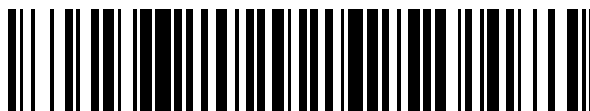


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 004**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2011 PCT/JP2011/065001**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12086241**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2011 E 11850585 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2657234**

54 Título: **Derivado de diazabiciclooctano ópticamente activo y método para preparar el mismo**

30 Prioridad:

22.12.2010 WO PCT/JP2010/073093

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

05.07.2017

73 Titular/es:

**MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD. (100.0%)
4-16, Kyobashi 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-8002, JP**

72 Inventor/es:

**ABE, TAKAO;
OKUE, MASAYUKI y
SAKAMAKI, YOSHIAKI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 622 004 T3

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

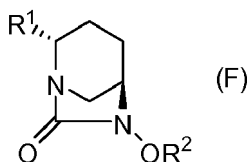
DESCRIPCIÓN

Derivado de diazabicciclooctano ópticamente activo y método para preparar el mismo

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de diazabicciclooctano ópticamente activo definido por la fórmula (F) a continuación, que es útil como intermedio farmacéutico para el inhibidor de β -lactamasa.

10



En la fórmula (F), R^1 es CO_2R , CO_2M o $CONH_2$, en la que R es metilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo o 2,5-dioxopiperolidin-1-ilo, y M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y R^2 es bencilo o alilo.

15

Técnica anterior

Las penicilinas y cefalosporinas son antibióticos β -lactámicos que se usan lo más amplia y frecuentemente en la práctica clínica. Sin embargo, el desarrollo de resistencia a antibióticos β -lactámicos por diversos microorganismos patógenos ha tenido un efecto perjudicial grave sobre el mantenimiento del tratamiento eficaz de infecciones bacterianas. El mecanismo conocido más significativo relacionado con el desarrollo de resistencia bacteriana es la producción de β -lactamasas de clase A, C y D que tienen un residuo de serina en el centro activo. Estas enzimas descomponen el antibiótico β -lactámico, dando como resultado la pérdida de las actividades antimicrobianas. Las β -lactamasas de clase A hidrolizan preferentemente penicilinas mientras que las β -lactamasas de clase C tienen un perfil de sustrato que favorece a las cefalosporinas. Como inhibidores de β -lactamasa disponibles comercialmente, se conocen ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, y estos inhibidores son eficaces principalmente frente a bacterias que producen β -lactamasas de clase A y se usan como mezcla con un antibiótico de penicilina. Sin embargo, hasta la fecha se han descrito 250 tipos o más de β -lactamasas, y entre ellas, además de la expansión de β -lactamasas de clase C así como de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) que pertenecen a las β -lactamasas de clases A y D, se están considerando un problema bacterias resistentes adicionales que producen β -lactamasa KPC-2 de clase A que descompone incluso los carbapenémicos como último recurso de antibiótico β -lactámico. Aunque se demanda fuertemente el desarrollo de un inhibidor novedoso, puesto que los inhibidores disponibles comercialmente son ineficaces frente a estas β -lactamasas, y se divulgan posibles inhibidores, hay solo unos pocos candidatos en desarrollo.

35

En los últimos años, los documentos n.^{os} US 7.112.592 y US 7.612.087 han divulgado que un derivado de diazabicciclooctano racémico es un compuesto prometedor en el tratamiento de una enfermedad infecciosa como inhibidor de β -lactamasa o antimicrobiano distinto de β -lactama, y han demostrado el ejemplo de trabajo de un derivado de diazabicciclooctano racémico a partir de un derivado de ácido *cis*-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico racémico y su actividad biológica.

40

Con respecto al derivado de diazabicciclooctano ópticamente activo, en el ejemplo de trabajo 1 de los documentos WO 2009/091856 y WO 2010/126820, se describe un procedimiento para preparar un derivado que tiene una cadena lateral de amida específica. Además, el ejemplo de trabajo 1 del documento WO 2009/091856 tiene simplemente una descripción de un nombre químico de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico como intermedio para investigación, y de manera similar, en el documento WO 2009/133442 se describe un nombre químico de (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, y en el documento EP 2 135 959 A1, se describe un nombre químico de (2S,5R)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio.

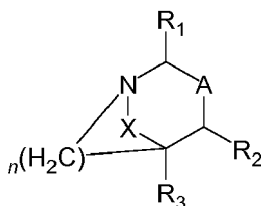
45

Por otro lado, con respecto al ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico y al ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxílico, que se consideran materiales de partida importantes del derivado de diazabicciclooctano, y derivados de los mismos, se ha descrito uno que tiene una cadena lateral de éster en el documento que no corresponde a una patente 1 y el documento que no corresponde a una patente 2, y se ha notificado uno que tiene una cadena lateral de amida en el ejemplo de trabajo 1C del documento WO 2009/091856, el documento que no corresponde a una patente 3 y el documento WO 2010/126820. Además, como procedimiento para preparar un derivado no a través de un derivado de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico, el documento US 2010/197928 A1 divulga un procedimiento para preparar (2S)-5-(benciloxiimino)piperidin-2-carboxilato de bencilo o (2S,5R/S)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de bencilo.

55

60

Los documentos WO 2002/010172 y WO 2003/063864 divulgan compuestos heterocíclicos de fórmula general (I):



5 y sus sales de adición o base con un ácido, así como un procedimiento para elaborarlos, y el uso de los mismos como fármacos, y especialmente como agentes antibacterianos que tienen acción inhibitoria de β -lactamasa.

10 S. Hoarau *et al.*, *Tetrahedron: Assymetry*, 7(9), 2585-93 (1996) divulgan la síntesis de ácidos (2R,5S)- y (2R,5R)-5-hidroxipiperidino enantioméricamente puros partiendo de bases de Schiff de glicinato e implicando la alquilación estereoselectiva para generar una cadena lateral insaturada que en ciclación da lugar al ácido *trans*- o *cis*-hidroxi-(D)-piperidino deseado.

15 El documento WO 2011/042560 describe la sal de sodio de (1R,2S,5R)-7-oxo-6-sulfoxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, un compuesto útil como inhibidor de β -lactamasa, en forma enantiomérica cristalizada anhidra o hidratada y en particular en las formas pseudopolimórficas y polimórficas cristalizadas novedosas A, B, D y E, y un procedimiento para la preparación de las mismas.

DOCUMENTOS QUE NO CORRESPONDEN A PATENTES 1-7 ([NP-1]-[NP-7])

20 [NP-1] J.C. Jung *et al.*, *Tetrahedron Symmetry*, 17(17), 2479-2486 (2006)

[NP-2] J.E. Baldwin *et al.*; *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1434-1435 (1993)

25 [NP-3] I.K. Mangion *et al.*; *Organic Letters*, 11(16), 3566-3569 (2009)

[NP-4] E.K. Dolence *et al.*; *J. Med. Chem.*, 34(3), 956-968 (1991)

[NP-5] F.E. King *et al.*; *J. Chem. Soc.*, 3590-3597 (1950).

30 [NP-6] B. Witkop *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.*, 79(1), 192-197 (1957)

[NP-7] M.E. Freed *et al.*; *J. Org. Chem.*, 25(12), 2105-2107 (1960).

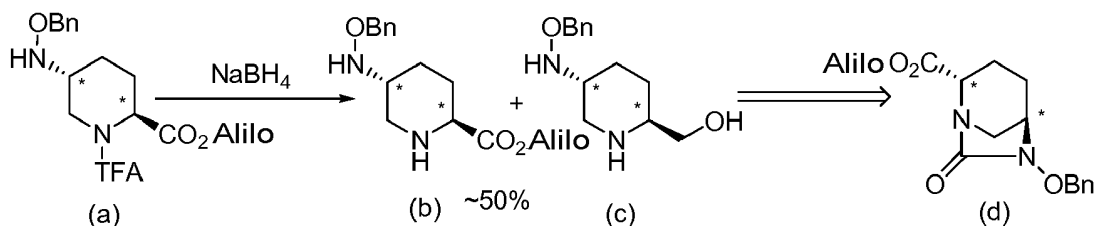
SUMARIO DE LA INVENCION

35 PROBLEMAS QUE VAN A SOLUCIONARSE MEDIANTE LA INVENCION

40 Sin embargo, las técnicas anteriores acerca del inhibidor de β -lactamasa que tiene un esqueleto de diazabicyclooctano, particularmente sobre el derivado de diazabicyclooctano como intermedio común usado para preparar el inhibidor de β -lactamasa tienen varios problemas técnicos que deben solucionarse como se menciona a continuación.

45 Los documentos US 7.112.592 y US 7.612.087 muestran el ejemplo de trabajo del derivado de diazabicyclooctano racémico, pero no divulgan un procedimiento para preparar el derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo y un procedimiento para la resolución óptica del derivado y datos de los análisis instrumentales del compuesto ópticamente activo, particularmente datos para demostrar la preparación del compuesto ópticamente activo, tal como el ángulo de rotación, y no se ha demostrado que el compuesto ópticamente activo se obtenga realmente en forma independiente.

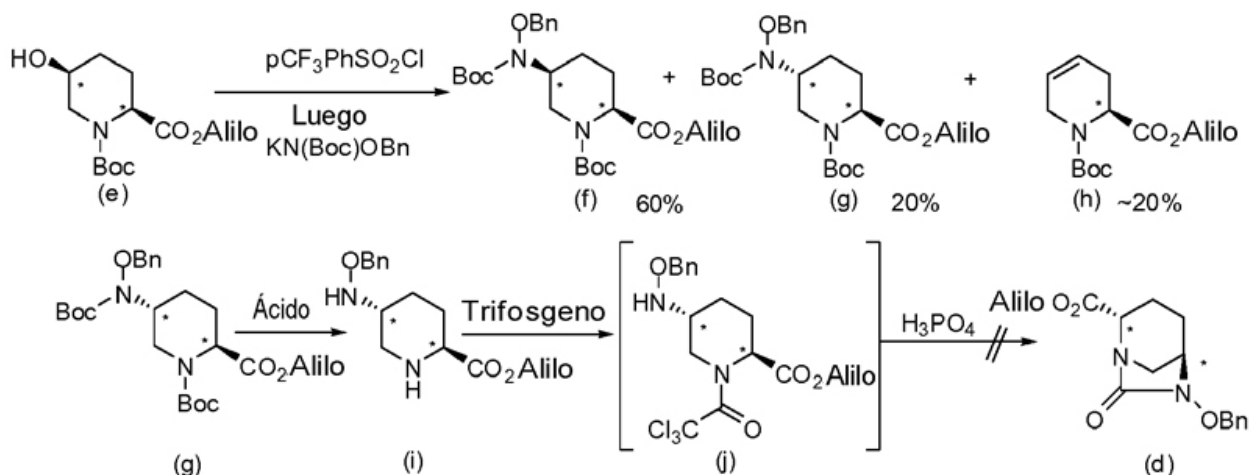
50 En los procedimientos descritos en los documentos US 7.112.592 y US 7.612.087, la selección del grupo protector de éster de carboxilato en la posición 2 no es apropiada y, por tanto, no pueden prepararse de manera eficaz el *trans*-5-(benciloxiamino)piperidino-2-carboxilato de alilo representado por la fórmula (b) en el esquema de reacción a continuación como precursor para el intermedio y el *trans*-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de alilo representado por la fórmula (d) a continuación producto intermedio deseado importante. En el campo de fabricación de fármacos, cuando un compuesto tiene un átomo de carbono asimétrico, se desea que solo se prepare selectivamente un único enantiómero de acuerdo con el objeto, pero no es fácil aplicar directamente los procedimientos de los documentos US 7.112.592 y US 7.612.087 al derivado de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidino-2-carboxílico ópticamente activo obtenido por separado, ni resolver ópticamente el derivado de diazabicyclooctano racémico producido en masa y suministrar el compuesto ópticamente activo resultante a la aplicación de fabricación de fármacos e investigación.



En el esquema de reacción anterior, TFA representa un grupo 2,2,2-trifluoroacetilo, NaBH_4 representa borohidruro de sodio y BnO representa un grupo benciloxilo.

En los documentos WO 2009/091856, WO 2009/133442 y EP 2 135 959 A1, se describen nombres químicos de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, (1R,2S,5R)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida y sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio como compuestos ópticamente activos, pero, con respecto al procedimiento para prepararlos, se hace referencia simplemente a los documentos US 7.112.592 y US 7.612.087 que divulgan un procedimiento para preparar la modificación racémica.

Solo los documentos WO 2009/091856 y WO 2010/126820 demuestran un procedimiento para preparar el derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo, pero este procedimiento es específico solo para un compuesto que tiene una cadena lateral de amida específica en la posición 2, y por tanto no se sugiere el valor de la aplicación del procedimiento al intermedio común. Además, se ha realizado un intento de aplicar la reacción de introducción de un grupo benciloxiamino a través de un grupo para-trifluorometilbencenosulfoniloxilo o la reacción de formación de urea intramolecular usando trifosgeno divulgada en los documentos WO 2009/091856 y WO 2010/126820 a un compuesto que tiene una cadena lateral de éster en la posición 2, pero no se observó estereoselectividad del grupo benciloxiamino y la reacción de formación de urea intramolecular sustancial no avanzó, lo que indica que las reacciones anteriores no pueden aplicarse directamente al compuesto que tiene una cadena lateral de éster en la posición 2.



En el esquema de reacción anterior, Boc representa un grupo *tert*-butoxicarbonilo, $\text{pCF}_3\text{PhSO}_2\text{Cl}$ representa cloruro de para-trifluorometilbencenosulfonilo, $\text{KN}(\text{Boc})\text{OBn}$ representa *N-tert*-butoxicarbonilbenciloxiamida de potasio y BnO representa un grupo benciloxilo; los compuestos de fórmulas (f) y (g) mostrados en el esquema de reacción anterior no se pueden separar directamente, y, por tanto, se determinaron sus estructuras mediante RMN después de la desprotección del grupo Boc, la formación de urea intramolecular usando difosgeno y el aislamiento del producto.

Además, el documento WO 2010/126820 también demuestra un procedimiento para preparar (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de di-*tert*-butilo, pero la desprotección selectiva del grupo *tert*-butoxicarbonilo y el éster *tert*-butilico en el anillo de piperidina es difícil y la esterificación selectiva con *tert*-butilo adicional del grupo carboxilo únicamente por separado del grupo hidroxilo no es fácil después de la desprotección de todos los grupos protectores. Por tanto, es difícil usar industrialmente el compuesto divulgado como material de partida directamente para el intermedio común que tienen como objetivo los presentes inventores.

En el documento US 2010/197928 A1, no se divulga la cantidad del yoduro de trimetilsulfoxonio usada en la preparación del material de partida importante y no está claro si el procedimiento es practicable sin una reacción secundaria, tal como la descomposición del éster o la posibilidad de racemización debida a un reactivo en exceso.

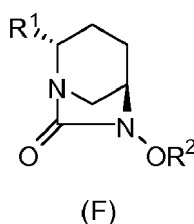
En realidad, se describen datos de un análisis instrumental que muestra la configuración plana del compuesto de iluro de cetosulfoxonio formado, pero con respecto a los compuestos que incluyen los productos formados en las etapas posteriores, no se demuestran datos de un análisis instrumental que muestre la pureza óptica, particularmente tal como ángulo de rotación. Además, la estereoselectividad del grupo benciloxiamino en la posición 5 es tan baja como *cis-trans* = 1:1 y, por tanto, el procedimiento no es eficaz. El isómero *cis-trans* formado está presente en forma de una mezcla que es difícil de separar y no hay descripción que muestre que un derivado de diazabicyclooctano pueda derivarse en realidad de la mezcla preparada.

Como se describe anteriormente, no se ha divulgado hasta ahora un procedimiento para preparar un derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo, particularmente un derivado de éster o ácido 2-carboxílico útil como intermedio común. Por tanto, se ha deseado el desarrollo de un procedimiento fácilmente practicable para preparar un derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo que tiene una cadena lateral de éster y ácido carboxílico, que se puede usar como intermedio común, para la investigación de un compuesto novedoso más altamente eficaz y el desarrollo farmacéutico.

En esta situación, los presentes inventores han realizado estudios extensivos e intensivos con miras a desarrollar un derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo, particularmente un derivado de éster y ácido 2-carboxílico, que sea útil como intermedio farmacéutico para el inhibidor de β -lactamasa, y un procedimiento fácilmente practicable para prepararlo. Como resultado, se ha encontrado que, usando como material de partida un derivado de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico, que es un compuesto conocido, puede suministrarse industrialmente un derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo con excelente reproductividad en alto rendimiento a través de un procedimiento relativamente corto sin disminuir la pureza óptica del derivado y, además, que el derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo obtenido mediante un procedimiento de este tipo se puede usar como intermedio farmacéutico para el inhibidor de β -lactamasa, y se ha completado la presente invención.

