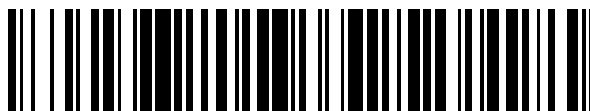


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 404**

51 Int. Cl.:

**C07D 211/60** (2006.01)

**C07D 471/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2012 E 12727922 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2721005**

54 Título: **Procesos para preparar compuestos heterocíclicos, incluida trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales de la misma**

30 Prioridad:

**17.06.2011 US 201161498522 P**

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

**18.02.2016**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)  
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BOYD, ALISTAIR JOHN;  
CHERRYMAN, JANETTE HELEN;  
GOLDEN, MICHAEL;  
KALYAN, YURIY B.;  
LAWTON, GRAHAM RICHARD;  
MILNE, DAVID;  
PHILLIPS, ANDREW JOHN;  
RACHA, SAIBABA;  
RONSHEIM, MELANIE SIMONE;  
TELFORD, ALEXANDER;  
ZHOU, SHAO HONG y  
DEDHIYA, MAHENDRA G.**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 560 404 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**

Procesos para preparar compuestos heterocíclicos, incluida trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales de la misma.

**REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS**

- 5 Esta solicitud reclama prioridad en virtud del artículo 119 del Código de EE. UU., basándose en la solicitud provisional de EE. UU. con N.º de serie 61/498 522, presentada el 17 de junio de 2011.

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

- 10 La presente invención se refiere a nuevos compuestos y procesos para preparar compuestos de Fórmula (I), incluidos compuestos tales como trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales de la misma (por ejemplo, NXL-104).

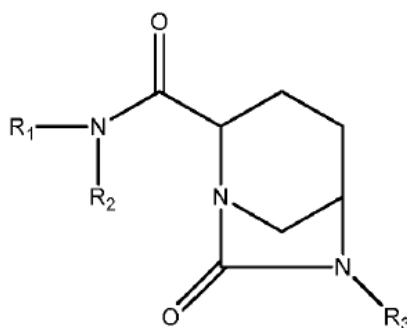
**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

- 15 La Patente de los Estados Unidos No. 7.112.592 divulga novedosos compuestos heterocíclicos y sus sales, procesos para preparar los compuestos y métodos para utilizar los compuestos como agentes antibacterianos. Uno de dichos compuestos es sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida. La Solicitud PCT WO 2002/10172 describe la producción de compuestos azabicíclicos y sales de los mismos con ácidos y bases y en particular, trans-7-oxo-6-sulfoxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y su piridinio, tetrabutilamonio y sales de sodio. La Solicitud PCT WO 2003/063864 y la Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2005/0020572 describen el uso de compuestos, incluida la sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida, como inhibidores  $\beta$ -lactamasa que pueden administrarse solos o en combinación con agentes antibacterianos de  $\beta$ -lactamina. La Publicación de Patente de los Estados Unidos No. 2010/0197928 divulga métodos para preparar piperidina 2,5-disustituida e intermediarios novedosos. La Solicitud PCT WO 2011/042560 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 12/900.567 divulgan formas cristalinas de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida.

- 25 Existe una necesidad permanente en la técnica de métodos nuevos y mejorados para preparar compuestos de Fórmula (I), incluida trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida, compuestos relacionados y sales de los mismos (por ejemplo, NXL-104). La presente invención proporciona nuevos compuestos y procesos para preparar compuestos de Fórmula (I), incluida trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida, compuestos relacionados y sales de los mismos (por ejemplo, NXL-104).

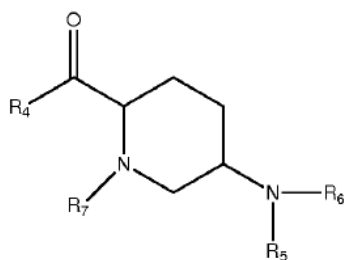
**COMPENDIO DE LA INVENCIÓN**

- 30 De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona procesos para preparar compuestos de Fórmula (I):



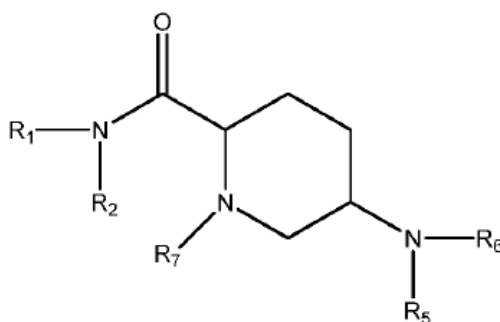
(I)

y sales, solvatos, hidratos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, NXL-104) utilizando compuestos de Fórmula (II).



(II)

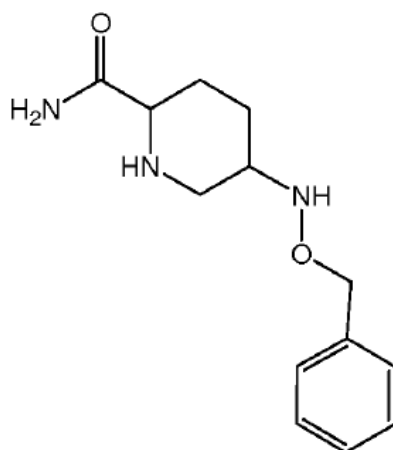
De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) y sales, solvatos, hidratos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos (por ejemplo, (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida).



(III)

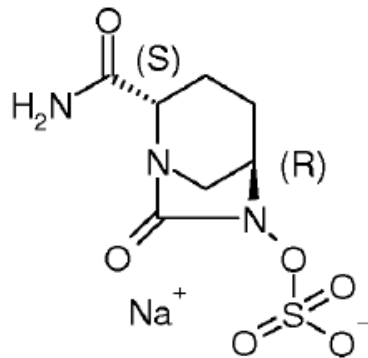
5

De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI) o sales o análogos de los mismos.



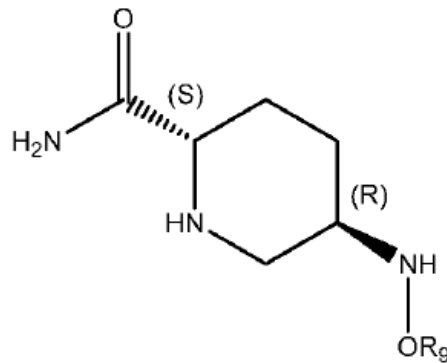
(VI)

10 De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona procesos para preparar un compuesto de Fórmula (IX).



(IX)

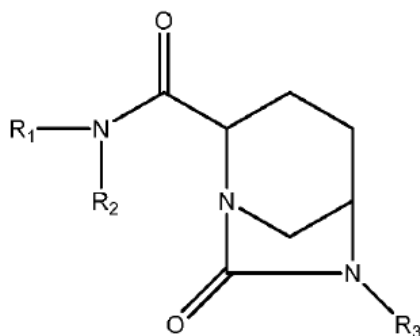
De acuerdo con algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (XIV) o sales o análogos de los mismos.



(XIV)

## 5 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

La presente invención proporciona nuevos compuestos y métodos mejorados para preparar compuestos de Fórmula (I) y sales, solvatos, hidratos, enantiómeros o diastereómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, NXL-104).



(I)

En algunas realizaciones, los procesos comprenden tratar un compuesto de Fórmula (II) con una fuente de nitrógeno o una amina para preparar un compuesto de Fórmula (III) y tratar el compuesto de Fórmula (III) con un grupo protector y un agente de carbonilación. En realizaciones adicionales, al tratamiento le sigue una desprotección.



- 5 En algunas realizaciones, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 incluyen, a modo no taxativo, grupos hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, amino, carbonilo, carbamoilo, alquilo, alqueno, alquino, alcoxi, cicloalquilo, arilo, aralquilo, trialquilsililo y heterociclo. En realizaciones específicas, R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden sustituirse opcionalmente por uno o más halógeno, oxígeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alilo, alquilo halogenado, trialquilsililo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alquitio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo o una combinación de los mismos.

- 15 En otras realizaciones, R1 y R2 juntos pueden formar un heterociclo. El heterociclo puede sustituirse opcionalmente por uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alquilo halogenado, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alquitio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo o una combinación de los mismos.

- 25 En otras realizaciones adicionales, cada uno de R3, R5 y R6 incluyen COH, COB', COOB', CONH<sub>2</sub>, CONHB', CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>B', CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOB', CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>tetrazol, CH<sub>2</sub>tetrazol protegido, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>B', CH<sub>2</sub>PO(OB')<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OB')(OH), CH<sub>2</sub>PO(B')(OH) y CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>. B' incluye un alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>—alqueno que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono, en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno.

En realizaciones ejemplares, R3, R5 o R6 pueden ser OR' u OP'.

- 30 R' incluye SO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCO, SO<sub>2</sub>NHCOO, SO<sub>2</sub>NHCONH y SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, R' puede sustituirse por hidrógeno o grupo alquilo opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>—alqueno que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono. El núcleo del arilo o aralquilo puede sustituirse por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno.

- 35 P' incluye PO(OH)<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>, PO<sub>2</sub>, PO, PO(OH)(O-), PO<sub>2</sub>NHCOH, PO<sub>2</sub>NHCO, PO<sub>2</sub>NHCOO, PO<sub>2</sub>NHCONH y PO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, P' puede sustituirse por hidrógeno o grupo alquilo opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>—alqueno que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono. El núcleo del arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno.

- 40 En realizaciones ejemplares, R1 y R2 son hidrógeno. En otras realizaciones, R1 es piperidinilo y R2 es hidrógeno. En algunos ejemplos, R3 es OSO<sub>3</sub>H.

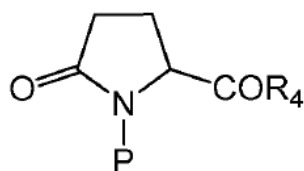
- 45 En algunas realizaciones, R4 es benciloxi. En otras realizaciones, R5 es benciloxi y R6 es hidrógeno. En otras realizaciones, R5 es alilo o trialquilsililo y R6 es hidrógeno. En algunos ejemplos, R7 es H. En otras realizaciones, R7 es carbonilo, carbamoilo, o alquilo y puede sustituirse opcionalmente por uno o más halógeno, oxígeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alilo, alquilo halogenado, trialquilsililo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alquitio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo,

arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo o una combinación de los mismos. En realizaciones específicas, R7 es carbamoilo.

En realizaciones ejemplares, R4 y R5 son benciloxi. En realizaciones adicionales, R6 y R7 son hidrógeno.

- 5 El grupo protector puede ser, por ejemplo, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), etil- o metil-oxicarbonilo, fenoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (ALOC) y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. En realizaciones específicas, el grupo protector es grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). En algunas realizaciones, el agente de carbonilación puede incluir un carbonilo con dos grupos salientes. El grupo saliente puede ser un imidazol, por ejemplo, en *N,N*-carbonildiimidazol (CDI). En realizaciones adicionales, el grupo protector se elimina y tiene lugar una ciclación.
- 10 En realizaciones ejemplares, los compuestos formados después del tratamiento de compuestos de Fórmula (III) pueden tratarse además con un complejo de SO<sub>3</sub>.

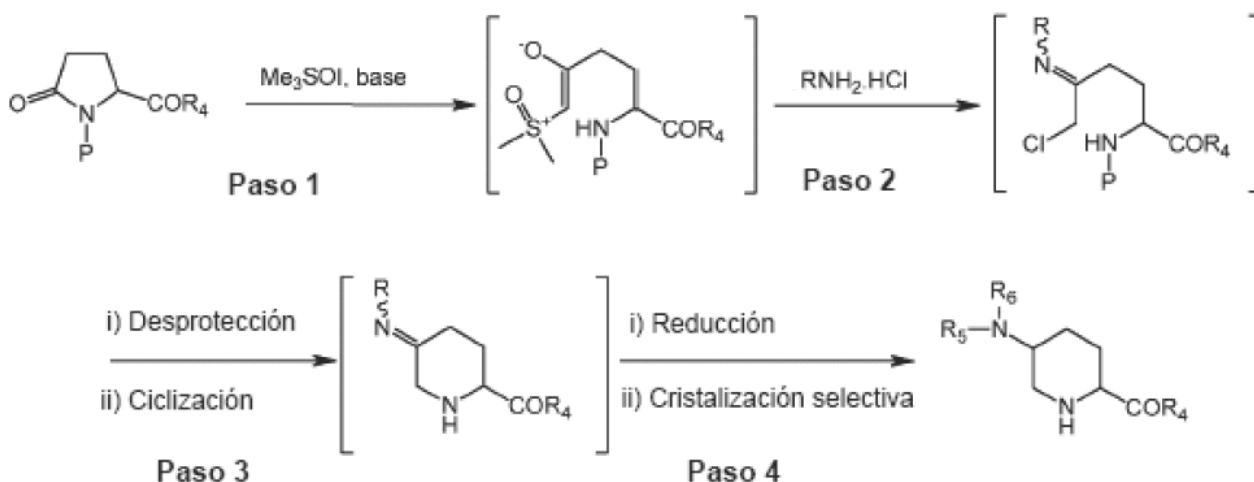
Los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse utilizando compuestos de Fórmula (IV).



(IV)

- 15 R4 es tal como se define anteriormente. En algunos ejemplos, los compuestos de Fórmula (II) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema I.

**Esquema I**



- 20 R puede ser R4, R5 o R6 tal como se define anteriormente. En algunas realizaciones, P puede ser un grupo protector e incluye 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), etil- o metiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (ALOC) y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. En realizaciones ejemplares, P puede ser *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

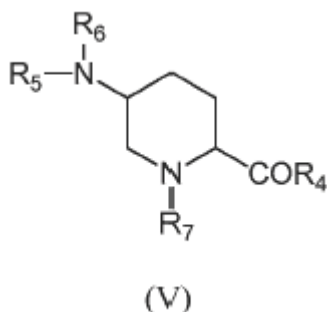
- 25 En realizaciones ejemplares, base incluye bases capaces de desprotonizar yoduro de trimetilsulfoxonio, por ejemplo, hidruro de sodio y *tert*-butóxido de potasio.

En realizaciones ejemplares, desprotección puede incluir condiciones para eliminar el grupo protector P; ciclización puede incluir condiciones que producen una ciclización 6-*exo*-tet para proporcionar un anillo de piperidina; reducción puede incluir condiciones que provocan reducción del enlace de oxima a un enlace simple, por ejemplo, con una configuración R; la cristalización selectiva puede incluir condiciones que permiten el aislamiento del isómero deseado,

por ejemplo, un isómero SR, ya sea como una sal o como la base libre. Un ácido, que puede ser monovalente o bivalente, puede utilizarse para formar una sal sólida con el producto deseado.

En algunas realizaciones, el anillo de un compuesto de fórmula IV es abierto con trimetilsulfoxonioilida y se convierte a continuación en la  $\alpha$ -cloro-oxima en un solo paso. El grupo protector se elimina y el compuesto se ciclica, la oxima se reduce selectivamente a una hidroxilamina y un compuesto de fórmula V se aísla, posiblemente como una sal.

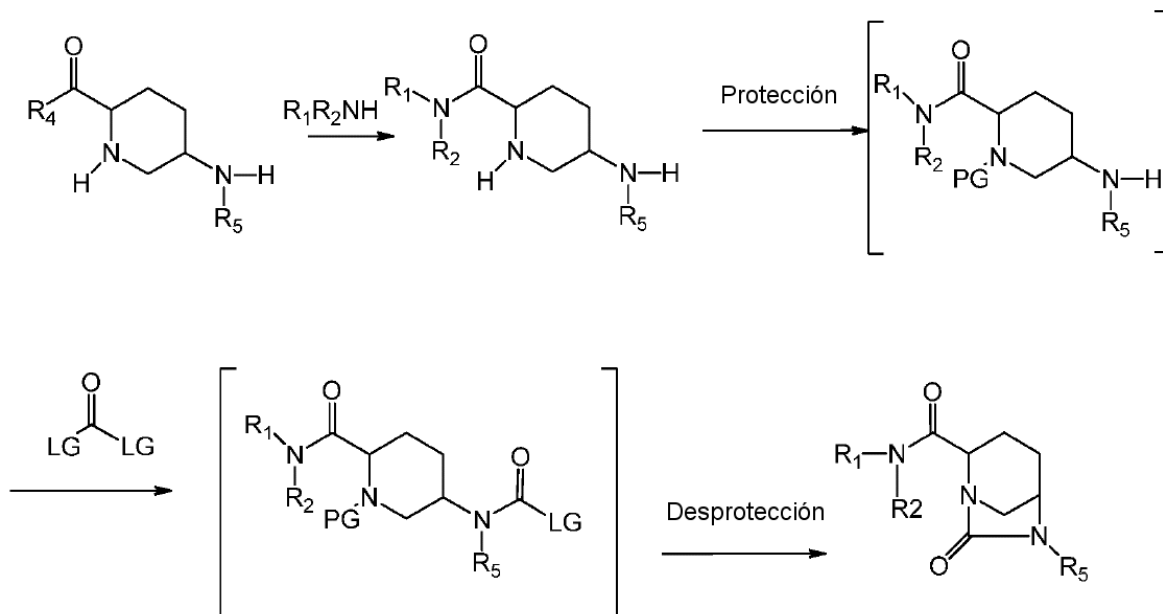
5



El compuesto de Fórmula (V) puede utilizarse para preparar trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (por ejemplo, NXL-104) de acuerdo con el Esquema II a continuación. R4, R5 y R6 son tal como se definen anteriormente.

10

**Esquema II**

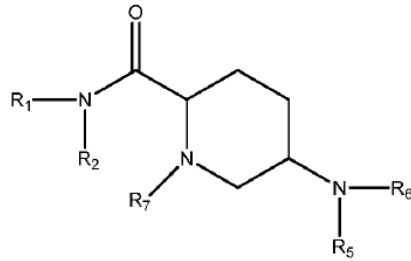


En el Esquema II, cada R1 y R2 puede ser hidrógeno o un grupo alquilo.

En realizaciones ejemplares, el nitrógeno de piperidina se protege, se utiliza un agente de fosgenación o carbonilación para instalar un carbonilo y el grupo protector se elimina, lo que resulta en ciclización. La hidroxilamina se desprotege, se sulfata y se convierte en una sal de tetraalquilamonio.

15

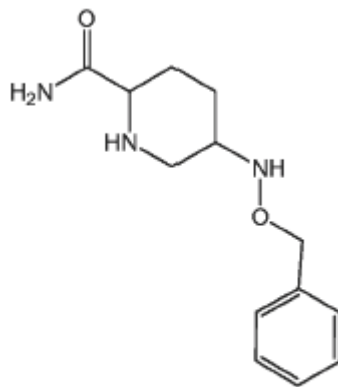
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (III) o sales, solvatos, hidratos, enantiómeros, diastereómeros o análogos de los mismos.



