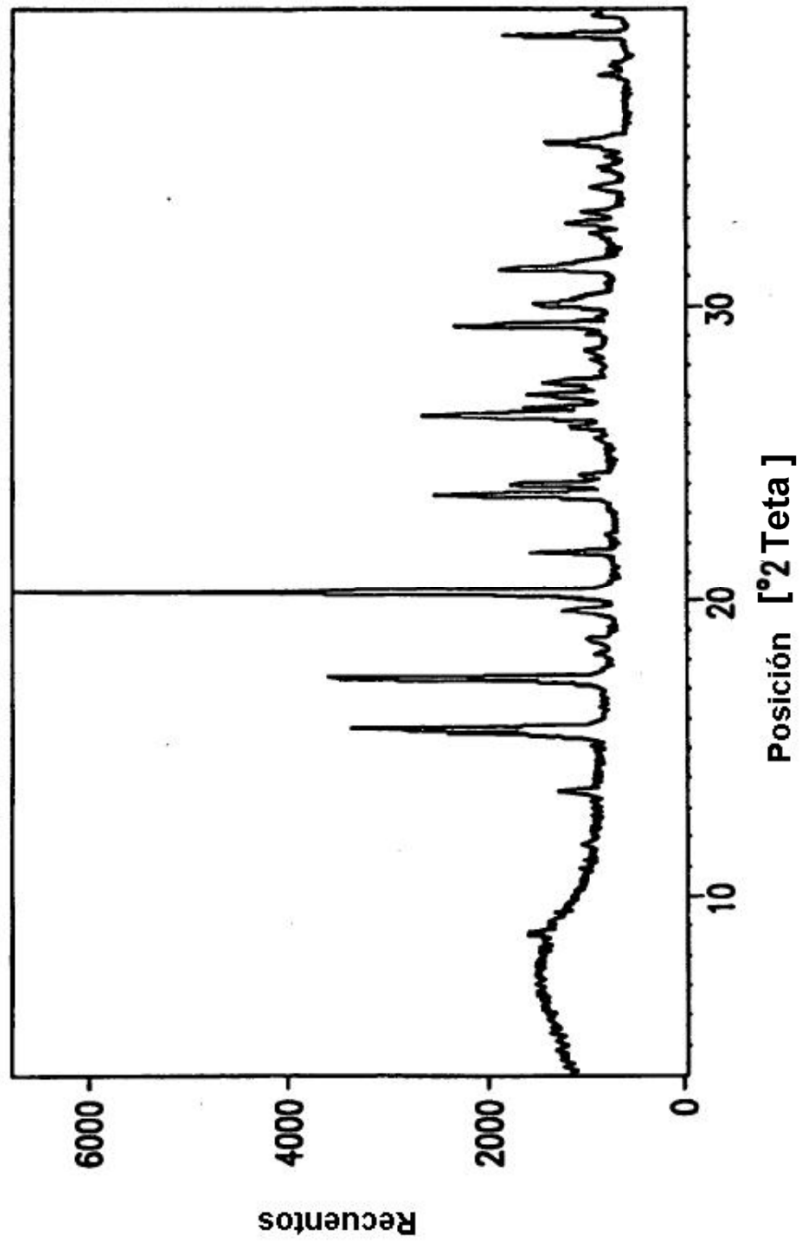


FIG.1

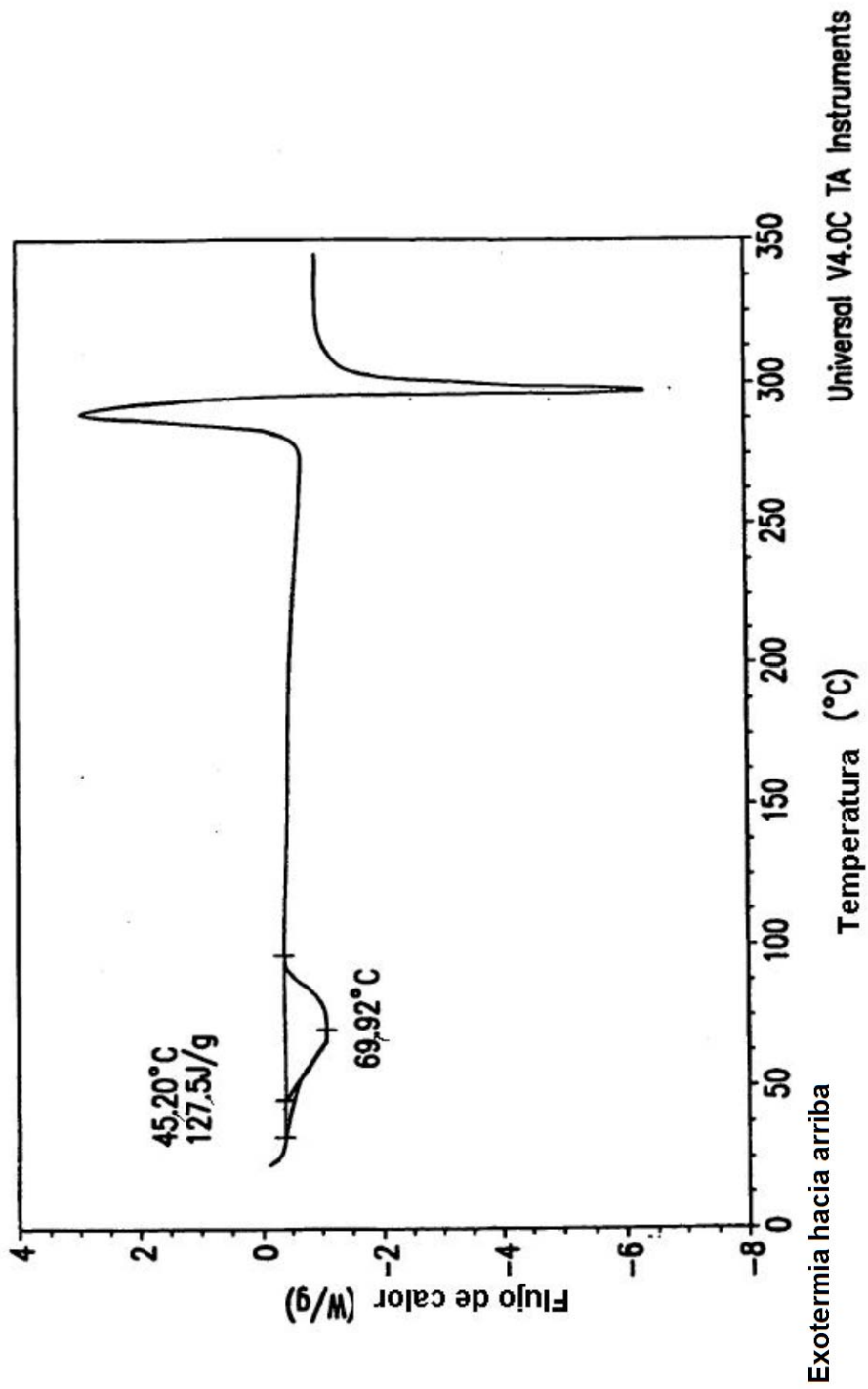


FIG.2