MEDIOS PARA SOLUCIONAR LOS PROBLEMAS

Específicamente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo de fórmula (F):



en la que:

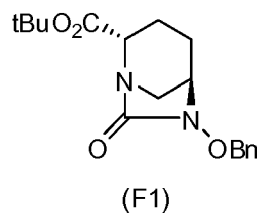
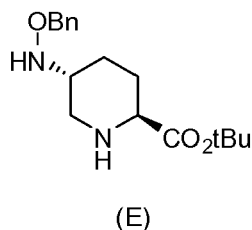
R^1 es CO_2R , CO_2M o $CONH_2$, en el que

R es metilo, *tert*-butilo, alilo, bencilo o 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, y

M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y

R^2 es bencilo o alilo;

y dicho procedimiento comprende someter un compuesto de fórmula (E) a formación de urea intramolecular que dé como resultado el compuesto (F1), en el que en (E) y (F1) Bn es bencilo y tBu es *tert*-butilo:



y someter (F1) a al menos una de las siguientes etapas (a)-(g):

(a) escindir el éster,

(b) convertir el compuesto en la forma de una sal de un catión inorgánico o catión orgánico,

(c) tratar el compuesto con un ácido para convertir el compuesto en un ácido libre,

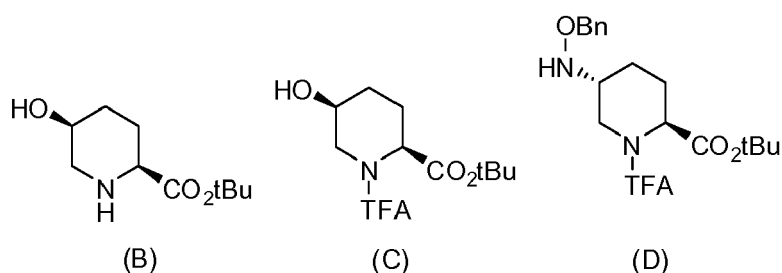
5 (d) realizar la carbamoilación del ácido carboxílico,

(e) convertir el ácido carboxílico en un éster,

10 (f) eliminar el grupo bencilo del grupo benciloxilo en la posición 6, y

(g) convertir el grupo en la posición 6 en aliloxilo.

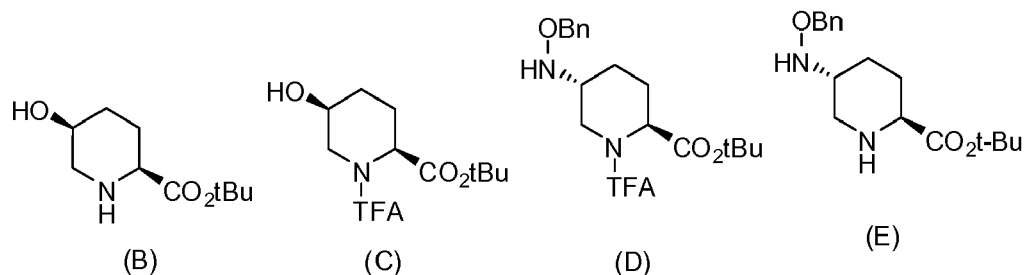
Además, la presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (E) tal como se define en la reivindicación 1, que comprende someter un compuesto de fórmula (B) a trifluoroacetilación y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (C) resultante con benciloxiamina en presencia de un agente de activación del grupo hidroxilo, y someter el compuesto de fórmula (D) resultante a destrifluoroacetilación:



20 en las que tBu es *terc*-butilo, TFA es trifluoroacetilo y Bn es bencilo.

Además, la presente invención también se refiere a un compuesto intermedio para su uso en la preparación del compuesto de fórmula (F) anterior, es decir, compuestos de las fórmulas (B), (C), (D) y (E), en las que tBu es *terc*-butilo, TFA es trifluoroacetilo y Bn es bencilo:

25

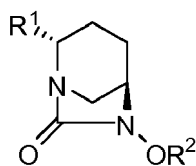


EFFECTOS DE LA INVENCION

30 Mediante el procedimiento para preparar un derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo proporcionado por la presente invención, puede suministrarse industrialmente un derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo con excelente reproductividad en alto rendimiento a través de un procedimiento relativamente corto sin disminuir la pureza óptica del derivado. Además, el derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo de la presente invención así obtenido se cristaliza fácilmente y, por tanto, es fácil de manejar y se puede usar en la producción en masa de un compuesto ópticamente activo para un inhibidor de β -lactamasa que tiene un esqueleto de diazabicyclooctano, o se puede usar como intermedio importante en la investigación y producción en masa de un inhibidor de β -lactamasa novedoso más altamente eficaz y, por tanto, es especialmente excelente como intermedio para la producción industrial.

40 MODO DE REALIZACION PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

Como se menciona anteriormente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo de fórmula (F):



(F)

en la que:

5 R¹ es CO₂R, CO₂M o CONH₂, en el que

R es metilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo o 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, y

M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y

10

R² es bencilo o alilo;

El catión inorgánico es, por ejemplo, sodio, potasio, litio o calcio, y es preferentemente sodio, potasio o calcio. El catión orgánico es una sal de amonio formada a partir de una amina, tal como trimetilamina, trietilamina, ciclohexilamina o dicitlohexilamina; o una sal de amonio cuaternario, tal como tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio o trietilbenciloamonio, y es preferentemente una sal de ciclohexilamonio.

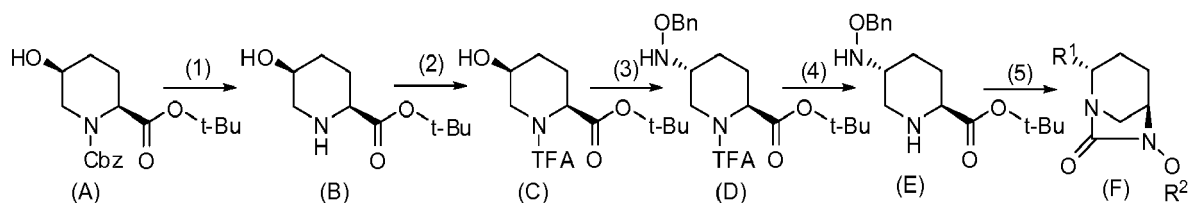
15

Los ejemplos preferentes de los compuestos (F) incluyen los siguientes compuestos: 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo, sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo, sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico y 6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo.

20

El derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo (F) puede prepararse a partir de un compuesto (E) y el compuesto (E) se puede obtener a partir de un compuesto (A), que es un compuesto conocido, como material de partida básicamente de acuerdo con el procedimiento mostrado mediante el esquema de reacción química a continuación.

30



35

En el esquema de reacción química anterior, Cbz es benciloxicarbonilo, t-Bu es *terc*-butilo, TFA es 2,2,2-trifluoroacetilo, OBn es benciloxilo, R² es bencilo o alilo, preferentemente bencilo, y las cifras entre paréntesis indican el número de etapas respectivas.

Específicamente, el compuesto (F) se puede obtener a través de la primera etapa para eliminar el grupo benciloxicarbonilo de un compuesto (A) para dar un compuesto (B), la segunda etapa para someter el átomo de nitrógeno de la piperidina a trifluoroacetilación para dar un compuesto (C), la tercera etapa para sustituir el grupo hidroxilo en la posición 5 con benciloxiamina en presencia de un agente de activación del grupo hidroxilo para dar un compuesto (D), la cuarta etapa para eliminar el grupo trifluoroacetilo para dar un compuesto (E) y la quinta etapa para realizar la formación de urea intramolecular y luego la conversión de las cadenas laterales R¹, R² para dar un derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F) ópticamente activo.

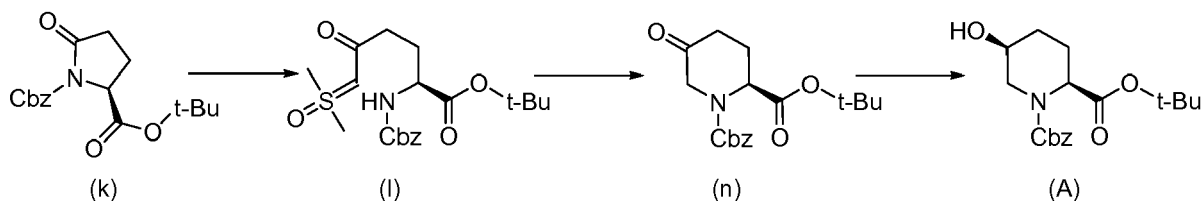
40

La selección del éster *terc*-butílico del compuesto (A), que se puede usar como material de partida en la presente invención, desempeña un papel muy importante en la eliminación selectiva del grupo trifluoroacetilo del compuesto (D). Además, el grupo benciloxicarbonilo, que es un grupo protector de NH en el anillo de piperidina, puede desbloquearse fácilmente por separado del éster *terc*-butílico y, por tanto, el compuesto de fórmula (A) es un material de partida óptimo como precursor para el compuesto (B). Además, el procedimiento de la presente invención es un procedimiento extremadamente útil de manera que puede prepararse de manera selectiva un

50

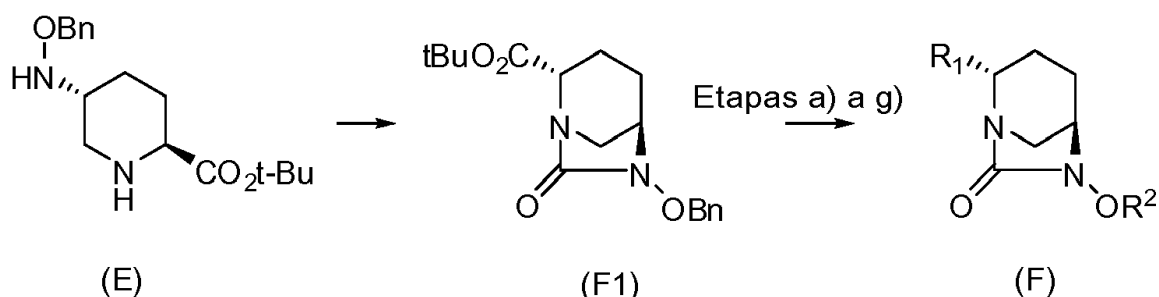
compuesto *trans*-oxiamino sin formar un compuesto *cis*-benciloxiamino innecesario. Es decir, el procedimiento mencionado anteriormente que usa el compuesto (A) como material de partida es extremadamente útil también como procedimiento para preparar de manera eficaz 5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (E) ópticamente activo.

5 El compuesto (A), que se usa como material de partida en el procedimiento de la presente invención, puede prepararse mediante el procedimiento descrito en el documento que no corresponde a una patente 1, pero puede prepararse también mediante el procedimiento más eficaz que se muestra mediante el esquema de reacción a continuación a partir de un compuesto conocido de fórmula (k) descrito a continuación en el documento que no
10 corresponde a una patente 4.



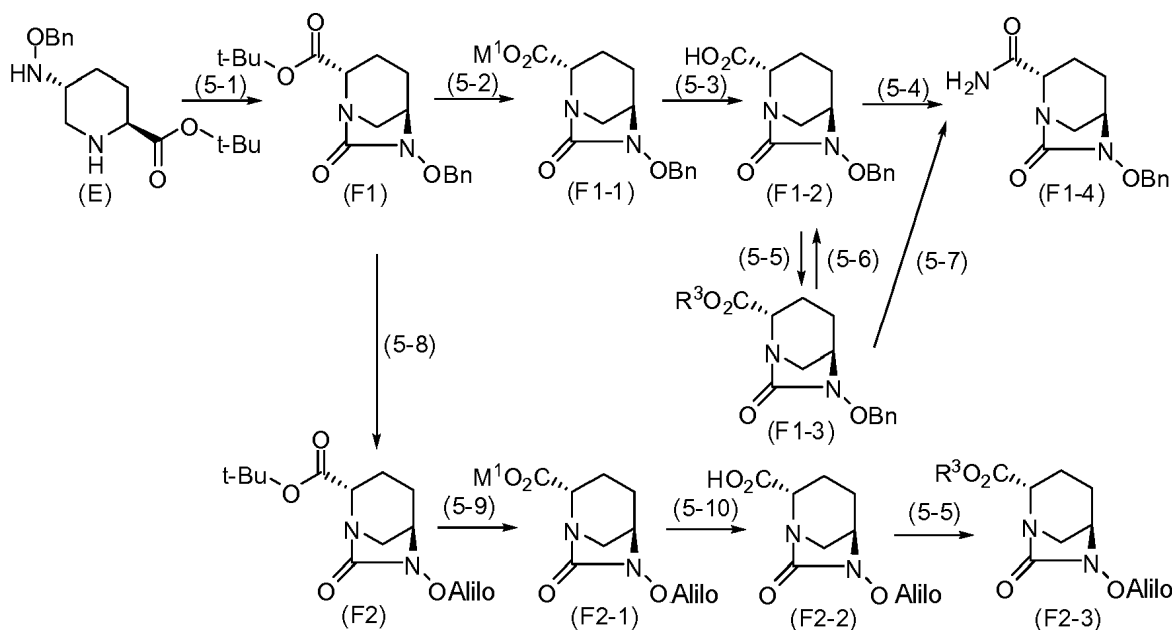
En el esquema de reacción química anterior, Cbz es benciloxicarbonilo y t-Bu es *tert*-butilo.

15 El derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo (F), que se proporciona mediante la presente invención, puede prepararse mediante, por ejemplo, un procedimiento que comprende someter un compuesto (E) a formación de urea intramolecular, y luego someter el compuesto (F1)
20 resultante a al menos una de las etapas: una etapa (a) para escindir el éster, una etapa (b) para convertir el compuesto en la forma de una sal de un catión inorgánico o un catión orgánico, una etapa (c) para tratar el compuesto con un ácido para convertir el compuesto en un ácido libre, una etapa (d) para realizar la carbamoilación del ácido carboxílico, una etapa (e) para convertir el ácido carboxílico en un éster, una etapa (f) para eliminar el grupo bencilo del grupo benciloxilo en la posición 6 y una etapa (g) para convertir el grupo en la posición 6 en
25 aliloxilo.



Los símbolos mostrados en las fórmulas son tal como se definen anteriormente.

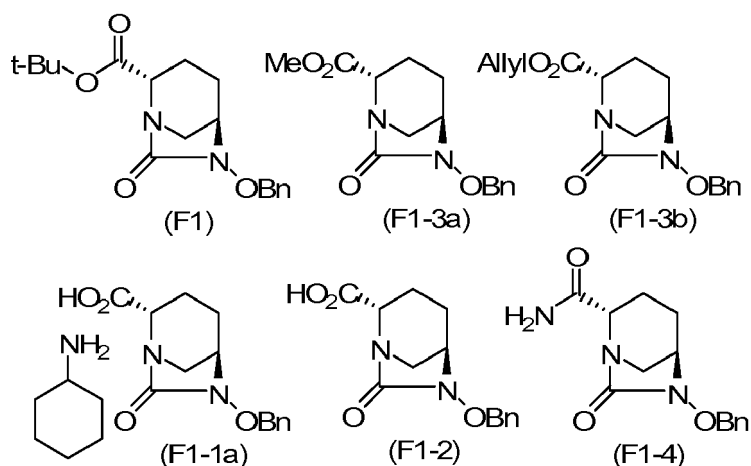
30 En los modos de realización específicos del procedimiento mencionado anteriormente para obtener el compuesto de (F) a partir del compuesto de (E), tal como se muestra a continuación, el compuesto de (F) en cada modo de realización se puede obtener mediante la etapa (5-1) para formación de urea intramolecular y luego al menos una de las etapas (5-2) a (5-8). Más específicamente, estas etapas se pueden realizar según el procedimiento mostrado
35 mediante el esquema de reacción química a continuación.



En el esquema de reacción anterior, OBn es benciloxilo, t-Bu es *terc*-butilo, M¹ es ciclohexilamonio, R³ es metilo, alilo, bencilo o 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, OAlilo es aliloxilo, y las cifras entre paréntesis indican el número de las etapas respectivas.

Específicamente, el procedimiento de acuerdo con el modo de realización mostrado anteriormente de la presente invención comprende una etapa 5-1 para someter un compuesto (E) a formación de urea intramolecular para obtener un compuesto (F1), una etapa 5-2 para escindir el éster *terc*-butílico para obtener una sal de ciclohexilamonio (F1-1), una etapa 5-3 para tratar la sal de ciclohexilamonio con un ácido para obtener un ácido libre (F1-2), una etapa 5-4 o 5-5 para obtener la fórmula (F1-4) o fórmula (F1-3) a partir del ácido carboxílico, o una etapa 5-8 para eliminar el grupo bencilo de la fórmula (F1) y convertirlo en un grupo alilo para obtener la fórmula (F2), las etapas 5-9 y 5-10 para escindir el éster *terc*-butílico para obtener las fórmulas (F2-1) y (F2-2), y una etapa 5-5 para obtener la fórmula (F2-3) a partir del ácido carboxílico.

Entre los compuestos (F) obtenidos mediante el procedimiento mencionado anteriormente de la presente invención, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo, 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo, sal de ciclohexilamonio de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico y (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, que están representados respectivamente por las fórmulas (F1), (F1-3a), (F1-3b), (F1-1a), (F1-2) y (F1-4) a continuación, pueden obtenerse individualmente en forma de un cristal del derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo y, por tanto, tienen una ventaja en cuanto que son fáciles de aislar, purificar, almacenar y transportar. Esto indica que la presente invención es una invención industrialmente útil.



En las fórmulas anteriores, t-Bu es *terc*-butilo, OBn es benciloxilo y Me es metilo.

5 El 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo de fórmula (F1) está presente en forma de un cristal que tiene picos característicos que aparecen a espaciados reticulares (d) de 11,56, 10,96, 6,55, 6,00, 5,79, 5,56, 5,47, 5,25, 4,90, 4,35, 4,23 y 3,86 Å, y es preferente especialmente que el compuesto se obtenga como un cristal con alta pureza, que sea fácil de manejar, mediante aislamiento o purificación particularmente a escala industrial.

10 El 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo de fórmula (F1-3a) está presente en forma de un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos que aparecen a espaciados reticulares (d) de 10,39, 5,86, 5,69, 5,34, 4,81, 4,44, 3,98, 3,78, 3,11, 3,03, 2,93 y 2,77 Å, y es preferente especialmente que el compuesto se obtenga como un cristal con alta pureza, que sea fácil de manejar, mediante aislamiento o purificación particularmente a escala industrial.