(III)

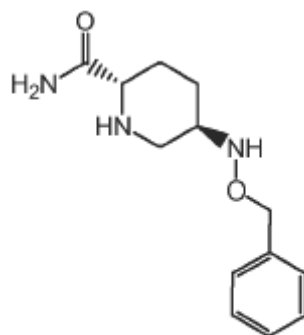
Los grupos R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son como se describen anteriormente. En algunas realizaciones, R1, R2, R6 y R7 son H y R5 es benciloxi. Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VI) o sales o análogos de los mismos.

5



(VI)

En realizaciones ejemplares, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (VII):



(VII)

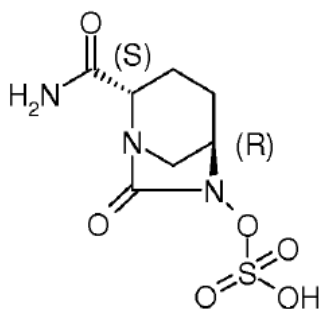
R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 pueden ser cualquier combinación de los grupos como se describe anteriormente.

10 En realizaciones ejemplares, R1, R2 y R6 son hidrógeno, R5 es OSO<sub>3</sub>H y R7 es carbamoilo. En otros ejemplos, R1 es piperidinilo, R2 y R6 son hidrógeno, R5 es OSO<sub>3</sub>H y R7 es carbamoilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona procesos para preparar trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales de la misma (por ejemplo, NXL-104).



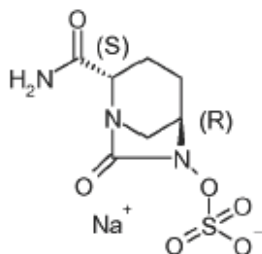
En realizaciones específicas, la presente invención proporciona métodos para preparar compuestos de Fórmula (VIII) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos (por ejemplo, NXL-104).



(VIII)

5 También puede hacerse referencia a NXL-104 como sal monosódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfoxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida o (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il)oxi)sulfonil)oxidanida de sodio o avibactama.

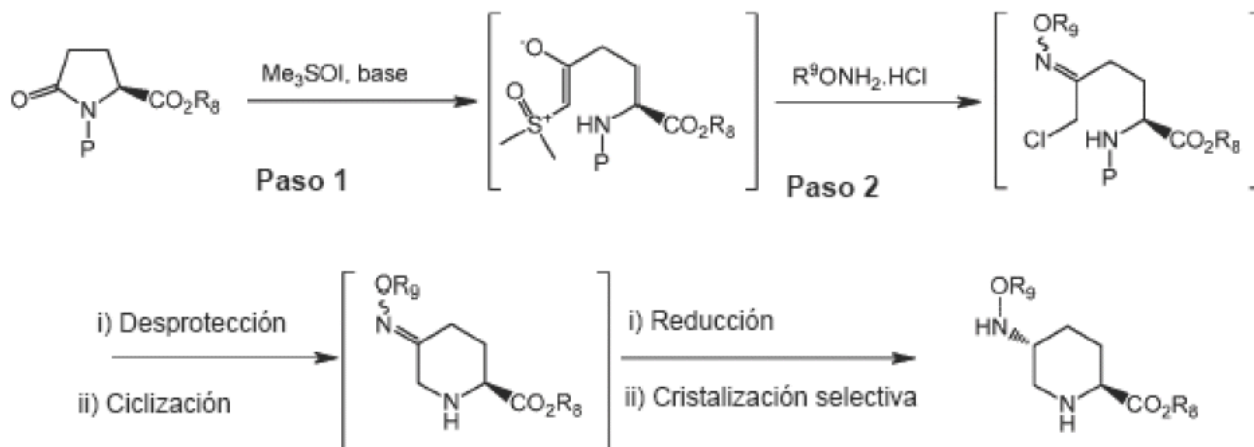
La estructura de NXL-104 se representa a continuación (Fórmula IX).



(IX)

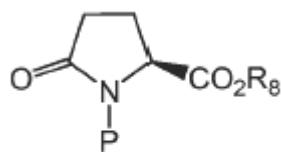
10 En un aspecto, la presente invención proporciona métodos para preparar trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (por ejemplo, NXL-104) utilizando compuestos de acuerdo con el Esquema III a continuación.

**Esquema III**



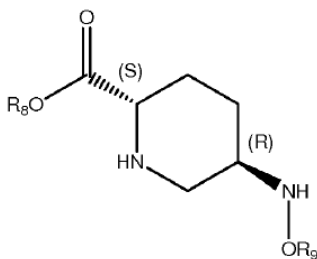
15 R8 y R9 incluyen cualquiera de los grupos en cualquier combinación tal como se define para los grupos R1 a R7 anteriormente.

En algunas realizaciones, el anillo de un compuesto de Fórmula (X) es abierto con trimetilsulfoxoniolida y se convierte en la  $\alpha$ -cloro-oxima en un solo paso.



(X)

5 El grupo protector se elimina y el compuesto se cicliza, la oxima se reduce selectivamente a una hidroxilamina y un compuesto de Fórmula (XI) se aísla, posiblemente como una sal.



(XI)

10 En algunas realizaciones, R8 incluye alquilo, alilo, arilo, heteroarilo, bencilo, alcoxilquilo, arilalcoxilquilo o combinaciones de los mismos y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. R8 puede ser un grupo alquilo sustituido o insustituido, que puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, R8 puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo. En otras realizaciones, R8 puede ser un grupo aromático o un arilo. Por ejemplo, R8 puede ser un grupo fenilo, naftilo o furilo. En realizaciones ejemplares, R8 puede ser un bencilo o un bencilo sustituido.

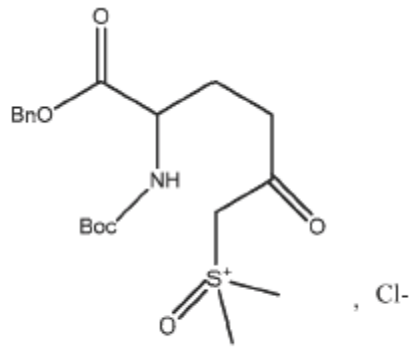
15 En algunas realizaciones, R9 puede ser un grupo protector incluyendo grupos protectores alquilo, alilo, acilo, bencilo, H o sililo o combinaciones de los mismos y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. Por ejemplo, R9 puede ser un grupo alilo, trialkilsililo o bencilo. En realizaciones ejemplares, R9 puede ser un grupo bencilo.

20 En algunas realizaciones, P puede ser un grupo protector e incluye 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), etil- o metiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (ALOC) y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. En realizaciones ejemplares, P puede ser *tert*-butoxicarbonilo (BOC).

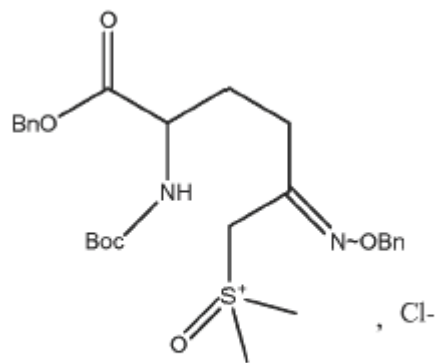
En realizaciones ejemplares, base incluye bases capaces de desprotonizar yoduro de trimetilsulfoxonio, por ejemplo, hidruro de sodio y *tert*-butóxido de potasio.

25 En realizaciones ejemplares, desprotección incluye condiciones para eliminar el grupo protector P; ciclización incluye condiciones que producen una ciclización 6-*exo*-tet para proporcionar un anillo de piperidina; reducción incluye condiciones que provocan reducción del enlace de oxima a un enlace simple, preferiblemente con una configuración R; la cristalización selectiva incluye condiciones que permiten el aislamiento del isómero deseado, por ejemplo, un isómero SR, ya sea como una sal o como la base libre. Un ácido, que puede ser monovalente o bivalente, puede utilizarse para formar una sal sólida con el producto deseado.

30 Un experto en la técnica entenderá con el beneficio de esta divulgación que los compuestos de Fórmula (X) pueden utilizarse para preparar compuestos de Fórmula (XI) utilizando condiciones y reactivos que pueden proporcionar compuestos alternativos como intermediarios. Por ejemplo, cloro-oxima puede prepararse mediante compuestos de Fórmula (XII) y (XIII) incluyendo base libre, sales y enantiómeros de los mismos.



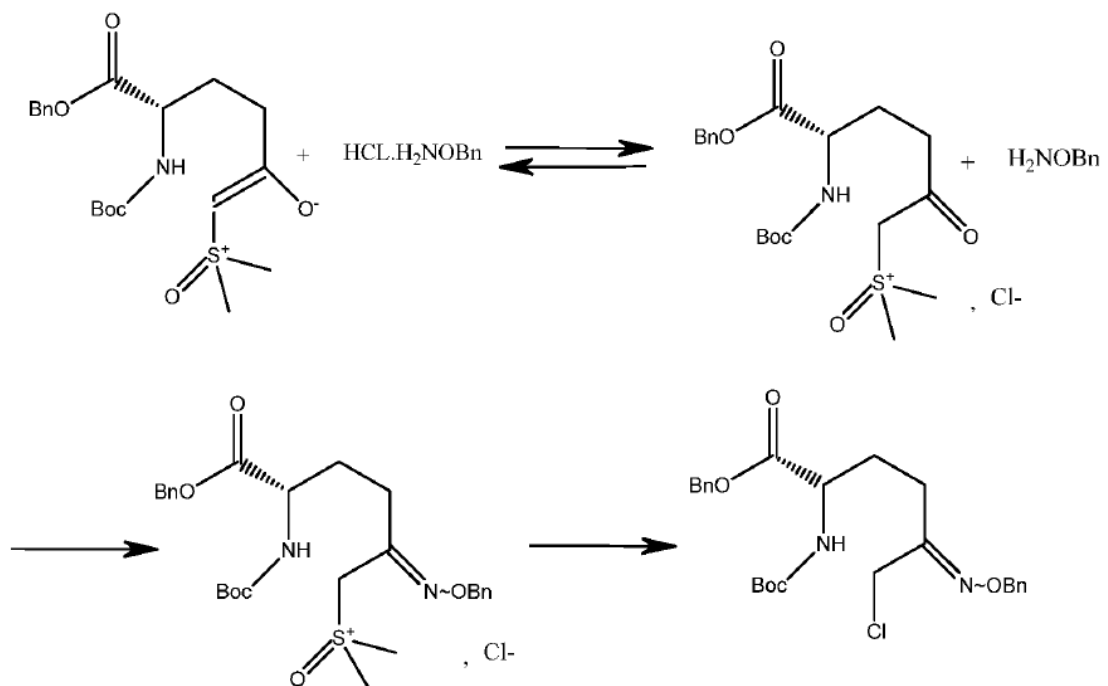
(XII)



(XIII)

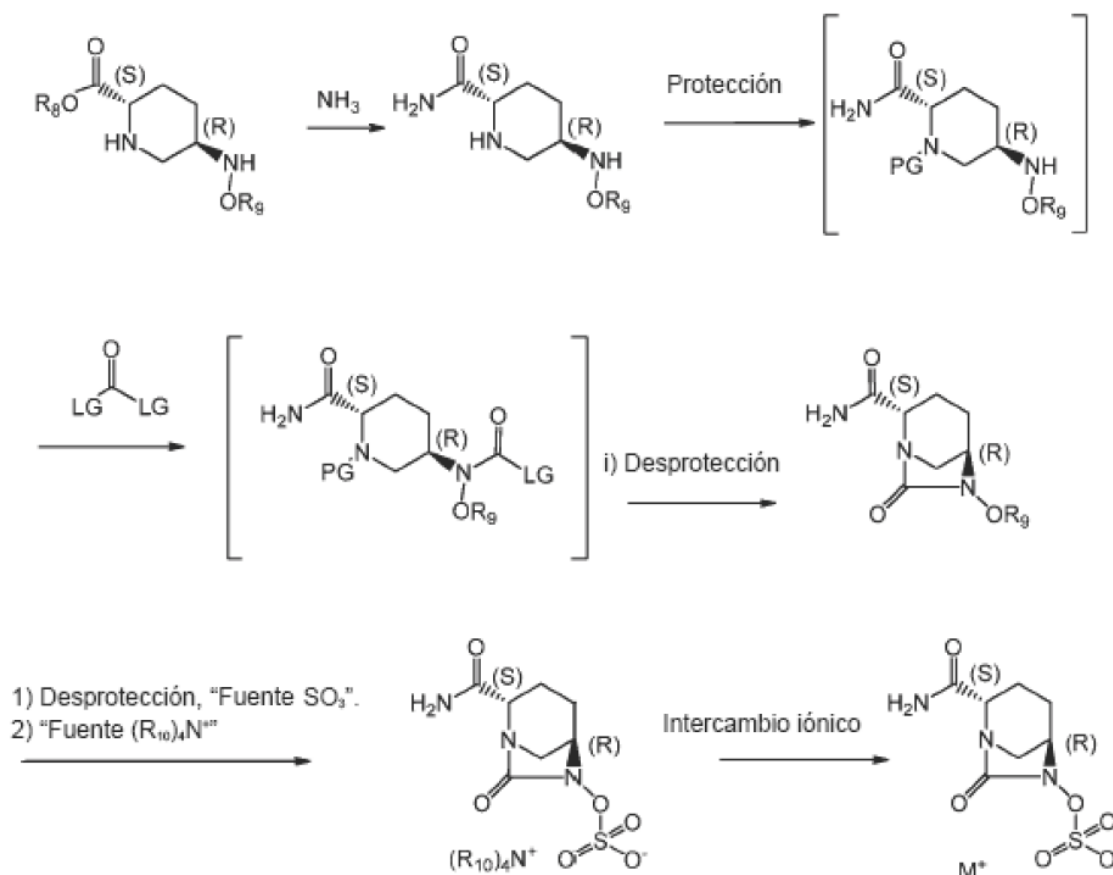
En realizaciones ejemplares, cloro-oxima puede prepararse de acuerdo con el Esquema IV a continuación.

**Esquema IV**



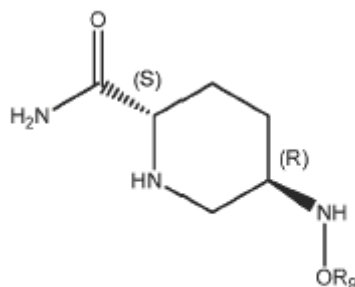
En realizaciones ejemplares, compuestos de Fórmula (XI) pueden utilizarse para preparar trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales farmacéuticamente aceptables de la misma (por ejemplo, NXL-104) de acuerdo con el Esquema V a continuación.

**Esquema V**



5

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula (XI) se convierte en un compuesto de Fórmula (XIV) utilizando una fuente de amoníaco.



(XIV)

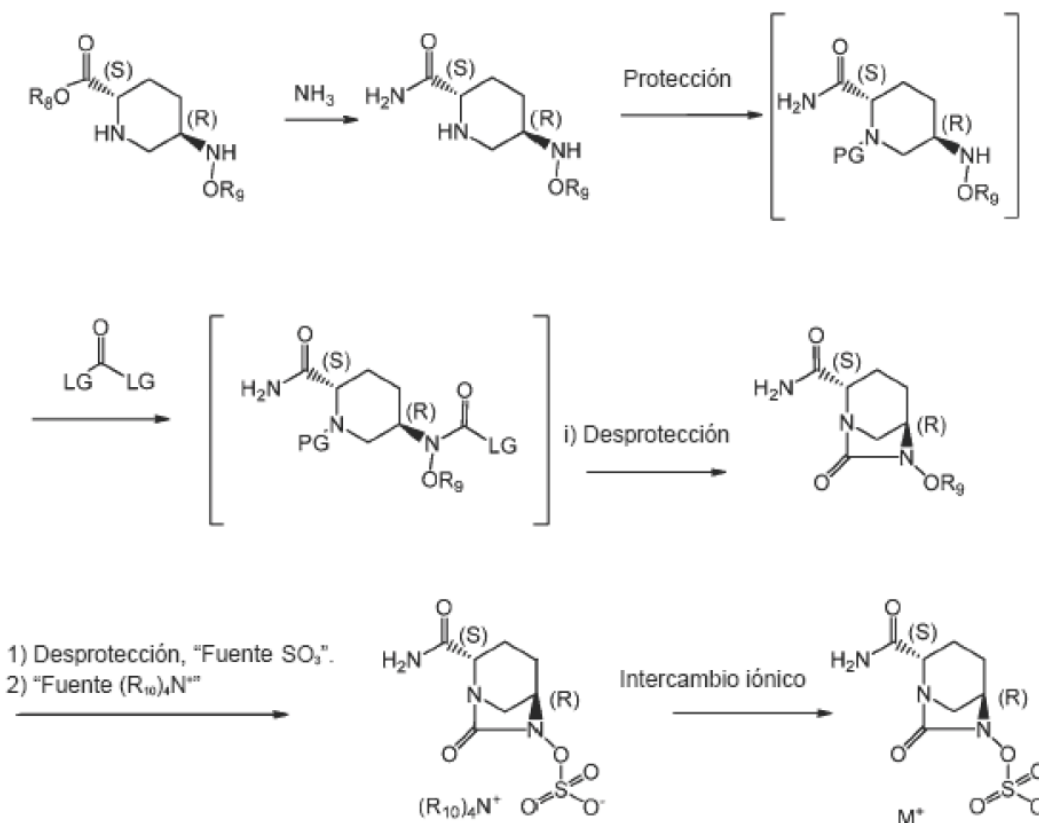
10

El nitrógeno de piperidina se protege, se utiliza un agente de fosgenación y carbonilación para instalar un carbonilo y el grupo protector se elimina, lo que resulta en ciclización. La hidroxilamina se desprotege, se sulfata y se convierte en una sal de tetraalquilamonio. La sal de tetraalquilamonio se somete a intercambio iónico para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida.