15 El 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo de fórmula (F1-3b) está presente en forma de un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos que aparecen a espaciados reticulares de 14,72, 4,91, 4,46, 4,24 y 3,67 Å, y es preferente especialmente que el compuesto se obtenga como un cristal con alta pureza, que sea fácil de manejar, mediante aislamiento o purificación particularmente a escala industrial.

20 La sal de ciclohexilamonio del ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico de fórmula (F1-1a) está presente en forma de un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos que aparecen a espaciados reticulares (d) de 9,95, 8,45, 6,26, 5,87, 5,52, 5,22, 5,10, 4,96, 4,73, 4,54, 4,16, 3,93 y 3,55 Å, y es preferente especialmente que el compuesto se obtenga como un cristal con alta pureza, que sea fácil de manejar, mediante aislamiento o purificación particularmente a escala industrial.

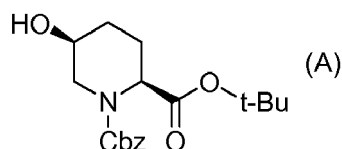
30 El ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico de fórmula (F1-2) está presente en forma de un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos que aparecen a espaciados reticulares (d) de 8,19, 7,14, 6,64, 6,29, 5,60, 5,21, 4,91, 4,60, 4,21, 3,69, 3,45 y 3,13 Å, y es preferente especialmente que el compuesto se obtenga como un cristal con alta pureza, que sea fácil de manejar, mediante aislamiento o purificación particularmente a escala industrial.

35 Además, la (2S,SR)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (F1-4) está presente en forma de un cristal que muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos que aparecen a espaciados reticulares (d) de 13,06, 6,52, 5,14, 4,74, 4,63, 4,34, 3,85 y 3,72 Å, y es preferente especialmente que el compuesto se obtenga como un cristal con alta pureza, que sea fácil de manejar, mediante aislamiento o purificación particularmente a escala industrial.

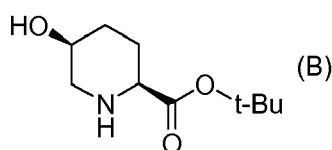
40 A continuación en el presente documento, se describirá en más detalle el procedimiento proporcionado por la presente invención, que comprende una serie de etapas para obtener un derivado de diazabicyclooctano ópticamente activo (F) a partir del compuesto (A) como material de partida.

Síntesis del compuesto (B) a partir del compuesto (A)

45 El grupo benciloxicarbonilo de 5-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-bencil-2-*terc*-butilo, que se usa como material de partida en la presente invención, y que está representado por la fórmula (A) en la que Cbz es benciloxicarbonilo, y t-Bu es *terc*-butilo:



50 se elimina mediante una reacción de hidrogenación catalítica en una atmósfera de gas hidrógeno en presencia de un catalizador para obtener 5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*terc*-butilo de fórmula (B) en la que t-Bu es *terc*-butilo:



55 Con respecto al catalizador usado en la reacción, se puede usar un catalizador de hidrogenación arbitrario, pero, por

ejemplo, se pueden usar preferentemente óxido de platino, óxido de paladio, negro de paladio o paladio-carbono. El catalizador se puede usar en el intervalo de 0,05-1 p/p en términos de una proporción en peso del catalizador con respecto al compuesto de fórmula (A). La presión de hidrógeno puede ser desde presión atmosférica hasta 0,5 MPa.

5 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, éter, éter diisopropílico, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

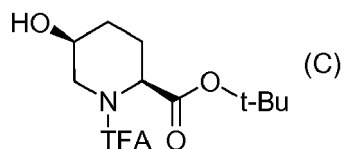
10 Preferentemente, se puede usar un catalizador seleccionado de óxido de platino, óxido de paladio, negro de paladio y paladio-carbono en una proporción en peso de 0,05-0,5 p/p en metanol o etanol.

Más preferentemente, se puede usar paladio-carbono en una proporción en peso de 0,05-0,25 p/p como catalizador en etanol.

15 El compuesto de fórmula (B) preparado en la primera etapa se puede aislar, por ejemplo, como base libre empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como filtración para el catalizador, concentración del disolvente, intercambio de disolvente, formación de sal y cristalización, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin purificar después del tratamiento posterior.

20 Síntesis del compuesto (C) a partir del compuesto (B)

25 El compuesto (B) obtenido anteriormente se trata con un agente de trifluoroacetilación en presencia de una base para obtener 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*terc*-butilo (C) en el que TFA es 2,2,2-trifluoroacetilo y t-Bu es *terc*-butilo:



30 Específicamente, la trifluoroacetilación del compuesto (B) se realiza disolviendo el compuesto (B) en un disolvente apropiado y haciéndolo reaccionar con una cantidad en exceso de un agente de trifluoroacetilación en presencia de una cantidad en exceso de una base para formar un compuesto de 1,5-ditrifluoroacetilo y escindiendo luego solo el grupo trifluoroacetilo en la posición 5.

35 La base usada en la reacción se puede seleccionar de bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piperidina, 2-picolina y 2,6-lutidina, y se usa en una cantidad en el intervalo de 2 a 6 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (B).

40 El agente de trifluoroacetilación se puede seleccionar de ácido trifluoroacético, trifluoroacetato de etilo, anhídrido trifluoroacético, cloruro de trifluoroacetilo, éster de trifluoroacetilsuccinimida, éster de trifluoroacetilbenzotriazol, éster de trifluoroacetilpentafluorofenilo, 2-trifluoroacetoxipiperidina y trifluorotioacetato de dodecilo, y se puede usar en una cantidad en el intervalo de 1,5-3 equivalentes molares con respecto al compuesto de fórmula (B). La reacción de trifluoroacetilación se realiza a una temperatura en el intervalo de -30 °C a +50 °C. La separación del grupo trifluoroacetoxilo en la posición 5 se puede realizar, después del tratamiento posterior para la trifluoroacetilación o inmediatamente después de la trifluoroacetilación, mediante agitación de la mezcla en agua o un disolvente de alcohol, tal como metanol o etanol, en presencia de la base mencionada anteriormente a temperatura ambiente o mientras se calienta.

50 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo, éter, diisopropil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

55 Preferentemente, la reacción se realiza añadiendo gota a gota 2-2,5 equivalentes molares de anhídrido trifluoroacético al compuesto en tetrahidrofurano o diclorometano deshidratado en presencia de 4-5 equivalentes molares de una amina terciaria seleccionada de trietilamina, diisopropiletilamina y tributilamina a una temperatura de -20 °C a +10 °C y tratando la mezcla con agua a temperatura ambiente.

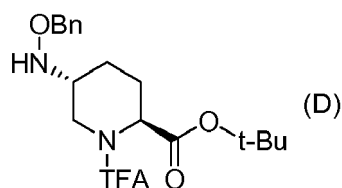
60 Más preferentemente, la reacción se realiza añadiendo gota a gota 2 equivalentes molares de anhídrido trifluoroacético al compuesto en tetrahidrofurano deshidratado en presencia de 4 equivalentes molares de trietilamina a una temperatura de -10 °C a 0 °C y posteriormente tratando la mezcla con agua a temperatura

ambiente.

5 El compuesto (C) preparado en la segunda etapa se puede aislar fácilmente empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción, lavado, secado, concentración de disolvente e intercambio de disolvente, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin purificar después del tratamiento posterior.

Síntesis del compuesto (D) a partir del compuesto (C)

10 El compuesto (C) obtenido anteriormente se hace reaccionar con un agente de activación de grupo hidroxilo y luego con benciloxiamina en presencia de una base para obtener 5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo (D) en el que TFA es grupo 2,2,2-trifluoroacetilo, t-Bu es *terc*-butilo y OBn es benciloxilo:



15 Más específicamente, la reacción se puede realizar disolviendo el compuesto (C) en un disolvente apropiado y enfriando la disolución resultante y añadiendo, por ejemplo, gota a gota un agente de activación de grupo hidroxilo a la disolución en presencia de una base y añadiendo posteriormente benciloxiamina y una base para llevar a cabo la reacción.

20 La base que va a estar presente en la disolución de reacción se puede seleccionar de bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, 2-picolina y 2,6-lutidina, y se usa en una cantidad en el intervalo de 2-3 equivalentes molares con respecto al compuesto (C).

25 El agente de activación de grupo hidroxilo se puede seleccionar de cloruro de trifluorometanosulfonilo y anhídrido trifluorometanosulfónico, y se usa en una cantidad en el intervalo de 1-1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (C). La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de -50 °C a +30 °C.

30 La benciloxiamina se usa en una cantidad en el intervalo de 2 a 3 equivalentes molares con respecto al compuesto (C).

35 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

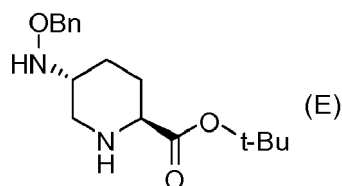
40 Preferentemente, la reacción se realiza añadiendo gota a gota 1,0-1,2 equivalentes molares de anhídrido trifluorometanosulfónico al compuesto en tetrahidrofurano o acetonitrilo deshidratado en presencia de 1,0-1,5 equivalentes molares de una amina aromática seleccionada de piridina, 2-picolina y 2,6-lutidina a una temperatura de -40 °C a -20 °C y agitando la mezcla resultante a la misma temperatura hasta que el compuesto (C) desaparece, y añadiendo luego de 2 a 3 equivalentes molares de benciloxiamina y 1,0-1,5 equivalentes molares de 2,6-lutidina para llevar a cabo la reacción a de -5 °C a +15 °C durante 2-3 días.

45 Más preferentemente, la reacción se realiza añadiendo gota a gota 1,05 equivalentes molares de anhídrido trifluorometanosulfónico al compuesto en acetonitrilo deshidratado en presencia de 1,1 equivalentes molares de 2,6-lutidina a una temperatura de -35 °C a -25 °C y agitando la mezcla resultante a la misma temperatura hasta que el compuesto (C) desaparece, y añadiendo luego 2 equivalentes molares de benciloxiamina y 1,1 equivalentes molares de 2,6-lutidina para llevar a cabo la reacción a una temperatura de 0 °C -10 °C durante 2-3 días.

50 El compuesto (D) preparado en la tercera etapa se puede aislar fácilmente empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción, lavado, secado, concentración de disolvente e intercambio de disolvente, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin purificar después del tratamiento posterior.

Síntesis del compuesto (E) a partir del compuesto (D)

55 El compuesto (D) obtenido anteriormente se somete a eliminación del grupo trifluoroacetilo en presencia de una base inorgánica para obtener 5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo (E) ópticamente activo en el que t-Bu es *terc*-butilo y OBn es benciloxilo:



Más específicamente, la eliminación del grupo trifluoroacetilo del compuesto (D) se puede realizar disolviendo el compuesto (D) en un disolvente apropiado y sometándolo a solvólisis en presencia de una base inorgánica.

5 La base inorgánica se puede seleccionar de bases inorgánicas, tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de cesio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, y se usa en una cantidad en el intervalo de 1-3 equivalentes molares con respecto al compuesto (D).

10 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación. La temperatura de reacción es preferentemente de 30 °C o menor.

15 Preferentemente, la hidrólisis se realiza usando 1,5-2,5 equivalentes molares de una base inorgánica seleccionada de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio e hidróxido de cesio en tetrahidrofurano o dioxano que contiene agua a de 0 °C a temperatura ambiente.

20 Más preferentemente, la hidrólisis se realiza usando 2 equivalentes molares de hidróxido de sodio en dioxano que contiene agua a una temperatura de 0 °C-30 °C.

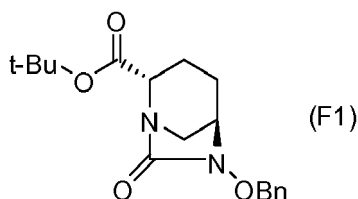
25 El compuesto representado (E) preparado en la cuarta etapa se puede aislar fácilmente, por ejemplo, como base libre empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como neutralización de la base en exceso, extracción, lavado, secado, concentración de disolvente, intercambio de disolvente, formación de sal y cristalización, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin purificar después del tratamiento posterior.

Síntesis del compuesto (F1) a partir del compuesto (E)

(5-1) Síntesis del compuesto (F1) a partir del compuesto (E)

30 El compuesto (E) se hace reaccionar con un equivalente de fosgeno en presencia de una base para llevar a cabo la formación de urea intramolecular, obteniendo así 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (F1) en el que, en la fórmula (F1) anterior, t-Bu representa un grupo *tert*-butilo y OBn representa un grupo benciloxilo:

35 [Fórmula química 25]



40 La base usada en la reacción se puede seleccionar de trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, 2-picolina, 2,6-lutidina y 4-dimetilaminopiridina, y se puede seleccionar preferentemente de una amina terciaria seleccionada de trietilamina, diisopropiletilamina y tributilamina, y una base orgánica, por ejemplo, una amina aromática, tal como 4-dimetilaminopiridina, y se usa en una cantidad en el intervalo de 2-4 equivalentes molares con respecto al compuesto (E). Cuando se usa 4-dimetilaminopiridina como base, se usa en una cantidad en el intervalo de 0,01-2 equivalentes molares con respecto al compuesto (E).

45 El equivalente de fosgeno se puede seleccionar de fosgeno, difosgeno y trifosgeno, preferentemente fosgeno y difosgeno, y se usa en una cantidad en el intervalo de 0,5-2 equivalentes molares con respecto al compuesto (E).

50 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de, por ejemplo, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

La reacción se realiza a una concentración de reacción en el intervalo de 0,01-0,1 M. La reacción se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de -20 °C a +30 °C.

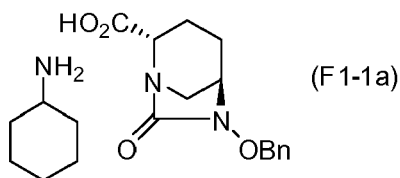
Preferentemente, la reacción se realiza añadiendo al compuesto en tetrahidrofurano o acetonitrilo deshidratado, a una concentración de 0,01-0,1 M a de -5 °C a 30 °C, 2-3 equivalentes molares de una amina terciaria seleccionada de trietilamina, diisopropilamina y tributilamina o 0,05-1,5 equivalentes molares de 4-dimetilaminopiridina y 0,5-1,0 equivalentes molares de difosgeno o 1,0-2,0 equivalentes molares de fosgeno, y agitando la mezcla resultante a temperatura ambiente.

Más preferentemente, la reacción se realiza añadiendo al compuesto en acetonitrilo deshidratado, a una concentración de 0,025-0,05 M a de -5 °C a +25 °C, 2,6-2,8 equivalentes molares de trietilamina o 0,1-1,0 equivalentes molares de 4-dimetilaminopiridina y 0,6-0,7 equivalentes molares de difosgeno o 1,2-1,4 equivalentes molares de fosgeno y agitando la mezcla resultante a temperatura ambiente.

El compuesto (F1) preparado en la etapa (5-1) se puede aislar fácilmente empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tal como neutralización de la base en exceso, concentración de disolvente, extracción, lavado, secado, concentración de disolvente, intercambio de disolvente y cristalización.

(5-2) Síntesis del compuesto (F1-1a) a partir del compuesto (F1)

El éster *tert*-butílico del compuesto (F1) obtenido anteriormente en la posición 2 se escinde usando una sal de metal o ácido, y posteriormente se añade ciclohexilamina al mismo para obtener sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-1a) en el que OBn es benciloxilo:



La escisión del éster *tert*-butílico del compuesto (F1) usando una sal de metal o ácido se realiza disolviendo el compuesto (F1) en un disolvente apropiado y tratando la disolución resultante con una sal de metal o ácido.

El ácido usado en la reacción se puede seleccionar de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido tetrafluorobórico, ácido metanosulfónico, ácido para-toluenosulfónico y ácido trifluorometanosulfónico. El ácido se puede seleccionar preferentemente de ácido trifluoroacético, ácido fórmico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y ácido sulfúrico, y se usa en una cantidad en el intervalo de 1 equivalente molar con respecto al compuesto (F1) hasta la cantidad del disolvente.

La sal metálica usada en la reacción se puede seleccionar de yoduro de litio, yoduro de magnesio, bromuro de zinc, cloruro de cerio, tetracloruro de titanio, trifluoruro de boro, cloruro de aluminio y bromuro de aluminio, y se usa en una cantidad en el intervalo de 1-6 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1).

El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, acetato de butilo, 1,4-dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano y tolueno, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

La reacción se realiza a una temperatura en el intervalo de -25 °C a +25 °C.

Preferentemente, el compuesto se agita en ácido fórmico, o en diclorometano con 2-3 equivalentes molares de ácido sulfúrico, o en ácido trifluoroacético/diclorometano (1/1) a de 0 °C a +25 °C.

Más preferentemente, el compuesto se agita en ácido trifluoroacético/diclorometano (1/1) a de 0 °C a +25 °C.

Luego, se puede realizar la formación de una sal con ciclohexilamina realizando, tras la finalización de la reacción anterior, si es necesario, concentración de disolvente, extracción, lavado, secado, concentración de disolvente e intercambio de disolvente, y añadiendo luego ciclohexilamina al producto resultante en un disolvente apropiado.

El equivalente de la ciclohexilamina añadida es 1-4 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1).

Esta etapa es una etapa de formación de sal para la síntesis del compuesto (F1-1) en el que M es ciclohexilamonio, pero cuando se obtiene el compuesto (F) en el que M es un catión inorgánico o catión orgánico distinto de ciclohexilamonio, la base usada en la formación de sal se puede seleccionar de aminas, tales como trimetilamina, trietilamina, ciclohexilamina y dicitlohexilamina; sales de amonio orgánicas, tales como hidróxido de

tetrametilamonio, hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetrabutilamonio e hidróxido de trietilbencilamonio; y sales de ácido 2-etilhexanoico con un metal alcalino o alcalinotérreo, tal como sodio, potasio, litio o calcio. El equivalente de la base añadida es de 1-5 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1).

5 En cualquiera caso en el que M es ciclohexilamonio y el caso en el que M es un catión inorgánico o catión orgánico distinto de ciclohexilamonio, el disolvente usado en la formación de sal se puede seleccionar de metanol, etanol, isopropanol, acetona, metil etil cetona, acetato de etilo, acetato de butilo, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno y hexano, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

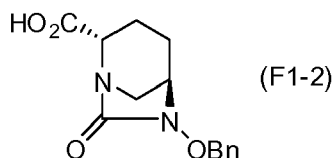
10 Preferentemente, se añaden 1-4 equivalentes molares de ciclohexilamina con respecto al compuesto (F1) al compuesto en acetato de etilo para formar una sal, seguido de cristalización.

15 Más preferentemente, se añaden 1-3 equivalentes molares de ciclohexilamina al compuesto en acetato de etilo para formar una sal, seguido de cristalización.

20 La sal de fórmula (F1-1) preparada en la etapa (5-2) se puede aislar fácilmente y almacenar empleando medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como filtración, lavado y secado, después de la formación de sal y cristalización, y, por tanto, es especialmente excelente también como intermedio en la producción industrial.

(5-3) Síntesis del compuesto (F1-2) a partir del compuesto (F1-1)

25 El compuesto (F1-1) obtenido anteriormente se trata con un ácido para convertir el ácido carboxílico en libre, obteniendo ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico r (F1-2) en el que OBn es benciloxilo:



30 Para tratar la sal del compuesto (F1-1) con un ácido para convertir el ácido carboxílico en libre, se disuelve el compuesto (F1-1) en una disolución acuosa de un ácido apropiado y se extrae con un disolvente orgánico.

35 El ácido usado en la reacción se puede seleccionar de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio, ácido fosfórico, ácido nítrico y dihidrogenofosfato de sodio.

El disolvente orgánico usado en la extracción se puede seleccionar de disolventes orgánicos, tales como diclorometano y acetato de etilo.

40 Preferentemente, el compuesto (F1-1) se disuelve en una disolución acuosa de un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio y dihidrogenofosfato de sodio, y se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo.

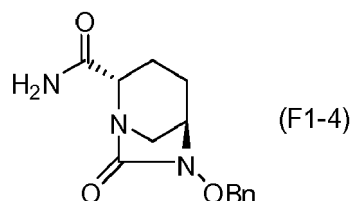
45 Más preferentemente, el compuesto (F1-1) se disuelve en una disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio o ácido clorhídrico diluido y se extrae con un disolvente orgánico, tal como acetato de etilo.

El ácido carboxílico (F1-2) preparado en la etapa (5-3) se puede aislar empleando medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción con disolvente, concentración, intercambio de disolvente y cristalización, o se puede usar en la siguiente etapa sin aislar.

50 (5-4) Síntesis del compuesto (F1-4) a partir del compuesto (F1-2)

El compuesto (F1-2) obtenido anteriormente se hace reaccionar con amoníaco acuoso concentrado en presencia de una base y un agente de activación de ácido carboxílico para obtener (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (F1-4) ópticamente activa en la que OBn es benciloxilo:

55



5 Más específicamente, el compuesto (F1-2) se hace reaccionar con un agente de activación de ácido carboxílico y amoniaco acuoso concentrado en un disolvente apropiado en presencia de una base, o se aísla el éster activo y luego se hace reaccionar con amoniaco acuoso concentrado para obtener un compuesto de carboxamida.

10 La base usada en la reacción se puede seleccionar de bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, 2-picolina, 2,6-lutidina y 4-dimetilaminopiridina, y se puede seleccionar preferentemente de trietilamina, diisopropiletilamina y tributilamina, y se puede usar en una cantidad en el intervalo de 0,8-1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-2).

15 El agente de activación de ácido carboxílico usado en la reacción se puede seleccionar de cloruros de ácido, tales como cloroforniato de etilo, cloroforniato de isobutilo, cloruro de pivaloilo y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, y anhídridos de ácido, tales como anhídrido isovalérico y anhídrido pivalico, preferentemente cloroforniato de etilo, cloroforniato de isobutilo y cloruro de pivaloilo, y se usa en una cantidad en el intervalo de 0,8-1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-2).

20 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y piridina, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

25 Esta etapa se puede realizar en presencia de un agente de condensación. El agente de condensación se puede seleccionar de una única carbodiimida, tal como *N,N'*-diclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; y combinaciones de un catalizador, tal como 1-hidroxibenzotriazol, *N*-hidroxisuccinimida o *N*-óxido de 2-hidroxipiridina y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o cloruro de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio. El agente de condensación se puede usar en una cantidad en el intervalo de 0,8-1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-2).

30 El amoniaco acuoso concentrado se usa en una cantidad en el intervalo de 5-100 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-2).

35 La reacción se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de -20 °C a +25 °C.

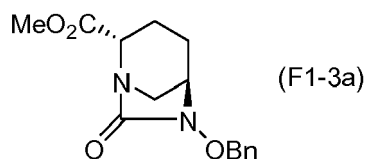
40 Preferentemente, en esta etapa, el compuesto se hace reaccionar con 1,1 equivalentes molares de un reactivo de anhídrido de ácido mixto seleccionado de cloroforniato de etilo, cloroforniato de isobutilo y cloruro de pivaloilo en diclorometano deshidratado en presencia de 1,2 equivalentes molares de una amina terciaria seleccionada de trietilamina, diisopropiletilamina y tributilamina a de -5 °C a +5 °C y luego se hace reaccionar con 5-50 equivalentes molares de amoniaco acuoso concentrado.

45 Más preferentemente, el compuesto se hace reaccionar con 1,1 equivalentes molares de cloroforniato de isobutilo en diclorometano en presencia de 1,2 equivalentes molares de trietilamina a de -5 °C a +5 °C y luego se hace reaccionar con 5-20 equivalentes molares de amoniaco acuoso concentrado.

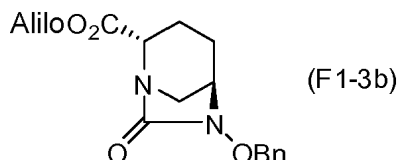
50 El compuesto de carboxamida (F1-4) preparado en la etapa (5-4) se puede aislar empleando medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción con disolvente, lavado, secado, concentración de disolvente, intercambio de disolvente y cristalización.

(5-5) Síntesis de compuestos de fórmulas (F1-3a) (F1-3b) (F1-3c) o (F1-3d) a partir del compuesto (F1-2); y síntesis del compuesto (F2-3) a partir del compuesto (F2-2)

55 El compuesto (F1-2) obtenido anteriormente o el compuesto (F2-2) mencionado a continuación se somete a esterificación del ácido carboxílico en la posición 2 para obtener 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2*S*,5*R*)-metilo (F1-3a) en el que Me es metilo y OBn es benciloxilo:

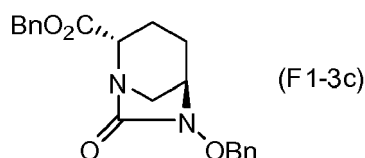


6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo (F1-3b) en el que OBn es benciloxilo:



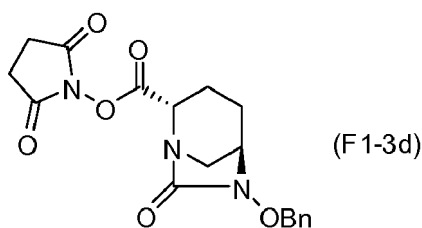
5

6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo (F1-3c) en el que Bn es bencilo y OBn es benciloxilo:



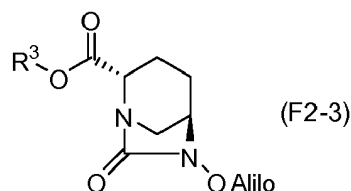
10

6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (F1-3d) en el que OBn es benciloxilo:



15

un compuesto de fórmula (F2-3) en el que R³ es metilo, alilo, bencilo o 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo:



20

Más específicamente, la esterificación del compuesto (F1-2) y el compuesto (F2-2) se puede realizar haciendo reaccionar el compuesto con un haluro de alquilo, un haluro de alilo o un haluro de bencilo en un disolvente apropiado en presencia de un agente alquilante y una base; o haciendo reaccionar el compuesto con un agente de activación de ácido carboxílico o un agente de condensación de deshidratación y un alcohol en presencia de una base.

25

El agente alquilante usado en la reacción se puede seleccionar de diazoalquilos, tales como diazometano, trimetilsilildiazometano y difenildiazometano, y compuestos de halógeno, tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, cloruro de alilo, bromuro de alilo, cloruro de bencilo, bromuro de bencilo, bromuro de para-nitrobencilo y bromuro de para-metoxibencilo.

30

La base usada en la reacción se puede seleccionar de bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropiltilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, 2-picolina, 2,6-lutidina y 4-dimetilaminopiridina.

35

El agente de activación o agente de condensación de ácido carboxílico usado en la reacción se puede seleccionar de una única carbodiimida, tal como *N,N'*-diclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; combinaciones de un catalizador, tal como 1-hidroxibenzotriazol o *N*-óxido de 2-

hidroxipiridina, y un agente de activación de ácido carboxílico, tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio o cloruro de (4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio; y reactivos de anhídrido de ácido mixtos que comprenden un cloruro de ácido, tal como cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloruro de pivaloilo o cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, y un anhídrido de ácido, tal como anhídrido isovalérico o anhídrido pivalico.

El disolvente usado en la reacción de esterificación se puede seleccionar de agua, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida y piridina, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

El alcohol usado en la reacción se puede seleccionar de metanol, alcohol alílico, alcohol bencílico y 2,5-dioxopirrolidin-1-ol.

En esta etapa, cuando se realiza la esterificación de metilo, es preferente que el compuesto se haga reaccionar con 1-1,5 equivalentes molares de trimetilsilildiazometano en un disolvente mixto de tolueno-metanol mientras se enfría con hielo.

Cuando se realiza la esterificación de alilo, es preferente que el compuesto se haga reaccionar con 1-3 equivalentes molares de bromuro de alilo en *N,N*-dimetilformamida en presencia de 1-3 equivalentes molares de hidrogenocarbonato de sodio a temperatura ambiente.

Cuando se realiza la esterificación de bencilo, es preferente que el compuesto se haga reaccionar con 1,5-2,5 equivalentes molares de alcohol bencílico en diclorometano en presencia de 1,3-1,7 equivalentes molares de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida a temperatura ambiente.

Cuando se realiza la esterificación de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, es preferente que el compuesto se haga reaccionar con cloroformiato de isobutilo en diclorometano en presencia de una amina terciaria y luego con *N*-hidroxisuccinimida mientras se enfría con hielo.

Los compuestos representados por las fórmulas (F1-3a), (F1-3b), (F1-3c) y (F1-3d) preparados en la etapa (5-5) y el compuesto (F2-3c), que es un compuesto específico del compuesto de fórmula (F2-3), se pueden aislar empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción con disolvente, separación y lavado, secado, concentración de disolvente y cristalización.

(5-6) Síntesis del compuesto (F1-2) a partir del compuesto (F1-3a) (etapa 5-6.1)

El éster metílico del compuesto (F1-3a) obtenido anteriormente se hidroliza usando una base inorgánica para obtener un compuesto (F1-2).

Más específicamente, la separación del éster metílico del compuesto (F1-3a) obtenido mediante el método mencionado anteriormente se puede realizar disolviendo el compuesto (F1-3a) en un disolvente apropiado, seguido de solvólisis en presencia de una base apropiada.

La base inorgánica usada en la reacción se puede seleccionar de bases inorgánicas, tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio e hidróxido de cesio, y se usa en una cantidad en el intervalo de 1,0-1,5 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-3a).

El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, éter, diisopropil éter, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

La reacción se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de -20 °C a +25 °C.

Preferentemente, el compuesto (F1-3a) se agita en agua-tetrahidrofurano a de -10 °C a +10 °C, junto con 1,0-1,2 equivalentes de hidróxido de litio.

Más preferentemente, el compuesto (F1-3a) se agita en agua-tetrahidrofurano a de -5 °C a +5 °C, junto con 1,0-1,1 equivalentes de hidróxido de litio.

El ácido carboxílico (F1-2) preparado en la etapa (5-6,1) se puede aislar empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como concentración de disolvente, acidificación, extracción con disolvente, separación y lavado, secado, concentración de disolvente y formación de sal, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin aislar.

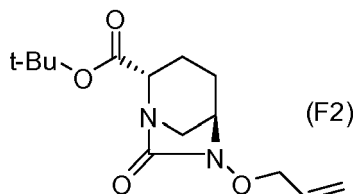
(5-6) Síntesis del compuesto (F1-2) a partir del compuesto (F1-3b) por medio del compuesto (F1-1a) (etapa 5-6.2)

- 5 El compuesto (F1-3b) obtenido anteriormente se hace reaccionar con un nucleófilo en presencia de un catalizador para escindir el éster alílico, y posteriormente se añade ciclohexilamina al mismo para obtener un compuesto (F1-1a), seguido de un tratamiento con un ácido inorgánico, para convertir el ácido carboxílico del compuesto en libre, obteniéndose un compuesto (F1-2).
- 10 Más específicamente, la escisión del éster alílico del compuesto (F1-3b) se puede realizar disolviendo el compuesto (F1-3b) en un disolvente apropiado y tratando la disolución resultante con un nucleófilo apropiado en presencia de un catalizador.
- 15 El catalizador usado en la reacción se puede seleccionar de acetato de paladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, clorotris(trifenilfosfina)rodio y litio dimetilcobre, y se puede usar en una cantidad en el intervalo de 0,01-0,1 equivalentes molares con respecto al compuesto representado por la fórmula (F1-3b).
- 20 El nucleófilo usado en la reacción se puede seleccionar de 2-etilhexanoato de sodio, 2-metilhexanoato de sodio, pirrolidina, dimedona, benciloxiamina y bencenosulfonato de sodio, y se puede usar en una cantidad en el intervalo de 1-2 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-3b).
- 25 El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, éter, éter diisopropílico, acetato de etilo, acetato de butilo, diclorometano, dicloroetano, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y acetonitrilo, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.
- 30 La temperatura de reacción se selecciona de -20 °C a +25 °C.
- 35 En esta etapa, preferentemente, el compuesto (F1-3b) se agita en tetrahidrofurano, acetonitrilo o diclorometano a temperatura ambiente, junto con de 1 a 2 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio, pirrolidina o dimedona, en presencia de 0,01-0,05 equivalentes molares de acetato de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio o tetrakis(trifenilfosfina)paladio.
- 40 Más preferentemente, el compuesto (F1-3b) se agita en diclorometano a 20 °C, junto con 1-1,5 equivalentes molares de 2-etilhexanoato de sodio, en presencia de 0,01-0,03 equivalentes molares de tetrakis(trifenilfosfina)paladio.
- 45 El compuesto así obtenido que tiene escindido el éster alílico se trata con ciclohexilamina para obtener un compuesto (F1-1a), y luego se trata el compuesto con un ácido inorgánico seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio y dihidrogenofosfato de sodio para convertir el ácido carboxílico en libre, obteniéndose un compuesto (F1-2).
- 50 El ácido carboxílico de fórmula (F1-2) preparado en la etapa (5-6.2) se puede aislar empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como concentración de disolvente, acidificación, extracción con disolvente, separación y lavado, secado, concentración de disolvente y formación de sal, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin aislar.
- (5-7) Síntesis del compuesto (F1-4) a partir compuesto (F1-3d)
- 55 El compuesto (F1-3d) obtenido anteriormente se hace reaccionar con amoníaco acuoso para obtener un compuesto (F1-4).
- 60 Más específicamente, la reacción se puede realizar disolviendo el compuesto (F1-3d) en un disolvente apropiado y tratando la disolución resultante con amoníaco acuoso concentrado.
- 65 El amoníaco acuoso concentrado se usa en una cantidad en el intervalo de 5-100 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1-3d).
- El disolvente usado en la reacción se puede seleccionar de agua, diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.
- La reacción se realiza a una temperatura de reacción en el intervalo de -20 °C a +25 °C.
- En esta etapa, preferentemente, el compuesto (F1-3d) se hace reaccionar con 5-50 equivalentes molares de amoníaco acuoso concentrado en diclorometano deshidratado a de -5 °C a +5 °C.
- Más preferentemente, el compuesto (F1-3d) se hace reaccionar con 5-20 equivalentes molares de amoníaco acuoso concentrado en diclorometano a de -5 °C a +5 °C.

El compuesto de carboxamida (F1-4) preparado en la etapa (5-7) se puede aislar empleando medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción con disolvente, lavado, secado, concentración de disolvente, intercambio de disolvente y cristalización.

5 (5-8) Síntesis del compuesto (F2) a partir del compuesto (F1)

El grupo bencilo del compuesto (F1) obtenido anteriormente se elimina mediante una reacción de hidrogenación catalítica, y posteriormente se hace reaccionar el compuesto resultante con un agente de alilación en presencia de una base para obtener 6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (F2) en el que t-Bu es *tert*-butilo:



15 Más específicamente, la conversión del grupo bencilo del compuesto (F1) en un grupo alilo se puede realizar disolviendo el compuesto (F1) en un disolvente apropiado y sometándolo a una reacción de hidrogenación usando un catalizador y luego una reacción de alilación en presencia de una base.

El catalizador usado en la reacción se puede seleccionar de catalizadores de hidrogenación arbitrarios y se pueden usar preferentemente níquel Raney, óxido de platino, óxido de paladio, negro de paladio o paladio-carbono.