15

En algunas realizaciones, R8 incluye alquilo, alilo, arilo, heteroarilo, bencilo, alcoxilquilo, arilalcoxilquilo o combinaciones de los mismos y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. R8 puede ser un grupo alquilo sustituido o insustituido, que puede ser lineal o ramificado. Por ejemplo, R8 puede ser un grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, pentilo o hexilo. En otras realizaciones, R8 puede ser un

- grupo aromático o un arilo. Por ejemplo, R8 puede ser un grupo fenilo, naftilo o furilo. En realizaciones ejemplares, R8 puede ser un bencilo o un bencilo sustituido.
- 5 En algunas realizaciones, R9 puede ser un grupo funcional adecuado para la protección de hidroxilaminas. Ejemplos de grupos R9 adecuados incluyen grupos protectores alquilo, alilo, acilo, bencilo, H o sililo o combinaciones de los mismos y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. En algunas realizaciones, R9 puede ser un grupo alilo, trialkilsililo o bencilo. En realizaciones ejemplares, R9 puede ser un grupo bencilo.
- 10 En realizaciones ejemplares, NH<sub>3</sub> puede ser amoníaco, una fuente de amoníaco o un sustituto de amoníaco. Por ejemplo, un sustituto de amoníaco puede ser formamidina y una base. En algunas realizaciones, el amoníaco puede disolverse en un disolvente polar tal como metanol, agua, isopropanol y dioxano.
- En realizaciones ejemplares, PG incluye un grupo protector, LG incluye un grupo saliente; desprotección incluye condiciones para la eliminación del grupo protector; complejo SO<sub>3</sub> incluye un complejo de trióxido de azufre; y la fuente (R<sub>10</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup> incluye una fuente de ión tetra n-alquilamonio.
- 15 El grupo protector puede ser, por ejemplo, grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), grupo *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ), etil- o metil-oxicarbonilo, fenoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (ALOC) y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. En realizaciones específicas, el grupo protector es grupo 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).
- El grupo saliente puede ser un imidazol, por ejemplo, en *N,N*-carbonildiimidazol (CDI).
- 20 Desprotección incluye condiciones para la eliminación del grupo protector R9, por ejemplo, hidrogenación si R9 es bencilo. El complejo SO<sub>3</sub> puede ser complejo de trióxido de azufre tal como SO<sub>3</sub>.piridina, SO<sub>3</sub>.dimetilformamida, SO<sub>3</sub>.trietilamina, SO<sub>3</sub>.trimetilamina, ácido clorosulfónico y óleo.
- La fuente (R<sub>10</sub>)<sub>4</sub>N<sup>+</sup> puede ser una fuente de ión tetra n-alquilamonio, tal como cloruro de tetraetilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, acetato de tetrabutilamonio y bisulfato de tetrabutilamonio.
- 25 El paso de intercambio iónico convierte la sal de tetraalquilamonio en una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sodio, potasio, calcio y magnesio. Esto puede alcanzarse mediante cristalización de la sal, por ejemplo, la sal de sodio, utilizando una fuente de sodio que puede ser cualquier sal o forma de sodio que permita un intercambio iónico con el tetraalquilamonio. La fuente de sodio puede ser una sal de carboxilato de sodio, o una resina de intercambio iónico que contiene sodio. En realizaciones ejemplares, la fuente de sodio es 2-etilhexanoato de sodio.
- 30 De forma alternativa, otras sales farmacéuticamente aceptables de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida puede prepararse de forma análoga. Por ejemplo, la sal de potasio puede prepararse utilizando sales de potasio solubles.
- En realizaciones específicas, sal de sodio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida se prepara utilizando bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) utilizando el Esquema VI.
- 35

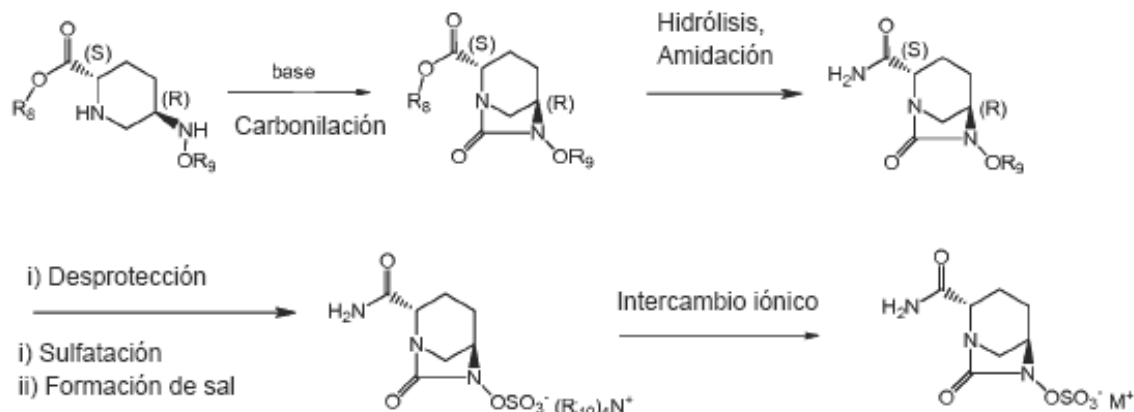
**Esquema VI**

En realizaciones ejemplares, los compuestos descritos en la presente, por ejemplo, bencil (2S,5R)-5-  
 5 [(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) pueden tratarse con amoníaco disuelto en un disolvente  
 polar tal como metanol, agua, isopropanol o dioxano. Después de eliminarse todo producto derivado, la mezcla puede  
 cristalizarse de un disolvente no polar. Ejemplos de disolventes adecuados son tolueno, ciclopentil metil éter (CPME),  
 metil *tert*-butil éter (MTBE) e isohexano. Puede protegerse (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida  
 (amida) en el nitrógeno de piperidina con un grupo protector antes de la adición de un agente de fosgenación o  
 10 carbonilación antes de desproteger el nitrógeno de piperidina, ciclizarse en condiciones básicas y aislar el producto  
 mediante cristalización. El grupo protector puede ser FMOC, BOC o CBZ y puede proporcionarse en un disolvente  
 orgánico tal como tolueno, clorobenceno o fluorobenceno. Ejemplos de agentes de fosgenación o carbonilación son  
 CDI, fosgeno y trifosgeno. Para la desprotección de un grupo protector FMOC, ejemplos de reactivos adecuados son  
 dietilamina, piperidina y morfolina. La desprotección de otros grupos protectores puede lograrse utilizando métodos  
 15 conocidos por los expertos en la técnica con el beneficio de esta divulgación. Ejemplos de bases para la ciclización  
 incluyen dietilamina, piperidina, morfolina trietilamina, diisopropiltilamina y bases acuosas tales como solución de  
 bicarbonato de sodio.

Además, puede desbencilarse (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida mediante  
 tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador (tal como paladio, platino, rodio, níquel) y en presencia de una  
 20 base (tal como una trietilamina, diisopropiltilamina) y una fuente de  $SO_3$  (tal como  $SO_3$ .piridina,  $SO_3$ .dimetilformamida,  
 $SO_3$ .triethylamina,  $SO_3$ .trimetilamina) y un disolvente (tal como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, agua o  
 mezclas de los mismos). El producto luego puede tratarse con una fuente de ión tetrabutilamonio (tal como acetato de  
 tetrabutilamonio, bisulfato de tetrabutilamonio), extraerse y colocarse en un disolvente orgánico y cristalizarse a partir de  
 un disolvente orgánico (tal como metil isobutil cetona (MIBK), acetona, isopropilacetato).

Luego se disuelve ([(2S,5R)-2-carboxamido-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio  
 25 en un disolvente (tal como etanol, isopropanol, propanol, agua o mezclas de los mismos) y se trata con una sal de  
 carboxilato de sodio (tal como sodio-2-etilhexanoato).

En otro aspecto, la sal de sodio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida puede  
 prepararse utilizando compuestos de acuerdo con el Esquema VII.

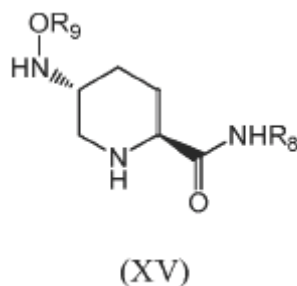
**Esquema VII**

En presencia de una base, se hace reaccionar un compuesto de Fórmula (XI) con un agente de fosgenación o carbonilación para proporcionar la urea cíclica. El grupo protector de éster se elimina y el ácido resultante se convierte en una carboxamida. La hidroxilamina se desprotege, se sulfata y se convierte en una sal de tetraalquilamonio. La sal de tetraalquilamonio se somete a intercambio iónico para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida.

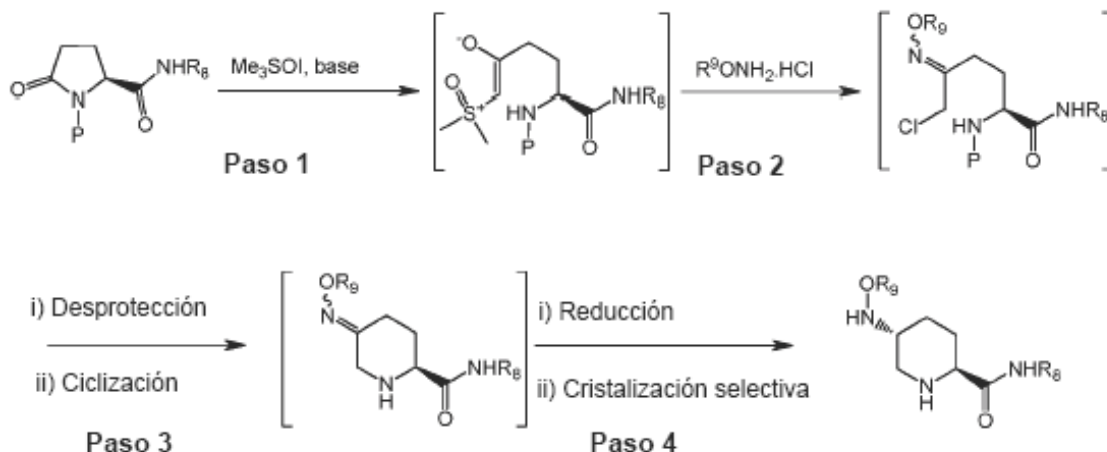
R8 y R9 pueden representar grupos como se describe anteriormente. En realizaciones específicas, base incluye una base para la desprotonación de bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1), por ejemplo, una base inorgánica, tal como  $\text{KHCO}_3$ , o una base orgánica, tal como trietilamina, 3-picolina, piridina y lutidina; carbonilación incluye adición de un grupo carbonilo utilizando un solo reactivo (por ejemplo trifosgeno, *N,N*-carbonildiimidazol (CDI),  $\text{C}(\text{O})(\text{SMe})_2$ ) o una combinación de reactivos (por ejemplo, proporcionados en el esquema discutido anteriormente, o utilizando  $\text{CO}_2$  y clorotrimetilsilano y luego  $\text{SOCl}_2$  y piridina); hidrólisis incluye escisión selectiva del enlace de CO para liberar  $\text{R}_7\text{O}^-$ , por ejemplo, utilizando hidróxido de tetrabutilamonio (TBAOH), LiOH, NaOH, yodotrimetilsilano (TMSI). De forma alternativa, este paso puede reemplazarse por otras condiciones de desprotección, por ejemplo, cuando  $\text{R}_8 = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ , hidrogenación, o si  $\text{R}_8 = \text{alilo}$ , isomerización con Pd; amidación incluye la activación de funcionalidad ácida con posterior aplacamiento con una fuente de amoníaco, ya sea secuencialmente o simultáneamente. Por ejemplo, el ácido puede activarse utilizando dichos reactivos como cloroformatos de alquilo, cloruro de trimetilacetilo, cloruro de tionilo, dietilclorofosfato, CDI. El ácido resultante activado puede aplacarse con amoníaco o soluciones, sales, o fuentes de amoníaco, o con un sustituto de amoníaco tal como hexametildisilazano (HMDS). De forma alternativa, la activación y el aplacamiento pueden ser simultáneos utilizando dichas combinaciones de reactivos como diimidias, por ejemplo, *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) y *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato (EDC) o anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosfónico con HMDS; desprotección incluye eliminación del grupo protector  $\text{R}_9$  para proporcionar la hidroxilamina libre; sulfatación incluye adición de un grupo  $\text{SO}_3$  a un grupo hidroxilo utilizando una fuente de  $\text{SO}_3$ , por ejemplo,  $\text{SO}_3 \cdot \text{DMF}$ ,  $\text{SO}_3 \cdot \text{NMe}_3$  y  $\text{ClSO}_3\text{H}$ ; formación de sal incluye adición de una fuente de ión tetra *n*-alquilamonio, por ejemplo, tetra *n*-butilacetato de amonio y aislamiento de la sal resultante.

En algunas realizaciones, la desprotección puede lograrse utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica con el beneficio de esta divulgación. Por ejemplo, puede utilizarse hidrogenación utilizando un catalizador de paladio si  $\text{R}_9$  es bencilo.

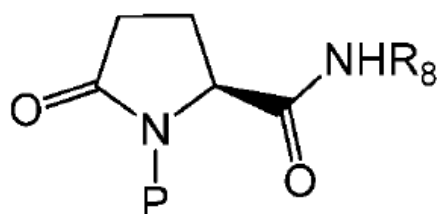
En otro aspecto de la invención, (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida puede prepararse utilizando un compuesto de Fórmula (XV).



Estos compuestos de Fórmula (XV) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema VIII.

**Esquema VIII**

El anillo de un compuesto de Fórmula (XVI) es abierto con trimetilsulfoxonioilida y se convierte en la  $\alpha$ -cloro-oxima.



(XVI)

5 El grupo protector se elimina y el compuesto se cicliza, la oxima se reduce selectivamente a una hidroxilamina y el compuesto final se aísla, posiblemente como una sal. En algunas realizaciones, R8 incluye cualquier alquilo, alilo, arilo, bencilo, heterocíclico y grupos equivalentes para la protección de carboxamidas conocidas por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. En realizaciones específicas, R8 puede ser un grupo *tert*-butilo, bencilo, alilo, metoximetilo, sililo, tetrahidropiran o siloxialquilo. En realizaciones ejemplares, R8 puede ser un bencilo o un bencilo sustituido.

10 En algunas realizaciones, R9 puede ser un grupo protector incluyendo grupos protectores alquilo, alilo, acilo, bencilo, H o sililo y grupos equivalentes conocidos por el experto en la técnica con el beneficio de esta divulgación. Por ejemplo, R9 puede ser un grupo alilo, trialkilsililo o preferiblemente bencilo.

15 En realizaciones ejemplares, P puede ser un grupo protector, por ejemplo, un grupo protector de carbamato tal como *tert*-butoxicarbonilo (BOC) o benciloxycarbonilo.

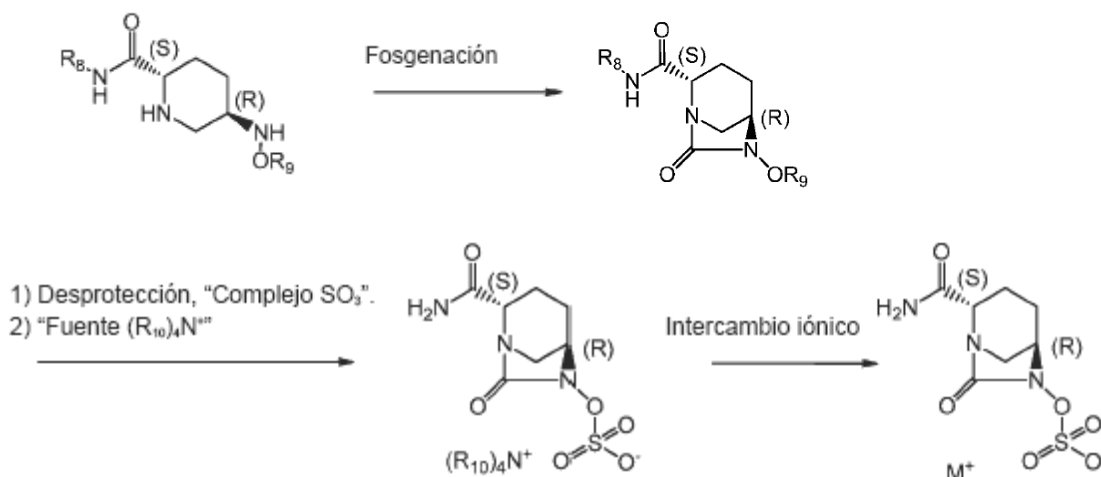
En realizaciones ejemplares, base en el Paso 1 incluye bases capaces de desprotonizar yoduro de trimetilsulfoxonio, por ejemplo, hidruro de sodio y *tert*-butóxido de potasio.

20 En realizaciones ejemplares, desprotección incluye condiciones para eliminar el grupo protector P; ciclización incluye condiciones que producen una ciclización 6-*exo*-tet para proporcionar un anillo de piperidina; reducción incluye condiciones que provocan reducción del enlace de oxima a un enlace simple, preferiblemente con una configuración R; la cristalización selectiva incluye condiciones que permiten el aislamiento del isómero SR deseado, ya sea como una sal o como la base libre. Un ácido, que puede ser monovalente o bivalente, puede utilizarse para formar una sal sólida con el producto deseado.

25 Los compuestos obtenidos utilizando el esquema discutido anteriormente pueden utilizarse para preparar sal de sodio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida de acuerdo con el Esquema IX.

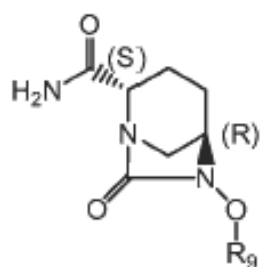


**Esquema IX**



5 Un compuesto de Fórmula (XV) se convierte en la urea, que luego se desprotege, se sulfata y se convierte en la sal de tetraalquilamonio. La sal de tetraalquilamonio se somete a intercambio iónico para proporcionar una sal farmacéuticamente aceptable de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida. Los grupos R7 y R9 son tal como se definen anteriormente. Fosgenación o carbonilación es la adición de un carbonilo utilizando ya sea un solo reactivo, por ejemplo, trifosgeno, CDI, o combinación de reactivos, tal como los descritos anteriormente en los Esquemas. Desprotección incluye la eliminación de R8 y R9, ya sea secuencialmente o simultáneamente. Se han  
10 descrito otros pasos en otras partes.

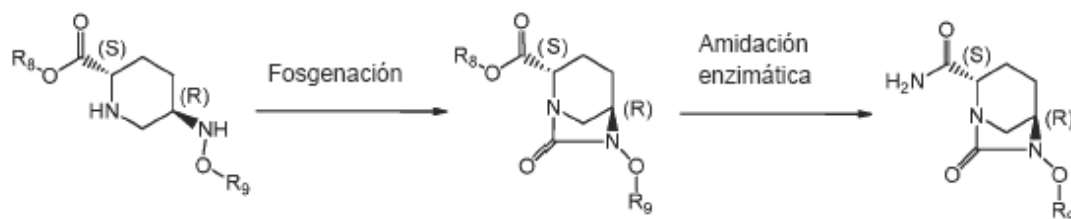
En algunas realizaciones, trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida y sales de la misma (por ejemplo, NXL-104) pueden prepararse utilizando enzimas. Por ejemplo, los procesos pueden implicar preparar un compuesto de Fórmula (XVII).



(XVII)

15 El compuesto (Fórmula XVII) puede prepararse de acuerdo con el Esquema X.

**Esquema X**



20 En algunas realizaciones, R8 incluye, a modo no taxativo, grupos alquilo, grupos arilo y grupos bencilo. En realizaciones ejemplares, R8 puede ser un grupo alquilo. Por ejemplo, R8 puede ser metilo o etilo.