20 La presión de hidrógeno puede ser de presión atmosférica a 0,5 MPa.

El disolvente usado en la reacción de hidrogenación se puede seleccionar de agua, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, éter, éter diisopropílico, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, tetrahidrofurano y 1,4-dioxano, y estos disolventes se pueden usar solos o en combinación.

La etapa para la hidrogenación se realiza preferentemente en metanol o etanol usando un catalizador seleccionado de óxido de platino, óxido de paladio, negro de paladio y paladio-carbono.

30 Más preferentemente, la etapa se realiza en etanol usando paladio-carbono como catalizador.

El compuesto de 6-hidroxilo, que tiene el grupo bencilo eliminado, obtenido mediante la etapa de hidrogenación anterior se puede usar en la siguiente etapa sin aislar empleando, tras la finalización de la reacción, medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como filtración para el catalizador, concentración de disolvente e intercambio de disolvente.

La base usada en la reacción de alilación se puede seleccionar de bases inorgánicas, tales como hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y bases orgánicas, tales como trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, 2-picolina, 2,6-lutidina y 4-dimetilaminopiridina, y se puede usar en una cantidad en el intervalo de 1,0-3 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1).

El agente de alilación usado en la reacción de alilación se puede seleccionar de cloruro de alilo y bromuro de alilo, y se puede usar en una cantidad en el intervalo de 1,0-3 equivalentes molares con respecto al compuesto (F1).

El disolvente usado en la reacción de alilación se puede seleccionar de diclorometano, 1,2-dicloroetano, tolueno, acetato de etilo, acetato de butilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y *N,N*-dimetilacetamida.

50 La reacción se realiza a una temperatura de reacción de 0 °C a +25 °C.

En la etapa para la reacción de alilación, preferentemente, el compuesto se agita en acetonitrilo deshidratado, *N,N*-dimetilformamida o *N,N*-dimetilacetamida a temperatura ambiente, junto con 1-2 equivalentes molares de bromuro de alilo, en presencia de 1-2 equivalentes molares de una base inorgánica seleccionada de carbonato de cesio, carbonato de potasio y carbonato de sodio anhidros.

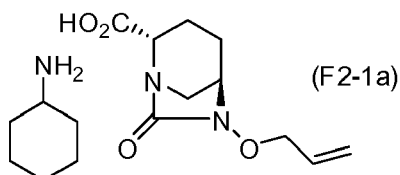
Más preferentemente, el compuesto se agita en acetonitrilo deshidratado a temperatura ambiente, junto con 1-2 equivalentes molares de bromuro de alilo, en presencia de 1 equivalente molar de carbonato de potasio anhidro.

60 El compuesto (F2) preparado en la etapa (5-8) se puede aislar empleando, tras la finalización de la reacción, medios

del tratamiento típicos usados en general en la química orgánica, tales como concentración de disolvente, intercambio de disolvente, separación y lavado, secado y concentración de disolvente.

(5-9) Síntesis del compuesto (F2-1a) a partir del compuesto (F2)

El éster *tert*-butílico del compuesto (F2) obtenido anteriormente en la posición 2 se separa usando un ácido, y posteriormente se añade ciclohexilamina al mismo para obtener sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F2-1a):

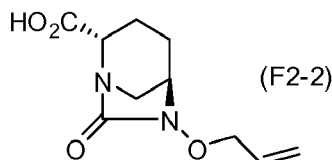


La escisión del éster *tert*-butílico del compuesto (F2) usando un ácido se realiza disolviendo el compuesto (F2) en un disolvente apropiado y realizando el mismo procedimiento que en la etapa (5-2). Con respecto al ácido, se pueden usar preferentemente ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, y después de la escisión del éster *tert*-butílico usando el ácido, un tratamiento con ciclohexilamina da como resultado una sal de ciclohexilamina.

La sal de fórmula (F2-1a) preparada en la etapa (5-9) se puede aislar fácilmente y almacenar empleando medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como filtración, lavado y secado, después de la formación de sal y cristalización, y por tanto es especialmente excelente también como intermedio en la producción industrial.

(5-10) Síntesis del compuesto (F2-2) a partir del compuesto (F2-1a)

El compuesto (F2-1a) obtenido anteriormente se trata con un ácido para convertir el ácido carboxílico en libre, obteniéndose ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F2-2):

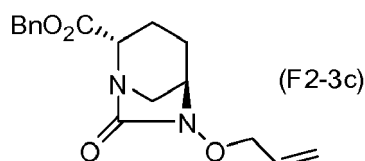


Para tratar la sal de fórmula (F2-1a) con un ácido para convertir el ácido carboxílico en libre, el compuesto (F2-1a) se disuelve en una disolución acuosa de un ácido apropiado y se somete al mismo procedimiento que en la etapa (5-3). Con respecto al ácido, se puede usar un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, hidrogenosulfato de potasio o dihidrogenofosfato de sodio.

El ácido carboxílico de fórmula (F2-2) preparado en la etapa (5-10) se puede aislar empleando medios del procedimiento de tratamiento final típicos usados en general en la química orgánica, tales como extracción con disolvente, concentración e intercambio de disolvente, y usar en la siguiente etapa, o se puede usar en la siguiente etapa sin aislar.

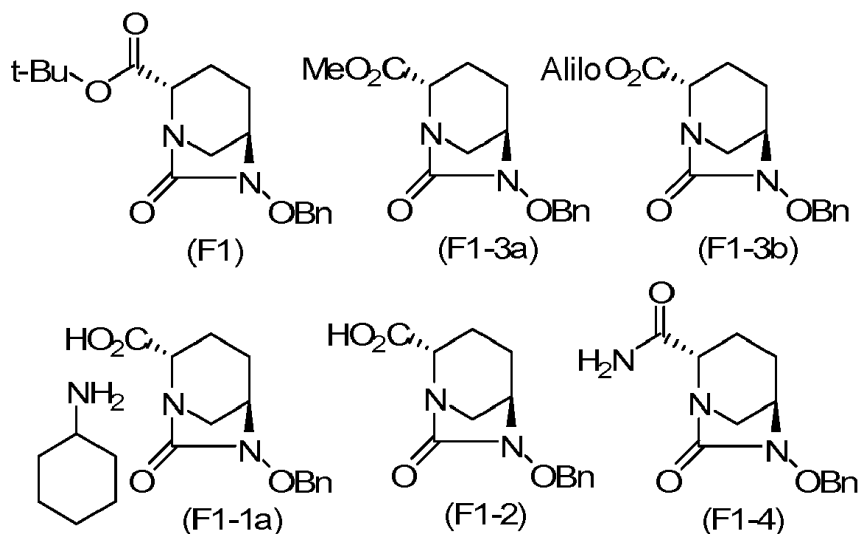
(5-5) Síntesis del compuesto (F2-3c) a partir del compuesto (F2-2)

El ácido carboxílico del compuesto (F2-2) obtenido anteriormente en la posición 2 se hace reaccionar con alcohol bencílico en presencia de un agente de condensación de deshidratación para obtener 6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo que es un compuesto específico (F2-3c) del compuesto de fórmula (F2-3) y en el que Bn es bencilo:



Los compuestos (F1), (F1-3a) y (F1-3b) a continuación obtenidos en las etapas anteriores se pueden cristalizar a partir de, por ejemplo, disolución de hexano y acetato de etilo. El compuesto (F1-1a) se puede cristalizar a partir de, por ejemplo, acetato de etilo-éter. Además, el compuesto (F1-2) se puede cristalizar a partir de, por ejemplo,

acetato de etilo-hexano. Además, el compuesto (F1-4) se puede cristalizar a partir de, por ejemplo, disolución de hexano y cloroformo.



5

En las fórmulas anteriores, t-Bu es *terc*-butilo, OBn es benciloxilo y Me es metilo.

Con respecto a los compuestos (F1), (F1-3a), (F1-3b), (F1-1a), (F1-2) y (F1-4) que se pueden preparar tal como se menciona anteriormente, la observación bajo un microscopio polarizador y la difracción de rayos X en polvo han confirmado que cada uno de los compuestos se puede obtener como un cristal, y especialmente en la difracción de rayos X en polvo, cada compuesto se identifica por los picos característicos. Los patrones de picos de los compuestos se muestran en las tablas 1-6 a continuación.

10

[Tabla 1]

15

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ (Cuka)	Espaciado reticular (d) Å	
7,64	11,56	13
8,06	10,96	67
13,50	6,55	46
14,74	6,00	15
15,30	5,79	11
15,92	5,56	44
16,18	5,47	58
16,86	5,25	64
18,10	4,90	46
20,38	4,35	18
20,96	4,23	100
23,04	3,86	10

[Tabla 2]

20

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-3a)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ (Cuka)	Espaciado reticular (d) Å	
8,50	10,39	92
15,10	5,86	9
15,56	5,69	66
16,60	5,34	11
18,42	4,81	28
19,98	4,44	100

ES 2 622 004 T3

22,30	3,98	9
23,50	3,78	66
28,64	3,11	13
29,44	3,03	19
30,52	2,93	13
32,28	2,77	11

[Tabla 3]

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-3b)

5

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ	Espaciado reticular (d)	
(Cuka)	Å	I/I0
6,00	14,72	100
18,06	4,91	26
19,88	4,46	10
20,94	4,24	10
24,22	3,67	12

[Tabla 4]

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-1a)

10

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ	Espaciado reticular (d)	
(Cuka)	Å	I/I0
8,88	9,95	46
10,46	8,45	9
14,14	6,26	14
15,08	5,87	17
16,04	5,52	100
16,98	5,22	71
17,38	5,10	17
17,88	4,96	26
18,74	4,73	57
19,52	4,54	22
21,36	4,16	13
22,60	3,93	68
25,08	3,55	12

[Tabla 5]

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-2)

15

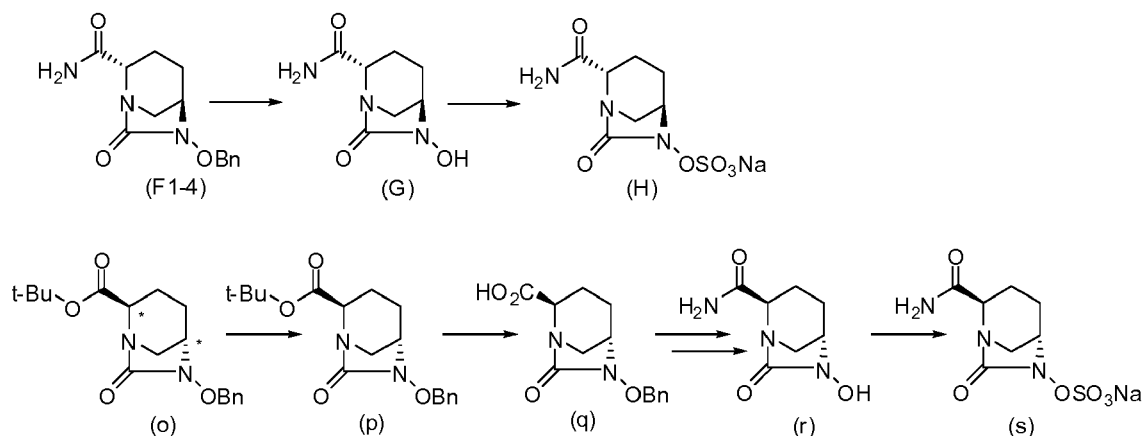
Posición de picos		Intensidad relativa
2θ	Espaciado reticular (d)	
(Cuka)	Å	I/I0
10,80	8,19	10
12,38	7,14	14
13,32	6,64	11
14,06	6,29	81
15,82	5,60	33
17,02	5,21	92
18,04	4,91	12
19,28	4,60	37
21,06	4,21	100
24,08	3,69	42
25,80	3,45	16
28,52	3,13	33

[Tabla 6]

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-4)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ (Cuka)	Espaciado reticular (d) Å	
6,76	13,06	100
13,58	6,52	23
17,24	5,14	48
18,70	4,74	34
19,16	4,63	13
20,46	4,34	45
23,08	3,85	17
23,92	3,72	8

5 El compuesto de fórmula (F) se puede usar como intermedio de preparación para obtener un compuesto de fórmula (H) a continuación. El compuesto (H) a continuación y el enantiómero del mismo se prepararon a partir del compuesto (F) como material de partida, y se compararon con respecto a la actividad biológica.



10 En el esquema de reacción química anterior, t-Bu es *terc*-butilo y OBn es benciloxilo.

15 El compuesto (H) se preparó a partir de un compuesto (F1-4) entre los compuestos (F) obtenidos mediante el procedimiento de la presente invención. Además, se preparó 6-(benciloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2R/S,5S/R)-*terc*-butilo racémico de fórmula (o), y se sometió a resolución óptica usando una columna quiral para obtener la antípoda de fórmula (p), preparando así (2R,5S)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio de fórmula (s) a través de la antípoda.

20 Con respecto a cada uno de los compuestos (H) y (s) obtenidos, se evaluaron la actividad inhibitora de la enzima β-lactamasa y el efecto de cada compuesto en combinación con un antibiótico. Como resultado, se encontró que el compuesto (H) mostraba actividad, pero el compuesto (s) no mostraba actividad. Los resultados han confirmado que el compuesto (F), que se puede obtener mediante el procedimiento de la presente invención, es un enantiómero especialmente útil como material de partida para fármacos y un intermedio para los mismos.

[Tabla 7]

25 Actividad biológica de los compuestos (H) y (s)

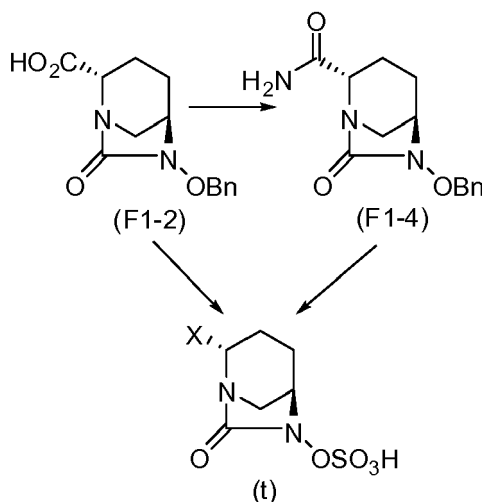
Compuesto	Rotación óptica $[\alpha]^{20}_D$	Cl ₅₀ , μM	CIM, μg/ml
H	-37,1°	0,65	4
s	+38,1°	>30	64
TAZ	-	0,95	64

30 En tabla 7 anterior, TAZ es tazobactam, Cl₅₀ indica la actividad inhibitora de la enzima frente a AmpC y CIM indica la actividad antimicrobiana de piperacilina (PIPC) cuando se usa en combinación con 4 μg/ml del compuesto.

35 En este caso, la antípoda de fórmula (p) se obtiene a partir del compuesto racémico mediante resolución óptica, pero las antípodas de fórmulas (r) y (s) no se pueden separar de los compuestos racémicos correspondientes usando una columna quiral de fase normal o fase inversa. Esto ha confirmado también que los compuestos racémicos de fórmula (o) que tienen un éster *terc*-butílico muestran excelentes propiedades como intermedio de manera que no es

necesario un disolvente especial como fase móvil, que la separación de su antípoda es fácil y que es improbable que se descomponga durante la concentración de la fracción activa.

Además, los compuestos (F1-2) y (F1-4) se pueden usar también como intermedio importante para la preparación de un compuesto ópticamente activo para el inhibidor de β -lactamasa que tiene un esqueleto de diazabicciclooctano mostrado en los documentos US 7.112.592, US 7.612.087, y los documentos WO 2009/091856, WO 2010/126820, WO 2009/133442 y EP 2 135 959 A1, o para la investigación de un inhibidor de β -lactamasa novedoso más altamente eficaz y para el desarrollo farmacéutico.



10

En el esquema de reacción química anterior OBn es benciloxilo y X es un sustituyente activo.

La actividad biológica de los compuestos de fórmulas (H) y (s) mencionados anteriormente puede medirse tal como sigue. Específicamente, se determinó la actividad inhibidora de la enzima (valor de CI_{50}) frente a la enzima AmpC, que es una β -lactamasa de clase C, usando nitrocefina como sustrato para comprobar si los compuestos presentaban o no la actividad inhibidora y comparar sus actividades. Además, usando *Pseudomonas aeruginosa* que produce AmpC constitutiva, se midió la actividad antimicrobiana combinada (CIM) cuando se usa piperacilina (PIPC) como antibiótico y el compuesto de fórmula (H) o (s) en combinación, para comprobar si podía restablecerse o no la actividad antimicrobiana de PIPC.

20

Por tanto, en la presente invención, también se proporciona el uso de los siguientes compuestos (F) específicos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad infecciosa en el que el medicamento comprende un inhibidor de β -lactamasa que contiene un derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico:

25

6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo;

6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo;

30

6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo;

6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo;

35

Sal de ciclohexilamonio de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico;

Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico;

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida; y

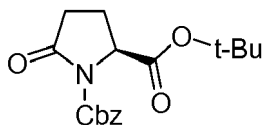
40

5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo.

EJEMPLOS

A continuación, en el presente documento, la presente invención se ilustrará en más detalle mediante ejemplos.

[Ejemplo de referencia 1]

5-Hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-bencil-2-*terc*-butilo (A)Etapa 1: 5-Oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencil-2-*terc*-butilo

5

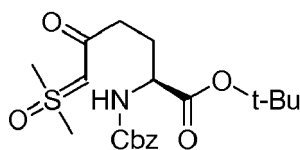
Se disolvieron 100 g de ácido (S)-1-(benciloxicarbonil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico en diclorometano deshidratado (2 l), y bajo enfriamiento en hielo, se añadieron ácido sulfúrico concentrado (10 ml) y 213 g de isobuteno, seguido de agitación durante la noche a +20 °C o menos. Se le añadió la mezcla de reacción a disolución de carbonato de sodio acuoso fría al tiempo que se prestaba atención a la efervescencia, seguido de separación de líquido de la fase orgánica, lavando con salmuera saturada y secando sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3), y se cristalizó con hexano/acetato de etilo para proporcionar 80 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento 67 %). Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm, hexano/etanol = 2/1, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,2 min).

10

15

$[\alpha]_D^{20}$ -43,3° (c 0,52 en CHCl_3), de acuerdo con el documento que no corresponde a una patente 4, -41,8° (c 6,71, CHCl_3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,39 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,51 (ddd, J = 17,6, 9,5, 3,2 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 17,6, 10,5, 9,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H); EM m/z: 320 (M+1).

20

Etapa 2: 2-(Benciloxicarbonilamino)-5-oxo-6-dimetilsulfoxoniohexanoato de (S)-*terc*-butilo

25

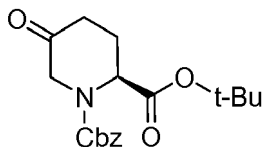
A una disolución de 70,2 g (313 mmol) de yoduro de trimetilsulfoxonio en *N,N*-dimetilformamida deshidratada (585 ml), bajo atmósfera de argón, se añadieron 36,8 g (279 mmol) de *terc*-butóxido de potasio, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego, a 5 °C o menos, se añadieron 87,0 g (272 mmol) de 5-oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencil-2-*terc*-butilo en 20 minutos (lavado con *N,N*-dimetilformamida deshidratada (87 ml)), seguido de permitir que reaccionara a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió la mezcla de reacción a agua enfriada con hielo (2,6 l), se saturó con cloruro de sodio, se extrajo con acetato de etilo (2,6 l x una vez, 1,3 l x dos veces, 650 ml x 4 veces), y se separó por destilación el disolvente de la fase orgánica a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 1/2 → acetato de etilo/metanol = 19/1 → 9/1) para proporcionar 112,3 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (rendimiento cuantitativo).

30

35

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,46 (s, 9H), 1,95 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,23-2,32 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 4,22 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 5,07 (d, J=12,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,75 (d. a., J = 8,0 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H); EM m/z: 412 (M+1).

40

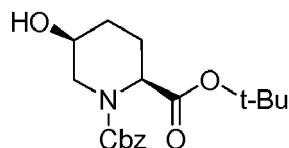
Etapa 3: 5-Oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencil-2-*terc*-butilo

Se disolvieron 24,8 g (57,84 mmol) de 2-(benciloxicarbonilamino)-5-oxo-6-dimetilsulfoxoniohexanoato de (S)-*terc*-butilo en 1,2-dicloroetano (774 ml) y, después de la desaireación, se añadieron 388,5 mg (0,58 mmol) de di- μ -clorobis-[[η -cicloocta-1,5-dieno]]diiridio (I) bajo atmósfera de argón, seguido de elevar la temperatura y permitir que reaccionara a +70 °C durante 2 horas. Se separó por destilación el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, y se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 14,55 g del compuesto del título como un aceite de color rojo (rendimiento 76 %).

50

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,38 (s, 4,5H), 1,47 (s, 4,5H), 2,12-2,48 (m, 4H), 3,93 (d, J = 19,0 Hz, 0,5H), 4,00 (d, J = 18,8 Hz, 0,5H), 4,37 (d, J = 18,8 Hz, 0,5H), 4,46 (d, J = 19,0 Hz, 0,5H), 4,62 (dd, J = 7,3, 6,6 Hz, 0,5H), 4,77 (dd, J = 6,6, 5,9 Hz, 0,5H), 5,10-5,23 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 5H); EM m/z: 334 (M+1).

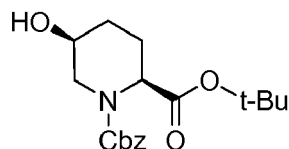
Etapa 4: 5-Hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-bencil-2-*terc*-butilo (A)



5 Se enfrió con hielo una disolución de 14,55 g (43,66 mmol) de 5-oxopiperidin-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencil-2-*terc*-butilo en etanol (437 ml), y se añadieron 1,65 g (43,62 mmol) de borohidruro de sodio, seguido de permitir que reaccionara bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. Se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se extinguió la efervescencia, y se disolvió la sal generada con la adición de agua. Se separó por destilación el disolvente orgánico de la mezcla a presión reducida, y se extrajo la fase acuosa del residuo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, seguido de secado sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1→2/1) para proporcionar 13,35 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 91 %). Exceso enantiomérico: 98,8 % ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, UV 210 nm, hexano/etanol = 4/1, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 9,1 min).

10 $[\alpha]_D^{20}$ -29,7° (c 1,3, CHCl₃), de acuerdo con el documento que no corresponde a una patente 1, -27,9° (c 2,0, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,42 (s, 4,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 0,5H), 2,84-2,90 (m, 0,5H), 3,64 (sa, 1H), 4,15-4,20 (m, 0,5H), 4,23-4,27 (m, 0,5H), 4,65 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,78 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 5,07 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H); EM m/z: 334 (M+1).

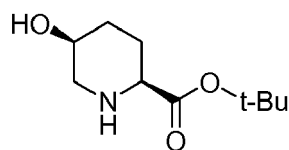
25 Síntesis secuencial de 5-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-bencil-2-*terc*-butilo (A)



30 Se disolvieron 112,3 g (272 mmol) de 2-(benciloxicarbonilamino)-5-oxo-6-dimetilsulfoxoniohexanoato de (S)-*terc*-butilo en 1,2-dicloroetano (3,4 l) y, después de la desaireación, se añadieron 1,83 g (2,72 mmol) de di-μ-clorobis-[(η-cicloocta-1,5-dieno)]diiridio (I) bajo atmósfera de argón, seguido de elevación de la temperatura hasta +70 °C en 1,75 horas y permitir que reaccionara durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se separó por destilación el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, y se disolvió el residuo resultante en etanol (1,1 l). Se enfrió con hielo la mezcla, y se añadieron 5,14 g (136 mmoles) de borohidruro de sodio en el plazo de 10 minutos, seguido de permitir que reaccionara bajo enfriamiento con hielo durante 20 minutos. Se le añadió disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (265 ml) gota a gota a la mezcla de reacción hasta que se extinguió la efervescencia, y se disolvió la sal generada con la adición de agua (250 ml). Se separó por destilación el disolvente orgánico de la mezcla a presión reducida, y se extrajo la fase acuosa del residuo con acetato de etilo (0,9 l x 3 veces). Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (heptano/acetato de etilo = 3/1→2/1) para proporcionar 66,82 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 73 %). Los datos instrumentales concordaban con los de la etapa 4 del ejemplo de referencia 1.

[Ejemplo 1]

45 5-Hidroxipiperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*terc*-butilo (B)



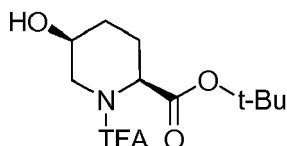
50 A una disolución de 67,2 g (200,4 mmol) de 5-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S,5S)-1-bencil-2-*terc*-butilo en etanol (900 ml) se le añadieron 10,1 g de paladio al 10 %-carbono (contenido en agua de aprox. un 50 %), seguido de agitación vigorosa durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador de la mezcla a través de un lecho de Celite para concentrar el filtrado, mediante lo cual se proporcionaron 39,3 g del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 97 %). Exceso enantiomérico: 99 % ee o más

(CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, UV 210 nm, dietilamina/hexano/etanol = 0,1/80/20, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 6,3 min). $[\alpha]_D^{20}$ -28,7° (c 1,01, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,47 (s, 9H), 1,63 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 3H), 2,82 (dd, J = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 12,2, 3,7, 1,7 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,80 (m, 1H); EM m/z: 202 (M+1).

5

[Ejemplo 2]

5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo (C)



10

Se enfrió una disolución de 39,14 g (194 mmol) de 5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo en tetrahidrofurano deshidratado (450 ml) hasta de -3 °C a -5 °C bajo atmósfera de argón, y se añadieron 78,7 g (776 mmoles) de trietilamina, seguido de adición gota a gota de 81,5 g (388 mmol) de anhídrido de ácido trifluoroacético a lo largo de 30 minutos. Se permitió que la mezcla de reacción reaccionara a de -3 °C a -5 °C durante 1 hora, y se le añadió agua (90 ml), seguido de elevar la temperatura hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Se le añadió agua (740 ml) a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (450 ml × 3 veces), y se lavó secuencialmente la fase orgánica combinada con disolución acuosa de ácido cítrico al 5% (450 ml), disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 6,5% (450 ml) y agua (450 ml). Se separó por destilación el disolvente a presión reducida, y se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 50,06 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 87%). Exceso enantiomérico: 99% ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, UV 210 nm, hexano/etanol = 4/1, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,2 min).

15

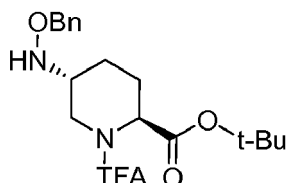
20

25

$[\alpha]_D^{20}$ -54,1° (c 0,73, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): observado como mezcla de 2 rotámeros (7:3). 1,26-1,43 (m, 1H), 1,46 (s, 2,7H), 1,47 (s, 6,3H), 1,68-1,77 (m, 1H), 1,81 (d, J = 4,8 Hz, 0,3H), 1,89 (d, J = 5,2 Hz, 0,7H), 2,05-2,08 (m, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 2,77 (dd, J = 12,2, 12,0 Hz, 0,3H), 3,12 (dd, J = 13,2, 10,7 Hz, 0,7H), 3,68-3,77 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,52-4,60 (m, 0,6H), 5,07 (d, J=5,9 Hz, 0,7H); EM m/z: 298 (M+1).

30

[Ejemplo 3] 5-(Benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (D)



35

Después de que una disolución de 10,22 g (34,38 mmol) de 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo en acetonitrilo deshidratado (113 ml) se enfriara a desde -30 °C hasta -40 °C bajo atmósfera de argón, se añadieron 4,4 ml (37,78 mmol) de 2,6-lutidina, y luego se añadieron 5,92 ml (36,09 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico gota a gota a lo largo de 10 minutos, seguido de permitir que reaccionara adicionalmente a -30 °C durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se añadieron 8,46 g (68,73 mmol) de benciloxiamina (lavada con acetonitrilo (5 ml)), seguido de elevar la temperatura hasta 0 °C en 30 minutos, y se añadieron adicionalmente 4,4 ml (37,78 mmol) de 2,6-lutidina, seguido de permitir que reaccionara a de 0 °C a 5 °C durante 3,5 días. Esta mezcla de reacción se concentró a presión reducida, y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (200 ml) y se lavó secuencialmente con agua (200 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (200 ml × 3 veces), disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 6,5% (100 ml) y salmuera saturada (100 ml). Se sometió a retroextracción cada fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para proporcionar 11,69 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 85 %). Exceso enantiomérico: 99,0 % ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, UV 210 nm, hexano/etanol=9/1, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,5 min).

40

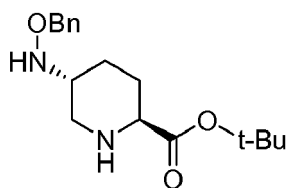
45

50

$[\alpha]_D^{20}$ -45,6° (c 0,73, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): observado como mezcla de 2 rotámeros (de 7 a 3). 1,46 (s, 2,7H), 1,48 (s, 6,3H), 1,62-1,65 (m, 2H), 1,93-2,05 (m, 2H), 3,13 (m, 0,3H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,46 (m, 0,7H), 4,12 (m, 0,3H), 4,58-4,77 (m, 2,7H), 5,06 (m, 0,7H), 5,38 (m, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H); EM m/z: 403 (M+1).

55

[Ejemplo 4] 5-(Benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (E)

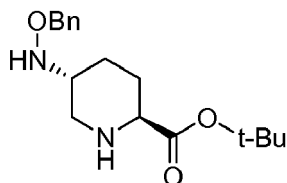


Se añadió agua (9,2 ml) a una disolución de 6,91 g (17,17 mmoles) de 5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo en 1,4-dioxano (34 ml) y, bajo enfriamiento con hielo, se le añadió NaOH 2,5 M (13,7 ml) gota a gota, seguido de permitir que reaccionara a la misma temperatura durante 0,5 horas. Se le añadió ácido acético (aprox. 1 ml) a la mezcla de reacción, seguido de concentración a presión reducida, y posteriormente se extrajo el residuo concentrado resultante con acetato de etilo (58 ml, 29 ml). Después de lavar las fases orgánicas respectivamente con disolución acuosa de carbonato de potasio al 50%, se combinaron, seguido de secado con sulfato de sodio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1→0/1→acetato de etilo/metanol = 19/1) para proporcionar 4,74 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 90 %). Exceso enantiomérico: 98,9 % ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, UV 210 nm, dietilamina/hexano/etanol = 0,1/80/20, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 5,5 min).

$[\alpha]_D^{20}$ -2,8° (c 0,73, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,28 (m, 1H), 1,42-1,46 (m, 10H), 1,92 (m, 1H), 2,04 (ddd, J = 12,9, 7,3, 4,0 Hz, 1H), 2,43 (dd, J = 12,0, 9,8 Hz, 1H), 2,98 (m, 1H), 3,16 (dd, J = 11,0, 3,2 Hz, 1H), 3,57 (ddd, J = 12,0, 4,2, 2,0 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,29-7,35 (m, 5H); EM m/z: 307 (M+1).

[Ejemplo 5]

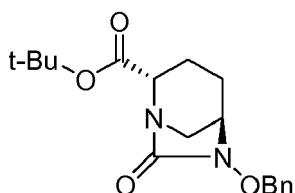
Síntesis secuencial de 5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (E)



Se enfrió una disolución de 47,9 g (161 mmol) de 5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-2-carboxilato de (2S,5S)-*tert*-butilo en acetonitrilo deshidratado (318 ml) a desde -30 °C hasta -40 °C bajo atmósfera de argón, y se añadieron 20,5 ml (177 mmoles) de 2,6-lutidina, y luego se añadieron 28,4 ml (169 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico gota a gota a lo largo de 40 minutos, seguido de permitir que reaccionara adicionalmente a -30 °C durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadieron 39,7 g (322 mmol) de benciloxiamina (lavada con acetonitrilo (11 ml)) en el plazo de 8 minutos, seguido de elevar la temperatura hasta 0 °C en 30 minutos, y se añadieron adicionalmente 20,5 ml (177 mmol) de 2,6-lutidina, seguido de permitir que reaccionara a de 0 °C a 5 °C durante 2 días. Se concentró esta mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (960 ml) y se lavó secuencialmente con agua (960 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 10 % (960 ml × 3 veces), disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 6,5% (480 ml) y salmuera saturada (480 ml). Se sometió a retroextracción cada fase acuosa con acetato de etilo (960 ml), se combinaron las fases orgánicas y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en disolución de 1,4-dioxano (320 ml) y agua (86 ml) y, bajo enfriamiento con hielo, se le añadió NaOH 2,5 M (128 ml) gota a gota, seguido de permitir que reaccionara a la misma temperatura durante 0,5 horas. Se le añadió ácido acético (aprox. 9,3 ml) a la mezcla de reacción, seguido de concentración a presión reducida, y posteriormente se extrajo el residuo concentrado resultante con acetato de etilo (580 ml, 290 ml). Después de que se lavaran las fases orgánicas respectivamente con disolución acuosa de carbonato de potasio al 50 % (580 ml), se combinaron, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1→0/1→acetato de etilo/metanol = 100/1→19/1) para proporcionar 36,58 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 74 %). Los datos instrumentales concordaban con los del ejemplo 4.

[Ejemplo 6]

6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (F1)



5 A una disolución de 4,14 g (13,51 mmol) de 5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo en acetonitrilo deshidratado (615 ml), bajo atmósfera de argón, a 0 °C, se le añadieron 4,9 ml de trietilamina (35,16 mmol), y posteriormente se añadieron 1,18 ml (9,78 mmol) de difosgeno gota a gota en 5 minutos, seguido de
 10 agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. Se añadieron 182 mg (1,623 mmol) de 4-dimetilaminopiridina a esta disolución, y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido de permitir que reaccionara durante 3 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida hasta una décima parte del volumen de la misma, se diluyó la disolución concentrada resultante con acetato de etilo, se lavó secuencialmente
 15 con agua, disolución acuosa de ácido cítrico al 5%, disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 3,09 g del compuesto del título (rendimiento 69 %). Se recristalizó el sólido resultante en acetato de etilo-hexano, y se separó por filtración el precipitado generado. Se lavó el cristal húmedo con hexano, y posteriormente se secó a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Exceso enantiomérico: 99,4 % ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 8,0 min). P.f. 83 °C; $[\alpha]_D^{20} + 5,9^\circ$ (c 0,61, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,48 (s, 9H), 1,62 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 3H), 2,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 5H); EM m/z: 333 (M+1).
 20

25 En el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 8. Para la medición, se usó RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X en polvo, en el que se realizó la medición con CuK α 1 como fuente de rayos X, un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de 4°/min y un intervalo de barrido de $2\theta = 3-40^\circ$.