En algunas realizaciones, R9 puede ser un grupo funcional adecuado para la protección de hidroxilaminas. Por ejemplo, R9 puede ser un grupo alilo, trialkilsililo o bencilo.

En realizaciones ejemplares, la fosgenación o carbonilación puede llevarse a cabo con un agente de fosgenación, tal como trifosgeno.

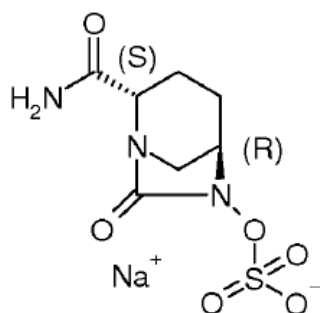
5 En realizaciones ejemplares, la amidación enzimática se lleva a cabo utilizando una enzima. Por ejemplo, *Candida Antarctica* Lipasa A o *Candida Antarctica* Lipasa B, en presencia de una fuente de amoníaco tal como carbamato de amonio, amoníaco, cloruro de amonio o hexametildisilazano y un disolvente tal como acetonitrilo, dioxano o clorobutano.

10 Los procesos descritos en la presente pueden ser útiles para preparar compuestos con suficiente pureza sin aislamiento. Por ejemplo, el uso de una base (tal como *terc*-butóxido de potasio) puede proporcionar beta-ceto sulfoxonio (BKS) suficientemente puro que podría ser usado en pasos subsiguientes sin necesidad de aislamiento. En algunas realizaciones, los procesos pueden implicar conversión de un solo paso utilizando un solo disolvente y un solo reactivo. Por ejemplo, beta-ceto sulfoxonio puede convertirse en cloroxima en un solo disolvente con un solo reactivo. En otras realizaciones, los procesos pueden utilizar condiciones de reducción mejoradas que pueden proporcionar una mayor relación entre un isómero SR deseado y un isómero SS no deseado. Por ejemplo, la relación puede ser mayor que 1. En algunas realizaciones, la relación entre el isómero SR deseado y el isómero SS no deseado puede ubicarse en el rango de 1 a 10. En realizaciones ejemplares, la relación puede ser 4. En otras realizaciones, los procesos pueden proporcionar condiciones de cristalización mejoradas que pueden permitir el aislamiento selectivo del isómero SR deseado con una gran pureza. En algunas realizaciones, los procesos pueden proporcionar un alto rendimiento de compuestos intermediarios puros obviando, de esta forma, la necesidad de aislar a los intermediarios. Por ejemplo, los procesos descritos en la presente pueden proporcionar un rendimiento muy alto de bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) puro. En dichos casos, el aislamiento de intermediarios puede no ser necesario.

Los procesos descritos en la presente pueden proporcionar compuestos con rendimientos altos inesperados y pueden, de esta forma, ser eficientes y económicos.

25 A menos que se definan de otra forma, generalmente todos los términos técnicos y científicos usados en la presente tienen los mismos significados tal como se entiende comúnmente por un experto en la técnica a la cual corresponde esta invención.

"NXL-104" se refiere a la sal monosódica de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida o de forma alternativa, (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil)oxidanida de sodio o avibactama y se representa mediante la estructura que figura a continuación.



(IX)

30 Tal como se utiliza en la presente el término "halógeno" significa F, Cl, Br e I.

El término "alquilo" significa un hidrocarburo radical sustituido o insustituido saturado que puede ser de cadena recta o de cadena ramificada y puede comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 12 átomos de carbono, tal como 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo adecuados incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo y dodecilo. Otros ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen, a modo no taxativo, 1-, 2- o 3-metilbutilo, 1,1-, 1,2- o 2,2-dimetilpropilo, 1-etilpropilo, 1-, 2-, 3- o 4-metilpentilo, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- o 3,3-dimetilbutilo, 1- o 2-etilbutilo, etilmetilpropilo, trimetilpropilo, metilhexilo, dimetilpentilo, etilpentilo, etilmetilbutilo, dimetilbutilo y similares.

40 Grupos alquilo sustituidos son grupos alquilo como se describe anteriormente que se sustituyen en una o más posiciones por, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi, nitro y ciano y combinaciones de los mismos.

El término "alquilo halogenado" significa un hidrocarburo radical saturado que puede ser de cadena recta o de cadena ramificada y puede comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 12

átomos de carbono, tal como 1 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, 1 a 4 átomos de carbono, que está sustituido por uno o más halógenos, tal como, a modo no taxativo,  $-\text{CF}_3$ ,  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  y similares. No debe interpretarse que el uso del término "alquilo halogenado" significa que un grupo "alquilo sustituido" puede no estar sustituido por uno o más halógenos.

- 5 El término "alqueno" significa un hidrocarburo radical sustituido o insustituido que puede ser de cadena recta o de cadena ramificada, que contiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono y que puede comprender aproximadamente 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, tal como 1 a 12 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 6 átomos de carbono. Grupos alqueno adecuado incluyen etenilo, propenilo, butenilo, etc.

- 10 Grupos alqueno sustituidos son grupos alqueno como se describe anteriormente que se sustituyen en una o más posiciones mediante, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi, nitro y ciano y combinaciones de los mismos.

El término "alqueno" significa un hidrocarburo radical saturado divalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un hidrocarburo radical saturado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique de otra forma, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

- 15 El término "alquino" significa un hidrocarburo radical sustituido o insustituido alifático que puede ser de cadena recta o de cadena ramificada y que contiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Preferiblemente el grupo alquino contiene 2 a 15 átomos de carbono, tal como 2 a 12 átomos de carbono, por ejemplo, 2 a 8 átomos de carbono. Grupos alquino adecuados incluyen etinilo, propinilo, butinilo, etc.

- 20 Grupos alquino sustituidos son grupos alquino como se describe anteriormente que se sustituyen en una o más posiciones mediante, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi, nitro y ciano y combinaciones de los mismos.

El término "amino" significa  $-\text{NH}_2$ .

El término "alquilamino" significa  $-\text{NH}(\text{alquilo})$ , en donde alquilo es como se describe anteriormente.

El término "dialquilamino" significa  $-\text{N}(\text{alquilo})_2$ , en donde alquilo es como se describe anteriormente.

- 25 El término "arilo" significa un sistema de anillos monocíclico o bicíclico sustituido o insustituido aromático que comprende aproximadamente 5 a aproximadamente 14 átomos de carbono, por ejemplo, aproximadamente 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Grupos arilo adecuados incluyen, a modo no taxativo, fenilo, naftilo, antraceno.

- 30 Grupos arilo sustituidos incluyen los grupos arilo descritos anteriormente que se sustituyen una o más veces por, por ejemplo, a modo no taxativo, halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi, nitro y ciano y combinaciones de los mismos.

El término "arilamino" significa  $-\text{NH}(\text{arilo})$ , en donde arilo es como se describe anteriormente.

El término "diarilamino" significa  $-\text{N}(\text{arilo})_2$ , en donde arilo es como se describe anteriormente.

El término "amido" significa  $-\text{CONH}_2$ .

- 35 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo (alqueno)-arilo en el que las porciones arilo y alqueno son como se describen previamente. Ejemplos adecuados incluyen, a modo no taxativo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, fenpropilo, fenbutilo, fenpentilo y naftilmetilo.

El término "carboxilo" significa  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ .

- 40 El término "cicloalquilo" significa un hidrocarburo radical monocíclico, bicíclico o tricíclico no aromático saturado que tiene 3 a 10 átomos de carbono, tal como 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, 3 a 6 átomos de carbono. Grupos cicloalquilo adecuados incluyen, a modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, 1-decalin, adamant-1-ilo y adamant-2-ilo. Otros grupos cicloalquilo adecuados incluyen, a modo no taxativo, espiropentilo, biciclo[2,1,0]pentilo, biciclo[3,1,0]hexilo, espiro[2,4]heptilo, espiro[2,5]octilo, biciclo[5,1,0]octilo, espiro[2,6]nonilo, biciclo[2,2,0]hexilo, espiro[3,3]heptilo, biciclo[4,2,0]octilo y espiro[3,5]nonilo. Grupos cicloalquilo preferidos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede sustituirse, por ejemplo, por uno o más halógenos y/o grupos alquilo.

El término "cicloalquilalquilo" significa un  $-(\text{alqueno})$ -cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo es como se describe previamente; por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, o ciclohexilmetilo y similares.

- 50 El término "heteroarilo" significa un sistema de anillos monocíclico o multicíclico sustituido o insustituido aromático que comprende 5 a 14 átomos del anillo, preferiblemente aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos del anillo y más preferiblemente 5 o 6 átomos del anillo, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un átomo de N, O o S.

- Grupos heteroarilo adecuados incluyen, a modo no taxativo furilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, benzimidazolilo, indazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo y similares.
- 5 Grupos heteroarilo sustituidos incluyen los grupos heteroarilo descritos anteriormente que se sustituyen una o más veces por, por ejemplo, a modo no taxativo, halógeno, hidroxilo, amino, carboxi, alquilamino, dialquilamino, arilo, heteroarilo, alcoxi, nitro y combinaciones de los mismos.
- El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo -(alquileo)-heteroarilo en el que las porciones heteroarilo y alquileo son como se describen previamente. Ejemplos adecuados incluyen, a modo no taxativo, piridilmetilo, tiazolilmetilo, tienilmetilo, pirimidinilmetilo, pirazinilmetilo e isoquinolinilmetilo y similares.
- 10 El término "heterociclo" significa un sistema de anillos mono o multicíclico sustituido o insustituido no aromático que comprende 3 a 10 átomos, preferiblemente 5 o 6, en donde al menos uno de los átomos del anillo es un átomo de N, O o S. Grupos heterociclo adecuados incluyen, a modo no taxativo tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, morfolinilo, isoxazolinilo y similares.
- 15 Grupos heterociclo sustituidos incluyen los grupos heterociclo descritos anteriormente que se sustituyen una o más veces por, por ejemplo, halógeno, amino, alquilo, hidroxilo, carboxi y combinaciones de los mismos. Grupos heterociclo también pueden sustituirse por, por ejemplo, arilo o heteroarilo.
- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo -(alquileo)-heterociclo en donde las porciones heterociclo y alquileo son como se describen previamente.
- El término "arilo" significa un aril-C(O)-, en donde el grupo arilo es como se describe previamente. Grupos arilo adecuados incluyen, a modo no taxativo, benzoilo y 1-naftoilo.
- 20 El término "acilo" significa un HC(O)-, alquil-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, aril-C(O)-, o heteroalquil-C(O)-, en donde los distintos grupos son como se describen previamente, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, piridinilcarbonilo y similares.
- El término "alcoxi" significa grupos alquil-O- en donde la porción alquilo es como se discutió previamente. Grupos alcoxi adecuados incluyen, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, t-butoxi, pentoxi, hexoxi, heptoxi, octoxi y similares. Por ejemplo, el alcoxi puede ser metoxi o etoxi.
- 25 El término "ariloxi" significa un grupo aril-O-, en donde el grupo arilo es como se describe previamente.
- El término "heteroariloxi" significa un grupo heteroaril-O-, en donde el grupo heteroarilo es como se describe previamente.
- 30 El término "cicloalquilalquilo" significa un grupo -O-(alquileo)-cicloalquilo, en donde los grupos cicloalquilo y alquileo son como se describen previamente.
- El término "alquiltio" significa un grupo alquil-S-, en donde el grupo alquilo es como se describe previamente.
- El término "ariltio" significa un grupo aril-S-, en donde el grupo arilo es como se describe previamente.
- El término "alquilsulfinilo" significa un radical -SOR en donde R es alquilo tal como se define anteriormente, por ejemplo, metilsulfinilo, etilsulfinilo y similares.
- 35 El término "alquilsulfonilo" significa un radical-SO<sub>2</sub>R en donde R es alquilo tal como se define anteriormente, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo y similares.
- El término "arilsulfinilo" significa un radical -SOR en donde R es arilo tal como se define anteriormente, por ejemplo, fenilsulfinilo y similares.
- 40 El término "arilsulfonilo" significa un radical -SO<sub>2</sub>R en donde R es arilo tal como se define anteriormente, por ejemplo, fenilsulfonilo y similares.
- El término "heteroarilsulfinilo" significa un radical -SOR en donde R es heteroarilo tal como se define anteriormente.
- El término "heteroarilsulfonilo" significa un radical -SO<sub>2</sub>R en donde R es heteroarilo tal como se define anteriormente.
- El término "alcoxicarbonilo" significa un grupo alquil-O-C(O)-, en donde el grupo alquilo es como se describe previamente.
- 45 El término "ariloxicarbonilo" significa un grupo aril-O-C(O)-, en donde el grupo arilo es como se describe previamente.
- El término "heteroariloxicarbonilo" significa un grupo heteroaril-O-C(O)-, en donde el grupo heteroarilo es como se describe previamente.

El término "cicloalquilo" significa un grupo -O-cicloalquilo en donde el grupo cicloalquilo es como se describe previamente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "arilalquilo" significa un grupo -O-(alquileo)-arilo, en donde los grupos arilo y alquileo son como se describen previamente.

- 5 El término "heteroarilalquilo" significa un grupo -O-(alquileo)-heteroarilo, en donde los grupos heteroarilo y alquileo son como se describen previamente.

Un experto en la técnica reconocerá que los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas isoméricas geométricas y tautoméricas. Todos estos compuestos, incluyendo isómeros *cis*, isómeros *trans*, mezclas diastereoméricas, racematos, mezclas no racémicas de enantiómeros, enantiómeros puros y sustancialmente puros se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Enantiómeros sustancialmente puros contienen no más que 5% p/p del correspondiente enantiómero opuesto, preferiblemente no más que 2%, más preferiblemente no más que 1%.

Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante formación de sales diastereoisoméricas utilizando una base o ácido ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoltartárico y canforsulfónico. Mezclas de diastereoisómeros pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físicas y/o químicas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica con el beneficio de esta divulgación, por ejemplo, mediante cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos luego se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quirales), con o sin derivación convencional, seleccionada de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros. Columnas de HPLC quirales adecuadas son fabricadas por Diacel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ, entre muchos otros, todas las cuales se seleccionan normalmente. También son útiles las separaciones enzimáticas, con o sin derivación. Los compuestos de la invención ópticamente activos pueden obtenerse de forma similar utilizando materiales de partida ópticamente activos en procesos de síntesis quiral en condiciones de reacción que no causan racemización.

Asimismo, un experto en la técnica reconocerá que los compuestos pueden utilizarse en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y/o  $^{14}\text{C}$ . En una realización particular, los compuestos contienen  $^2\text{H}$ . En otra realización, los compuestos contienen  $^3\text{H}$ . Compuestos deuterados y titulados pueden prepararse utilizando métodos conocidos en la técnica.

- 30 Por ejemplo, formas deuteradas pueden prepararse mediante el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos Nos. 5.846.514 y 6.334.997. Como se describe en la Patente de los Estados Unidos Nos. 5.846.514 y 6.334.997 la deuteración puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de la acción de los fármacos.

Compuestos de deuterio sustituidos pueden sintetizarse utilizando varios métodos tales como los que se describen en: Dean, Dennis C; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [En: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] (2000), 110 pp; Kabalka, George W.; Varma, Rajender S. The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates. Tetrahedron (1989), 45(21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem. (1981), 64(1-2), 9-32.

Cuando corresponda, la presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos como se describe en la presente, tal como formas de base libre y sales o profármacos farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos de la presente invención para los cuales pueden prepararse sales o profármacos. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, funcionando como una base con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico y ácido carbónico. Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal funciona como un ácido y se hace reaccionar con una base apropiada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la técnica con el beneficio de esta divulgación reconocerán que las sales de adición de ácido de los compuestos reivindicados pueden prepararse mediante reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado mediante cualquiera de los distintos métodos conocidos. De forma alternativa, sales de metal alcalino y alcalinotérreo pueden prepararse haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base apropiada mediante una variedad de métodos conocidos.

Los siguientes son ejemplos adicionales de sales de ácido que pueden obtenerse mediante reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, canforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, bromhidratos, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinos, 2-naftalenosulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser un clorhidrato, un bromhidrato, un hidroformiato o un maleato.

5 Preferiblemente, las sales formadas son farmacéuticamente aceptables para la administración a mamíferos. Sin embargo, sales farmacéuticamente inaceptables de los compuestos son adecuadas como intermediarios, por ejemplo, para aislar el compuesto como una sal y luego convertir nuevamente la sal en el compuesto de base libre mediante tratamiento con un reactivo alcalino. La base libre luego puede, si se desea, convertirse en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

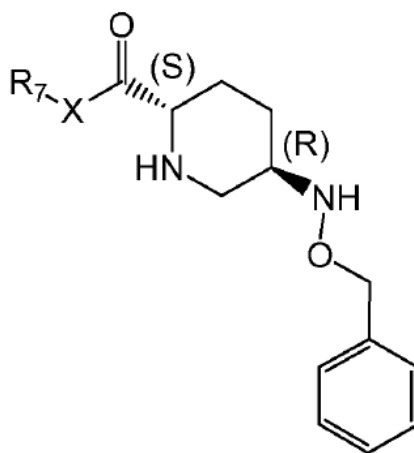
10 Un experto en la técnica también reconocerá que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas polimórficas. Como se conoce en la técnica, polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizarse como más de una especie cristalina o "polimórfica" definida. Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto con al menos dos disposiciones o formas polimórficas diferentes de dicha molécula de compuesto en el estado sólido. Las formas polimórficas de cualquier compuesto dado se definen mediante la misma fórmula o composición química y son tan distintas en estructura química como las estructuras cristalinas de dos compuestos químicos diferentes.

15 Un experto en la técnica también reconocerá que los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas de solvato. Los solvatos de los compuestos de la invención también pueden formarse cuando se incorporan moléculas del disolvente en la estructura de la red cristalina de la molécula del compuesto durante el proceso de cristalización.

## EJEMPLOS

### 20 EJEMPLO 1

Preparación de bencil (2S,5R)-5-[benciloxi]amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) y análogos

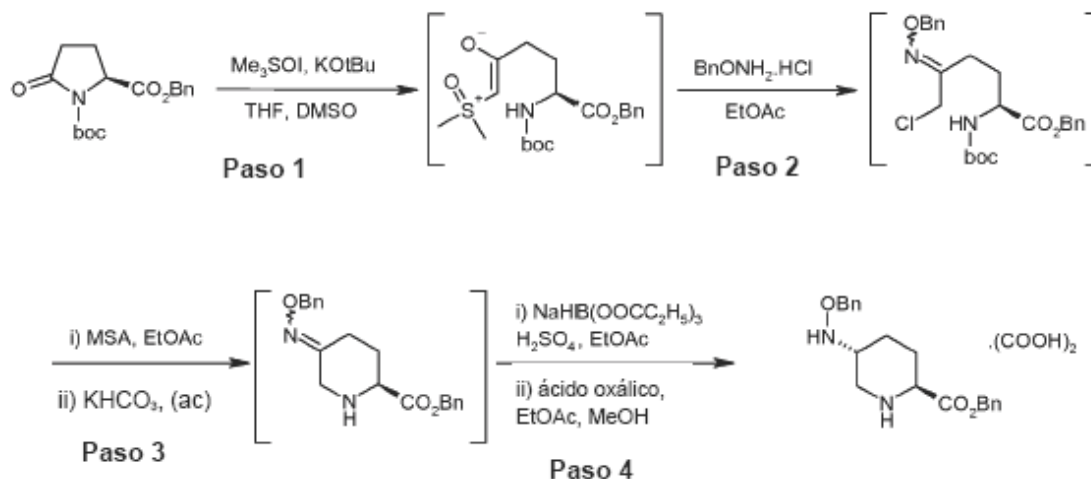


(XVIII)

Los compuestos de Fórmula (XVIII) (X=O, NH; R7=bencilo, etilo) pueden prepararse como se describe a continuación.

#### Ejemplo 1a

25 Bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) puede prepararse como se describe a continuación.



5 Se agregó dimetilsulfóxido (DMSO; 500 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio ( $\text{Me}_3\text{SOI}$ ; 79,2 g, 360 mmol, 1,15 eq) y *tert*-butóxido de potasio ( $\text{KOtBu}$ ; 38,6 g, 344,4 mmol, 1,1 eq) en tetrahydrofurano (THF; 400 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa y se enfrió hasta alcanzar  $-12\text{ }^\circ\text{C}$ . Una solución de 1-*tert*-butil éster de 2-bencil éster de ácido (S)-5-oxo-piperidina-1,2-dicarboxílico (100 g, 313,1 mmol, 1 eq) en tetrahydrofurano (THF; 300 ml) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a  $-12\text{ }^\circ\text{C}$  hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y agua (300 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (1000 ml) y la solución orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se concentró al vacío hasta obtener un volumen final de 600 ml.

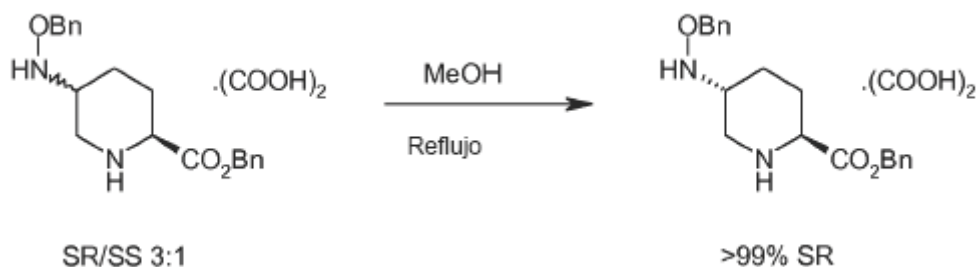
10 A esta solución se agregó O-bencilhidroxilamina clorhidrato ( $\text{BnONH}_2\text{HCl}$ ; 52,5 g, 328,8 mmol, 1,05 eq) y acetato de etilo (400 ml). La mezcla se agitó a reflujo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar una solución de éster bencilico de ácido (S)-5-benciloxiimino-2-*tert*-butoxicarbonilamino-6-cloro-hexanoico en acetato de etilo.

15 A esta solución se agregó ácido metanosulfónico (MSA; 61 ml, 939,3 mmol, 3 eq). La solución se agitó a  $42^\circ\text{C}$  hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La solución se agregó a una solución de bicarbonato de potasio (156,7 g, 1565,5 mmol, 5 eq) en agua (500 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a  $52^\circ\text{C}$  hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso y se concentró al vacío para proporcionar una solución de éster bencilico de ácido (S)-5-benciloxiimino-piperidina-2-carboxílico en acetato de etilo.

20 Se agregó ácido propanoico (140,6 ml, 1878,6 mmol, 6 eq) a una suspensión de borohidruro de sodio (23,2 g, 626,2 mmol, 2 eq) en acetato de etilo (600 ml) y se mantuvo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La solución resultante se agregó a una solución de éster bencilico de ácido bencil (2S,-)-5-[(benciloxi)imino]piperidina-2-carboxílico en acetato de etilo (600 ml de volumen total) y ácido sulfúrico (83,4 ml, 1565 mmol, 5 eq) a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  y se mantuvo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó mediante la adición de agua (1000 ml), luego se neutralizó con solución de amoníaco acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío hasta proporcionar 400 ml. La solución se entibió hasta alcanzar  $45^\circ\text{C}$  y se mantuvo a esta temperatura. Se agregó metanol (200 ml) a  $40^\circ\text{C}$  y luego una solución recientemente preparada de dihidrato de ácido oxálico (39,5 g, 313,1 mmol) en metanol (100 ml). La mezcla se enfrió y el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con una mezcla de acetato de etilo/metanol, luego con acetato de etilo. El sólido se secó para proporcionar bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) como un isómero simple (79,4 g, 185 mmol, 59%).

### Ejemplo 1b

Se preparó bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) como un isómero (SR) simple a partir de una mezcla de isómeros *trans* (SR) y *cis* (SS) utilizando el siguiente procedimiento.



5 Se agitó bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (100 g, 233 mmol, 70% isómero SR) en metanol (1,6 L) y se calentó hasta alcanzar refluxo. Esta temperatura se mantuvo hasta que todos los sólidos se habían disuelto y una solución clara se había formado. La solución se enfrió hasta alcanzar 25°C durante 2 h y se mantuvo a esta temperatura durante 2h.

El sólido precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con metanol (200 ml) y se secó a 35°C al vacío durante 16 h, para proporcionar bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) como un sólido blanco (65 g, 65% p de rendimiento).

10 <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO) δ: 1,41 (1H, q), 1,69 (1H, q), 1,88 (1H, d), 2,17 (1H, dd), 2,64 (1H, t), 3,11 (1H, m), 3,40 (1H, d), 4,00 (1H, dd), 4,58 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,35 (10H,m).

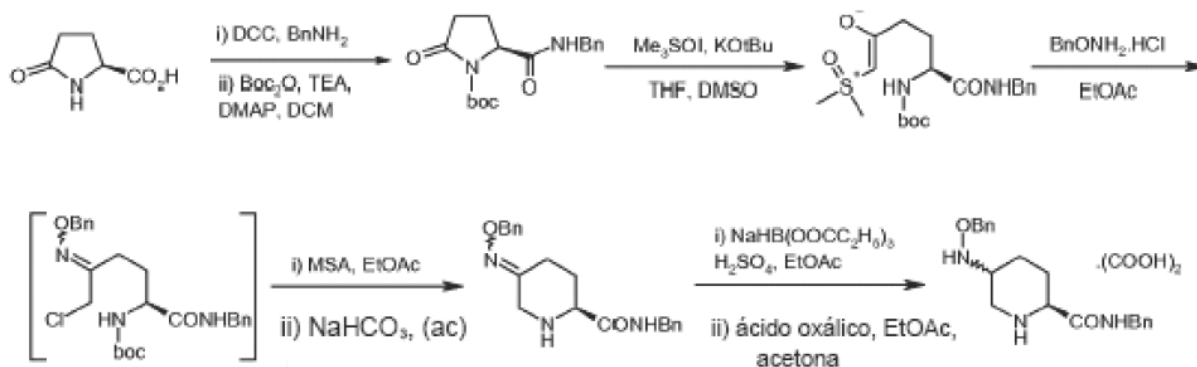
### Ejemplo 1c

Bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) puede prepararse como se describe en el Ejemplo 1 a excepto como se describe a continuación.

15 Se utiliza sal de metanosulfonato de bencilhidroxilamina, lo que causa que el proceso prosiga mediante un intermediario alternativo, sulfoxonio oxima. La ciclización se lleva a cabo utilizando trietilamina. La piperidina oxima se aísla como su sal p-toluenosulfonato (tosilato).

### Ejemplo 1d

Bencilamida de ácido (2S)-5-benciloxiamino-piperidina-2-carboxílico se preparó como se señala a continuación.



20 Se agregó *N,N'*-Diciclohexil carbodiimida (DCC; 8,2 g, 40 mmol) a una solución de ácido piroglutámico (5,16 g, 40 mmol) en dimetilformamida (DMF; 60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se formó un precipitado. Se agregó bencilamina (4,8 ml, 44 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se agregaron t-butil dicarbonato (Boc2O; 9,6 g, 44 mmol), trietilamina (TEA; 6,3 ml, 44 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP; 488 mg, 4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La DMF se eliminó al vacío y el residuo se recogió con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (DCM; 3 x 20 ml). Las capas orgánicas se concentraron y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar *tert*-butil éster de ácido (S)-2-bencilcarbamoil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (2,23 g, 7,0 mmol, 17,5%).

30 Se agregó por goteo dimetilsulfóxido (DMSO; 20 ml) a una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (1,12 g, 10 mmol) y yoduro de trimetilsulfoxonio (2,2 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano (THF; 15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h, luego se enfrió hasta alcanzar -10°C. Se agregó una solución de *tert*-butil éster de ácido (S)-2-bencilcarbamoil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxílico (1,59 g, 5 mmol) en THF (10 ml), lo que resultó en un precipitado blanco. La mezcla se agitó a 0°C durante 1h. La reacción se aplacó con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El producto se



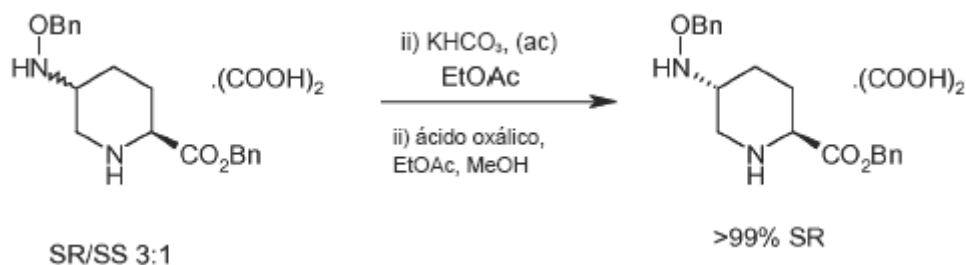
purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/MeOH) para proporcionar el beta-cetosulfoxonio como un sólido blanco (615 mg, 1,5 mmol, 30%).

Una suspensión del beta-cetosulfoxonio (584 mg, 1,42 mmol) y *O*-bencilhidroxilamina (251 mg, 1,57 mmol) en THF (20 ml) se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 1N (20 ml) y salmuera (20 ml). El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar la cloro-oxima como un aceite incoloro (784 mg, cuant.).

El aceite de cloro-oxima se disolvió en EtOAc (10 ml) y se agregó ácido metanosulfónico (320  $\mu$ l, 4,95 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 40°C durante 3h. La mezcla se vertió en solución de bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y se agitó a 50°C durante 2h. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y se concentró hasta obtener 10 ml. La solución se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó ácido sulfúrico (447  $\mu$ l, 8,4 mmol, 5 eq) y luego triacetoxiborohidruro de sodio (712 mg, 3,36 mmol). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La reacción se aplacó con solución de bicarbonato de sodio saturado (20 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se concentró hasta proporcionar 5 ml y se agregó una solución de ácido oxálico (153 mg, 1,7 mmol) en etilacetato (1 ml) y acetona (1 ml). El sólido resultante se aisló mediante filtración, se lavó con EtOAc y se secó al vacío a 35°C para proporcionar bencilamida de ácido (2S)-5-benciloxiamino-piperidina-2-carboxílico como un sólido blancuzco (430 mg, 1,0 mmol, 71% de BKS N(Bn)).

### Ejemplo 1e

Bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) se aisló a partir de una mezcla de isómeros trans (SR) y cis (SS) utilizando el siguiente procedimiento.



20

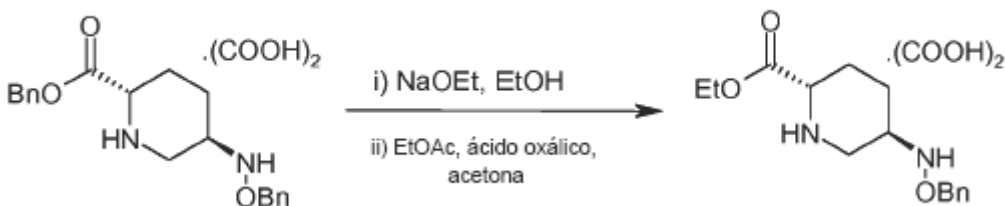
A una suspensión de bencil 5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (10 g, 23,3 mmol, 3:1, SR:SS) en acetato de etilo (70 ml) se agregó una solución de bicarbonato de potasio (9,3 g, 93 mmol, 4 eq) en agua (90 ml). La mezcla se agitó hasta que todos los sólidos se habían disueltos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y se concentraron al vacío a menos de 40°C hasta obtener un volumen final de 40 ml. La solución se pasó a través de un filtro y se entibió hasta alcanzar 45°C. Se agregó metanol (20 ml) a 40°C y luego una solución recientemente preparada de dihidrato de ácido oxálico (3,67 g, 29,1 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se enfrió y el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con una mezcla de acetato de etilo/metanol, luego con acetato de etilo. El sólido se secó para proporcionar bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) como un isómero simple (7,0 g, 16,3 mmol, 70%).

25

30

### Ejemplo 1f

Etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) se preparó como se describe a continuación.



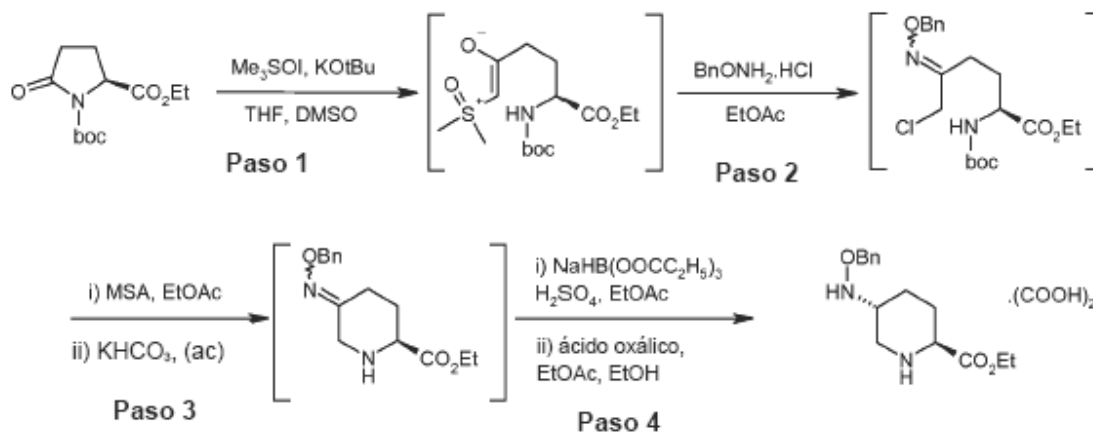
35

Una suspensión de bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (100 g, 232 mmol) en etanol (2000 ml) se enfrió hasta alcanzar 0°C. Una solución de etóxido de sodio en etanol (216 ml, 580 mmol, solución 21 p%) se agregó lentamente y la mezcla se agitó durante 1 h a 0°C. Se agregó ácido acético (13,3 ml, 232 mmol) y la mezcla se concentró al vacío a menos de 35°C hasta obtener un volumen final de 300 ml. Se agregó acetato de etilo (700 ml) y la mezcla se concentró hasta proporcionar 300 ml. Este procedimiento se repitió dos veces. Se agregó agua (1800 ml) a la mezcla y luego amoníaco acuoso (variable) hasta que el pH de la capa acuosa fue de 7,5 a 8. Las capas

se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml) y se concentraron hasta obtener un volumen final de 300 ml. La solución se filtró y se diluyó con acetato de etilo (700 ml) y se entibió hasta alcanzar 35 °C. Se agregó una solución de dihidrato de ácido oxálico (30g, 237 mmol) en acetona (200 ml) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar temperatura ambiente. Los sólidos se aislaron mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron al vacío a 35 °C para obtener etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) como un sólido blanco (80,7 g, 94%).

### Ejemplo 1 g

Etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) se preparó como se describe a continuación.



Se agregó  $\text{DMSO}$  (120 ml) a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio (20,5 g, 93,2 mmol, 1,2 eq) y *tert*-butóxido de potasio (10,0 g, 89,4 mmol, 1,15 eq) en tetrahidrofurano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa y se enfrió hasta alcanzar  $-12^\circ\text{C}$ . Una solución de 1-*tert*-butil éster de 2-etil éster de ácido (S)-5-oxo-pirrolidina-1,2-dicarboxílico (20 g, 77,7 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a  $-12^\circ\text{C}$  hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y agua (60 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (200 ml) y la solución orgánica resultante se lavó con cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se concentró al vacío hasta obtener un volumen final de 80 ml.

A esta solución se agregó *O*-bencilhidroxilamina clorhidrato (13,0 g, 81,6 mmol, 1,05 eq) y acetato de etilo (140 ml). La mezcla se agitó a reflujo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió y se lavó con agua y solución de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se concentró al vacío hasta obtener 100 ml.

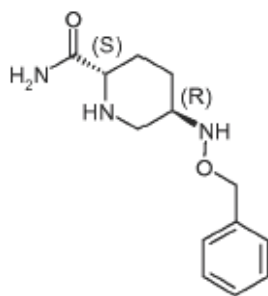
A esta solución se agregó ácido metanosulfónico (15,1 ml, 233,1 mmol, 3 eq). La solución se agitó a  $42^\circ\text{C}$  hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La solución se agregó a una solución de bicarbonato de potasio (38,9 g, 388,5 mmol, 5 eq) en agua (120 ml) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a  $52^\circ\text{C}$  hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La capa orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso y se concentró al vacío hasta obtener un volumen final de 120 ml.

Se agregó ácido propanoico (34,9 ml, 466,2 mmol, 6 eq) a una suspensión de borohidruro de sodio (5,75 g, 155,4 mmol, 2 eq) en acetato de etilo (160 ml) y se mantuvo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La solución resultante se agregó a una solución de éster etílico de ácido (S)-5-benciloxiimino-piperidina-2-carboxílico en acetato de etilo (120 ml de volumen total) y ácido sulfúrico (20,7 ml, 388,5 mmol, 5 eq) a  $-20^\circ\text{C}$  y se mantuvo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó mediante la adición de agua (240 ml), luego se neutralizó con solución de amoníaco acuoso. La capa orgánica se lavó con agua y se concentró al vacío hasta proporcionar 80 ml. La solución se entibió hasta alcanzar  $45^\circ\text{C}$  y se mantuvo a esta temperatura. Se agregó etanol (80 ml, 95%) a  $40^\circ\text{C}$  y luego una solución recientemente preparada de dihidrato de ácido oxálico (9,8 g, 77,7 mmol) en etanol (40 ml). La mezcla se enfrió y el producto se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con una mezcla de acetato de etilo / etanol, luego con acetato de etilo. El sólido se secó para proporcionar etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) como un isómero simple (16,4 g, 44,5 mmol, 57,3%).

$^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$ : 1,22 (3H, t), 1,41 (1H, qd), 1,68 (1H, qd), 1,88 (1H, m), 2,13 (1H, dd), 2,65 (1H, t), 3,13 (1H, m), 3,39 (1H, d), 3,92 (1H, dd), 4,19 (2H, q), 4,59 (2H, s), 7,34 (5H, m).

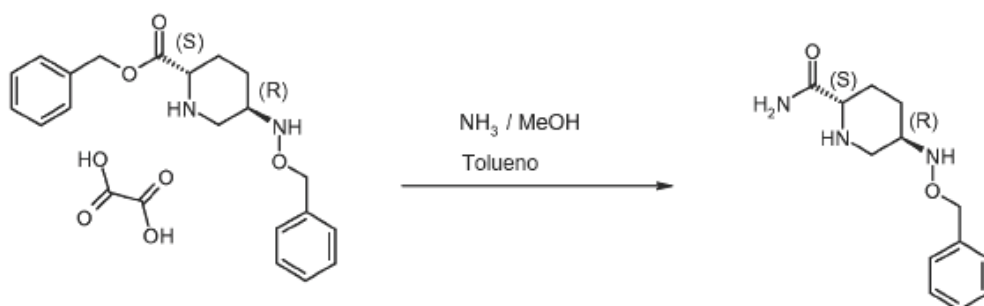
### EJEMPLO 2

Preparación de (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida



(2S,5R)-5-[(benziloxy)amino]piperidina-2-carboxamida se preparó como se describe a continuación.

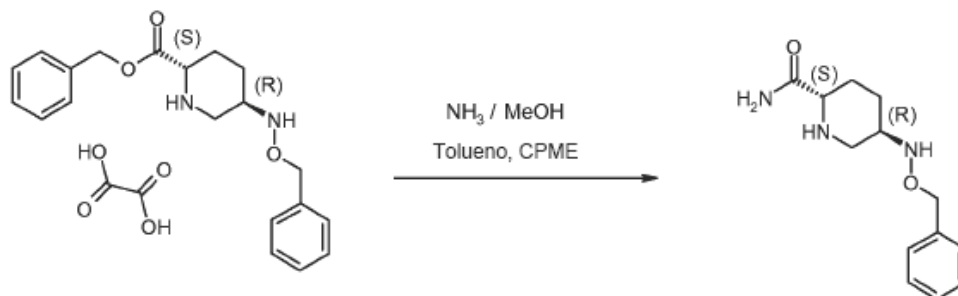
### Ejemplo 2a



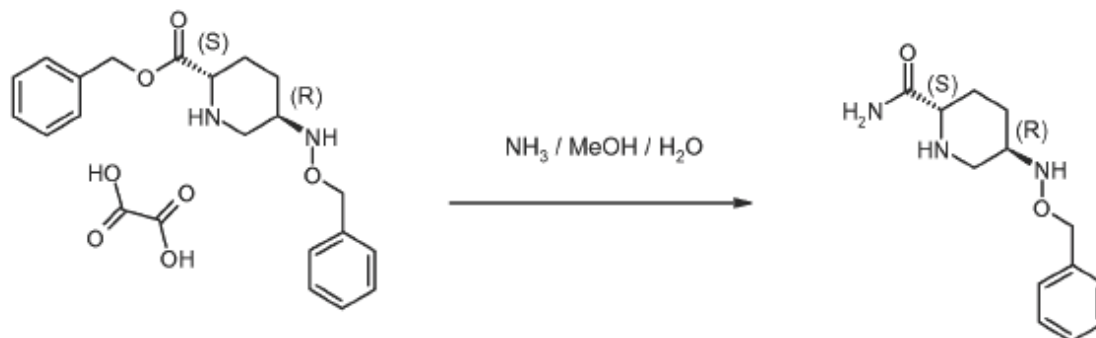
- 5 Se mezcló bencil (2S,5R)-5-[(benziloxy)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (50 g, 113,8 mmol) con una solución de amoníaco en metanol (7N, 700 ml) y se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró para eliminar el producto derivado oxalato de amonio la masa retenida sobre el filtro de oxalato de amonio se lavó con metanol (2x50 mL) y los filtrados combinados se concentraron hasta un volumen de 250 mL. Se agregó tolueno (500ml) y la solución se concentró hasta proporcionar 250 ml haciendo que el producto se precipitara.
- 10 Se agregó tolueno (500ml) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 80°C y se enfrió hasta alcanzar 0°C. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con metil *terc*-butil éter (MTBE) (100 ml) y se secó para proporcionar un sólido cristalino blanco (26,9 g, 108 mmol, 95%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta_{\text{H}}$  1,12 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,83 (2H, m), 2,22 (1H, dd), 2,76 (1H, m), 2,89 (1H, dd), 3,14 (1H, dd), 4,58 (2H, s), 6,46 (1H, d), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,32 (5H, m).

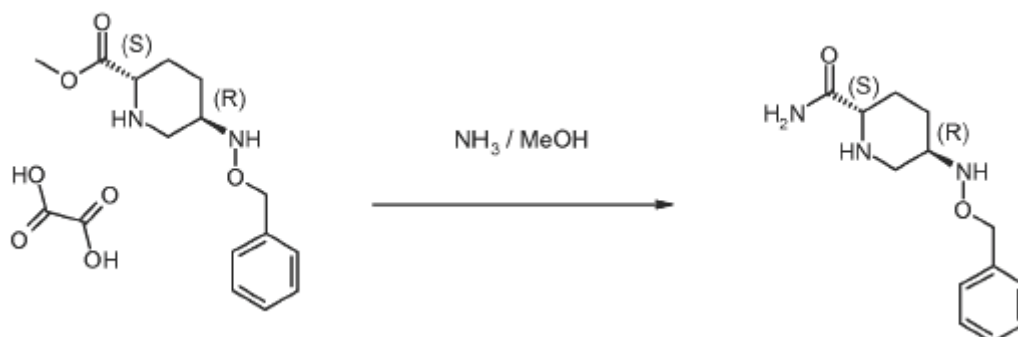
### 15 Ejemplo 2b



- 20 Se mezcló bencil (2S,5R)-5-[(benziloxy)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (50 g, 113,8 mmol) con una solución de amoníaco en metanol (7N, 700 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró para eliminar el producto derivado oxalato de amonio y se lavó con metanol (2 x 50 ml) antes de concentrarse hasta obtener 250 ml. Se agregó tolueno (500ml) y la solución se concentró hasta proporcionar 250 ml haciendo que el producto se precipitara. Se agregó ciclopentil metil éter (CPME) (500 ml) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 80°C y luego se enfrió hasta alcanzar 0°C. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con CPME (100 ml) y se secó para proporcionar un sólido cristalino blanco (26,9 g, 108 mmol, 95%).

**Ejemplo 2c**

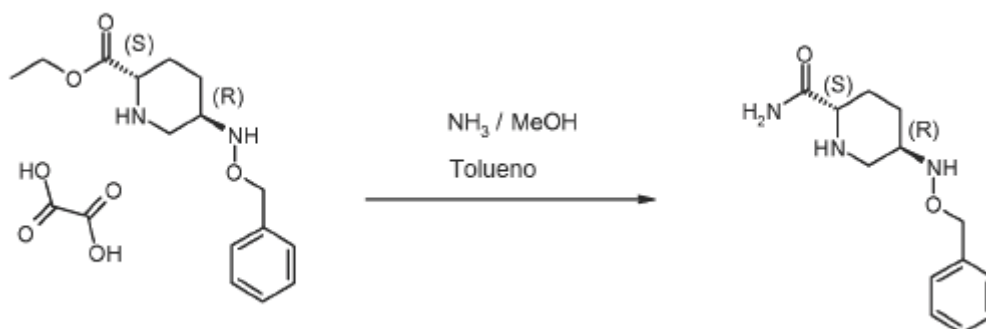
5 Se mezcló bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (100 g) con metanol (400 ml) y una solución de amoníaco acuoso (35%, 1 L) y se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa (18 h). La mezcla se filtró para eliminar el producto derivado oxalato de amonio y se concentró hasta obtener 500 ml. Se agregó solución acuosa saturada de salmuera (1,45 L) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar 0 °C. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con solución acuosa saturada de salmuera (100 ml) a 0°C, luego agua helada (2 x 50 ml), luego metil *tert*-butil éter (MTBE) (100 ml) y se secó para proporcionar un sólido cristalino blanco (38,6 g, 68%).

**Ejemplo 2d**

10

Se mezcló metil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (1 g, 2,74 mmol) con una solución de amoníaco en metanol (7N, 14 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró para eliminar el producto derivado oxalato de amonio y se lavó con metanol (2 x 1 ml) antes de concentrarse hasta secarse (0,68 g, 2,72 mmol, 99%).

15

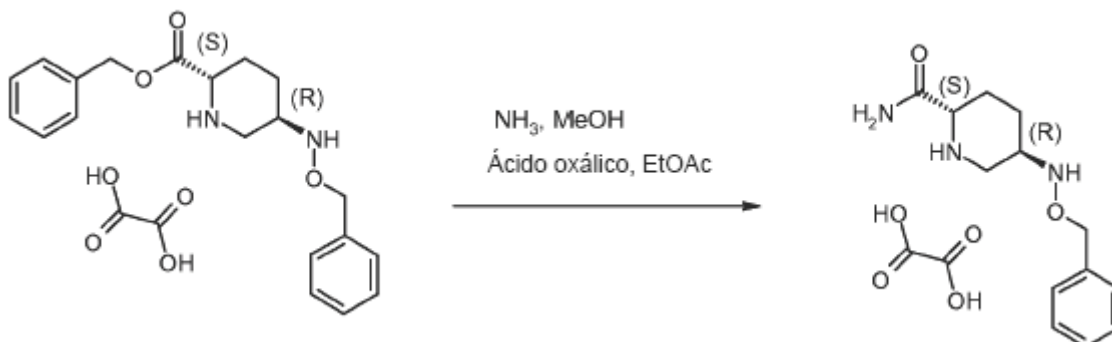
**Ejemplo 2e**

20

Se mezcló etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (10 g, 27,15 mmol) con una solución de amoníaco en metanol (7N, 140 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró para eliminar el producto derivado oxalato de amonio y se lavó con metanol (2 x 50 ml) antes de concentrarse hasta obtener 50 ml. Se agregó tolueno (50 ml) y la solución se concentró hasta proporcionar 50 ml haciendo que el producto se precipitara. Se agregó tolueno (50 ml) y la mezcla se calentó hasta alcanzar 80°C y luego se enfrió hasta alcanzar 0°C. El producto se aisló mediante filtración, se lavó con metil *tert*-butil éter (MTBE) (2 x 15 ml) y se secó para proporcionar un sólido cristalino blanco (6,29 g, 25,23 mmol, 93%).

**Ejemplo 2f**

(2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida etanodioato (1:1) se preparó como se describe a continuación.

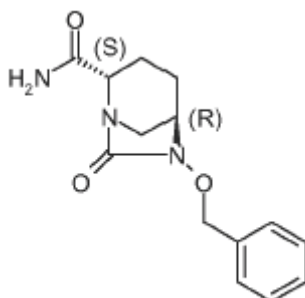


5 Se mezcló bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (65 g, 148,0 mmol) con una solución de amoníaco en metanol (7N, 910 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró para eliminar el producto derivado oxalato de amonio y se lavó con metanol (2 x 65 ml) antes de concentrarse hasta obtener 325 ml. Se agregó acetato de etilo (325 ml) con posterior adición de una solución de ácido oxálico (dihidrato) (20,52g) en acetato de etilo (325 ml) y metanol (32,5 ml) para cristalizar el producto. El producto se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 195 ml), luego se secó para proporcionar un sólido cristalino blanco (49,3 g, 145,2 mmol, 98%).

10 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO + TFA) δ<sub>H</sub> 1,40 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,93 (1H, d), 2,22 (1H, d), 2,76 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,38 (1H, d), 3,70 (1H, t), 4,65 (2H, s), 7,35 (5H, m), 7,62 (1H, s), 7,88 (1H, s).

**EJEMPLO 3**

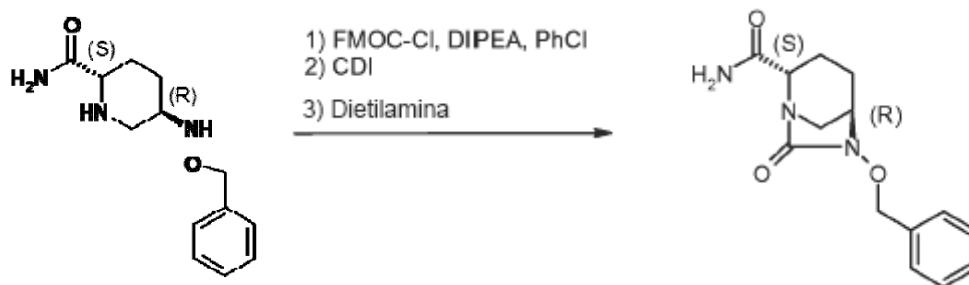
Preparación de (2S-,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida



15

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida se preparó como se describe a continuación.

**Ejemplo 3a**

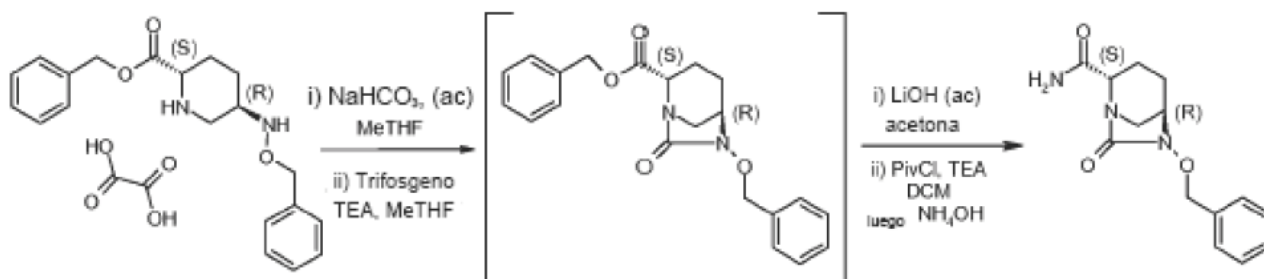


20 Se mezcló (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida (102 g, 409 mmol) con diisopropiletilamina (76,2 ml, 437,6 mmol) y clorobenceno (612 ml) a 20°C. Se agregó 9-fluorenilmetil cloroformato (107,9 g, 417,2 mmol) como una solución en clorobenceno (612 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 30°C hasta que se completó la reacción. Se agregó carbonildiimidazol (86,2 g, 531,7 mmol) y se continuó agitando hasta que se estimó que la reacción estaba completa. Se agregó dietilamina (105,8 ml, 1022,5 mmol) y se continuó agitando hasta que se estimó que la

reacción estaba completa. Se agregó ácido clorhídrico acuoso (640 ml, 3N, 1920 mmol) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar 2°C. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con agua (2 x 200 ml) y 1-clorobutano (2 x 200 mL) y se secó para proporcionar el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (101 g, 367,2 mmol, 90%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ<sub>H</sub> 1,65 (2H, m), 1,83 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,91 (2H, s), 3,63 (1H, s), 3,69 (1H, d), 4,92 (1H, d), 4,96 (1H, d), 7,38 (7H, m).

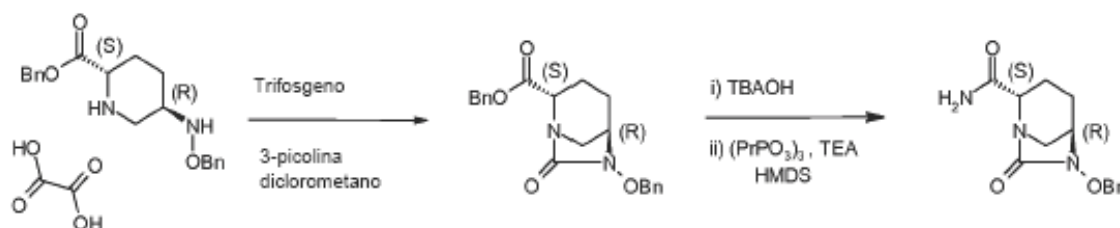
### Ejemplo 3b



Se preparó (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida como se describe a continuación.

Una solución de bicarbonato de potasio (47,5 g, 475 mmol) en agua (250 ml) se agregó a una suspensión de bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (50 g, 116 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (350 ml) y agua (200 ml). La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se secó azeotrópicamente hasta obtener el contenido de agua deseado. La solución se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (800 ml) y se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó trietilamina (42,4 ml, 309 mmol, 2,67 eq) y luego una solución de trifosgeno (15,1 g, 50,8 mmol, 0,44 eq) en 2-metiltetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó con una solución de bicarbonato de potasio (24 g, 240 mmol, 2,07 eq) en agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso. La capa orgánica se concentró al vacío, se agregó acetona y la solución se concentró nuevamente. La solución se diluyó con acetona (volumen final de 900 ml), se agregó agua (200 ml) y la mezcla se enfrió hasta alcanzar -12°C. Una solución de hidróxido de litio monohidrato (7,8 g, 186 mmol, 1,6 eq) en agua (450 ml) se agregó lentamente y la mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó con ácido clorhídrico acuoso hasta un pH final de 8,5. Se agregó tolueno (500ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con tolueno (2 x 250 ml). Se agregó cloruro de sodio (60,5 g, 1000 mmol, 8,6 eq) y luego diclorometano (450 ml). Se agregó ácido clorhídrico acuoso hasta alcanzar un pH final de 2,5. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se secaron azeotrópicamente. La solución resultante se diluyó hasta obtener 450 ml con diclorometano y se enfrió hasta alcanzar 0°C. Se agregó trietilamina (20 ml, 139 mmol, 1,2 eq) y luego cloruro de trimetilacetilo (14,2 ml, 116 mmol, 1,0 eq). La mezcla se agitó a 0°C hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla se enfrió hasta alcanzar -20°C y se aplacó con amoníaco acuoso (31 ml, 28%, 464 mmol, 4 eq). La mezcla se agitó a 0°C hasta que se estimó que la reacción estaba completa. Se agregó agua (250 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2% solución acuosa de cloruro de amonio (2 x 250 ml) y se concentraron al vacío. Se agregó clorobutano y la solución se concentró al vacío. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con clorobutano y se secó al vacío para proporcionar (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida como un sólido blanco (11,0 g, 40 mmol, 34,5 %).

### Ejemplo 3c



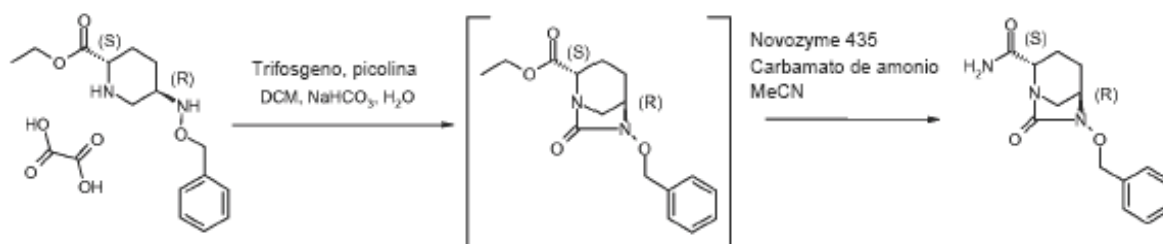
(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida se preparó como se describe a continuación.

Se agregó 3-picolina (45 ml, 464, 4 eq) a una suspensión de bencil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (50 g, 116 mmol, 1 eq) en diclorometano (1000 ml) a 0°C y luego una solución de trifosgeno (31,0 g, 104,4 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (200 ml). La mezcla se agitó a 0°C hasta que se estimó que la reacción estaba

completa. La reacción se aplacó con una solución de bicarbonato de sodio (24,4 g, 290 mmol, 2,5 eq) en agua (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar éster bencilico de ácido (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]octano-2-carboxílico como una solución en diclorometano.

- 5 Se agregó hidróxido de tetrabutilamonio acuoso (116 ml, 1,5 M, 174 mmol, 1,5 eq) a esta solución a temperatura ambiente. La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó con agua y el pH se ajustó hasta alcanzar 2,5 utilizando HCl. La capa acuosa se extrajo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró al vacío. Se agregaron trietilamina (32,3 ml, 232 mmol, 2 eq) y hexametildisilazano (72,6 ml, 348 mmol, 3 eq) a la solución resultante. Una solución comprada de anhídrido cíclico de ácido 1-propanofosónico en acetato de etilo (69 ml, 116 mmol, 1 eq, 50 p% solución) se agregó a esta mezcla. La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó con agua y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de cloruro de amonio. La capa orgánica se concentró al vacío. Se agregó clorobutano y la solución se concentró nuevamente lo que provocó la cristalización del producto. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con clorobutano y se secó al vacío para proporcionar (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida como un sólido blanco (22,3 g, 81,1 mmol, 70%).

### Ejemplo 3d

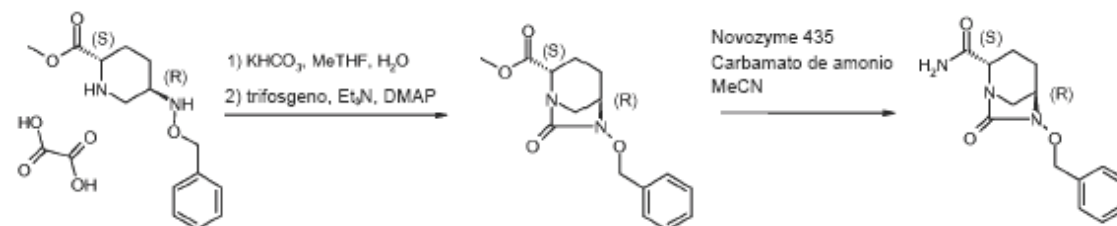


(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida puede prepararse utilizando un abordaje enzimático como se describe a continuación.

- 20 Se agregó 3-picolina (52,6 ml, 543 mmol, 4 eq) a una suspensión de etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (50 g, 136 mmol, 1 eq) en diclorometano (1000 ml) a 0°C y luego una solución de trifosgeno (36,4 g, 122,4 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (200 ml). La mezcla se agitó a 0°C hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó con una solución de bicarbonato de sodio (28,6 g, 340 mmol, 2,5 eq) en agua (300 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. La capa orgánica se concentró al vacío para proporcionar éster etílico de ácido (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]octano-2-carboxílico como una solución en diclorometano (rendimiento de la solución: 35 g, 116 mmol, 85%). Se agregó acetonitrilo y la solución se concentró al vacío para proporcionar éster etílico de ácido (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]octano-2-carboxílico como una solución en acetonitrilo. Esta solución se diluyó con acetonitrilo hasta obtener 700 ml. A esto se agregó carbamato de amonio (11,3 g, 145 mmol, 1,25 eq) y Novozyme 435 (35 g, *Candida antarctica* Lipasa B inmovilizada). La mezcla se agitó a 40°C hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con cloruro de amonio acuoso y se concentró al vacío. Se agregó clorobutano y la solución se concentró al vacío. El precipitado se aisló mediante filtración, se lavó con clorobutano y se secó para proporcionar 2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida como un sólido blanco (24,3 g, 88 mmol, 65% de etil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato).

### Ejemplo 3e

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida se preparó como se describe a continuación.



- 40 Se agregó bicarbonato de potasio saturado acuoso (30ml) a una solución de metil (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato (1:1) (3,0 g, 8,38 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (25 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuoso saturado (12,5 ml). La fase acuosa se retro-extrajo con 2-metiltetrahydrofurano (8,4 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta

secarse, luego se reconstituyeron en 2-metiltetrahidrofurano (75 ml). Se agregó trietilamina (3,1 ml) y la solución se enfrió hasta alcanzar -5 °C. Se agregó por goteo trifosgeno (1,1 g) en 2-metiltetrahidrofurano (16,8 ml), manteniendo una temperatura <-3°C. La mezcla se agitó durante 1 hora antes de agregarse dimetilaminopiridina (102mg) . La mezcla se mantuvo hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La reacción se aplacó con bicarbonato de potasio saturado acuoso (21 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (12,6ml). Cada capa acuosa se retro-extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (12,6 ml). Los orgánicos combinados se evaporaron hasta secarse (3,5lg).

Se disolvió éster metílico de ácido (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]octano-2-carboxílico (0,767g) en acetonitrilo (15,5 mL) que contenía carbamato de amonio (200 mg), Novozyme 435 (0,770 g, Candida antarctica Lipasa B inmovilizada) y dicloruro de calcio (0,244 g). Se cargó Ascarite II (2,4g) separadamente al espacio de cabeza. La mezcla se agitó a 40°C hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío, antes de agregar clorobutano. El precipitado se aisló mediante filtración en una centrifugadora, se lavó con clorobutano y se secó para proporcionar 2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida como un sólido blanco (96% área de HPLC).

### Ejemplo 3f

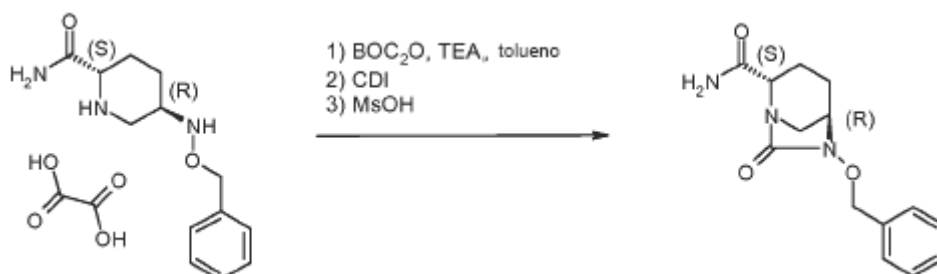
(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida se preparó utilizando *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) como se describe a continuación.



Se mezcló (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida (2 g) con alcohol t-amílico (60ml) y se calentó hasta alcanzar 40°C. Se agregó en porciones *N,N*-carbonildiimidazol (CDI) (3,9g) durante 1 hora y luego la mezcla se calentó hasta alcanzar 60°C durante 1 hora antes de concentrarse al vacío hasta proporcionar aproximadamente la mitad de su volumen. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C, se sembró y se mantuvo a 0°C durante 1,5 horas. La mezcla luego se filtró y se lavó con MTBE (5ml) antes de secarse a 40°C para proporcionar un sólido cristalino blanco (1,25 g, 56%)

### Ejemplo 3g

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida se preparó como se describe a continuación.

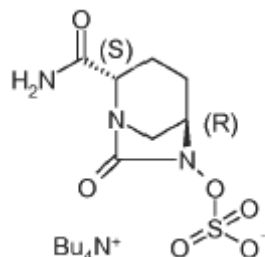


Se mezcló (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida (291 mg, 1,17 mmol) con trietilamina (193 l, 1,37 mmol) y tolueno (2,4 ml) a 20°C. Se agregó di-*t*-butildicarbonato (310 mg, 1,42 mmol) como una solución en tolueno (2,0 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó a 40°C hasta que se completó la reacción. La solución se diluyó con tolueno (3,9 mL) y se agregó carbonildiimidazol (462 mg, 2,85 mmol) y se continuó agitando hasta que se estimó que la reacción estaba completa. Se agregó ácido metanosulfónico (663 l, 10,2 mmol) y se continuó agitando hasta que se estimó que la reacción estaba completa. Después de bajar la temperatura hasta alcanzar 20°C, se agregó carbonato de hidrógeno de potasio acuoso (10,2 ml, 1N, 10,2 mmol) y la mezcla se agitó a 20°C hasta que se completó la reacción. La capa acuosa se separó y la capa de tolueno se lavó con agua (3 mL), ácido cítrico (1N, 3 mL) y agua (3 mL). Los cuatro lavados acuosos se retro-extrajeron dos veces con diclorometano (2 x 3 mL). Los tres extractos orgánicos se combinaron para proporcionar (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida como una solución en tolueno y diclorometano (176 mg, 0,64 mmol, 55 %).

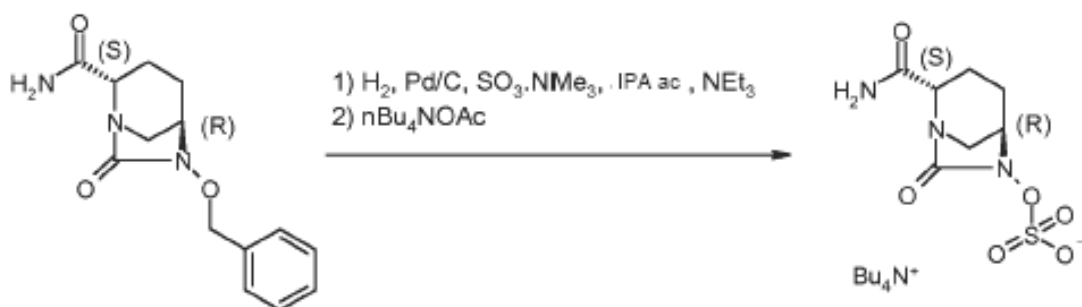


**EJEMPLO 4**

Preparación de(((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3,2,1]oct-6-il]oxi) sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio

**Ejemplo 4a**

- 5 Se preparó (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como se describe a continuación.

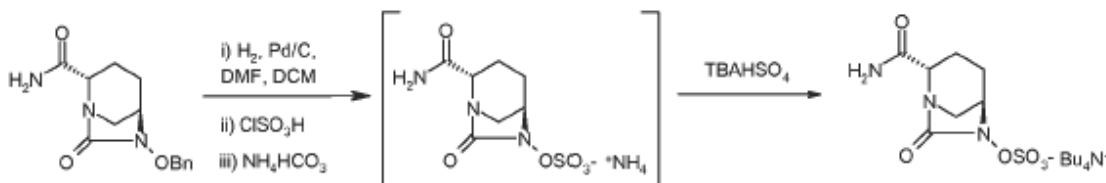


- 10 Se mezcló (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida (10 g, 36,2 mmol, 1 eq) con complejo de trióxido de azufre trimetilamina (6,07 g, 43,44 mmol, 1,2 eq), trietilamina (1,3 ml, 18 mmol, 0,25 eq), paladio sobre carbono (0,8g, 10% paladio, 50% agua), isopropanol (50 ml) y agua (50 ml). Esta mezcla se trató con hidrógeno hasta que se estimó que la reacción estaba completa. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con agua (20 ml). Los filtrados combinados se lavaron con n-BuOAc (70 ml, 20 ml) antes de agregarse una solución de acetato de tetrabutilamonio (54,5 mmol) en agua (20 ml). El producto se extrajo con diclorometano (100 ml, 50 ml) y el disolvente se cambió a 4-metil-2-pentanona antes de filtrarse, lavarse y secarse para proporcionar un sólido cristalino blanco (16,9 g, 92%).

15  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDC13)  $\delta_{\text{H}}$  1,00 (12H, t), 1,45 (8H, m), 1,67 (9H, m), 1,87 (1H, m), 2,16 (1H, m), 2,37 (1H, dd), 2,87 (1H, d), 3,31 (9H, m), 3,91 (1H, d), 4,33 (1H, s), 5,79 (1H, s), 6,67 (1H, s).

**Ejemplo 4b**

- 20 Se preparó (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como se describe a continuación.

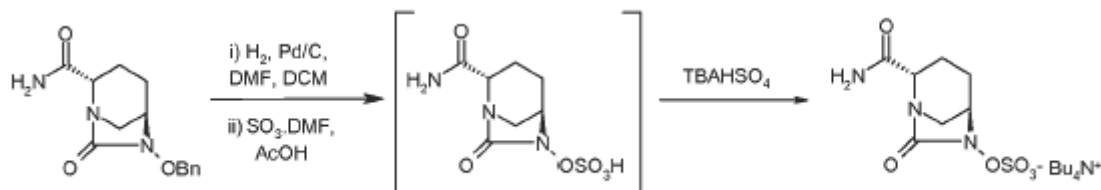


- 25 Se agregó paladio sobre carbono (400 mg, 5% Pd, 3% agua) a una solución de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida (10,0 g, 36,2 mmol) en dimetilformamida (50 ml) y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (3 atm) hasta que se estimó que la reacción estaba completa. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con una mezcla de dimetilformamida/diclorometano (1:1, 40 ml). Los filtrados combinados se agregaron a una solución de ácido clorosulfónico (7,26 ml, 109,2 mmol 3 eq) en dimetilformamida (20 ml) y diclorometano (20 ml) a 20°C. La mezcla de reacción se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. La solución se agregó a bicarbonato de amonio (28,8 g, 364 mmol, 10 eq) en agua (80 ml) manteniendo un pH >6. Se agregó diclorometano (50 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se lavó con diclorometano (2 x 100 ml). Se agregó una solución de bicarbonato de amonio (5,75 g, 72,8 mmol, 2 eq) en agua (60 ml)

5 y luego una solución de bisulfato de tetrabutilamonio (18,5 g, 54,6 mmol, 1,5 eq) en diclorometano (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y se concentraron al vacío. Se agregó 2-metilpentan-4-ona y la solución se concentró al vacío. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con 2-metilpentan-4-ona y se secó al vacío para proporcionar  
 5 {{{(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como un sólido blanco (11,14 g, 22 mmol, 60%).

#### Ejemplo 4c

Se preparó {{{(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como se describe a continuación.



10

Se agregó paladio sobre carbono (1g, 5% Pd, 3% húmedo) a una solución de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida (5 g, 18,2 mmol) en dimetilformamida (25 ml) y diclorometano (50 ml). La mezcla se agitó bajo atm de hidrógeno (3 bar) hasta que se estimó que la reacción estaba completa. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con una mezcla de dimetilformamida (5 ml) y diclorometano (10 ml). Los filtrados combinados se agregaron a una solución de SO<sub>3</sub>.DMF (5,58 g, 36,4 mmol) en ácido acético (20 ml). La mezcla se agitó hasta que se estimó que la reacción estaba completa. Se agregó diclorometano (100 ml) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración. El precipitado se lavó con diclorometano (2x 10 ml). Una solución de acetato de tetrabutilamonio en agua (23,7 ml, 1M, 23,7 mmol, 1,3 eq) se agregó al precipitado. El producto se extrajo con diclorometano (50 ml, 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml). La capa orgánica se concentró, se diluyó con 4-metil-2-pentanona y se concentró nuevamente. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 4-metil-2-pentanona fría y se secó al vacío para proporcionar {{{(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como un sólido blanco (6,33 g, 69%).

15

20

#### Ejemplo 4d

25 Se preparó {{{(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como se describe a continuación.



30

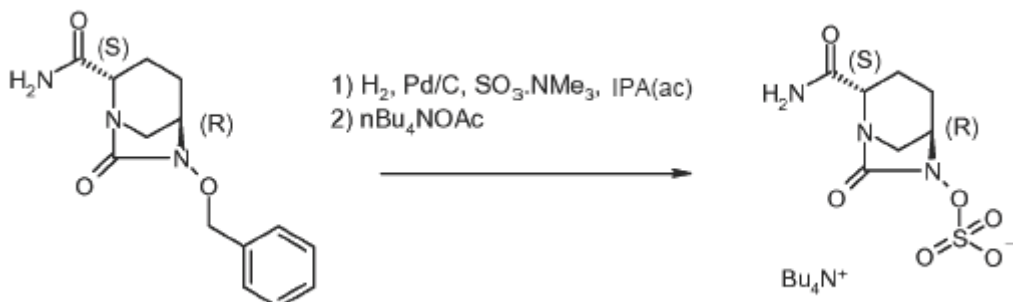
35

40

Una mezcla de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida (10 g, 36,3 mmol), Pd/C (10%, 2 g, 0,2 partes), diclorometano (50 ml) y dimetilformamida (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (3 bar) durante 3 h. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de una almohadilla de celulosa y se lavó con DMF (20 ml). A los filtrados combinados se agregó una solución de SO<sub>3</sub>.DMF (5,07 g, 35,6 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se analizó mediante HPLC mientras se consumía el material de partida. Si se considera necesario, puede agregarse más SO<sub>3</sub>.DMF en DMF y la mezcla se agita durante 30 min más. Al completarse la reacción, la mezcla se aplacó mediante la adición de una solución de acetato de tetrabutilamonio (15 g, 49,8 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se agregaron xilenos (400 ml) y la mezcla se concentró al vacío por debajo de 35°C hasta obtener un volumen final de 50 ml. Se agregaron xilenos (400 ml) y la mezcla se concentró hasta obtener un volumen final de 35 ml. Se agregó agua (20 ml) y la mezcla se dejó asentar. La capa orgánica se eliminó. La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (10 ml). La capa orgánica se trató con carbono SC-40 a reflujo para eliminar impurezas de paladio. El carbono se eliminó mediante filtración. La capa orgánica se concentró al vacío hasta obtener un volumen final de 50 ml. Se agregó MIBK (50 ml) y la mezcla se concentró hasta obtener un volumen final de 90 ml. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se agitó durante 3 h. Los cristales se recogieron mediante filtración, se lavaron con MIBK frío (20 ml) y se seccionaron al vacío a 45°C para proporcionar {{{(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio (11,2 g, 61%).

**Ejemplo 4e**

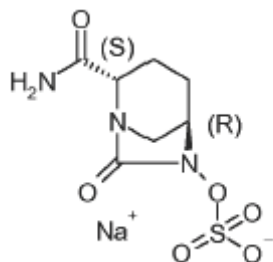
Se preparó (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio como se describe a continuación.



- 5 Se mezcló (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida (60 g, 215,8 mmol, 1 eq) con complejo de trióxido de azufre trimetilamina (36,0 g, 258,9 mmol, 1,2 eq), trietilamina (7,52 ml, 53,9 mmol, 0,25 eq), paladio sobre carbono (2,4 g, 10% paladio, 50% agua), isopropanol (300 ml) y agua (300 ml). Esta mezcla luego se mantuvo bajo hidrógeno (1 bar) hasta que se estimó que la reacción estaba completa. El catalizador se eliminó mediante filtración y se lavó con isopropanol (120 ml). Los filtrados combinados se agregaron a una solución premezclada de hidróxido de tetrabutilamonio (118 mmol, 1,15 eq), ácido acético (15,45 mL, 270 mmol, 1,25 eq) y agua (120 ml). La solución del producto se concentró mediante destilación para eliminar isopropanol y el producto se extrajo con diclorometano (360 ml, 120 ml) y el disolvente se cambió a 4-metil-2-pentanona antes de filtrarse, lavarse y secarse para proporcionar un sólido cristalino blanco (90,4 g, 79%).

**EJEMPLO 5**

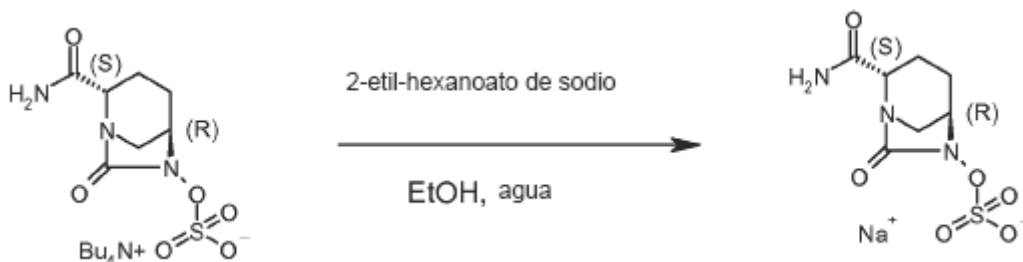
- 15 Preparación de (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de sodio(NXL-104)



Se preparó (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de sodio como se describe a continuación.

**Ejemplo 5a**

- 20 Se preparó (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de sodio (Forma I de NXL-104) como se describe a continuación



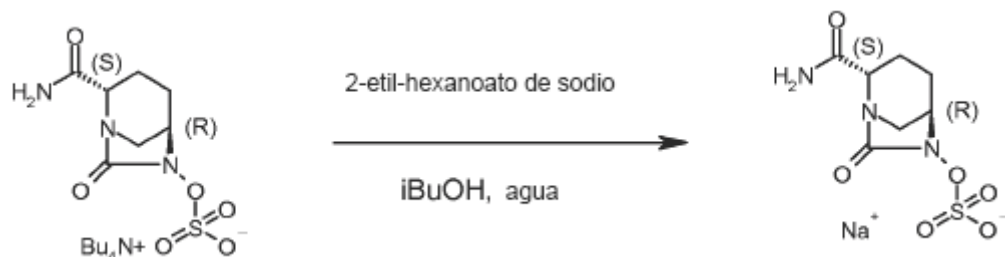
- 25 Una solución de etil hexanoato de sodio (32,8 g, 197 mmol, 2 eq) en etanol (350 ml) se agregó a una solución sembrada de (((2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio (50 g, 98,7 mmol) en etanol (315 ml) que contenía agua (6,25 ml, 2% en volumen). La mezcla de reacción se mantuvo hasta que se

estimó que la reacción estaba completa. El producto se filtró, se lavó y se secó para proporcionar un sólido cristalino blanco (26,6 g, 94%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1,65 (2H, m), 1,84 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,93 (1H, d), 3,03 (1H, d), 3,69 (1H, d), 3,99 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,43 (1H, s).

### 5 Ejemplo 5b

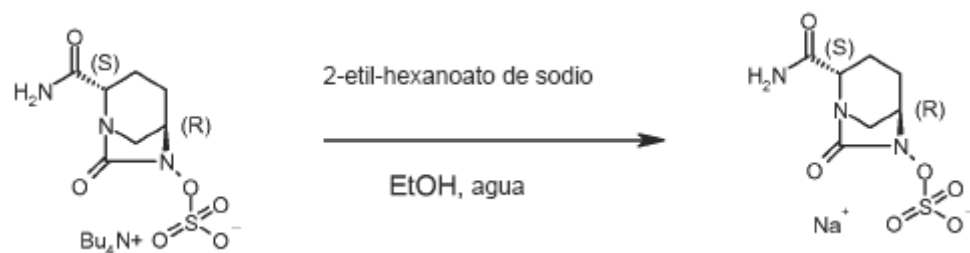
([(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de sodio (Forma II de NXL-104) se preparó como se describe a continuación



- 10 Una solución de (([(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio (10,1 g, 20 mmol) en isobutanol (48 ml) y agua (2,5 ml) se transfirió a un reactor de 500 ml mediante un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  y se entibió hasta alcanzar 35°C. Por otro lado, se disolvió 2-etilhexanoato de sodio (6,7 g) en isobutanol (49,5 ml) y agua (0,5 ml) a 35°C. Esta solución se agregó a la solución de (([(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio mediante un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  durante 1h. La mezcla se agitó 1h a 35°C, 2h a 25°C y 2h a 0°C. La mezcla se filtró y los cristales se lavaron con una mezcla de isobutanol (19,5 ml) y agua (0,5 ml).
- 15 Los cristales se secaron al vacío a 35 °C para proporcionar una forma cristalina (5,48 g, 90 %).

### Ejemplo 5c

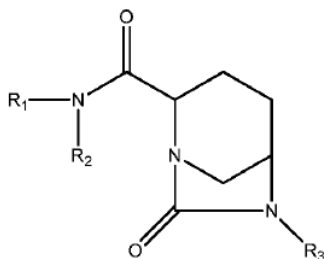
([(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de sodio (Forma I de NXL-104) se preparó como se describe a continuación



- 20 Una solución de (([(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida de tetrabutilamonio (50 g, 98,7 mmol) en isobutanol (238 ml) y agua (12,5 ml) se transfirió a un reactor de 1 litro mediante un filtro de 0,2  $\mu\text{m}$  y se entibió hasta alcanzar 35°C. Por otro lado, se disolvió 2-etilhexanoato de sodio (33,3 g) en isobutanol (250 ml) a 35 °C. Esta solución se agregó a la solución de tetrabutilamonio (([(2S,5R)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il]oxi)sulfonil]oxidanida durante 1h. La mezcla se agitó 1h a 35 °C, 2h a 25 °C y 2h a 0 °C. La mezcla se filtró y los cristales se lavaron con una mezcla de isobutanol (97,5 ml) y agua (2,5 ml). Los cristales se resuspendieron en EtOH anhidro (250 ml) y se agitaron a 35 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta alcanzar 0°C y se filtró. Los cristales se lavaron con EtOH (25 ml) y se secaron a 35 °C durante 16 h para proporcionar 26,2 g (93%) de NXL-104 como un polvo fino blanco. La XRD muestra la Forma I pura. HELOS  $X_{50} = 4,6\mu\text{m}$ .
- 25

REIVINDICACIONES

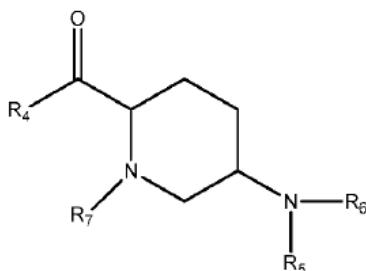
1. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I):



(I)

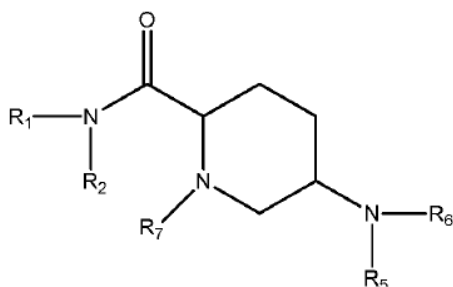
o una sal, solvato, hidrato, enantiómero o diastereómero farmacéuticamente aceptable de los mismos; que comprende

5 (a) tratar un compuesto de Fórmula (II):



(II)

con una fuente de nitrógeno o una amina para preparar un compuesto de Fórmula (III):



(III);

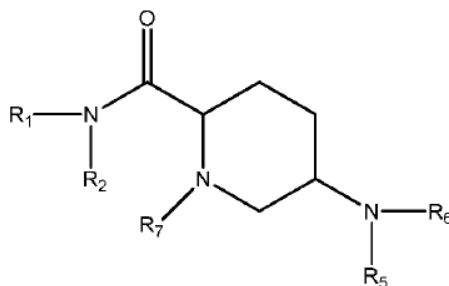
10 y

(b) tratar el compuesto de Fórmula (III) con un grupo protector y un agente de carbonilación;

en donde R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, carbonilo, carbamoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, aralquilo, trialquilsililo y heterociclo;

15 cada uno de R1, R2, R3, R4, R5, R6 y R7 está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, oxígeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alilo, alquilo halogenado, trialquilsililo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcocarbonilo, ariloxicarbonilo, heteroariloxicarbonilo o una  
20 combinación de los mismos; o

- R1 y R2 juntos forman un heterociclo; opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alquilo halogenado, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alquilo, arilalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo o una combinación de los mismos; o
- R3, R5 y R6 son independientemente COH, COB', COOB', CONH<sub>2</sub>, CONHB', CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>B', CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOB', CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>tetrazol, CH<sub>2</sub>tetrazol protegido, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>B', CH<sub>2</sub>PO(OB')<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OB')(OH), CH<sub>2</sub>PO(B')(OH) y CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>; en donde B' se selecciona del grupo que consiste en alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>-alqueno que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono; en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno; o
- R3, R5 y R6 son independientemente OR' u OP'; en donde
- R' se selecciona del grupo que consiste en SO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCO, SO<sub>2</sub>NHCOO, SO<sub>2</sub>NHCONH y SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>; y R' está opcionalmente sustituido por hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>-alqueno que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono; en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno; y
- P' se selecciona del grupo que consiste en PO(OH)<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>, PO<sub>2</sub>, PO, PO(OH)(O-), PO<sub>2</sub>NHCOH, PO<sub>2</sub>NHCO, PO<sub>2</sub>NHCOO, PO<sub>2</sub>NHCONH y PO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>; y P' está opcionalmente sustituido por hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>-alqueno que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono; en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno.
2. El proceso de la reivindicación 1, en donde R1, R2 y R7 son hidrógeno y R3 es OSO<sub>3</sub>H.
  3. El proceso de la reivindicación 1, donde R4 es benciloxi; y o bien R5 es benciloxi y R6 y R7 son hidrógeno, o bien R5 es alilo o trialquilsililo y R6 es hidrógeno.
  4. El proceso de la reivindicación 1, que comprende tratar el compuesto de Fórmula (III) con 9-fluorenilmetoxycarbonilo o N,N-carbonildiimidazol.
  5. El proceso de la reivindicación 1, que además comprende tratar el compuesto formado tras el tratamiento del compuesto de Fórmula (III) con un complejo de SO<sub>3</sub>.
  6. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula (I) es trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
  7. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula (I) es ([{(2S,5R)-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-6-yl}oxi)sulfonil]oxidánida de sodio.
  8. El proceso de la reivindicación 1, donde el compuesto de Fórmula (II) es bencil [(2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxilato etanodioato y el compuesto de Fórmula (III) es (2S,5R)-5-[(benciloxi)amino]piperidina-2-carboxamida.
  9. Un compuesto de Fórmula (III) o una sal del mismo;



(III)

en donde R1, R2, R5, R6 y R7 son idénticos o diferentes y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, oxígeno, nitrógeno, amino, carbonilo, carbamoilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, cicloalquilo, arilo, aralquilo, trialquilsililo y heterociclo;

5 en donde cada uno de R1, R2, R5, R6 y R7 está opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, oxígeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alilo, alquilo halogenado, trialquilsililo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alquitio, ariltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo o una combinación de los mismos; o

15 R1 y R2 juntos forman un heterociclo; opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino, amido, alquilamido, carbamoilo, ureido, dimetilamino, carboxilo, alquilo, alquilo halogenado, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclo, heterocicloalquilo, aroilo, acilo, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, cicloalquiloxi, cicloalquilalquiloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, alquitio, ariltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroariloxycarbonilo o una combinación de los mismos; o

20 R5 o R6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en COH, COB', COOB', CONH<sub>2</sub>, CONHB', CONHOH, CONHSO<sub>2</sub>B', CH<sub>2</sub>COOH, CH<sub>2</sub>COOB', CH<sub>2</sub>CONHOH, CH<sub>2</sub>CONHCN, CH<sub>2</sub>tetrazol, CH<sub>2</sub>tetrazol protegido, CH<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>B', CH<sub>2</sub>PO(OB')<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>PO(OB')(OH), CH<sub>2</sub>PO(B')(OH) y CH<sub>2</sub>PO(OH)<sub>2</sub>; en donde B' se selecciona del grupo que consiste en alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>-alquenilo que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono; en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno; o

R5 o R6 son independientemente OR' u OP'; en donde

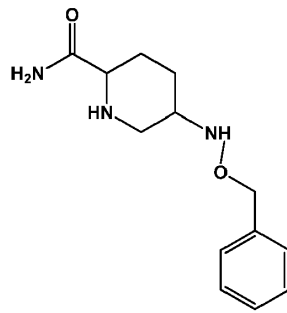
30 R' se selecciona del grupo que consiste en SO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NHCOH, SO<sub>2</sub>NHCO, SO<sub>2</sub>NHCOO, SO<sub>2</sub>NHCONH y SO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>; y R' está opcionalmente sustituido por hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>-alquenilo que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono; en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno; y

35 P' se selecciona del grupo que consiste en PO(OH)<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>, PO<sub>2</sub>, PO, PO(OH)(O-), PO<sub>2</sub>NHCOH, PO<sub>2</sub>NHCO, PO<sub>2</sub>NHCOO, PO<sub>2</sub>NHCONH y PO<sub>2</sub>NHCONH<sub>2</sub>; y P' está opcionalmente sustituido por hidrógeno o un grupo alquilo opcionalmente sustituido por un radical piridilo o carbamoilo, —CH<sub>2</sub>-alquenilo que contiene 3 a 9 átomos de carbono, arilo que contiene 6 a 10 átomos de carbono y aralquilo que contiene 7 a 11 átomos de carbono; en donde el núcleo de dicho arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido por OH, NH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, alquilo que contiene 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi que contiene 1 a 6 átomos de carbono o por uno o más átomos de halógeno.

40 10. El compuesto de la reivindicación 9, donde R5 es alilo, benciloxi o trialquilsililo y R1, R6 y R7 son hidrógeno.

11. El compuesto de la reivindicación 9, donde R1, R2 y R6 son hidrógeno y R5 es OSO<sub>3</sub>H.

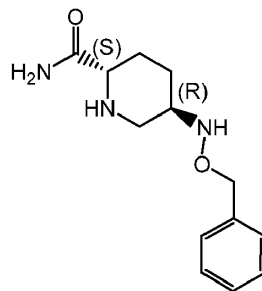
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, tal y como se representa con la Fórmula (VI):



(VI)

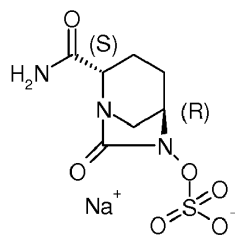
o una sal del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, donde el compuesto tiene la Fórmula (VII):



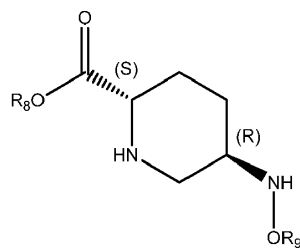
(VII).

5 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un compuesto de Fórmula (IX), que comprende:



(IX)

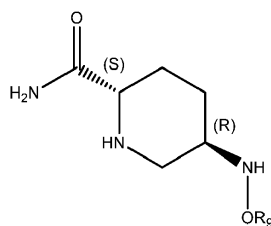
(a) tratar un compuesto de Fórmula (XI)



(XI)

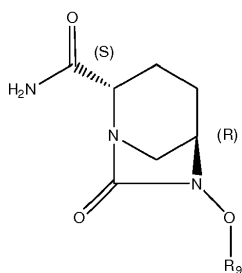
10 con una fuente de amoníaco o sustituto de amoníaco para proporcionar un compuesto de Fórmula (XIV):





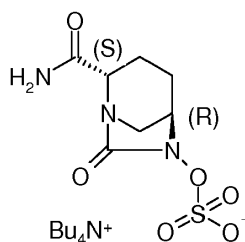
(XIV);

(b) tratar el compuesto de Fórmula (XIV) con un grupo protector y un agente de carbonilación para obtener un compuesto de Fórmula (XVII):



(XVII);

5 (c) tratar el compuesto de Fórmula (XVII) con una fuente de ión tetra n-butilamonio para obtener un compuesto de Fórmula (XIX):



(XIX); y

10 (d) tratar el compuesto de Fórmula (XIX) con una fuente de sodio; donde R8 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alilo, arilo y bencilo sustituidos o no sustituidos y R9 es un grupo protector de hidroxilamina.

15. El proceso de la reivindicación 14, donde R8 se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo y bencilo.

16. El proceso de la reivindicación 14, donde R8 es bencilo.

17. El proceso de la reivindicación 14, donde R9 se selecciona del grupo que consiste en alilo y trialquilsililo.

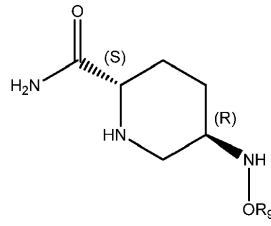
18. El proceso de la reivindicación 14, donde R9 es bencilo.

15 19. El proceso de la reivindicación 14, que comprende tratar el compuesto de Fórmula (XIV) con 9-fluorenilmetoxicarbonilo.

20. El proceso de la reivindicación 13, que comprende tratar el compuesto de Fórmula (XIV) con N,N-carbonildiimidazol.

21. El proceso de la reivindicación 14, que comprende tratar el compuesto de Fórmula (XVII) con un complejo de SO<sub>3</sub>.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, que es un compuesto de Fórmula (XIV):



(XIV)

o una sal o análogo del mismo; donde R<sub>9</sub> es un grupo protector de hidroxilamina.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, donde R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en alilo, bencilo y trialquilsililo.

5 24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, donde R<sub>9</sub> es bencilo.