[Tabla 8]

30 Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1)

Posición de picos		Intensidad relativa
2 θ	Espaciado (d)	
(CuK α)	Å	I/I ₀
7,64	11,56	13
8,06	10,96	67
13,50	6,55	46
14,74	6,00	15
15,30	5,79	11
15,92	5,56	44
16,18	5,47	58
16,86	5,25	64
18,10	4,90	46
20,38	4,35	18
20,96	4,23	100
23,04	3,86	10

[Ejemplo 7]

35 6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo (F1)

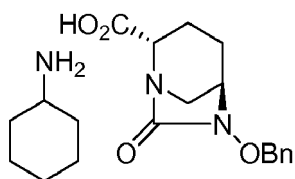
Reacción mediante gas fosgeno

40 A una disolución de 3,0 g (9,791 mmo) de 5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-*terc*-butilo en acetonitrilo deshidratado (150 ml), bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se le añadieron 3,82 ml (27,4 mmoles) de trietilamina y 120 mg (0,979 mmoles) de 4-dimetilaminopiridina, y se introdujo gas fosgeno (generado añadiendo 1,548 g (7,83 mmol) de difosgeno gota a gota sobre el carbono activado (1 g) a 60 °C en 1,5 horas) por medio de una corriente de argón, seguido de agitación durante la noche. Se descompuso el fosgeno en exceso con amoníaco acuoso concentrado (0,6 ml) y se concentró el disolvente de la mezcla de reacción a presión

reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (50 ml), se lavó secuencialmente con agua (50 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 5% (50 ml), disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 6,5% (25 ml) y salmuera saturada (25 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 2,25 g del compuesto del título (rendimiento 69 %). Se recrystalizó el sólido resultante con acetato de etilo-hexano y se separó por filtración el precipitado generado. Se lavó el cristal húmedo con hexano y posteriormente se secó a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Los datos instrumentales concordaban con los del compuesto del título del ejemplo 6.

10 [Ejemplo 8]

Sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-1a)



15 A una disolución de 270 mg (0,842 mmol) de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo en diclorometano (2 ml), bajo atmósfera de argón, a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido de permitir que reaccionara durante 4 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se separó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (2,5 ml) y se añadió una disolución de 149 mg de ciclohexilamina en éter dietílico a temperatura ambiente, seguido de agitación a 0 °C durante 1 hora. Se separó por filtración el precipitado generado y se lavó la torta de filtro con éter dietílico, y se secó posteriormente a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar 270 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento 86 %).

20 P.f. 175 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -36,8° (c 0,50, H₂O); RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, δ): 1,00-1,30 (m, 5H), 1,53-1,95 (m, 8H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,33 (sa, 2H), 3,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,51 (sa, 1H), 4,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 8,04 (sa, 1H); EM m/z: 100, 277 (M+1).

30 En el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 9. Para la medición, se usó RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X en polvo, en el que se realizó la medición con CuKα1 como fuente de rayos X, un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de 4°/min y un intervalo de barrido de 2θ = 3-40°.

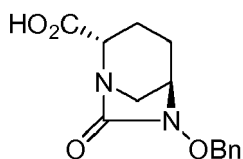
[Tabla 9]

40 Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-1a)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ	Espaciado (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
8,88	9,95	46
10,46	8,45	9
14,14	6,26	14
15,08	5,87	17
16,04	5,52	100
16,98	5,22	71
17,38	5,10	17
17,88	4,96	26
18,74	4,73	57
19,52	4,54	22
21,36	4,16	13
22,60	3,93	68
25,08	3,55	12

[Ejemplo 9]

Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-2)



5 Se disolvieron 230 mg de sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, seguido de extracción 4 veces con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera saturada, y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se separó por destilación el disolvente a presión reducida y se secó a vacío, para
10 proporcionar 161 mg del compuesto del título como un sólido espumoso incoloro (rendimiento 87 %). Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK ADH, 4,6 × 150 mm, ácido trifluoroacético/hexano/etanol = 0,1/80/20, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 10,5 min).

15 $[\alpha]_D^{20} + 11,5^\circ$ (c 0,56, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,67 (m, 1H), 2,04-2,26 (m, 3H), 2,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H); EM m/z: 277 (M+1).

[Ejemplo 10]

20 Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-2), tratamiento con ácido clorhídrico diluido seguido de cristalización

25 Se disolvieron 3,75 g (10,0 mmol) de sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en 50 ml de agua, y se añadieron 100 ml de acetato de etilo y 20 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se agitó la mezcla, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml, cada vez) 3 veces. Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio anhidro y se concentró el disolvente hasta 10 ml a presión reducida. Se añadieron gradualmente 120 ml de hexano mientras se agitaba bajo enfriamiento con hielo y se separó por filtración el precipitado resultante. Se lavó el cristal húmedo con hexano y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para proporcionar 2,44 g (8,83 mmol) del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro.

30 P.f. 116 °C; los otros datos instrumentales concordaban con los del compuesto del título del ejemplo 9.

35 En el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 10. Para la medición, se usó RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X en polvo, en el que se realizó la medición con CuKα1 como fuente de rayos X, un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de 4°/min y un intervalo de barrido de 2θ = 3-40°.

[Tabla 10]

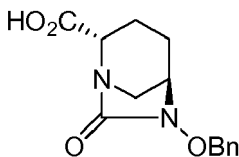
40 Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-2)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ	Espaciado (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
10,80	8,19	10
12,38	7,14	14
13,32	6,64	11
14,06	6,29	81
15,82	5,60	33
17,02	5,21	92
18,04	4,91	12
19,28	4,60	37
21,06	4,21	100
24,08	3,69	42
25,80	3,45	16
28,52	3,13	33

[Ejemplo 11]

45

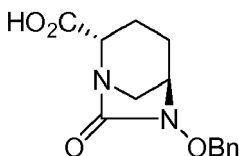
Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-2), síntesis a partir de (F1-3a)



- 5 A una disolución de 100 mg (0,345 mmol) de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadió agua (3 ml), seguido de enfriamiento hasta 0 °C, y se añadieron 15,2 mg (0,362 mmol) de hidróxido de litio monohidratado, seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Se lavó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se acidificó la fase acuosa con disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y posteriormente se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 93,1 mg del compuesto del título como un sólido espumoso incoloro (rendimiento 98 %). Los datos instrumentales concordaban con los del ejemplo 9.

[Ejemplo 12]

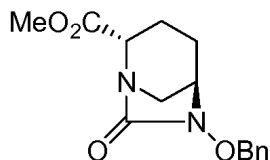
- 15 Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-2), síntesis a partir de (F1-3b)



- 20 A una disolución de 100 mg (0,316 mmol) de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo en diclorometano (2 ml) se añadieron una disolución de 2-etilhexanoato de sodio 0,5 M en acetato de etilo (1 ml) y 12 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, seguido de separación de líquido con disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio anhidro. Se disolvió el residuo resultante de la concentración del disolvente a presión reducida en acetato de etilo, seguido de adición de ciclohexilamina (33 mg) y se separó por filtración el sólido depositado y se lavó con éter. Se disolvió el sólido resultante en disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, seguido de extracción con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Posteriormente, se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 68 mg del compuesto del título como un sólido espumoso incoloro (rendimiento 75 %). Los datos instrumentales concordaban con los del compuesto del ejemplo 9.

[Ejemplo 13]

- 35 6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (F1-3a)



- 40 Se disolvieron 66 mg (0,239 mmol) de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en tolueno (0,6 ml) y metanol (0,6 ml) y, bajo enfriamiento con hielo, se añadieron 0,54 ml (0,324 mmol) de disolución de trimetilsilildiazometano-hexano 0,6 M, seguido de agitación durante 20 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 21,5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 31 %). Se recristalizó el sólido resultante con acetato de etilo-hexano, se separó por filtración el precipitado generado, se lavó el cristal húmedo con hexano y se secó posteriormente a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 12,8 min).

- 50 P.f. 86 °C; $[\alpha]_D^{20} + 5,3^\circ$ (c 1,10, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,65-1,70 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 3H), 2,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 4,6, 4,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H); EM m/z: 291 (M+1).

En el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 11. Para la medición, se usó RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X en polvo, en el que se realizó la medición con $\text{CuK}\alpha 1$ como fuente de rayos X, un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de $4^\circ/\text{min}$ y un intervalo de barrido de $2\theta = 3-40^\circ$.

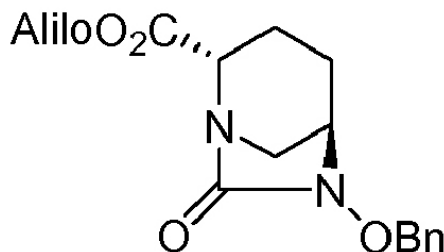
[Tabla 11]

10 Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-3a)

Posición de picos		Intensidad relativa
2 θ (Cuka)	Espaciado (d) Å	
8,50	10,39	92
15,10	5,86	9
15,56	5,69	66
16,60	5,34	11
18,42	4,81	28
19,98	4,44	100
22,30	3,98	9
23,50	3,78	66
28,64	3,11	13
29,44	3,03	19
30,52	2,93	13
32,28	2,77	11

[Ejemplo 14]

15 6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-alilo (F1-3b)



Se disolvieron 46 mg de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml), y se añadieron 21 mg de hidrogenocarbonato de sodio y 30 μl de bromuro de alilo, seguido de agitación durante 6,5 horas. Se añadió acetato de etilo a la disolución de reacción, seguido de lavado secuencial con agua y salmuera saturada y secado sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar 7,5 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 14 %). Se recrystalizó el sólido resultante en acetato de etilo-hexano, se separó por filtración el precipitado generado, se lavó el cristal húmedo con hexano y posteriormente se secó a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, $4,6 \times 150$ mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 8,0 minutos).

P.f. $60^\circ\text{C}-62^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20} + 4,0^\circ$ (c 1,05, CHCl_3); RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ): 1,69 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 3H), 2,93 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,14 (dd, J = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 4,67 (ddd, J = 5,9, 1,5, 1,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,26 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 5H); EM m/z: 317 (M+1).

En el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 10. Para la medición, se usó RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X en polvo, en el que se realizó la medición con $\text{CuK}\alpha 1$ como fuente de rayos X, un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de $4^\circ/\text{min}$ y un intervalo de barrido de $2\theta = 3-40^\circ$.

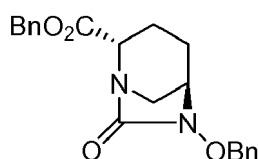
[Tabla 12]

Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-3b)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ	Espaciado (d)	
(Cuka)	Å	I/I0
6,00	14,72	100
18,06	4,91	26
19,88	4,46	10
20,94	4,24	10
24,22	3,67	12

5 [Ejemplo 15]

6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo (F1-3c)

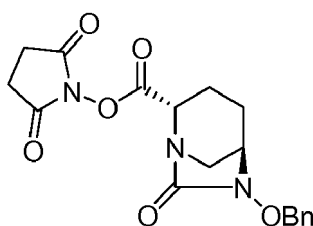


10 Se disolvieron 94 mg (0,346 mmol) de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en diclorometano (3,4 ml), y se añadieron 70 μ l (0,676 mmoles) de alcohol bencilico y 98 mg (0,511 mmol) de clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y posteriormente se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó con agua y luego con salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar 41,2 mg del compuesto del título (rendimiento 33 %). Exceso enantiomérico: 99,8 % ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 \times 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min., tiempo de retención 33,2 min.).

20 $[\alpha]_D^{20} + 3,3^\circ$ (c 0,82, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,58-1,65 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 3H), 2,86 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,28 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,89 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 7,26-7,43 (m, 10H); EM m/z: 367 (M+1).

25 [Ejemplo 16]

(2S,5R)-6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (F1-3d)

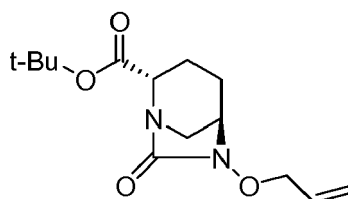


30 Se disolvieron 201 mg de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en diclorometano deshidratado (3,6 ml), y se añadieron 162 mg de N-metilmorfolina, seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Se añadieron 198,8 mg de clorofornato de isobutilo a la mezcla, seguido de agitación durante 10 minutos, y posteriormente se añadieron 167 mg de N-hidroxisuccinimida, seguido de agitación adicional durante 0,5 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua y se secó sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 161 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 59 %).

40 $[\alpha]_D^{20} + 4,76^\circ$ (c 0,88, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,74 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,11-3,18 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 4,48 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H); EM m/z: 274 (M+1).

[Ejemplo 17]

45 6-(Aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo (F2)

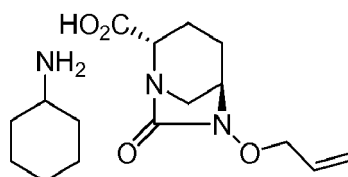


5 Se disolvieron 140 mg (0,421 mmol) de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo en etanol (3,1 ml), y se añadieron 14 mg de paladio al 10 %-carbono (contenido en agua de un 50 %), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite, y se disolvió el residuo resultante de la concentración del disolvente a presión reducida en acetonitrilo (4,1 ml), y se añadieron 62 mg (0,449 mmol) de carbonato de potasio anhidro y 70 μ l (0,809 mmoles) de bromuro de alilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Tras concentrarse la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó el residuo con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua, disolución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, posteriormente se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró el disolvente a presión reducida. Se aplicó el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 5/2) para proporcionar 60,8 mg del compuesto del título (rendimiento 54 %). Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 \times 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,8 min).

10 [α]²⁰_D-39,3° (c 1,11, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,50 (s, 9H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 3H), 3,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 5,29-5,39 (m, 2H), 5,98-6,08 (m, 1H); EM m/z: 283 (M+1).

20 [Ejemplo 18]

Sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F2-1a)

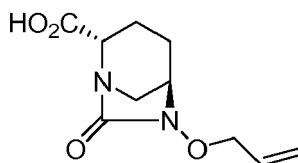


25 A partir de 6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-*tert*-butilo, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 8, se proporcionó el compuesto del título como un sólido incoloro.

30 [α]²⁰_D-44,4° (c 0,25, H₂O); RMN de ¹H (400 MHz, D₂O, δ): 0,95-1,24 (m, 5H), 1,48-1,81 (m, 8H), 2,02 (dd, J = 14,6, 7,1 Hz, 1H), 2,92 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,00 (m, 1H), 3,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 1H), 4,33-4,36 (m, 2H), 5,23-5,33 (m, 2H), 5,85-5,95 (m, 1H); EM m/z: 100, 227 (M+1).

35 [Ejemplo 19]

Ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F2-2)

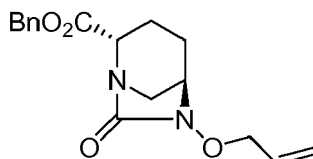


40 A partir de la sal de ciclohexilamina de ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 9, se proporcionó el compuesto del título. Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 \times 150 mm, ácido trifluoroacético/hexano/etanol = 0,1/80/20, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 5,5 min).

45 [α]²⁰_D-32,3° (c 1,59, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,60-1,81 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 2H), 2,25-2,31 (m, 1H), 3,07 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,33 (d.a. J = 11,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 4,19 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,42-4,52 (m, 2H), 5,33-5,42 (m, 2H), 5,96-6,06 (m, 1H); EM m/z: 227 (M+1).

[Ejemplo 20]

6-(Aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-bencilo (F2-3c)

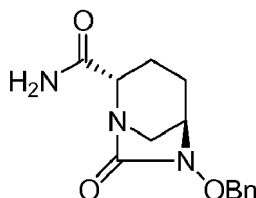


5 A partir de ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico, de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 14, se proporcionó el compuesto del título. Exceso enantiomérico: 98,5 % ee. (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol=2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 15,5 min).

10 $[\alpha]_D^{20}$ -42,5° (c 0,252, CHCl₃); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,67-1,77 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 3H), 2,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 5,23 (m, 2H), 5,29-5,38 (m, 2H), 5,96-6,05 (m, 1H), 7,33-7,38 (m, 5H); EM m/z: 317 (M+1).

15 [Ejemplo 21]

(2S,5R)-6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (F1-4), síntesis a partir de (F1-3d)

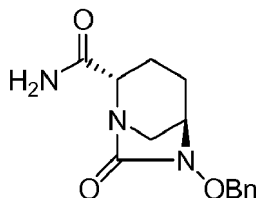


20 Se disolvieron 60 mg de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2S,5R)-2,5-dioxopirrolidin-1-ilo en diclorometano deshidratado (0,8 ml), seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Se añadieron 0,12 ml de amoníaco acuoso concentrado a la disolución de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua (10 ml) y se fraccionó la fase orgánica, seguido de lavado secuencial con agua y salmuera saturada y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se aplicó el residuo resultante de la concentración del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/3), y posteriormente se cristalizó con cloroformo/hexano = 1:3 para proporcionar 30,4 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro.

30 $[\alpha]_D^{20}$ -26,1° (c 0,498, MeOH); RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ): 1,60 (m, 1H), 1,90-2,03 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,31 (s, 1H), 3,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (s J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,26-7,44 (m, 5H); EM m/z: 276 (M+1).

35 [Ejemplo 22]

(2S,5R)-6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (F1-4)



40 Se disolvieron 400 mg (1,44 mmol) de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en diclorometano deshidratado (14,4 ml), y se añadieron 176 mg de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Se añadieron 237 mg de cloroformato de isobutilo a la mezcla, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. Se le añadió 1,0 ml de amoníaco acuoso concentrado a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua (10 ml) y se fraccionó la fase orgánica, seguido de lavado secuencial con agua y salmuera saturada y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se aplicó el residuo resultante de la concentración del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/3), y posteriormente se cristalizó con cloroformo/hexano = 1:3 para proporcionar 315 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento 79 %). Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol = 4/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo

de retención 16,2 min).

P.f. 169 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -22,0° (c 1,26, MeOH); RMN de ^1H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 21.

En el diagrama de difracción de rayos X en polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 11. Para la medición, se usó RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X en polvo, en el que se realizó la medición con $\text{CuK}\alpha$ como fuente de rayos X, un voltaje de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de $4^\circ/\text{min}$ y un intervalo de barrido de $2\theta = 3-40^\circ$.

[Tabla 13]

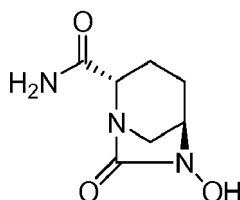
Difracción de rayos X en polvo del compuesto (F1-4)

Posición de picos		Intensidad relativa
2θ (Cuka)	Espaciado (d) Å	
6,76	13,06	100
13,58	6,52	23
17,24	5,14	48
18,70	4,74	34
19,16	4,63	13
20,46	4,34	45
23,08	3,85	17
23,92	3,72	8

[Ejemplo 23]

(2S,5R)-1,6-Diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio (H)

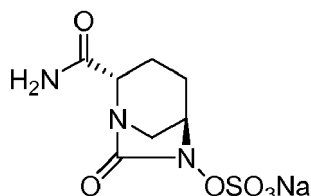
Etapa 1: (2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (G)



Se disolvieron 445 mg de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en metanol (16 ml), y se añadieron 80 mg de paladio al 10 %-carbono (contenido en agua de un 50 %), seguido de agitación durante 0,75 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el disolvente a presión reducida y se secó a vacío para proporcionar 357 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (cuantitativo).

$[\alpha]_D^{20}$ -66,7° c 1,22, MeOH); RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD , δ): 1,74 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,96 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H); EM m/z: 186 (M+1).

Etapa 2: (2S,5R)-1,6-Diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio (H)



Se disolvieron 317 mg de (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en piridina deshidratada (17 ml), y se añadieron 1360 mg de complejo de trióxido de azufre-piridina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró el sólido en la disolución de reacción, se concentró el disolvente del filtrado a presión reducida, y se disolvió el residuo en disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio (30 ml), seguido de lavado con acetato de etilo (50 ml). Se disolvieron 609 mg de hidrogenosulfato de

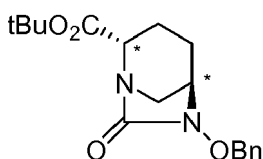
tetrabutilamonio en la fase acuosa, seguido de extracción con acetato de etilo (100 ml × 4 veces) y secado sobre sulfato de sodio anhidro, y se concentró el disolvente a presión reducida. Se disolvió sal de tetrabutilamonio (rendimiento en bruto 86 %) obtenida de someter el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetona = 50/50) en acetona acuosa al 50 %, se aplicó a DOWEX 50W × 8 (tipo Na, 150 ml) y se eluyó con agua, y se liofilizó la fracción activa para proporcionar 338 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 80 %). Pureza por CL-EM de un 100 %.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -37,1° (c 0,496, H₂O); RMN de ¹H (400 MHz, D₂O, δ): 1,68 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 3,00 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H); EM m/z: 264 (M-1).

[Ejemplo 24]

(2R,5S)-1,6-Diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio (r)

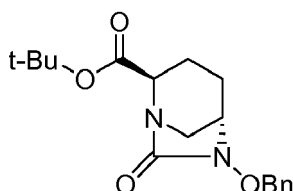
Etapa 1: 6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2R/S,5S/R)-*tert*-butilo



Una disolución en ácido clorhídrico acuosa de ácido 5-cetopiperidin-2-carboxílico racémico obtenido a partir de los procedimientos descritos en los documentos que no corresponden a una patente 5-7 se sometió a benciloxicarbonilación con cloroformiato de bencilo al tiempo que se mantenía el pH a 10,5 con hidróxido de sodio, posteriormente se trató el producto en bruto en diclorometano deshidratado, con alcohol *tert*-butílico, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 4-dimetilaminopiridina, y se redujo adicionalmente el producto en bruto en metanol con borohidruro de sodio y se purificó en columna para proporcionar 5-hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de (2S/R,5S/R)-1-bencil-2-*tert*-butilo, que se usó para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro de acuerdo con los ejemplos 1-6. Exceso enantiomérico: 3 % ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,2 min. (2R,5S), 7,9 min. (2S,5R)).

P.f. 100 °C; RMN de ¹H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 6.

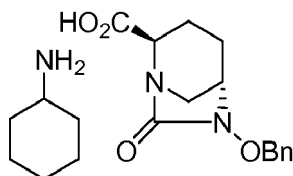
Etapa 2: 6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2R,5S)-*tert*-butilo (p)



Se aplicaron 30,3 g de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2R/S,5S/R)-*tert*-butilo a cromatografía en columna quiral (CHIRAL PAK IA, metanol/acetonitrilo = 95/5), y se recogió la fracción activa correspondiente al primer pico para proporcionar 13,9 g del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 46 %). Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,2 min).

P.f. 84 °C; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -6,1° (c 0,83, CHCl₃); RMN de ¹H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 6.

Etapa 3: Sal de ciclohexilamina de ácido (2R,5S)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (F1-1a)

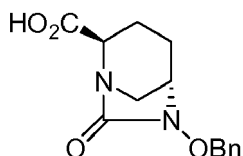


A una disolución de 3,34 g (10,0 mmol) de 6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (2R,5S)-*tert*-butilo en diclorometano (25 ml), bajo atmósfera de argón a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml),

seguido de elevación de la temperatura hasta temperatura ambiente y permitir que reaccionara durante 4 horas. Tras concentrarse la mezcla de reacción, se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo, se lavó posteriormente de manera secuencial con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (10 ml), y se le añadió una disolución de 256 mg de ciclohexilamina en éter dietílico a temperatura ambiente, seguido de envejecimiento a 0 °C durante 1 hora. Se separó por filtración el precipitado generado, y se lavó la torta de filtro con éter dietílico, seguido de secado a presión reducida para proporcionar 3,36 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento 89 %).

10 $[\alpha]_D^{20} + 35,7^\circ$ (c 0,51, H₂O); RMN de ¹H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 8.

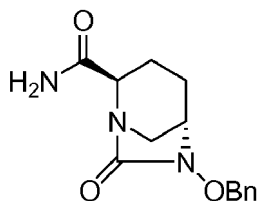
Etapa 4: Ácido (2R,5S)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (q)



15 Se disolvieron 750 mg de sal de ciclohexilamina de ácido (2R,5S)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio, seguido de extracción tres veces con acetato de etilo, y se lavó la fase orgánica combinada con salmuera saturada y posteriormente se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 507 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento 91,5 %). Exceso enantiomérico: 98,6 % ee. (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, ácido trifluoroacético/hexano/etanol = 0,1/80/20, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 6,2 min).

20 $[\alpha]_D^{20} - 11,1^\circ$ (c 0,90, CHCl₃); RMN de ¹H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 9.

25 Etapa 5: (2R,5S)-6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

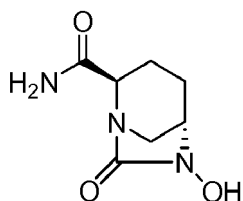


30 Se disolvieron 230 mg (0,84 mmol) de ácido (2R,5S)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico en diclorometano deshidratado (4,2 ml), y se añadieron 110 mg de trietilamina, seguido de enfriamiento hasta 0 °C. Se añadieron 137 mg de cloroformiato de isobutilo a la mezcla, seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. Se añadieron 0,6 ml de amoníaco acuoso a la mezcla de reacción, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se añadió agua (10 ml) y se tomaron alícuotas de la fase orgánica, seguido de lavado secuencial con agua y salmuera saturada y secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Se aplicó el residuo resultante de la concentración del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/3), y posteriormente se cristalizó con cloroformo/hexano = 1:3 para proporcionar 202 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento 87 %). Exceso enantiomérico: 99,9 % ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 × 150 mm, hexano/etanol = 4/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 10,3 min).

35 $[\alpha]_D^{20} + 24,5^\circ$ (c 0,61, MeOH); RMN de ¹H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 22.

40 Etapa 6: (2R,5S)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (r)

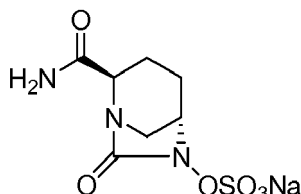
45 Se disolvieron 190 mg de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en metanol (6,9 ml), y se añadieron 40 mg de paladio al 10%-carbono (contenido en agua de un 50 %), seguido de agitación



durante 1,5 horas bajo atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el disolvente a presión reducida y se secó a vacío para proporcionar 126 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (cuantitativo).

5 $[\alpha]_D^{20}$ -55,7° (c 0,52, MeOH); RMN de ^1H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 23, etapa 1.

Etapa 7: (2R,5S)-1,6-Diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, sal de 7-oxo-6-(sulfoxi)-monosodio (s)



10 Se disolvieron 112 mg de (2R,5S)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida en piridina deshidratada (6 ml), y se añadieron 481 mg de complejo de trióxido de azufre-piridina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtró el sólido de la disolución de reacción, se concentró el disolvente del filtrado a presión reducida y se disolvió el residuo en disolución acuosa saturada de dihidrogenofosfato de sodio (30 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml). Se disolvieron 190 mg de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en la fase acuosa, seguido de agitación durante 10 minutos. Se extrajo la disolución de reacción con acetato de etilo (100 ml \times 5 veces) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y posteriormente se concentró el disolvente a presión reducida. Se disolvió sal de tetrabutilamonio (rendimiento en bruto 85 %) obtenida sometiendo el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/acetona = 50/50) en acetona acuosa al 50 %, se aplicó a DOWEX5WX8 (tipo Na, 61 ml) y se eluyó con agua, y se liofilizó la fracción activa para proporcionar 109 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento 63 %). Pureza por CL-EM de un 100 %.

20 $[\alpha]_D^{20}$ + 38,1° (c 0,496, H₂O); RMN de ^1H y EM eran equivalentes a los del compuesto del título del ejemplo 22, etapa 2.

[Ejemplo 25]

30 Se determinaron la actividad inhibidora de la enzima β -lactamasa de los compuestos producidos en los ejemplos 23 y 24 y la actividad antibacteriana de PIPC en combinación con los compuestos. Las fórmulas estructurales del compuesto de prueba son tal como se muestran en la siguiente tabla 14.

[Tabla 14]

Nombre del compuesto	Fórmula estructural
Tazobactam (TAZ)	
Ejemplo 23	
Ejemplo 24	

35 Actividad inhibidora de la enzima β -lactamasa

40 Usando el genoma de *P. aeruginosa* PAO1 como plantilla, se amplificó con PCR un ADN para codificar un dominio de β -lactamasa de AmpC excluyendo un péptido de señal. Se incorporó este producto de PCR en el vector pET-28b(+) (Merck), se introdujo en *E. coli* BL21 (Merck) y, con inducción de isopropil- β -D-(-)-tiogalactopiranosido 1 mM (Nacalai Tesque), se cultivó durante la noche a 20 °C para expresar AmpC. Tras recogerse la célula bacteriana, se

purificó AmpC del extracto celular obtenido mediante tratamiento ultrasónico, usando CM Sepharose Fast Flow (GE Healthcare) y HiTrap Heparin HP (GE Healthcare) a 4 °C.

5 Para la medición de la actividad inhibidora de β -lactamasa, se usó nitrocefina (Oxoid) 100 μ M (concentración final) como sustrato, y se usaron DMSO al 2,5 %, albúmina derivada de suero bovino 10 μ g/ml (Sigma-Aldrich) y tampón fosfato 50 mM a pH 7,0 como disolución de reacción. A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se añadieron compuestos problema (compuestos mostrados en la tabla 14) y AmpC (concentración final 0,5 nM), seguido de preincubación a 30 °C durante 10 minutos. Se añadió nitrocefina a cada pocillo para mezclar en los mismos, seguido de incubación a 30 °C durante 20 minutos, y se usó Multiskan Ascent (Thermo Fisher Scientific) para medir a longitud de onda de 492 nm, midiendo de ese modo la actividad hidrolítica de nitrocefina de AmpC, para determinar la actividad inhibidora de la enzima. Como control, se preparó una disolución de reacción excluyendo AmpC, y se determinó que la concentración de un compuesto problema que presentaba una inhibición de un 50 % era el valor de CI_{50} . Los resultados fueron tal como se muestra en la tabla 15.

15 [Tabla 15]

Actividad inhibidora del compuesto problema contra AmpC

Nombre del compuesto	Valor de CI_{50} (μ M)
TAZ	0,95
Ejemplo 23	0,65
Ejemplo 24	>30

20 Efecto combinatorio

Se evaluó el efecto combinatorio del compuesto problema con un agente β -lactámico contra bacterias usando una cepa de expresión constitutiva de AmpC seleccionada de *P. aeruginosa* PAO1 a través de exposición al agente. Usando piperacilina (PIPC, Sigma-Aldrich) como agente β -lactámico, se realizó la medición mediante un procedimiento de dilución en placa de agar en el que la concentración inhibidora mínima (CIM) de PIPC se basa en el Clinical and Laboratory Standards Institute (procedimiento del CLSI). Es decir, se preparó una placa de agar que contenía 4 μ g/ml (concentración final) de compuesto problema y PIPC a cada concentración en agar de Mueller-Hinton (Becton, Dickinson and Company), y se ajustaron bacterias cultivadas durante la noche en caldo de Muller-Hinton ajustado con cationes (Becton, Dickinson y Company) en el mismo medio de modo que tuviesen 10^4 UFC/punto y se inocularon sobre una placa que contenía un agente. Se cultivó esta placa que contenía un agente durante la noche a 35 °C, y se determinó que la concentración de agente mínima en la que no se observaba crecimiento de bacterias era la CIM. Los resultados fueron tal como se muestra en la tabla 16

35 [Tabla 16]

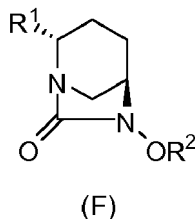
Actividad antibacteriana combinatoria cuando se usa una combinación con 4 μ g/ml de compuesto problema contra la variante *P. aeruginosa* PAO1, que expresa de manera constitutiva AmpC.

Nombre del compuesto	CIM de PIPC (μ M/ml)
solo	64
TAZ	64
Ejemplo 23	4
Ejemplo 24	64

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un derivado de ácido (2S,5R)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico ópticamente activo de fórmula (F):

5



en la que:

10

R¹ es CO₂R, CO₂M o CONH₂, en el que

R es metilo, *terc*-butilo, alilo, bencilo o 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, y

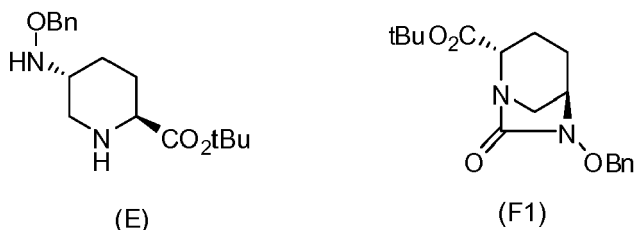
M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y

15

R² es bencilo o alilo;

y dicho procedimiento comprende someter un compuesto de fórmula (E) a formación de urea intramolecular dando como resultado el compuesto (F1), en el que en (E) y (F1) Bn es bencilo y *t*Bu es *terc*-butilo:

20



y someter (F1) a al menos una de las siguientes etapas (a)-(g):

25

(a) escindir el éster,

(b) convertir el compuesto en la forma de una sal de un catión inorgánico o catión orgánico,

30

(c) tratar el compuesto con un ácido para convertir el compuesto en un ácido libre,

(d) realizar la carbamoilación del ácido carboxílico,

(e) convertir el ácido carboxílico en un éster,

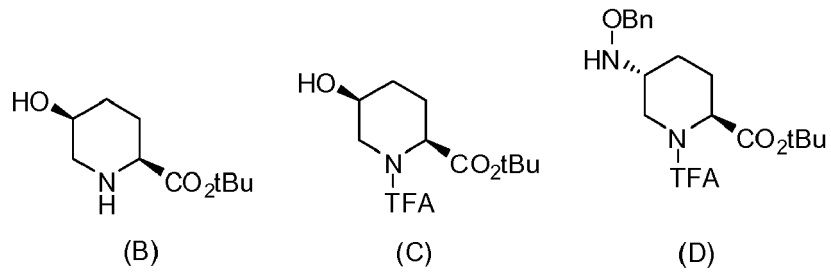
35

(f) eliminar el grupo bencilo del grupo benciloxilo en la posición 6, y

(g) convertir el grupo en la posición 6 en aliloxilo.

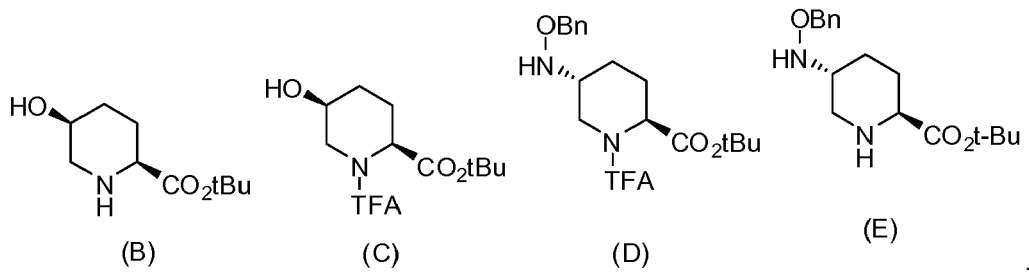
40

2. Procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (E) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende someter un compuesto de fórmula (B) a trifluoroacetilación, y hacer reaccionar el compuesto de fórmula (C) resultante con benciloxiamina en presencia de un agente de activación del grupo hidroxilo, y someter el compuesto de fórmula (D) resultante a destrifluoroacetilación:



en las que tBu es *terc*-butilo, TFA es trifluoroacetilo y Bn es bencilo.

- 5 3. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (B)-(E), en las que tBu es *terc*-butilo, TFA es trifluoroacetilo y Bn es bencilo:



- 10 4. Uso de un compuesto de fórmula (F1-4) en la que Bn es bencilo para la fabricación, por medio del intermedio (G), de un compuesto (H) que tiene propiedades de inhibición de β -lactamasa:

