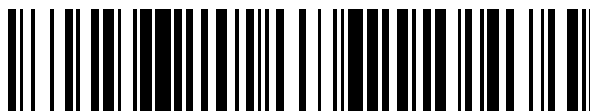


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 416**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.04.2013 PCT/GB2013/050869**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.10.2013 WO13150296**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2013 E 13715426 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2834239**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inhibidores de beta-lactamasas**

30 Prioridad:

02.04.2012 US 201261618993 P

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

12.04.2018

73 Titular/es:

**ENTASIS THERAPEUTICS LIMITED (100.0%)
2 Kingdom Street
London W2 6BD, GB**

72 Inventor/es:

**MCGUIRE, HELEN;
BIST, SHANTA;
BIFULCO, NEIL;
ZHAO, LIANG;
WU, YE;
HUYNH, HOAN;
XIONG, HUI;
COMITA-PREVOIR, JANELLE;
DUSSAULT, DAEMIAN;
GENG, BOLIN;
CHEN, BRENDAN;
DURAND-REVILLE, THOMAS y
GULER, SATENIG**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 663 416 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

Compuestos heterocíclicos como inhibidores de beta-lactamasas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de beta-lactamasas novedosos y sus composiciones farmacéuticas. Además, la presente invención se refiere a compuestos y composiciones para su uso en métodos terapéuticos para el tratamiento de infecciones bacterianas, incluida la superación de la resistencia bacteriana a antibióticos.

10

Antecedentes de la invención

La comunidad internacional de microbiología y enfermedades infecciosas continúa manifestando su preocupación ante el hecho de que el continuo avance de la resistencia a antibacterianos podría dar lugar a cepas bacterianas contra las cuales los agentes antibacterianos disponibles en la actualidad no serían eficaces. El resultado de esto podría suponer una morbilidad y una mortalidad considerables. En general, los patógenos bacterianos pueden clasificarse como patógenos grampositivos o gramnegativos. Se considera que, generalmente, los compuestos antibióticos con actividad eficaz contra patógenos grampositivos y gramnegativos presentan un amplio espectro de actividad.

15

20

En la lucha contra las infecciones bacterianas, los antibióticos beta-lactámicos son esenciales. Las beta-lactamasas son una amplia clase de fármacos que contienen todos ellos una beta-lactama en su estructura molecular principal, y normalmente presentan efectividad contra un amplio espectro de bacterias grampositivas y gramnegativas al inhibir la síntesis de la pared celular de las bacterias. Debido a que el fármaco diana no tiene ningún análogo eucariota, su toxicidad es baja y generalmente se toleran bien. Siguen encontrándose entre los fármacos disponibles más eficaces y seguros que se prescriben más habitualmente para combatir infecciones bacterianas. Sin embargo, su efectividad está limitada por cepas infecciosas muy resistentes, tales como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) y cepas resistentes a múltiples fármacos (RMF) de *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y otras *Enterobacteriaceae*. Tales bacterias resistentes son las principales causas de la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Helfand, *β-lactams Against Emerging 'Superbugs': Progress and Pitfalls*, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 1(4):559-571 (2008).

25

30

Los antibióticos beta-lactámicos, solos y combinados con inhibidores de beta-lactamasas, continúan representando una porción esencial de los agentes antibacterianos empleados para combatir enfermedades. La resistencia a β-lactamasas de infecciones por bacterias gramnegativas se debe principalmente a su actividad β-lactamasa; y la dependencia significativa de antibióticos β-lactámicos ha producido la diversificación y un aumento de la prevalencia de β-lactamasas. Estas β-lactamasas están desarrollando resistencia a incluso los antibióticos β-lactámicos más nuevos. Llarrull, *et al.*, *The Future of Beta-Lactams*, *Current Opinion in Microbiology*, 13:551-557 (2010).

35

40

Una amenaza importante para la eficacia de estos fármacos es la creciente prevalencia de beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Las beta-lactamasas son enzimas que algunas bacterias secretan las cuales abren el anillo de la porción beta-lactámica de un antibiótico beta-lactámico y de este modo lo desactivan. En la actualidad, hay cuatro clases de beta-lactamasas, denominadas Clase A, Clase B, Clase C y Clase D. Las beta-lactamasas de la Clase A, Clase C y Clase D son inhibidores de serina beta-lactamasa, mientras que las beta-lactamasas de la Clase B son metalo-beta-lactamasas (MBL). Bush & Jacoby, *Updated Functional Classification of β-Lactamases*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(3):969-976 (Mar. 2010).

45

50

Para ayudar a mejorar la efectividad de los antibióticos beta-lactámicos, se han desarrollado algunos inhibidores de beta-lactamasas. Sin embargo, los inhibidores de β-lactamasas disponibles en la actualidad, en muchos casos, son insuficientes para contrarrestar la diversidad en crecimiento constante de las β-lactamasas. Los tres agentes inhibidores de serina beta-lactamasas más comunes utilizados actualmente (ácido clavulánico, tazobactam y sulbactam) presentan actividad únicamente frente a ciertas enzimas de la Clase A, lo cual limita drásticamente su utilidad. Además, los inhibidores de beta-lactamasas que en la actualidad están siendo sometidos a ensayos clínicos, tales como avibactam y MK7655, actúan principalmente sobre enzimas de Clase A y Clase C, con una efectividad mínima frente a beta-lactamasas de Clase D. Bebrone, *et al.*, *Current Challenges in Antimicrobial Chemotherapy: Focus on β-Lactamase Inhibition*, *Drugs*, 70(6):651-679 (2010). A pesar de que estos agentes representan una considerable mejora frente a los inhibidores de beta-lactamasas disponibles en la actualidad, son deseables agentes que ataquen de forma eficaz a las tres serina beta-lactamasas para combatir la significativa resistencia a beta-lactamasas observada hoy en día. En la actualidad, no existen inhibidores de β-lactamasas autorizados que sean eficaces contra β-lactamasas de Clase D, y las tasas de resistencia a antibióticos convencionales continúan aumentando.

55

60

Por lo tanto, se necesitan nuevos inhibidores de β-lactamasas que sean eficaces contra al menos β-lactamasas de Clase D. Existe una clara necesidad de nuevos inhibidores de β-lactamasas que sean eficaces contra más de una de

65

las Clases A, C y/o D de las β -lactamasas.

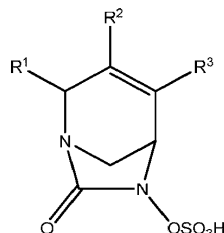
El documento US 2005/020572 A1 se publicó el 27 de enero de 2005, y describe compuestos y composiciones para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas mediante la inhibición de β -lactamasas bacterianas.

5

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que son inhibidores de beta-lactamasas. Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables sirven para su uso junto con antibióticos beta-lactámicos o solos para el tratamiento de infecciones bacterianas, incluidas las infecciones provocadas por organismos resistentes a fármacos, incluidos los organismos resistentes a múltiples fármacos. Más particularmente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (Ia):

10



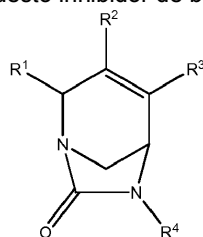
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^1 es $-\text{CONR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, o $-\text{CN}$; R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, halo, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CONR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ o $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^1$; en la que el alquilo, alquenoilo, cicloalquilo y alcoxi representados por R^2 o R^3 están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, heterociclo de 5-7 miembros, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ o $-\text{NR}^{\prime}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\prime\prime}$; y cada R^1 y $R^{\prime\prime}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que cada alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-7 miembros; siempre que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno; y cuando R^1 sea $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, entonces ni R^2 ni R^3 sean $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$.

20

25

Descripción detallada de la invención

Se describe en el presente documento un compuesto inhibidor de beta-lactamasas de acuerdo con la Fórmula (I):



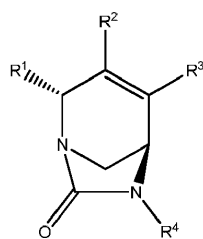
30

o una de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es $-\text{CONR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_2$, en la que cada alquilo y alcoxi está independiente y opcionalmente sustituido con alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, $-\text{CONR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ o un heterociclo de 5-7 miembros; R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, halo, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquenoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinoilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$, $-\text{CONR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, $\text{C}(\text{O})_2\text{R}^1$, fenilo, heterociclilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros; en la que el alquilo, alquenoilo, cicloalquilo, alcoxi, fenilo, heterociclilo y heteroarilo representados por R^2 o R^3 están independiente y opcionalmente sustituidos con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, heterociclilo de 5-7 miembros, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$ o $-\text{NR}^{\prime}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\prime\prime}$; R^4 es $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{OP}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{P}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^5$, $-\text{OCHF}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OCF}_2\text{CO}_2\text{H}$ u $-\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$; R^5 es $\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, fenilo, un heterociclilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros; y cada R^1 y $R^{\prime\prime}$ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, fenilo, heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros; donde cada alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{C}(\text{O})(\text{alcoxi } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$, $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, un heterociclilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros o R^1 y $R^{\prime\prime}$ se juntan para formar un heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros, donde cada heterociclilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, haloalcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)$ o $-\text{N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$; siempre que R^2 y R^3 no sean ambos hidrógeno; y cuando R^1 sea $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$, entonces ni R^2 ni R^3 sean $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\prime}\text{R}^{\prime\prime}$.

45

50

Se describe en el presente documento un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):

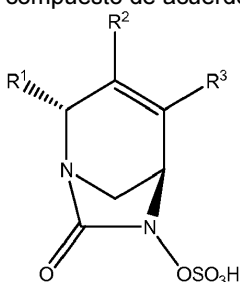


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen para la fórmula (I) anterior.

5

En un aspecto de la invención se encuentra un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III):

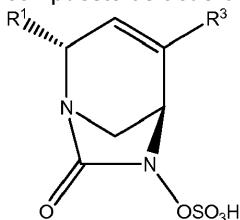


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables R¹, R² y R³ son como se definen para la fórmula (Ia) anterior.

10

En un aspecto de la invención se encuentra un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IV):

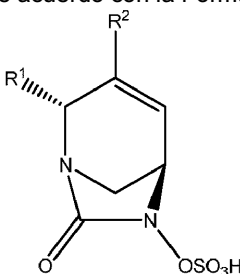


(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables R¹ y R³ son como se definen para la fórmula (Ia).

15

Un aspecto de la invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (V):

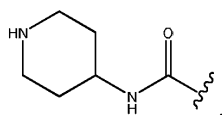


20

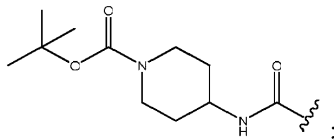
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables R¹ y R² son como se definen para la fórmula (Ia).

25

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONR'R'' o -CN; y R' y R'' de R¹ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, o un heterociclilo de 5-6 miembros, en las que cada alquilo y heterociclilo de R' y R'' está opcional e independientemente sustituido con uno o más -OH, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, o un heterociclilo de 5-7 miembros. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂,



o

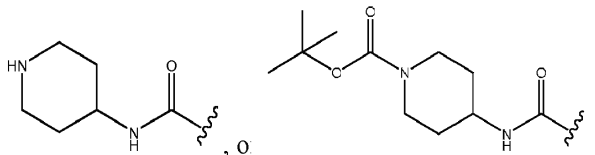


y representa el punto de unión al núcleo bicíclico puenteado.

5 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂.

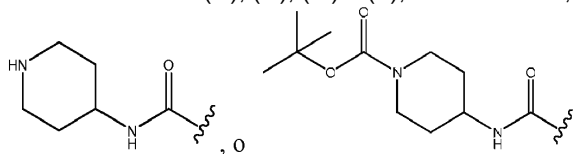
En un aspecto de la invención, para cualquiera de las fórmulas (III), o (IV), R¹ es -C(O)NH₂ o -CN. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONR'R'' o -CN; y el R' y R'' de R¹ son independientemente -H, alquilo C₁-C₃, o un heterociclilo de 5-6 miembros, en la que cada alquilo y heterociclilo de R' y R'' está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, o un heterociclilo de 5-7 miembros. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂, -CONH(CH₂)_nNH₂,

10



15

n es un número entero de 1 a 3; y representa el punto de unión al núcleo bicíclico puenteado. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂,



20

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CN.

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, y -CONR'R'', en las que el alquilo y cicloalquilo representados por R² y/o R³ están independiente y opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R'', un sideróforo, -C(O)NR'R'' y -NR'C(O)R''. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² es metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo, en las que cada R² está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OH y alcoxi C₁-C₃. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² es metilo.

25

30

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² es -H, -CN, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -CO₂R', -CONR'R'', o un heterociclilo de 5-6 miembros, en las que cada alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, R' y R'' de R² está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R'', morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, un sideróforo, -C(O)NR'R'' y -NR'C(O)R''. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² es H, -CN, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, -CO₂(alquilo C₁-C₃), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₃), -CON(alquilo C₁-C₃)₂, morfolinilo o tiazolilo, en las que cuando R² no es hidrógeno ni ciano, cada R² está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R'', morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, un sideróforo, -C(O)NR'R'' y -NR'C(O)R''. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² es H, -CN, metilo, etilo, propilo, isopropilo, tiazolilo, -CONR'R'', o -CO₂CH₃, en las que cuando R² no es hidrógeno ni ciano, cada R² está opcional e independientemente sustituido por uno o más flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃ o -NR'R'', y R' y R'', cuando están presentes en R², se seleccionan independientemente de H y metilo. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (V), R² es H, -CN, metilo, isopropilo, -CONHCH₃, -CONH(CH₂)₂NH₂, -CO₂CH₃, -(CH₂)NH₂, -(CH₂)₂NH₂ o tiazolilo. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia) o (III), R² es hidrógeno.

35

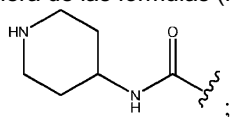
40

45

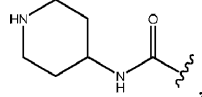
- En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, y -CONR'R", en las que el alquilo y cicloalquilo representados por R² y/o R³ están independiente y opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R", un sideróforo, -C(O)NR'R" y -NR'C(O)R".
- 5 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, o -CONR'R", cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R", un sideróforo, -C(O)NR'R" y -NR'C(O)R"; y cada R' y R" se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃.
- 10 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₃), o -CON(alquilo C₁-C₃)₂, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OH, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, -NR'R", C(O)NR'R" y -NR'C(O)R"; y cada R' y R" se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃.
- 15 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, -CONR'R", en las que cada alquilo, y ciclopropilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más -OH, alcoxi C₁-C₃, -NH₂, o -NHC(O)(alquilo C₁-C₃); y cada R' y R" se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃, y heterociclilo de 5-6 miembros, en las que cada alquilo y heterociclilo representados por R' o R" está opcional e independientemente sustituido con uno o más -OH, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.
- 20 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -CO₂R', -CONR'R", o un heterociclilo de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R", morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, -C(O)NR'R" y -NR'C(O)R"; y en las que cada R' y R", cuando están presentes en R³, se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃.
- 25 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es H, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, -CO₂(alquilo C₁-C₃), -CONH₂, -CONH(alquilo C₁-C₃), -CON(alquilo C₁-C₃)₂, morfolinilo o tiazolilo, cada uno de los cuales está opcional e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R", morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, -C(O)NR'R" y -NR'C(O)R"; y en las que, cuando están presentes en R³, cada R' y R" se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃.
- 30 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es H, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, -CONR'R", o un heterociclilo, en las que cada alquilo, alqueno y heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), o -N(alquilo C₁-C₃)₂; y cuando están presentes en R³, cada R' y R" está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, ciclopropilo, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), o -N(alquilo C₁-C₃)₂.
- 35 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es -CONR'R"; y uno de R' y R" es H y el otro es alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, -CF₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, ciclopropilo, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), o -N(alquilo C₁-C₃)₂.
- 40 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es -CONH(CH₂)_nNHR'; R' es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo o ciclopropilo; y n es un número entero de 1-3.
- 45 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es -CONH(CH₂)₂NH₂. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es metilo, isopropilo, isopropenilo, -CONH₂ o -CON(CH₃)₂. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es -CH₂OCH₃. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III) o (IV), R³ es hidrógeno.
- En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en las que cada alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-7 miembros.
- 50 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R" se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₃, y heterociclilo de 5-6 miembros, en las que cada alquilo y heterociclilo representados por R' o R" está opcional e independientemente sustituido con uno o más -OH, alquilo C₁-C₃, o alcoxi C₁-C₃.
- 55 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R" se selecciona independientemente de H y alquilo C₁-C₃.
- 60 En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros; en las que cada alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂,
- 65 un heterociclilo de 5-6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros; o R' y R" se toman juntos para formar un heterociclilo o heteroarilo de 5-6 miembros, en las que cada heterociclilo y heteroarilo está opcional e

independientemente sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), o -N(alquilo C₁-C₃)₂. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₆. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, propilo e isopropilo. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R'' se selecciona independientemente de hidrógeno y metilo. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), cada R' y R'' se selecciona independientemente de un alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido con uno o más metoxi, etoxi, -OH, -NH₂, NH(CH₃), -N(CH₃)₂, o un sideróforo. En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), uno de R' y R'' es hidrógeno, mientras que el otro se selecciona de cualquiera de los valores posibles enumerados anteriormente.

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂, o

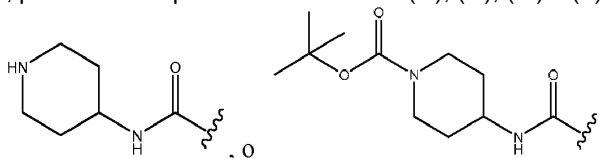


R² es -H o -CH₃; y R³ es -H, -CH₃, o -CONH₂; siempre que R² y R³ no sean ambos H; y cuando R¹ sea -CONH₂, o



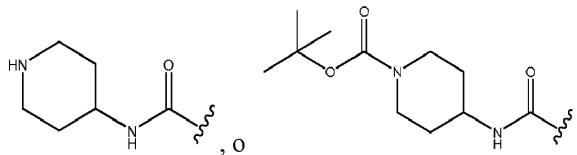
entonces R³ no sea -CONH₂.

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), R¹ es -CONH₂,



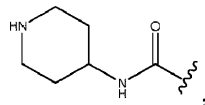
R² es -H o metilo y R³ es -H, -CH₃, o -CONH₂.

En un aspecto de la invención, para una cualquiera de las fórmulas (Ia), (II), (III), (IV) o (V), R¹ es -CH₂OCH₃; -CONR'R'',

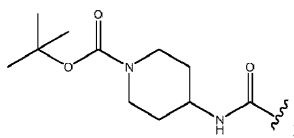


R² es -H, alquilo C₁-C₃ o cicloalquilo C₃-C₆; R³ es -H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o -CONR'R''; y cada R' y R'' es independientemente -H o alquilo C₁-C₃.

En cualquiera de los dos aspectos anteriores de la invención, el compuesto es como se define, siempre que R² y R³ no sean ambos H; y cuando R¹ es -CONH₂,

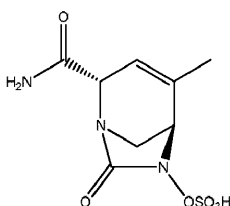


o



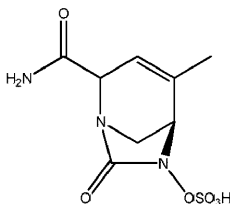
entonces R³ no sea -CONH₂.

Un aspecto de la invención es el compuesto:



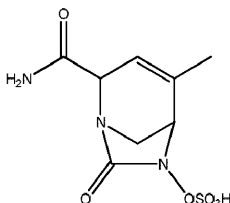
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención es el compuesto:



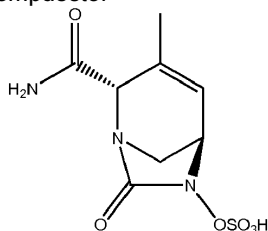
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención es el compuesto:



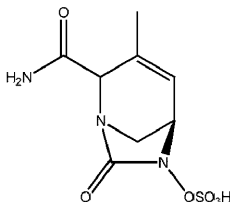
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Otro aspecto de la presente invención es el compuesto:



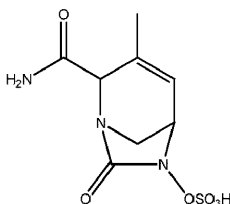
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención es el compuesto:



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un aspecto de la invención es el compuesto:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Cualquier realización descrita en el presente documento se puede combinar con otras realizaciones descritas en el presente documento para proporcionar realizaciones adicionales. Por ejemplo, cuando una realización describa individual o colectivamente grupos posibles para R¹ y una realización independiente describa grupos posibles para R², se sobreentiende que estas realizaciones se pueden combinar para proporcionar una realización adicional utilizando los grupos posibles para R¹ con los grupos posibles para R². De forma análoga, la invención contempla cualesquiera realizaciones mencionadas de forma individual para R¹, R², R³, R' y R'' combinadas con cualesquiera realizaciones específicas mencionadas para cada una de las variables remanentes.

30 Los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV) o (V) poseen propiedades, metabólicas, toxicológicas, farmacodinámicas y/o de eficacia beneficiosas.

En un aspecto de la invención, el compuesto de acuerdo con la Fórmula (Ia) se selecciona del grupo constituido por:

5 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-ciano-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sulfato de (2S,5R)-4-metil-7-oxo-2-(piperidinio-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-ciano-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(2-aminoetilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-((5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sulfato sódico de (2S,5R)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sulfato sódico de (2S,5R)-2-carbamoil-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de sulfato de sulfato de (2S,5R)-2-(1-(*terc*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sulfato de (2S,5R)-3-metil-7-oxo-2-(piperidin-1-io-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 hidrogenosulfato de (2S,5R)-4-(2-aminoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de sulfato de (2S,5R)-4-(2-acetamidoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo; y
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Alquilo - Como se utiliza en el presente documento, el término "alquilo" se refiere tanto a radicales hidrocarburo de cadena lineal como ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. En un aspecto, "alquilo" es metil.

40 Alquenilo - Como se utiliza en el presente documento, el término "alquenilo" se refiere tanto a radicales hidrocarburo de cadena lineal como ramificada con el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, "alquenilo C₂₋₆" incluye grupos tales como alquenilo C₂₋₅, alquenilo C₂₋₄, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo y 2-metil-1-heptenilo.

45 Alquinilo - Como se utiliza en el presente documento, el término "alquinilo" se refiere tanto a radicales hidrocarburo de cadena lineal como ramificada con el número especificado de átomos de carbono y que contienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Por ejemplo, "alquinilo C₂₋₈" incluye grupos tales como alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₄, etinilo, 2-propinilo, 2-metil-2-propinilo, 3-butinilo, 4-pentinilo, 5-hexinilo, 2-heptinilo y 4-metil-5-heptinilo.

50 Halo - Como se utiliza en el presente documento, el término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. En un aspecto, el término "halo" puede referirse a fluoro, cloro y bromo. En otro aspecto, el término "halo" puede referirse a fluoro y cloro. En otro aspecto más, el término "halo" puede referirse a fluoro. En otro aspecto más, el término "halo" puede referirse a cloro.

55 Cicloalquilo - En un aspecto, el término "cicloalquilo" se refiere a un anillo de carbono monocíclico saturado o parcialmente saturado en el que uno o más grupos -CH₂- pueden estar opcionalmente reemplazados con un número correspondiente de grupos -C(O)-. Los ejemplos ilustrativos de "cicloalquilo" incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclopentenilo. En un aspecto, "carbocicilo de 3 a 5 miembros" puede ser ciclopropilo.

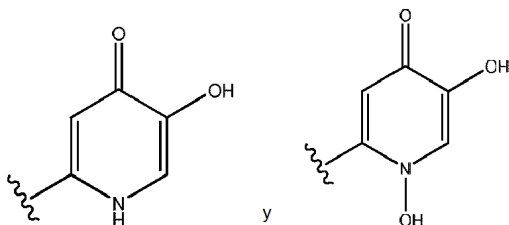
60 Heterocicilo de 5-7 miembros - La expresión "heterocicilo de 5-7 miembros" se refiere a un anillo monocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado que contiene de 5 a 7 átomos en el anillo, en el cual al menos uno de los átomos del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y en el cual un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado con un grupo -C(O)-. De forma análoga, la expresión "heterocicilo de 5-6 miembros" se refiere a un anillo monocíclico no aromático saturado o parcialmente saturado que contiene de 5 a 6 átomos en el anillo, en el cual al menos uno de los átomos del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno, y en el cual

un grupo -CH₂- puede estar opcionalmente reemplazado con un grupo -C(O)-. A menos que se especifique lo contrario, los grupos "heterociclilo de 5-7 miembros" y "heterociclilo de 5-6 miembros" pueden estar enlazados a través de carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un *N*-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar *S*-óxidos o sulfonas. Los ejemplos ilustrativos de "heterociclilo de 5-7 miembros" y "heterociclilo de 5-6 miembros" incluyen, sin carácter limitante, azetidino, dioxidotetrahidrotiofenilo, 2,4-dioxoimidazolidinilo, 3,5-dioxopiperidinilo, furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxetanilo, oxoimidazolidinilo, 3-oxo-1-piperazinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxotetrahidrofuranilo, oxo-1,3-tiazolidinilo, piperazinilo, piperidilo, 2*H*-piranilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 4-piridonilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tiofenilo, 4*H*-1,2,4-triazolilo, piridin-*N*-oxidilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, pirazinilo, triazinilo y homopiperidinilo. En una realización, las expresiones "heterociclilo de 5-7 miembros" y "heterociclilo de 5-6 miembros" incluyen sideróforos de 5-7 o 5-6 miembros que contienen al menos un heteroátomo.

Heteroarilo de 5 o 6 miembros – La expresión "heteroarilo de 5-6 miembros" se refiere a un anillo heterociclilo monocíclico aromático que contiene 5 o 6 átomos en el anillo, en el cual al menos un átomo del anillo se selecciona entre nitrógeno, azufre y oxígeno. A menos que se especifique lo contrario, los grupos "heteroarilo de 5-6 miembros" pueden estar enlazados a través de carbono o nitrógeno. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un *N*-óxido. Los átomos de azufre del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar *S*-óxidos. Los ejemplos ilustrativos de "heteroarilo de 5-6 miembros" incluyen furanilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, piridinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tiofenilo y triazolilo.

Heteroarilo de 6 miembros – En un aspecto, "heterociclilo", "heterociclilo de 5 o 6 miembros", "heterociclilo de 6 miembros" y "heteroarilo de 5 o 6 miembros" puede ser "heteroarilo de 6 miembros". La expresión "heteroarilo de 6 miembros" se refiere a un anillo heterociclilo monocíclico aromático que contiene 6 átomos en el anillo. Los átomos de nitrógeno del anillo pueden oxidarse opcionalmente para formar un *N*-óxido. Los ejemplos ilustrativos de "heteroarilo de 6 miembros" incluyen pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y piridinilo.

Sideróforo – En un aspecto, un "sideróforo" es un resto con un peso molecular bajo que puede unirse a hierro férrico. Una vez unido, estos "portadores de hierro" pueden facilitar el transporte de la molécula al interior de una célula bacteriana. La expresión "sideróforo" incluye, sin carácter limitante, los siguientes heterociclilos:



Opcionalmente sustituido – Como se utiliza en el presente documento, la frase "opcionalmente sustituido" indica que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el grupo designado esté sustituido o no sustituido. En el caso en el que se desee una sustitución, puede reemplazarse el número adecuado de hidrógenos del grupo designado por una selección de los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos de un sustituyente particular y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

En un aspecto, cuando se designa un grupo particular como opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, ese grupo particular puede que no esté sustituido. En otro aspecto, ese grupo particular puede tener un sustituyente. En otro aspecto, ese sustituyente particular puede tener dos sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo particular puede tener tres sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo particular puede tener cuatro sustituyentes. En otro aspecto, ese grupo particular puede tener uno o dos sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo particular puede que no esté sustituido o puede tener uno o dos sustituyentes.

Farmacéuticamente aceptable - Como se utiliza en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que sean adecuados, respetando los límites establecidos por un juicio médico razonable, para emplear en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin que presenten una excesiva toxicidad, irritación, respuestas alérgicas ni ningún otro problema o complicación, acorde con una relación riesgo/beneficio razonable.

Cantidad eficaz – Como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o afecciones que se han de tratar (por ejemplo, proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para emplear en una composición farmacéutica variará dependiendo de la afección particular que se esté tratando, la gravedad de esta, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, los principios activos particulares que se utilicen, los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y

factores similares con los cuales estará familiarizado el médico responsable.

Grupo saliente – Como se utiliza en el presente documento, la expresión "grupo saliente" se refiere a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo tal como un nucleófilo de tipo amina y un nucleófilo de tipo alcohol o un nucleófilo de tipo tiol. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo, tal como fluoro, cloro y bromo, y grupos sulfonilo, tales como metanosulfonilo y toluen-4-sulfonilo.

Grupo protector – Como se utiliza en el presente documento, la expresión "grupo protector" se refiere a aquellos grupos utilizados para evitar que los grupos reactivos seleccionados (tales como grupos carboxi, amino, hidroxilo y mercapto) sufran reacciones no deseadas. Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos aroilo tales como benzoilo; grupos sililo tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo tales como bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de hidroxilo anteriores variarán necesariamente dependiendo del grupo protector elegido. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, se puede eliminar un grupo sililo, tal como trimetilsililo, por ejemplo, con fluoruro o con un ácido acuoso; o se puede eliminar un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón. Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen grupos acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, por ejemplo, grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo; grupos arilmetoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo; y grupos aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de amino anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo pueden eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo *t*-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como el ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o el ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina, o con hidrazina. Otro grupo protector adecuado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahydrofurano, que se puede eliminar por tratamiento con un ácido adecuado tal como el ácido trifluoroacético. Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis empleando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química o se pueden eliminar durante una etapa de reacción o tratamiento posterior.

Los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) pueden formar sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, y en tales casos la administración de un compuesto como una sal puede ser adecuada. Los ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalensulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (*p*-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato. Los ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas, tales como sales de dicitohexilamina y *N*-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos, tales como arginina, lisina, ornitina, etc. También se pueden cuaternizar grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes tales como: haluros de alquilo inferior tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como dimetilo, dietilo y dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables atóxicas, aunque otras sales también pueden ser útiles, como por ejemplo, en el aislamiento o la purificación del producto.

Las sales pueden formarse por medios convencionales, como por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido adecuado en un disolvente o medio en el que la sal sea insoluble, o en un disolvente, tal como agua, que se elimina al vacío o por liofilización, o por intercambio de los aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (5) pueden tener uno o más centros quirales y se debe sobreentender que la invención abarca todos estos estereoisómeros, incluidos sus enantiómeros y diastereoisómeros. Por lo tanto, se sobreentenderá que, debido a que algunos de los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) pueden existir en formas ópticamente activas o racémicas en virtud de uno o más átomos de carbono asimétricos, la invención incluye en su definición cualquier forma ópticamente activa o racémica que presente la actividad mencionada anteriormente. La presente invención abarca todos estos estereoisómeros que presenten la actividad definida en el presente documento.

La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándar de la química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Los racematos se pueden separar en enantiómeros individuales utilizando procedimientos conocidos (remítase, por ejemplo, a *Advanced Organic Chemistry*: 3.^a Edición: autor J. March, págs. 104-107). Un procedimiento adecuado implica la formación de derivados diastereoméricos por reacción del material racémico con un auxiliar quiral, seguida de la separación, por ejemplo, mediante cromatografía, de los diastereómeros y la eliminación posterior de las especies auxiliares. De forma análoga, la actividad mencionada anteriormente se puede evaluar utilizando las técnicas de laboratorio estándar a las que se hace referencia más adelante en el presente documento.

Los estereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar por separación de un racemato, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros se pueden aislar por separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía flash. Como alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros particulares por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no provoquen la racemización ni epimerización, o por derivatización con un reactivo quiral.

Cuando se proporcione un estereoisómero específico (ya sea obtenido mediante separación, síntesis quiral u otros métodos), se proporciona de forma favorable sustancialmente aislado de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En un aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) puede contener menos de un 30 %, particularmente menos de un 20 % y más particularmente menos de un 10 % en peso de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) puede contener menos de un 6 %, particularmente menos de un 3 % y más particularmente menos de un 2 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) puede contener menos de un 1 %, particularmente menos de un 0,5 %, más particularmente menos de un 0,3 % y aún más particularmente menos de un 0,1 % en peso de otros estereoisómeros del compuesto.

Se sobreentenderá que, debido a que algunos de los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) definidos anteriormente pueden existir en formas tautoméricas, la invención incluye en su definición cualquiera de estas formas tautoméricas que posea la actividad mencionada anteriormente. Por lo tanto, la invención se refiere a todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), ya sea detalladas explícitamente en la descripción o no.

También se sobreentenderá que ciertos compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden existir como formas solvatadas así como también no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se sobreentenderá que la invención abarca todas estas formas solvatadas. A efectos de claridad, esto incluye tanto las formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas) de la forma libre del compuesto, como las formulas formas solvatadas (por ejemplo, hidratadas) de la sal del compuesto.

A efectos de claridad, se debe sobreentender que se pretende que los átomos de los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), y de cualquiera de los ejemplos o realizaciones descritos en el presente documento, abarquen todos los isótopos de los átomos. Por ejemplo, H (o hidrógeno) incluye cualquier forma isotópica de hidrógeno incluidos ¹H, ²H (D) y ³H (T); C incluye cualquier forma isotópica de carbono incluidos ¹²C, ¹³C y ¹⁴C; O incluye cualquier forma isotópica de oxígeno incluidos ¹⁶O, ¹⁷O y ¹⁸O; N incluye cualquier forma isotópica de nitrógeno incluidos ¹³N, ¹⁴N y ¹⁵N; P incluye cualquier forma isotópica de fósforo incluidos ³¹P y ³²P; S incluye cualquier forma isotópica de azufre incluidos ³²S y ³⁵S; F incluye cualquier forma isotópica de flúor incluidos ¹⁹F y ¹⁸F; Cl incluye cualquier forma isotópica de cloro incluidos ³⁵Cl, ³⁷Cl y ³⁶Cl; y similares. En un aspecto, los compuestos de fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV) o (V) incluyen isótopos de los átomos abarcados en el presente documento en cantidades correspondientes con su abundancia natural. Sin embargo, en ciertos casos, puede ser deseable enriquecer uno o más átomos en un isótopo particular que normalmente se encontraría presente en menor abundancia. Por ejemplo, ¹H normalmente estaría presente con una abundancia superior a un 99,98 %; sin embargo, en un aspecto, un compuesto de la invención puede enriquecerse en ²H o ³H en una o más posiciones en las que H esté presente. En otro aspecto, cuando un compuesto de la invención está enriquecido en un isótopo radioactivo, por ejemplo, ³H y ¹⁴C, el compuesto puede ser útil en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejido. Se sobreentenderá que la invención abarca todas estas formas isotópicas que son útiles para el tratamiento de infecciones bacterianas.

En un aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección ginecológica. En otro aspecto los términos "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección de las vías respiratorias (IVR). En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una enfermedad de transmisión sexual. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección de las vías urinarias (IVU). En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (EABC). En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a otitis media aguda. En un aspecto, las

- expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sinusitis aguda. En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección provocada por bacterias resistentes a fármacos. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sepsis relacionada con catéteres. En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a chancroide.
- 5 otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a clamidia. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neumonía adquirida en la comunidad (NAC). En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a infección complicada de la piel y de la estructura de la piel. En un aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a infección no complicada de la piel y de la estructura de la piel. En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a endocarditis. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neutropenia febril. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a cervicitis gonocócica. En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a uretritis gonocócica. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a neumonía adquirida en el hospital (NAH). En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a osteomielitis. En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sepsis. En otro aspecto más, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a sífilis. En otro aspecto, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" pueden referirse a una infección intraabdominal (IIA).
- 10
- 15
- 20 En una realización de la invención, las expresiones "infección" e "infección bacteriana" se refieren a una infección provocada por bacterias gramnegativas, denominada también "infección por bacterias gramnegativas". En un aspecto de esta realización, la infección por bacterias gramnegativas es una infección resistente a uno o más antibióticos. En un aspecto de esta realización, la infección por bacterias gramnegativas es una infección resistente a múltiples fármacos.
- 25
- Todas las infecciones mencionadas anteriormente pueden ser provocadas por una variedad de bacterias que potencialmente podrían tratarse con los agentes reivindicados combinados con inhibidores de las proteínas de unión a la penicilina o por sí solos. En una realización de la invención se encuentra un compuesto de las Fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) o una sal farmacéuticamente del mismo, para su uso en un método para tratar una o más de las infecciones enumeradas anteriormente que comprende administrar a un sujeto que padece una infección bacteriana una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, combinado con un agente antibiótico adicional. En un aspecto de esta realización, el agente antibiótico adicional es un antibiótico β -lactámico. En un aspecto de esta realización, el agente antibiótico adicional es un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina.
- 30
- 35
- Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para producir un efecto inhibitorio de peptidoglucano bacteriano, ya sea solo o combinado con un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 40
- Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano. Como se describe en el presente documento, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra combinado con un agente antibiótico adicional tal como un antibiótico β -lactámico. En una descripción, el agente antibiótico adicional es un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina.
- 45
- Se describe en el presente documento el uso de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar infecciones de las vías urinarias, neumonía, prostatitis, infecciones de la piel y tejidos blandos, sepsis e infecciones intraabdominales en un animal de sangre caliente tal como un ser humano. En una descripción, el compuesto de fórmulas (I), (Ia), (II), (III), (IV) o (V) se administra combinado con un agente antibiótico adicional. En un aspecto de esta realización, el agente antibiótico adicional es un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina.
- 50
- 55 Como se describe en el presente documento, se proporciona un método para producir un efecto inhibitorio de peptidoglucano bacteriano, ya sea solo o combinado con un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina, en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, comprendiendo el método administrar a el animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 60
- 65 Como se describe en el presente documento, se proporciona un método para el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, comprendiendo el método administrar a el animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En un aspecto de esta realización, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra combinado con un agente antibiótico adicional. En un aspecto de esta realización, el agente antibiótico adicional es un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina. En un aspecto, el agente antibiótico adicional es un antibiótico β -lactámico.

Como se describe en el presente documento, se proporciona un método para el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, neumonía, prostatitis, infecciones de la piel y tejidos blandos, sepsis e infecciones intraabdominales, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano, comprendiendo el método administrar a el animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 En un aspecto de esta realización, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra combinado con un agente antibiótico adicional. En un aspecto de esta realización, el agente antibiótico adicional es un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina. En un aspecto, el agente antibiótico adicional es un antibiótico β -lactámico.

10 Como se describe en el presente documento, se proporciona un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en la producción de un efecto inhibitorio de peptidoglucano bacteriano, ya sea solo o combinado con un inhibidor de las proteínas de unión a la penicilina, en un animal de sangre caliente tal como un ser humano. En un aspecto, se proporciona un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas, ya sea solo o combinado con un antibiótico beta-lactámico.

15 Como se describe en el presente documento, se proporciona un método para inhibir una o más enzimas beta-lactamasas que comprende administrar un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un animal que lo necesite. En otro aspecto, esta enzima beta-lactamasa es una enzima serina beta-lactamasa. En otro aspecto, esta enzima beta-lactamasa se selecciona del grupo constituido por la Clase A, Clase C y Clase D. En otro aspecto, esta enzima beta-lactamasa es una enzima de Clase A. En otro aspecto, esta enzima beta-lactamasa es una enzima de Clase C. En otro aspecto, esta enzima beta-lactamasa es una enzima de Clase D. En otro aspecto, esta enzima beta-lactamasa es una enzima de Clase D, y una o más enzimas de Clase A y Clase C.

20 Los inhibidores de beta-lactamasas de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se pueden administrar combinados con cualquier antibiótico β -lactámico perteneciente, sin carácter limitante, a las clases de clavams, carbapenems, monobactams, penicilinas y cefalosporinas, o con cualquier otro compuestos sensible a serina β -lactamasas. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmula (Ia), (III), (IV) o (V) se combina con uno o más de los siguientes: penicilina, meticilina, oxacilina, nafcilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, temocilina, amoxicilina, ampicilina, co-amoxiclav, azlocilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, cefalexina, cefalotina, CXA-101, cefazolina, cefaclor, cefuroxima, cefamandol, cefotetán, cefoxitina, ceftriaxona, cefotaxima, cefpodoxima, cefixima, ceftazidima, ceftobiprol medocaril, cefepima, cefpirome, ceftarolina, imipenem, meropenem, ertapenem, faropenem, sulopenem, doripenem, PZ-601 (Protez Pharmaceuticals), ME1036 (Forest Labs), BAL30072, MC-1, tomopenem, tebipenem, aztreonam, tigemonam, nocardicina A o tabtoxinina- β -lactama. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se combina con meropenem, aztreonam o ceftazidima. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se combina con meropenem. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se combina con aztreonam. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se combina con ceftazidima. En un aspecto de la invención, un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se combina con ceftarolina fosamil.

25 En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se administra combinado con un antibiótico β -lactámico y un antibiótico adicional y/o un inhibidor de β -lactamasas adicional. En un aspecto de la invención, el agente antibiótico adicional se selecciona entre una de las clases de aminoglucósidos, espectinomincinas, macrólidos, cetólidos, estreptograminas, oxazolidinonas, tetraciclinas, fluoroquinolonas, antibióticos cumarínicos, glucopeptidos, lipoglucopeptidos, nitroimidazoles, ansamicinas, fenicoles, mupirocina, fosfomicina, tobramicina, linezolid, daptomicina, vancomicina, y las clases mencionadas en ANTIMICROBIAL AGENTS (ASM Press, Ed: A. Bryskier (2005)).

30 En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se administra combinado con un antibiótico β -lactámico y un segundo agente que está diseñado para afrontar la resistencia a β -lactamas. En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) se administra combinado con un antibiótico β -lactámico y un segundo inhibidor de serina beta-lactamasas. En un aspecto de la invención, el segundo inhibidor de beta-lactamasas se selecciona entre sulbactam, tazobactam, avibactam, ácido clavulánico, LK-157, LK-176, SA-1-204, SA-2-13, BLI-489 (Pfizer/Wyeth), BAL0029880 y MK7655. En otro aspecto de la invención, el segundo agente diseñado para afrontar la resistencia a β -lactamas puede ser un inhibidor de metalo-beta-lactamasas (MBL), conocido también como un inhibidor de Clase B.

35 En un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para emplear en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

40 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para emplear en el tratamiento de infecciones de las vías urinarias, neumonía, prostatitis, infecciones de la piel y tejidos blandos, sepsis e infecciones intraabdominales en un animal de sangre

caliente tal como un ser humano.

En otro aspecto más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones de la invención pueden encontrarse en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para la dosificación rectal). En un aspecto de la invención, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por vía intravenosa. En otro aspecto de la invención, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra por vía intravenosa combinado con uno o más agentes antibacterianos adicionales. En un aspecto de esta forma de realización, el compuesto de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra simultáneamente con uno o más agentes antibacterianos adicionales.

Las composiciones de la invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en el estado de la técnica. Así pues, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o varios agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para una formulación en forma de comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como la lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y desintegrantes como el almidón de maíz o ácido algénico; agentes aglutinantes como el almidón; agentes lubricantes como el estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como el *p*-hidroxibenzoato de etilo o propilo y antioxidantes como el ácido ascórbico. Las formulaciones en forma de comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo dentro del aparato digestivo, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia utilizando, en ambos casos, agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales, de uso común en el estado de la técnica.

Las composiciones para el uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, tal como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo fino o de partículas nano- o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, tales como *p*-hidroxibenzoato de propilo o etilo; antioxidantes, tales como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante, como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante como el ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por adición de agua contienen, generalmente, el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, como, por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser, por ejemplo, gomas naturales como goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos naturales como la soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de los ésteres parciales con un óxido de etileno como monooleato de sorbitán polioxitileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

10 Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa, y también pueden contener un emoliente, conservante, saborizante y/o colorante.

15 Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un solvente o diluyente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

20 Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales, tales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.

25 Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

30 La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el receptor tratado y la vía de administración concreta. Por ejemplo, una formulación preparada para la administración a humanos por vía oral contendrá generalmente, por ejemplo, de 0,5 mg a 4 g de principio activo junto con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes, que puede variar desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 98 por ciento en peso respecto a la composición total. Las formas farmacéuticas unitarias generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 1000 mg de un principio activo. Para obtener más información sobre las vías de administración y las pautas posológicas, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

40 Además de los compuestos de la presente invención, la composición farmacéutica de esta invención también puede contener o administrarse (simultánea o secuencialmente, o por separado) junto con uno o más fármacos conocidos que se seleccionan, entre otras clases, de agentes antibacterianos clínicamente útiles (por ejemplo, macrólidos, quinolonas, β -lactamas o aminoglicósidos) y/u otros agentes antiinfecciosos (por ejemplo, un triazol antifúngico o amfotericina). Estos pueden incluir carbapenems, por ejemplo, meropenem o imipenem, para ampliar su eficacia terapéutica. Los compuestos de esta invención también pueden contener o administrarse junto con productos de la proteína incrementadora de la capacidad bactericida/permeabilidad (BPI) o inhibidores de bombas de flujo para mejorar la actividad contra bacterias gramnegativas y bacterias resistentes a agentes antimicrobianos.

50 Como se indicó anteriormente, la cantidad de dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología concreta, variará, necesariamente, según el receptor tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad que se esté tratando. Preferentemente, se utiliza una dosis diaria comprendida entre 1 y 50 mg/kg. Por lo tanto, el médico que esté tratando a un paciente concreto podrá determinar la dosis óptima.

55 Aparte de su uso en la medicina terapéutica, el compuesto de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para evaluar los efectos de inhibidores de la ADN-girasa en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

60 Los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V) pueden prepararse de distintas formas. Los procesos que se muestran a continuación ilustran un método para sintetizar los compuestos de fórmula (Ia) (donde R^1 , R^2 y R^3 , a menos que se definan de otra forma, son como se definieron anteriormente) y los ejemplos de referencia. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes adecuados para los reactivos y materiales empleados, y son adecuadas para las transformaciones que se efectúan. Además, en la descripción de los métodos de síntesis que se presenta a continuación, se sobreentenderá que todas las condiciones de reacción propuestas, incluidas la elección de solventes, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se seleccionan de modo que sean las condiciones estándar de esa reacción, con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica. El experto en el campo de la síntesis orgánica comprenderá que la

funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula deberá ser compatible con las reacciones y los reactivos propuestos. Un experto en la técnica identificará fácilmente estas restricciones de los sustituyentes, que son compatibles con las condiciones de reacción, y que entonces deberán emplearse métodos alternativos. No se pretende que el Esquema de reacción y los Procesos representen una lista exhaustiva de métodos para preparar los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V); sino que también pueden utilizarse técnicas adicionales para sintetizar los compuestos con las que esté familiarizado un químico experto. No se pretende que las reivindicaciones se limiten a las estructuras que se muestran en el Esquema de reacción y los Procesos.

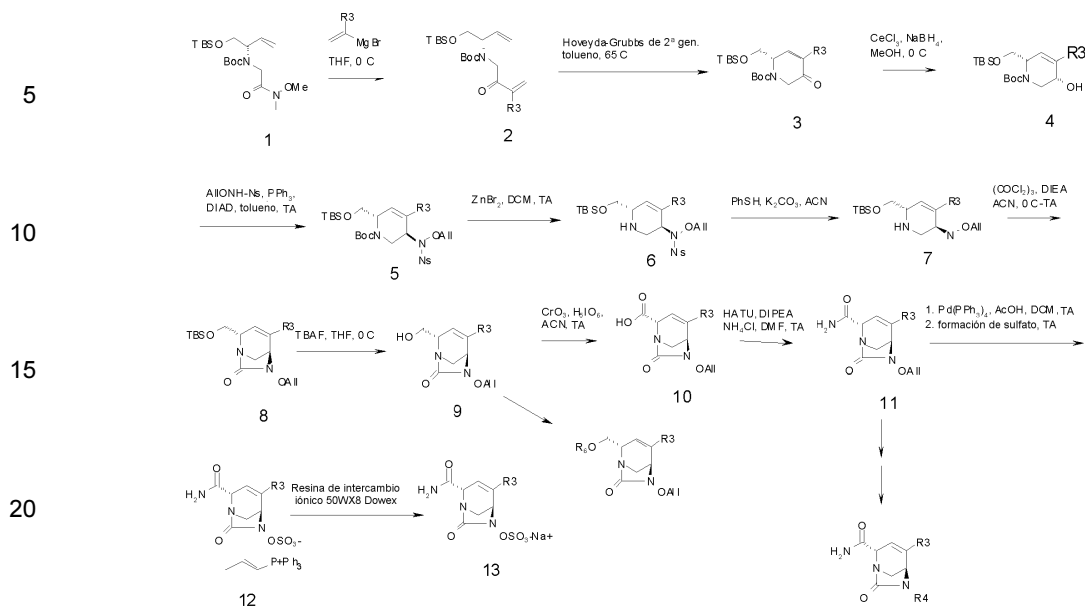
También se apreciará que, en algunas de las reacciones que se muestran en el Esquema de reacción y los Procesos mencionados en el presente documento, puede ser necesario/deseable proteger los grupos sensibles en los compuestos. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con los casos en los que la protección es necesaria o deseable, así como también con los métodos apropiados para tal protección. Se pueden emplear los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar (para consultar ejemplos de éstos, remítase a T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, publicado por John Wiley and Sons, (1991)) y los descritos anteriormente en el presente documento.

El químico experto podrá utilizar y adaptar la información incluida y a la cual se hace referencia en las referencias precedentes, en los Ejemplos que las acompañan, y también en los Ejemplos y Esquemas de reacción de la presente para obtener los materiales de partida y productos necesarios.

Si los materiales de partida necesarios para los procedimientos descritos anteriormente no se pueden adquirir de proveedores comerciales, éstos pueden sintetizarse mediante procedimientos que se seleccionan entre técnicas estándar en química orgánica, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares o técnicas que son análogas a las del procedimiento descrito anteriormente o los procedimientos que se describen en los ejemplos.

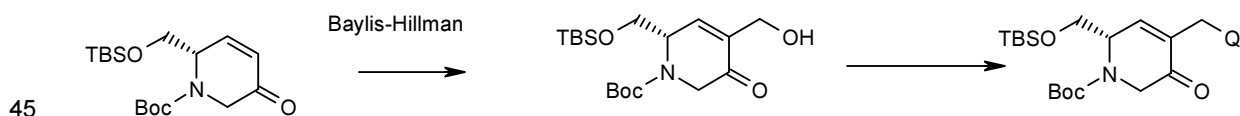
Cabe destacar que muchos de los materiales de partida empleados en métodos sintéticos descritos anteriormente se pueden adquirir de proveedores comerciales y/o están descritos detalladamente en la bibliografía científica, o pueden elaborarse a partir de compuestos que se pueden adquirir de proveedores comerciales adaptando los procesos descritos en la bibliografía científica. Se remite también al lector a *Advanced Organic Chemistry*, 5.^a edición, de Jerry March y Michael Smith, publicado por John Wiley & Sons (2001), para consultar las pautas generales sobre las condiciones de reacción y los reactivos.

ESQUEMA 1:

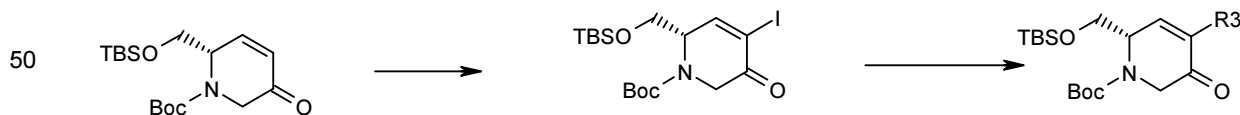


En un aspecto, los compuestos de fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante el proceso descrito en el Esquema de reacción 1. A partir de la amida de Weinreb, compuesto 1, la introducción de sustituyentes en la posición de R³ de acuerdo con la Fórmula (Ia), (III), (IV) o (V) se puede conseguir mediante una reacción de Grignard, seguida del resto de los pasos sintéticos que se muestran anteriormente para obtener los compuestos finales. Se pueden sintetizar compuestos con diferentes sustitutos en la posición de R⁴ a partir del compuesto 11 mediante reducción N-O y desalilación, seguida de la subsecuente reacción con la amina, tal como alquilación o reacción con una sulfona sustituida o un isocianato sustituido. De forma análoga, los compuestos con R¹= CH₂OR se pueden preparar a partir del intermediario 9, utilizando técnicas de alquilación estándar.

Una alternativa supone la síntesis de compuestos con sustitutos en R³ que utiliza el producto de Baylis-Hillman de enona, seguido de transformaciones estándar de los grupos funcionales que se muestran a continuación, donde el grupo hidróxido se puede transformar en un grupo saliente, Q, que puede ser desplazado posteriormente por un nucleófilo adecuado.

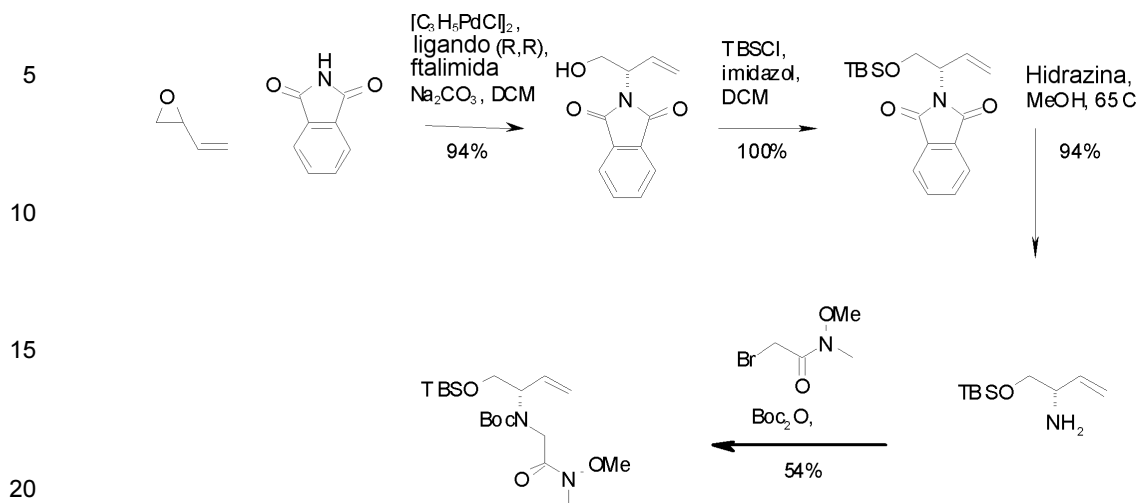


Se pueden preparar otros análogos de R³, mediante el acoplamiento cruzado del haluro de enona correspondiente, tal como se muestra a continuación.

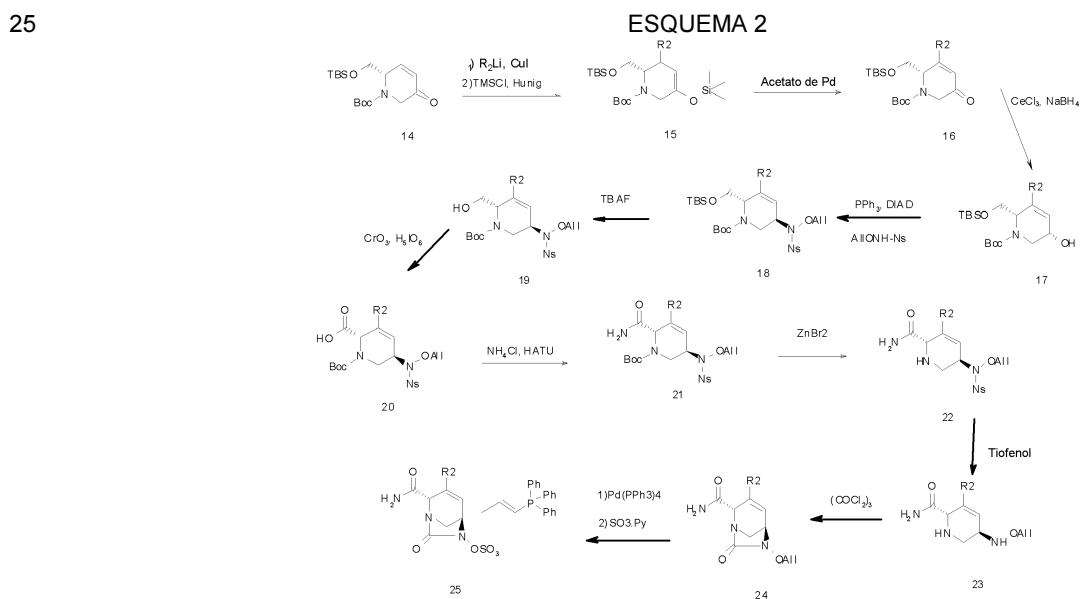


La amida de Weinreb, compuesto 1, se puede preparar fácilmente a partir de la amina correspondiente mediante alquilación, tal como se se muestra a continuación.

55



Los compuestos con sustitución en R² se pueden preparar mediante adición de Michael, de acuerdo con el siguiente Esquema de reacción 2:



30 También son aplicables cualquiera de las realizaciones alternativas de los compuestos de la invención descritas en el presente documento a cualquiera de las composiciones farmacéuticas, los procesos, los métodos, los usos, los medicamentos y las peculiaridades de fabricación de la presente invención mencionados anteriormente.

Ejemplos

35 A continuación, la invención se describirá además mediante los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que, a menos que se indique lo contrario:

- 40 (i) las temperaturas se presentan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 18-25 °C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro; la evaporación de disolvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4,5 - 30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;
- (iii) cromatografía quiere decir cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice; la cromatografía de capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice;
- 45 (iv) en general, el transcurso de las reacciones se siguió por TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LC/MS) y los tiempos de reacción se dan a modo meramente ilustrativo;

(v) los productos finales presentan resultados satisfactorios para los espectros de resonancia magnética nuclear protónica (RMN) y/o espectros de masas;

(vi) los rendimientos se dan a título meramente ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requería más material;

(vii) cuando se dan, los datos de RMN se presentan en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano (TMS) como patrón interno, determinados a 300 MHz en DMSO-d⁶ a menos que se indique lo contrario;

(viii) los símbolos químicos tienen su significado habitual;

(ix) las relaciones de disolventes se dan en términos de volumen: volumen (v/v);

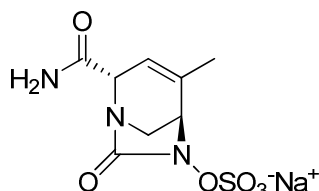
(x) una ISCO Combiflash se refiere a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un sistema de separación Isco Combiflash®: columna ultrarrápida en fase normal RediSep, caudal: 30-40 ml/min;

(xi) puede que se hayan utilizado las siguientes abreviaturas:

ACN	Acetonitrilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc ₂ O	anhidrido de <i>tert</i> -butiloxicarbonilo
DAST	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCM	Diclorometano
DIPEA/DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAc	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	sulfóxido de dimetilo
e.e.	exceso enantiomérico
EtOAc/AE	acetato de etilo
Et ₂ O	éter dietílico
GC	cromatografía de gases
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
Hex	Hexanos
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
h	Horas
LDA	diisopropilamida de litio
MeCN	Acetonitrilo
MeOH	Metanol
min	Minutos
d/n	durante la noche
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)
<i>i</i> PrOH	Isopropanol
rac.	Racémico
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
Tosilo, Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo

EJEMPLO 1

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



Se acondicionó una resina de intercambio iónico Dowex(R) 50WX8-100 (39 g) mediante agitación durante 3 horas en hidróxido de sodio 2 N (95 ml). A continuación, la resina se introdujo en un cartucho y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) y a continuación una vez más con agua. Se añadió acetona a (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 17**, 0,2997 g, 0,52 mmol) y se diluyó con agua. La solución se añadió sobre la resina y se eluyó con agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido amarillo claro (140 mg, 90 %).

Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -219

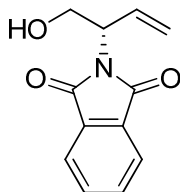
MS: 278 ES+ (C₈H₁₁N₃O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 3H); 3,20 (m, 2H); 3,96 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 5,42 (m, 1H); 7,25 (s a, 1H); 7,51 (s a, 1H).

5 Ruta 1

Intermedio 1: (S)-2-(1-hidroxi-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona

10



15

Un matraz de reacción de 2 l que contenía una barra de agitación y carbonato de sodio (1,981 g, 18,69 mmol) se sometió a alto vacío y se secó con una pistola de aire caliente durante 10 minutos. Una vez frío, el matraz se llenó de nitrógeno. Se añadió dímero de cloruro de alilpaladio (0,553 g, 1,53 mmol), (1*R*,2*R*)-(+)-1,2-diaminociclohexano-N,N'-bis(2-difenilfosfino-1-naftoilo) (CAS 174810-09-4) (3,36 g, 4,25 mmol) y ftalimida (50 g, 339,83 mmol). A continuación, el matraz se purgó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadieron posteriormente 1,4 l de cloruro de metileno, desgasificado previamente con una línea de nitrógeno durante diez minutos. Se creó una atmósfera de nitrógeno en esta suspensión; se agitó alternativamente y se sonicó durante un periodo de diez minutos para facilitar la solvatación. En ese momento se trataba de una solución amarilla o naranja clara que contenía un sólido blanco. A esta mezcla se le añadió 2-viniloxirano (24,06 g, 343,23 mmol). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas. Mediante análisis durante ese periodo de tiempo por LCMS y TLC (1:1 de hexanos:acetato de etilo) se comprobó el avance de la reacción, y los análisis finales mediante los métodos indicaron la conversión total del material de partida en un producto mayoritario. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El fluido amarillo viscoso se inyectó en una columna de sílice de 330 g: se empleó un volumen mínimo de cloruro de metileno para diluir el material en bruto. Se empleó cromatografía en gel de sílice (15-75 % de acetato de etilo en hexanos, 40 minutos, columna de 330 g) para aislar el producto deseado con la forma de un fluido amarillo viscoso que se convirtió en un sólido blanco amarillento (69,6 g, 94 %) durante un periodo de horas a presión reducida.

20

25

30

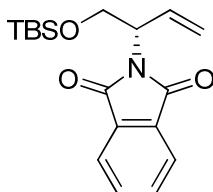
Rotación óptica: (2,02 g/100 ml, cloruro de metileno) valor teórico = -72,2, valor obtenido = -71.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,66 (ddd, *J*=11,00, 6,47, 5,76 Hz, 1 H) 3,97 (ddd, *J*=10,95, 9,63, 5,67 Hz, 1 H) 4,69 - 4,79 (m, 1 H) 5,01 (dd, *J*=6,52, 5,76 Hz, 1 H) 5,18 (dt, *J*=2,79, 1,35 Hz, 1 H) 5,23 (dt, *J*=9,44, 1,42 Hz, 1 H) 6,07 (ddd, *J*=17,28, 10,67, 6,42 Hz, 1 H) 7,86 (c, *J*=1,83 Hz, 4 H)

35

Intermedio 2: (S)-2-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona

40



45

A una solución agitada de (S)-2-(1-hidroxi-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona (**Intermedio 1**, 69,4 g, 319,49 mmol) e imidazol (26,1 g, 383,39 mmol) en cloruro de metileno (160 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (55,4 g, 367,41 mmol) como un sólido. Esta adición se realizó en aproximadamente diez minutos. Durante esta adición se observó un calentamiento de la mezcla. Tras agitar durante dos horas, la solución se vertió sobre una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso (aproximadamente 150 ml); se agitó esta mezcla bifásica y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se retroextrajo tres veces con 200 ml de cloruro de metileno cada vez. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo tras secar durante la noche a alto vacío (107 g, 101 %), con la forma de un sólido amarillo pálido.

50

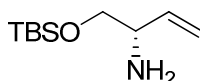
55

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: -0,13 (s, 3 H) -0,04 (s, 3 H) 0,67 (s, 9 H) 3,85 (dd, *J*=10,20, 5,85 Hz, 1 H) 4,08 (t, *J*=10,01 Hz, 1 H) 4,76 - 4,86 (m, 1 H) 5,20 - 5,33 (m, 1 H) 5,25 (dt, *J*=2,79, 1,35 Hz, 1 H) 6,08 (ddd, *J*=17,23, 10,53, 6,42 Hz, 1 H) 7,86 (dc, *J*=4,51, 2,21 Hz, 4 H).

60

Intermedio 3: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-amina

65

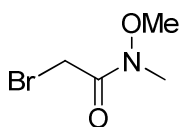


A una solución agitada de (S)-2-(1-(*terc*-butildimetilsililo)but-3-en-2-il)isoindolin-1,3-diona (**Intermedio 2**, 108,28 g, 326,65 mmol) en metanol (1000 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidrazina (35,9 ml, 1143,29 mmol). La solución amarilla se calentó hasta 65 °C. 30 minutos después de alcanzar la temperatura de reacción, se observó un precipitado blanco en la mezcla de reacción; rápidamente la mayor parte de la mezcla consistía en este sólido, y en ese momento se añadió agua (aproximadamente 150 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se continuó agitando sin interrupción y en unos minutos el sólido se disolvió. Una vez finalizada la conversión, como indicó un análisis por LCMS (tanto el material de partida como el producto presentan señales UV intensas y se identifican fácilmente por LCMS), se dejó de calentar y se añadió más agua (un contenido total de agua de 600 ml). La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente.

El metanol se eliminó al vacío a 35 °C (presión reducida moderada); se retiró el vacío y la mezcla acuosa se calentó hasta aproximadamente 50 °C y a continuación se extrajo con 4 x 200 ml de cloruro de metileno. Esta estrategia puede ocasionar problemas para la separación de la fase acuosa y la fase orgánica, por lo que se debe utilizar bastante salmuera como último paso del tratamiento. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (ac.), se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío a una temperatura que no fuera superior a 30 °C. El producto deseado se obtuvo con la forma de un líquido amarillo (58,5 g, 94 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,03 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,51 (s a, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 1 H) 3,33 - 3,48 (m, 2 H) 4,98 - 5,05 (m, 1 H) 5,17 (dt, $J=17,28$, 1,84 Hz, 1 H) 5,79 (ddd, $J=17,37$, 10,39, 5,67 Hz, 1 H).

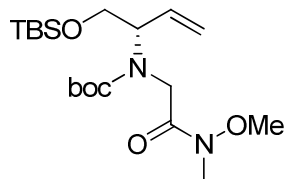
Intermedio 4: 2-bromo-N-metoxi-N-metilacetamida



Se preparó una solución agitada de carbonato de potasio (343 g, 2,48 mol) en agua (aproximadamente 800 ml) y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. A esta solución se añadieron clorhidrato de *O,N*-dimetilhidroxilamina (110 g, 1,13 mol) y éter dietílico (aproximadamente 800 ml). A continuación, a esta mezcla se le añadió bromuro de bromoacetilo (273 g, 1,35 mol) a través de un embudo de adición en veinte minutos. Se retiró del baño de hielo y la mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno durante dos horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (aproximadamente 350 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se obtuvo con la forma de un líquido amarillo (143 g, 70 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3,24 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 4,01 (s, 2H).

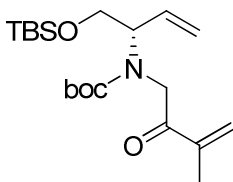
Intermedio 5: (S)-1-(*terc*-butildimetilsililo)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo



Se preparó una suspensión de (S)-1-(*terc*-butildimetilsililo)but-3-en-2-amina (**Intermedio 3**, 60,4 g, 300 mmol) y carbonato de cesio (103 g, 315 mmol) en acetonitrilo (aproximadamente 700 ml) y agua (aproximadamente 120 ml), y se agitó en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla era bifásica y siguió siéndolo durante el resto de la reacción. A continuación, a esta mezcla se le añadió 2-bromo-N-metoxi-N-metilacetamida (**Intermedio 4**, 57,0 g, 285 mmol) a través de un embudo de adición en 10 minutos. La mezcla se agitó durante dos días, manteniendo la temperatura a aproximadamente 0 °C. La mezcla se mantuvo en el congelador durante la noche. Un análisis por TLC (acetato de etilo, revelado con permanganato de potasio, R_f de la amina de partida ~0,25) indicó que la conversión de la amina de partida era alta pero no total. Se añadieron 0,05 equivalentes más del electrófilo. La amina de partida nunca desapareció completamente por TLC.

A la mezcla se le añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (165 ml, solución 2 M en THF); la mezcla se agitó hasta que un análisis por TLC (acetato de etilo, revelado con permanganato de potasio) indicó que se había consumido el intermediario. La capa orgánica se separó de la acuosa (se comprobó por TLC que no quedaba producto en la capa acuosa), y la capa orgánica se concentró al vacío. Mediante cromatografía en gel de sílice (5-55 % de acetato de etilo en hexanos), con división en 3 lotes, se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite amarillo pálido (80 g, 66 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 0,02 (d, $J=5,10$ Hz, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 1,33 (s, 6 H) 1,38 (s, 3 H) 3,02 - 3,15 (m, 3 H) 3,61 - 3,68 (m, 3 H) 3,70 - 3,86 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 4,23 - 4,68 (m, 1 H) 5,08 - 5,31 (m, 2 H) 5,75 - 5,96 (m, 1 H).

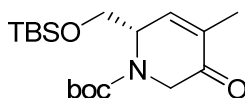
Intermedio 6: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(3-metil-2-oxobut-3-enil)carbamato de *tert*-butilo

5

10 A una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 5, 30,79 g, 76,48 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se le añadió bromuro de prop-1-en-2-il magnesio (0,5 M en THF) (300 ml, 149,90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se desactivó con 200 ml de ácido cítrico al 10 %, se diluyó aún más con 100 ml de agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se concentraron, y el aceite resultante se disolvió en éter y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (26,2 g, 89 %) con la forma de un aceite incoloro.

15 MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (d, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,27-1,38 (m, 9H); 1,80 (m, 3H); 3,71 (m, 2H); 4,34 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,17 (m, 2H); 5,77 (m, 1H); 5,85 (m, 1H); 6,03 (m, 1H).

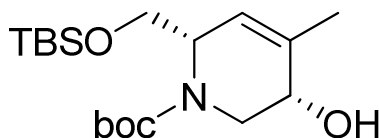
Intermedio 7: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

25

30 Una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(3-metil-2-oxobut-3-enil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 6, 26,18 g, 68,25 mmol) en tolueno (600 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadió (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(o-isopropoxifenilmetileno)rutenio (0,987 g, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (21,18 g, 87 %) con la forma de un aceite incoloro.

35 MS: 356 ES+ (C₁₈H₃₃NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,01 (d, 6H); 0,81 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 1,75 (m, 3H); 3,74-3,89 (m, 3H); 4,04-4,32 (m, 1H); 4,67 (m, 1H); 6,88 (m, 1H).

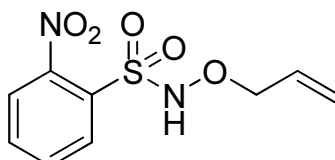
Intermedio 8: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

45

50 A una solución de cloruro de cerio (III) (14,68 g, 59,57 mmol) y (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 7, 21,18 g, 59,57 mmol) en metanol (300 ml) a 0 °C se le añadió, en porciones, borohidruro sódico (2,254 g, 59,57 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con cloruro de amonio saturado (100 ml) y agua (100 ml), y después se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (19,45 g, 91 %) con la forma de un aceite incoloro.

55 MS: 358 ES+ (C₁₈H₃₅NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,39 (s, 9H); 1,69 (m, 3H); 2,63-2,72 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,03 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,38 (m, 1H).

Intermedio 9: N-(aliloxi)-2-nitrobenenosulfonamida

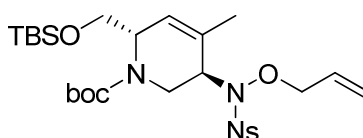
65

A una solución agitada de clorhidrato de *O*-alilhidroxilamina (147,05 g, 1341,59 mmol) en DCM (2,5 l) a 0 °C, se le añadió piridina (318 ml, 3948 mmol) seguida de la adición de cloruro de 2-nitrobenzo-1-sulfonilo (250 g, 1128,05 mmol) en porciones con la forma de un sólido. La mezcla de reacción se agitó, a continuación, a la misma temperatura durante 1 h. El final de la reacción se monitorizó por TLC. La mezcla de reacción se desactivó con HCl 1,5 N (1 l). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el residuo. El producto en bruto se purificó mediante cristalización utilizando EtOAc:éter de petróleo (1:3) (800 ml) y se obtuvieron 202 g del compuesto del título con la forma de un sólido marrón claro. Las aguas madre se concentraron y se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 60-120) utilizando éter de petróleo:EtOAc (7:3) para obtener 19,1 g más del compuesto del título con la forma de un sólido amarillo. El rendimiento total es del 76 %.

UPLC: 257 (M-1) para C₉H₁₀N₂O₅S

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,36-4,38 (m, 2H), 5,22-5,32 (m, 2H), 5,84-5,91 (m, 1H), 7,92-7,96 (m, 2H), 8,02-8,05 (m, 2H), 11,07 (s, 1H).

Intermedio 10: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

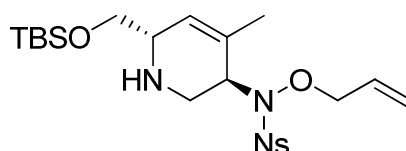


A una solución de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 8**, 19,45 g, 54,40 mmol) en tolueno (300 ml), a temperatura ambiente, se le añadieron trifetilfosfina (17,06 g, 65,28 mmol), *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 14,05 g, 54,40 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (12,85 ml, 65,28 mmol). Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice y se purificó. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (25,2 g, 78 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 598 ES+ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 0,00 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,31 (m, 9H); 1,34 (m, 3H); 3,10-3,25 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 3,99-4,41 (m, 5H); 5,17 (m, 2H); 5,72 (m, 2H); 7,93-8,16 (m, 4H).

Intermedio 11: *N*-(aliloxi)-*N*-((3R,6S)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida

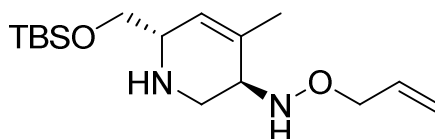


A una solución de (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 10**, 13,38 g, 22,38 mmol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de cinc (3,36 ml, 67,15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado con la forma de un aceite naranja (11,14 g, 100 %).

MS: 498 ES+ (C₂₂H₃₅N₃O₆SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ: 0,01 (s, 6H); 0,85 (s, 9H); 1,61 (m, 3H); 2,67 (m, 1H); 2,81 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,44 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 5,22 (m, 2H); 5,82 (m, 2H); 7,90-8,15 (m, 4H).

Intermedio 12: *O*-alil-*N*-((3R,6S)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina



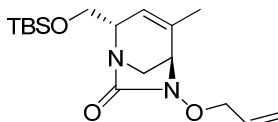
A una solución de *N*-(aliloxi)-*N*-((3R,6S)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 11**, 11,58 g, 23,27 mmol) y carbonato de potasio (16,08 g, 116,34 mmol) en acetonitrilo (200 ml), a temperatura ambiente, se le añadió bencenotiol (11,95 ml, 116,34 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a sequedad y se añadió DCM. Los sólidos resultantes se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 %

de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (5,06 g, 69,6 %) con la forma de un aceite naranja.

MS: 313 ES+ (C₁₆H₃₂N₂O₂Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,03 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,71 (m, 3H); 2,17 (m, 1H); 2,81 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,43 (m, 2H); 4,09 (m, 2H); 5,10-5,25 (m, 2H); 5,48 (m, 1H); 5,87-5,96 (m, 1H); 6,35 (d, 1H).

5 **Intermedio 13: (2S,5R)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona**

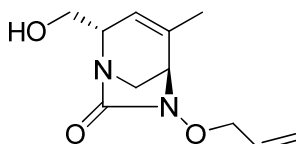


10 A una solución de *O*-alil-*N*-((3*R*,6*S*)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina (**Intermedio 12**, 2 g, 6,40 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (4,46 ml, 25,60 mmol) en acetonitrilo (555 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (0,760 g, 2,56 mmol), con la forma de una solución en acetonitrilo (45 ml). La solución de trifosgeno se añadió, a través de una bomba de jeringa, en una tasa de 0,1 ml/min. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se comprobó que las fases acuosas de lavado contenían parte del producto y se extrajeron dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se combinaron con los extractos previos. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (1,980 g, 91 %) con la forma de un aceite naranja claro.

MS: 339 ES+ (C₁₇H₃₀N₂O₃Si)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,07 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,87 (m, 3H); 3,24 (m, 1H); 3,41 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 3,86 (m, 3H); 4,43 (m, 2H); 5,33 (m, 3H); 6,01 (m, 1H).

25 **Intermedio 14: (2S,5R)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona**

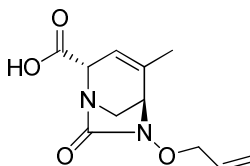


30 A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 13**, 1,76 g, 5,20 mmol) en THF (20 ml) a 0 °C se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (6,76 ml, 6,76 mmol). Se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (50 %-100 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (1,070 g, 92 %) con la forma de un aceite incoloro.

MS: 225 ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₃)

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,77 (m, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,49-3,60 (m, 3H); 3,78 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 4,84 (m, 1H); 5,24-5,39 (m, 3H); 5,90-6,01 (m, 1H).

45 **Intermedio 15: Ácido (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico**

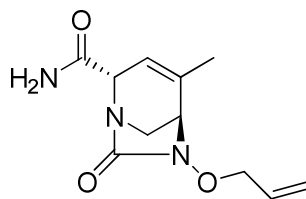


50 A una solución de ácido peryódico (2 g, 10,42 mmol) en acetonitrilo húmedo (20 ml) (0,75 % de agua en volumen) a temperatura ambiente se le añadió óxido de cromo (VI) (4 mg, 0,04 mmol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente. Esta solución (5,47 ml, 3 equivalentes) se añadió, gota a gota, a 0 °C, a una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-4-metil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 14**, 0,212 g, 0,95 mmol) en acetonitrilo húmedo (10 ml) (0,75 % en volumen). La mezcla de reacción se convirtió en una suspensión de color de naranja claro, que pasó a parduzco turbio y por último a verde turbio. Después de 30 minutos, se observaron la masa del producto deseado y también parte del material de partida remanente por LC/MS. Se añadió un equivalente más de la solución del agente oxidante (1,82 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera/agua (1/1). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener una espuma verde (0,193 g, 86 %).

MS: 239 ES+ (C₁₁H₁₄N₂O₄)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,85 (m, 1H); 4,27 (m, 1H); 3,37 (m, 2H); 5,28-5,43 (m, 3H); 5,89-6,00 (m, 1H).

65 **Intermedio 16: (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida**



5

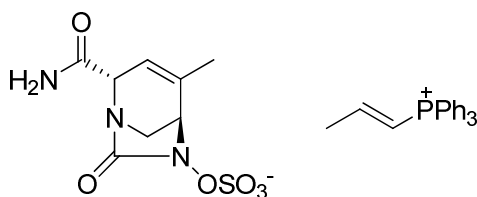
10 A una solución del ácido (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 15**, 0,193 g, 0,81 mmol) en DMF (4 ml), a temperatura ambiente, se le añadieron cloruro de amonio (0,130 g, 2,43 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,462 g, 1,22 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,564 ml, 3,24 mmol). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las fases acuosas de lavado combinadas se extrajeron una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo un aceite marrón. Se añadió acetato de etilo al aceite y se lavó dos veces con una mezcla 1/1 de salmuera/agua para eliminar el DMF. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener una espuma de color pardo claro (0,048 g, 25 %).

15 **MS**: 238 ES+ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,24-5,45 (m, 3H); 5,89-6,00 (m, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,49 (s a, 1H).

25 **Intermedio 17: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio**

25



30

35

A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 16**, 196,9 mg, 0,83 mmol) y ácido acético (0,095 ml, 1,66 mmol) (secado con sulfato de sodio) en DCM (9 ml), a temperatura ambiente, se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (959 mg, 0,83 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante ~45 minutos y adquirió un color naranja oscuro. A la mezcla de reacción se le añadieron piridina (9,00 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (793 mg, 4,98 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se evaporó a sequedad y después se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ. El filtrado se concentró para obtener un aceite naranja. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetona/DCM) se obtuvo el producto deseado (300 mg, 62,3 %) con la forma de una espuma amarilla.

45 **MS**: 278 ES+, 303 ES+ (C₈H₁₀N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

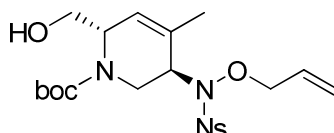
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,78 (m, 3H); 2,17 (m, 3H); 3,20 (m, 2H); 3,96 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 5,42 (m, 1H); 6,57-6,74 (m, 1H); 7,22-7,30 (m, 2H); 7,50 (m, 1H); 7,68-7,92 (m, 15H).

50 **Ruta 2**

50

Intermedio 18: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

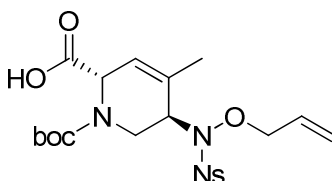
55



60 A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 10**, 1 g, 1,67 mmol) en THF (11 ml) a 0 °C se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (2,175 ml, 2,17 mmol). Después de 90 minutos, la mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-70 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (0,732 g, 90 %) con la forma de una espuma parda.

MS: 484 ES+ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

65 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,31 (m, 9H); 1,35 (m, 3H); 3,20 (m, 1H); 3,41 (m, 2H); 3,96-4,37 (m, 5H); 4,76 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,66-5,84 (m, 2H); 7,94-8,18 (m, 4H).

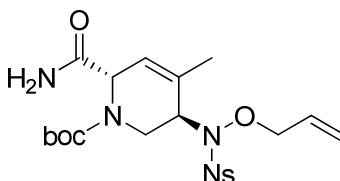
Intermedio 19: Ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico

A una solución de ácido peryódico (6 g, 31,26 mmol) en acetonitrilo húmedo (60 ml) (0,75 % de agua en volumen) a temperatura ambiente se le añadió óxido de cromo (VI) (10 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente.

A una solución de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 18**, 5 g, 10,34 mmol), en acetonitrilo húmedo (60 ml) (0,75 % en volumen) a 0 °C, se le añadió gota a gota la solución de ácido peryódico/óxido de cromo preparada previamente (60 ml, 3 equivalentes). Después de 30 minutos, se comprobó mediante LC/MS que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó con ácido cítrico al 10 %, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener una espuma naranja (4,16 g, 81 %).

MS: 498 ES+ (C₂₁H₂₇N₃O₉S)

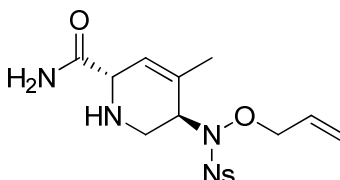
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (m, 9H); 1,31 (m, 3H); 3,02-3,25 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,17 (m, 3H); 4,65-4,77 (m, 1H); 5,12-5,21 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 5,88 (m, 1H); 7,92-8,17 (m, 4H).

Intermedio 20: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo

A una solución del ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 19**, 4,16 g, 8,36 mmol) en DMF (35 ml), a temperatura ambiente, se le añadieron cloruro de amonio (0,895 g, 16,72 mmol), HATU (4,77 g, 12,54 mmol) y DIEA (5,84 ml, 33,45 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y dos veces con salmuera:agua (1:1). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante dos cromatografías en gel de sílice (0 %-80 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (2,16 g, 52 %) con la forma de una espuma amarilla.

MS: 497 ES+ (C₂₁H₂₆N₄O₈S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,26 (m, 9H); 1,37 (m, 3H); 3,12-3,35 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,18 (m, 3H); 4,64-4,79 (m, 1H); 5,13-5,22 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 5,88 (m, 1H); 7,04 (m, 1H); 7,45 (s a, 1H); 7,90-8,18 (m, 4H).

Intermedio 21: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

A una solución de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 20**, 2,16 g, 4,35 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de cinc (0,700 ml, 13,05 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (1,450 g, 84 %) con la forma de una espuma amarilla.

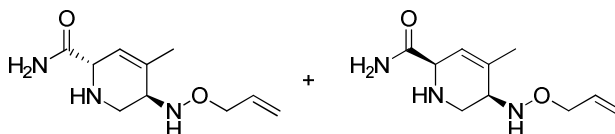
MS: 397 ES+ (C₁₆H₂₀N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,65 (m, 3H); 2,71 (m, 3H); 3,76 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,18-4,42 (m, 2H); 5,23 (m, 2H); 5,82 (m, 1H); 6,02 (m, 1H); 7,05 (s a, 1H); 7,30 (s a, 1H); 7,93-8,18 (m, 4H).

Intermedio 22: (2S,5R)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida y (2R,5R)-5-

(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

5



A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 21**, 1,4 g, 3,53 mmol) y carbonato de cesio (9,21 g, 28,25 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió PS-tiofenol (3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno) (1,55 mmol/g) (9,12 g, 14,13 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado y la resina se lavó dos veces con DCM. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-5 % de metanol/diclorometano) se obtuvo una mezcla 3:1 de isómeros *trans* y *cis* (0,473 g, 63,4 %) con la forma de un aceite amarillo claro. La mezcla se empleó en la siguiente etapa sin separación.

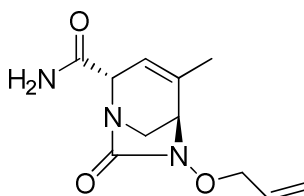
15

MS: 212 ES+ (C₁₀H₁₇N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,73 (m, 3H); 2,63 (m, 1H); 2,97 (m, 1H); 3,01 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 5,11-5,26 (m, 2H); 5,92 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,33 (s a, 1H).

Intermedio 16: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

25



A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida y (2*R*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 22**, 0,429 g, 2,03 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,415 ml, 8,12 mmol), en acetonitrilo (170 ml) a 0 °C, se le añadió trifosgeno (0,241 g, 0,81 mmol) con la forma de una solución en acetonitrilo (1,5 ml). La solución de trifosgeno se añadió en una tasa de 0,1 ml/min. Una vez finalizada la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (0,312 g, 64,8 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

35

MS: 238 ES+ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 4,12 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,24-5,45 (m, 3H); 5,89-6,00 (m, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,49 (s a, 1H).

40

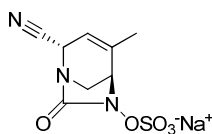
Los dos pasos finales de la Ruta 2 para obtener el Ejemplo 1 son equivalentes a los que se mostraron anteriormente para la Ruta 1.

EJEMPLO 2

45

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-ciano-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

50



El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-2-ciano-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 24**, 0,1167 g, 0,21 mmol) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma un sólido blanco (53,6 mg, 91 %).

55

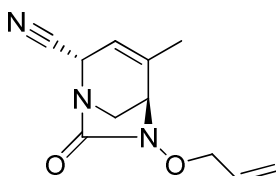
Rotación óptica: (0,1 g/dl, DMSO) = -262

MS: 258 ES- (C₈H₉N₃O₅S)

¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,82 (s, 3H); 3,26 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,33 (m, 1H).

Intermedio 23: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carbonitrilo

65

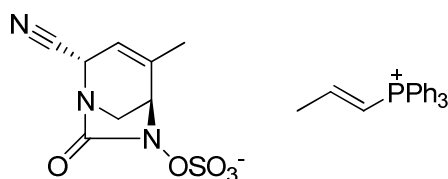


A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 16**, 146 mg, 0,62 mmol) en DCM (6 ml), en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se le añadió la sal interna de hidróxido de metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio (reactivo de Burgess) (660 mg, 2,77 mmol) en porciones en 2 horas. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos más. La mezcla de reacción se lavó con salmuera:agua (1:1). La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-25 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carbonitrilo (112 mg, 83 %) con la forma de un aceite incoloro.

MS: 220 ES+ (C₁₁H₁₃N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,83 (m, 3H); 3,27 (m, 1H); 3,40 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,97 (m, 1H); 5,26-5,39 (m, 3H); 5,88-5,99 (m, 1H).

Intermedio 24: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carbonitrilo



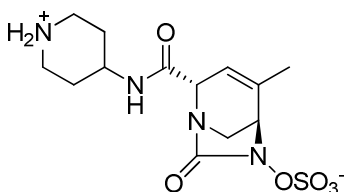
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carbonitrilo (**Intermedio 23**, 111,8 mg, 0,51 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma blanquecina (117 mg, 40,8 %).

MS: 258 ES-, 303 ES+ (C₈H₈N₃O₅S, C₂₁H₂₀P)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,83 (m, 3H); 2,17 (m, 3H); 3,26 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 4,94 (m, 1H); 5,33 (m, 1H); 6,59-6,72 (m, 1H); 7,22-7,39 (m, 1H); 7,68-7,92 (m, 15H).

EJEMPLO 3

Sulfato de (2*S*,5*R*)-4-metil-7-oxo-2-(piperidinio-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



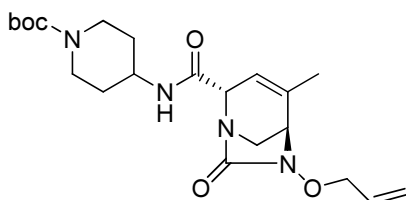
A una solución de (2*S*,5*R*)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 26**, 0,1521 g, 0,20 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C se le añadió ácido trifluoroacético (0,031 ml, 0,40 mmol). Después de 30 minutos, se añadió más ácido trifluoroacético (0,031 ml, 0,40 mmol). Después de otros 30 minutos, se añadieron 6 equivalentes más de TFA a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción no había finalizado. La mezcla de reacción se conservó en el congelador durante la noche. Por la mañana, se añadieron 5 equivalentes más de TFA a 0 °C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se concentró y se coevaporó con DCM tres veces. El aceite pegajoso se lavó posteriormente con éter y se concentró para obtener un sólido amarillo. El sólido se disolvió en agua y se lavó dos veces con DCM. La fase acuosa se liofilizó. Se purificó mediante HPLC en fase inversa (0-10 % de metanol en agua, YMC Carotenoid C30, 19 mm x 150 mm, 5 μm) para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (3 mg, 4,3 %).

MS: 361 ES+ (C₁₃H₂₀N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,53 (m, 3H); 1,73 (m, 3H); 1,78 (m, 3H); 2,82 (m, 3H); 3,16 (m, 2H); 3,77 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 5,37 (m, 1H); 6,49 (m, 1H); 8,13 (m, 1H).

Ruta 1

Intermedio 25: 4-((2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

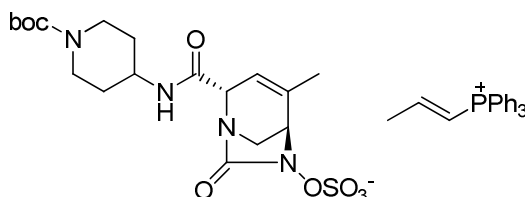


A una solución del ácido (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 15**, 0,407 g, 1,71 mmol) en DMF (7 ml), a temperatura ambiente, se le añadieron clorhidrato de 1-Boc-4-aminopiperidina (0,809 g, 3,42 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,299 g, 3,42 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,190 ml, 6,83 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y salmuera/agua (1/1). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-60 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (0,502 g, 69,9 %) con la forma de una espuma blanquecina.

MS: 421 ES+ (C₂₁H₃₂N₄O₅)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,32 (m, 2H); 1,39 (s, 9H); 1,66 (m, 2H); 1,79 (m, 3H); 2,81 (m, 2H); 3,14 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,73 (m, 1H); 3,84 (m, 3H); 4,14 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,24-5,42 (m, 3H); 5,88-6,02 (m, 1H); 8,00 (m, 1H).

Intermedio 26: (2*S*,5*R*)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-il sulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



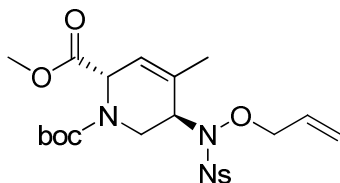
A una solución de 4-((2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 25**, 0,502 g, 1,19 mmol) y ácido acético (0,137 ml, 2,39 mmol) (secado con sulfato de sodio) en DCM (15 ml), a temperatura ambiente, se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,690 g, 0,60 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y cambió de color amarillo a naranja. A la mezcla de reacción se le añadieron piridina (15 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (1,520 g, 9,55 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se evaporó a sequedad y después se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ. El filtrado se concentró para obtener un aceite naranja. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetona/DCM) se obtuvo el producto deseado (0,152 g, 16,7 %) con la forma de una espuma blanca.

MS: 459 ES-, 303 ES+ (C₁₈H₂₇N₄O₈S, C₂₁H₂₀P)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (m, 2H); 1,41 (s, 9H); 1,68 (m, 2H); 1,78 (m, 3H); 2,11 (m, 2H); 2,18 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 3,20 (m, 1H); 3,31 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 3,87 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 5,40 (m, 1H); 6,59-6,74 (m, 1H); 7,24-7,33 (m, 1H); 7,69-8,01 (m, 15H).

Ruta 2

Intermedio 27: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1,2(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 2-metilo

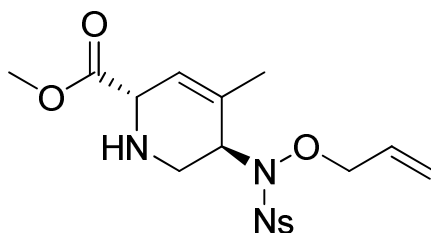


A una solución del ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 19**, 3 g, 6,03 mmol) y carbonato de potasio (3,33 g, 24,12 mmol) en DMF (30 ml), a temperatura ambiente, se le añadió yoduro de metilo (0,454 ml, 7,24 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (2,060 g, 66,8 %) con la forma de una espuma blanquecina.

MS: 512 ES+ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,27 (m, 9H); 1,71 (m, 3H); 2,98-3,19 (m, 1H); 3,65 (m, 3H); 3,91 (m, 1H); 4,17 (m, 3H); 4,81-4,96 (m, 1H); 5,12-5,21 (m, 2H); 5,67 (m, 1H); 5,86 (m, 1H); 7,94-8,17 (m, 4H).

Intermedio 28: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo



5

10

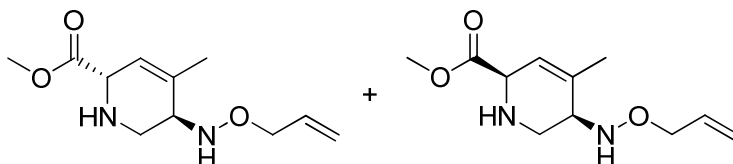
A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-metil-5,6-dihidropiridin-1,2(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 2-metilo (**Intermedio 27**, 2,06 g, 4,03 mmol) en DCM (20 ml), a temperatura ambiente, se le añadió bromuro de cinc (0,648 ml, 12,08 mmol). Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (1,650 g, 100 %) con la forma de una espuma amarilla clara.

MS: 412 ES+ (C₁₇H₂₁N₃O₇S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,56 (m, 3H); 2,68 (m, 1H); 2,91 (m, 1H); 3,61 (s, 3H); 4,01 (m, 2H); 4,28 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 5,18-5,28 (m, 2H); 5,85 (m, 2H); 7,91-8,17 (m, 4H).

20

Intermedio 29: (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo y (2*R*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo



25

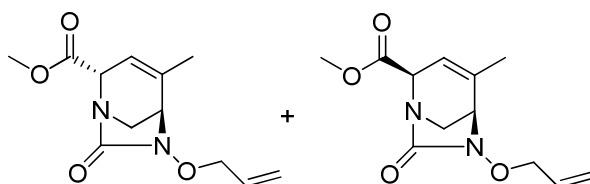
A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo (**Intermedio 28**, 1,65 g, 4,01 mmol) y carbonato de cesio (7,84 g, 24,06 mmol) en THF (100 ml), a temperatura ambiente, se le añadió PS-tiofenol (3-(3-mercaptofenil)propanamidometilpoliestireno) (1,55 mmol/g) (7,76 g, 12,03 mmol). Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró y la resina se lavó con DCM. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de metanol/DCM) se obtuvo una mezcla 1:1 de (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo y (2*R*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo (0,680 g, 74,9 %) con la forma de un aceite naranja. La mezcla se empleó en la siguiente etapa sin separación.

MS: 227 ES+ (C₁₁H₁₈N₂O₃)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,74 (m, 6H); 2,70 (m, 3H); 3,03 (m, 4H); 3,61 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,90 (m, 2H); 4,10 (m, 4H); 5,11-5,25 (m, 5H); 5,60 (m, 2H); 5,91 (m, 2H); 6,25 (m, 1H); 6,41 (m, 1H).

40

Intermedio 30 e Intermedio 31: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxilato de metilo y (2*R*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxilato de metilo



45

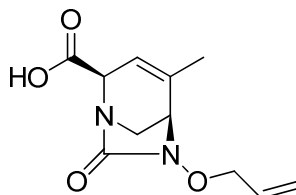
A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo y (2*R*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilato de metilo (mezcla 1:1) (**Intermedio 29**, 0,68 g, 3,01 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (2,094 ml, 12,02 mmol) en acetonitrilo (250 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (0,357 g, 1,20 mmol) con la forma de una solución en acetonitrilo (3 ml). La solución de trifosgeno se añadió, a través de una bomba de jeringa, en una tasa de 1 ml/h. Una vez finalizada la adición, la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-60 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto *trans* deseado (**Intermedio 30**, 0,292 g, 38 %) y el producto *cis* no deseado (**Intermedio 31**, 0,191 g, 25 %). El isómero *cis* se puede convertir en el isómero *trans* agitando en acetonitrilo con 3 equivalentes de trietilamina durante 1 hora y, a continuación, mediante un tratamiento similar al de la mezcla de reacción.

MS: 253 ES+ (C₁₂H₁₆N₂O₄) tanto para *cis* como *trans*

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) *trans* **Intermedio 30** δ: 1,80 (m, 3H); 3,12 (m, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,69 (s, 3H); 3,87 (m, 1H); 4,38 (m, 3H); 5,24-5,42 (m, 3H); 5,94 (m, 1H).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) *cis* **Intermedio 31** δ: 1,82 (m, 3H); 3,19 (m, 1H); 3,34 (m, 1H); 3,64 (s, 3H); 3,89 (m, 1H); 4,34 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,23-5,37 (m, 2H); 5,50 (m, 1H); 5,92 (m, 1H).

65

Intermedio 32: Ácido (2R,5R)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico

5

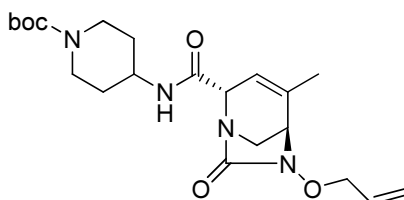
10 A una solución de (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxilato de metilo (**Intermedio 30**, 0,479 g, 1,90 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) a 0 °C se le añadió hidróxido de litio (0,045 g, 1,90 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron 0,5 equivalentes más de hidróxido de litio. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con HCl 1 N a 0 °C y el THF se evaporó. La fase acuosa se congeló y se liofilizó para obtener un sólido naranja claro (0,464 g, 103 % de producto en bruto).

15 **MS**: 239 ES+ (C₁₁H₁₄N₂O₄)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,72 (m, 3H); 2,38 (m, 1H); 3,00 (m, 1H); 3,47 (m, 1H); 3,68 (m, 1H); 3,83 (m, 1H); 4,33 (m, 1H); 5,15-5,55 (m, 4H); 5,94 (m, 1H).

Intermedio 25: 4-((2S,5R)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20

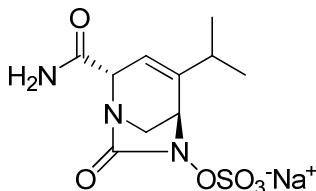


25

30 El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2R,5R)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 32**) siguiendo el procedimiento descrito en la Ruta 1 para el **Intermedio 25**. Remítanse a la Ruta 1 para consultar los 2 últimos pasos.

EJEMPLO 4**SAL sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

35



40

45 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-2-carbamoil-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 44**, 71,1 mg, 0,12 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido amarillo claro (31,9 mg, 83 %).

Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -212

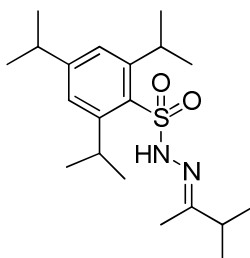
MS: 306 ES+ (C₁₀H₁₅N₃O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,99 (m, 6H); 2,27 (m, 1H); 3,15 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 4,12 (m, 2H); 5,38 (m, 1H); 7,26 (s a, 1H); 7,52 (s a, 1H).

50

Intermedio 33: (E)-2,4,6-triisopropil-N'-(3-metilbutan-2-ilideno)bencenosulfonohidrazida

55



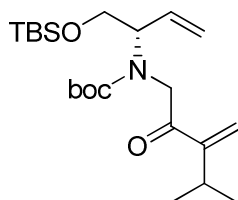
60

65 A una suspensión de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (5,06 g, 16,95 mmol) y 3-metilbutan-2-ona (1,814 ml, 16,95 mmol) en etanol (20 ml) se le añadieron 2 gotas de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión se volvió una solución y, en un minuto o dos, empezó a precipitar un sólido blanco. La mezcla de reacción se introdujo en el refrigerador durante 2 horas. El precipitado blanco resultante se separó por filtración para obtener el producto deseado (4,44 g, 71 %).

MS: 367 ES+ (C₂₀H₃₄N₂O₂S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,87 (d, 6H); 1,17 (m, 18H); 1,75 (s, 3H); 2,31 (m, 1H); 2,90 (m, 1H); 4,24 (m, 2H); 7,19 (s, 2H); 9,96 (s, 1H).

5 **Intermedio 34: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(4-metil-3-metileno-2-oxopentil)carbamato de *tert*-butilo**

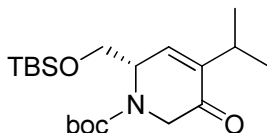


10
15
20
25
A una suspensión de (*E*)-2,4,6-triisopropil-*N'*-(3-metilbutan-2-ilideno)bencenosulfonohidrazida (**Intermedio 33**, 8 g, 21,82 mmol) en hexano (65 ml) y TMEDA (6,50 ml) a -78 °C se le añadió, gota a gota, *n*-butil litio (1,6 M en hexanos) (34,1 ml, 54,56 mmol). La mezcla de reacción se volvió naranja y se agitó durante 30 minutos a -78 °C, a continuación, se calentó hasta 0 °C y se observó burbujeo de inmediato. La suspensión se transformó en una solución amarilla. Después de ~15 minutos, el burbujeo cesó y se añadió (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)-amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 5**, 4,39 g, 10,91 mmol) con la forma de una solución en hexano (2 ml). Después de ~15 minutos, se confirmaron la presencia del producto deseado y la ausencia de la amida de Weinreb de partida mediante LC/MS. La mezcla de reacción se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con éter. Los extractos etéreos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite amarillo. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-10 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado (2,219 g, 49,4 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

MS: 412 ES+ (C₂₂H₄₁NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,01 (m, 6H); 0,82 (m, 9H); 0,98 (m, 6H); 1,28-1,38 (m, 9H); 2,77 (m, 1H); 3,71 (m, 2H); 4,33 (m, 2H); 4,62 (m, 1H); 5,16 (m, 2H); 5,77 (m, 2H); 6,06 (m, 1H).

30 **Intermedio 35: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-isopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

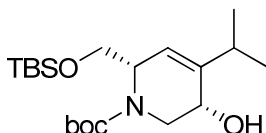


35
40
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(4-metil-3-metileno-2-oxopentil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 34**, 0,839 g, 2,04 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 7**, utilizando 0,32 equivalentes de (1,3-bis-(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno)dicloro(*o*-isopropoxifenilmetileno)rutenio. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (0,667 g, 85 %).

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,00 (m, 6H); 0,80 (s, 9H); 1,00 (m, 6H); 1,42 (s, 9H); 2,77 (m, 1H); 3,85 (m, 3H); 4,26 (m, 1H); 4,69 (m, 1H); 6,80 (m, 1H).

50 **Intermedio 36: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

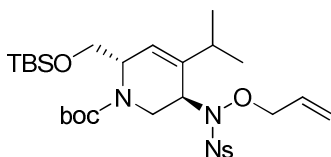


55
60
El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-isopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 35**, 0,667 g, 1,74 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 8**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (0,464 g, 69 %).

MS: 386 ES+ (C₂₀H₃₉NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 0,98 (s, 6H); 1,39 (s, 9H); 2,64 (m, 2H); 3,59 (m, 2H); 3,99 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 5,04 (d, 1H); 5,36 (m, 1H).

65 **Intermedio 37: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

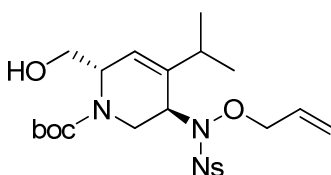


5 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 36**, 1,2 g, 3,11 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 10**, utilizando 2,4 equivalentes de trifenilfosfina y 2,4 de azodicarboxilato de diisopropilo. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma amarilla (1,22 g, 62 %).

10 **MS**: 626 ES+ (C₂₉H₄₇N₃O₈SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,00 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,00 (m, 6H); 1,34 (m, 9H); 3,18 (m, 1H); 3,59 (m, 2H); 4,22 (m, 4H); 4,46 (m, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,73 (m, 2H); 7,91-8,18 (m, 4H).

15 **Intermedio 38: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

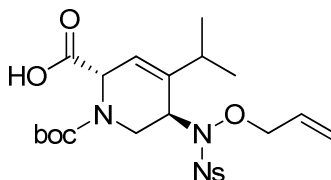


20 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 37**, 0,361 g, 0,58 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 18**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma parda (0,257 g, 87 %).

25 **MS**: 512 ES+ (C₂₃H₃₃N₃O₈S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,93 (m, 6H); 1,35 (m, 9H); 3,13 (m, 1H); 3,40 (m, 2H); 4,18 (m, 3H); 4,41 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,74 (m, 2H); 7,92-8,19 (m, 4H).

30 **Intermedio 39: Ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico**

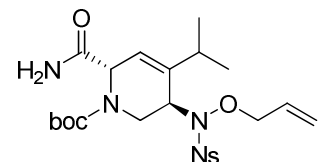


35 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 38**, 0,727 g, 1,42 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 19**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma blanquecina (0,65 g, 87 %).

40 **MS**: 526 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₉S)

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,00 (m, 6H); 1,26 (m, 9H); 2,95-3,13 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,10-4,34 (m, 3H); 4,77-4,91 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,67-5,87 (m, 2H); 7,92-8,20 (m, 4H).

50 **Intermedio 40: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

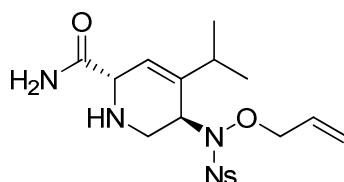


55 El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 39**, 0,65 g, 1,24 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 20**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanquecino (0,322 g, 51 %).

60 **MS**: 525 ES+ (C₂₃H₃₂N₄O₈S)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,00 (m, 6H); 1,31 (m, 9H); 3,20 (m, 1H); 4,20 (m, 3H); 4,70-4,87 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,69 (m, 1H); 5,86 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,47 (m, 1H); 7,94-8,21 (m, 4H).

65 **Intermedio 41: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**



5

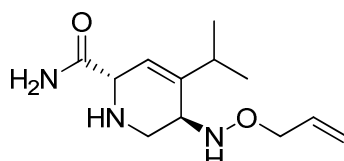
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 40**, 0,427 g, 0,81 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma amarilla (0,247 g, 71 %).

MS: 425 ES+ (C₁₈H₂₄N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,95 (m, 6H); 2,25 (m, 1H); 2,67 (m, 2H); 3,81 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,30 (m, 2H); 5,24 (m, 2H); 5,83 (m, 1H); 6,03 (m, 1H); 7,03 (m, 1H); 7,32 (m, 1H); 7,93-8,18 (m, 4H).

15

Intermedio 42: (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida



20

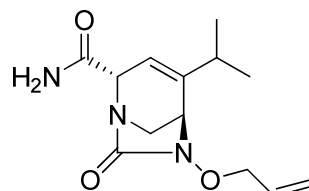
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 41**, 0,247 g, 0,58 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 22**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido amarillo claro (98 mg, 71 %).

MS: 240 ES+ (C₁₂H₂₁N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,99 (m, 6H); 2,37 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 4,11 (m, 2H); 5,11-5,26 (m, 2H); 5,78 (m, 1H); 5,86-6,00 (m, 1H); 6,31 (m, 1H); 7,01 (s a, 1H); 7,36 (s a, 1H).

30

Intermedio 43: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida



35

El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (0,0981 g, 0,41 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (**Intermedio 42**, 0,286 ml, 1,64 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 16**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (69 mg, 63 %).

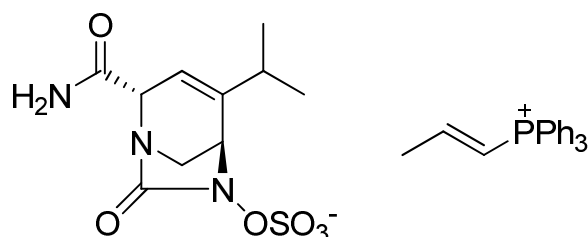
MS: 266 ES+ (C₁₃H₁₉N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,00 (m, 6H); 2,28 (m, 1H); 3,19 (m, 2H); 4,02 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 5,28-5,42 (m, 3H); 5,90-6,01 (m, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,51 (s a, 1H).

45

Intermedio 44: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

50



55

El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 43**, 68,7 mg, 0,26 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**, utilizando 1 equivalente de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (71 mg, 45 %).

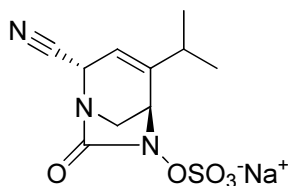
MS: 306 ES+, 303 ES+ (C₁₀H₁₅N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

65

EJEMPLO 5

SAL sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-ciano-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

5



10 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-2-ciano-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 46**, 47,2 mg, 0,08 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanco (18,2 mg, 73 %).

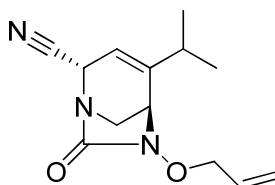
Rotación óptica: (0,1 g/dl, DMSO) = -168

MS: 286 ES- (C₁₀H₁₃N₃O₅S)

15 ¹H RMN (600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,00 (m, 6H); 2,30 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,97 (m, 1H); 5,25 (m, 1H).

Intermedio 45: (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carbonitrilo

20



25

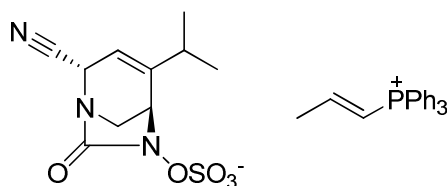
30 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 43**, 143,9 mg, 0,54 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 23**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (114 mg, 85 %).

MS: 248 ES+ (C₁₃H₁₇N₃O₂)

35 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,00 (m, 6H); 2,32 (m, 1H); 3,21 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,38 (m, 2H); 4,98 (m, 1H); 5,25-5,39 (m, 3H); 5,86-6,00 (m, 1H).

Intermedio 46: (2S,5R)-2-ciano-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

40



45

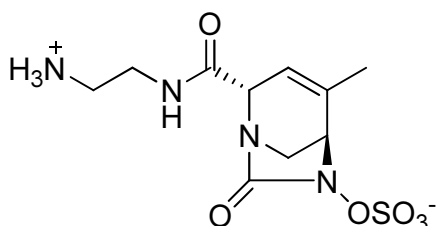
El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carbonitrilo (**Intermedio 45**, 114,1 mg, 0,46 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**, utilizando 0,75 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (47,2 mg, 17 %).

50 MS: 286 ES-, 303 ES+ (C₁₀H₁₂N₃O₅S, C₂₁H₂₀P)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,01 (m, 6H); 2,17 (m, 3H); 3,21 (m, 1H); 3,50 (m, 1H); 4,24 (m, 1H); 4,98 (m, 1H); 5,26 (m, 1H); 6,64-6,73 (m, 1H); 7,23-7,37 (m, 1H); 7,51-7,65 (m, 1H); 7,68-7,95 (m, 15H).

EJEMPLO 6**Hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

60



65

A una solución de (2S,5R)-2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-

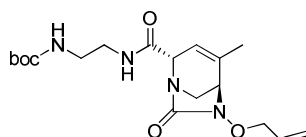
6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 48**, 0,238 g, 0,33 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se le añadió TFA (2 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró para obtener un aceite naranja. El aceite se lavó tres veces con éter y tres veces con acetato de etilo para obtener un sólido naranja. Se purificó mediante HPLC en fase inversa (0-10 % de acetonitrilo en agua, YMC Carotenoid C30, 19 mm x 150 mm, 5 µm) para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (25,4 mg, 13 %).

Rotación óptica: (0,1 g/dl, DMSO) = -120.

MS: 321 ES+ (C₁₀H₁₆N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (m, 3H); 2,88 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,24 (m, 1H); 3,39 (m, 2H); 3,99 (m, 1H); 4,21 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 7,43 (m, 2H); 8,25 (m, 1H).

Intermedio 47: 2-((2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)etilcarbamato de *tert*-butilo

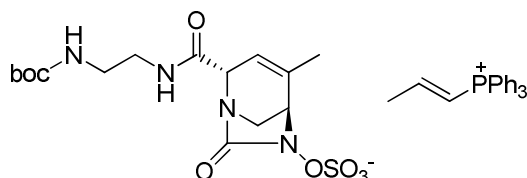


El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2*R*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 15**, 0,348 g, 1,46 mmol) y clorhidrato de *N*-Boc-etilenodiamina (0,287 g, 1,46 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 25**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma rosa clara (230 mg, 41 %).

MS: 381 ES+ (C₁₈H₂₈N₄O₅)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,37 (s, 9H); 1,79 (m, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,16 (m, 4H); 3,82 (m, 1H); 4,14 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 5,24-5,47 (m, 3H); 5,90-6,00 (m, 1H); 6,81 (m, 1H); 8,07 (m, 1H).

Intermedio 48: (2*S*,5*R*)-2-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etilcarbamoyl)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

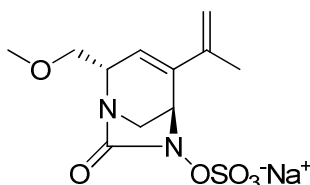


A una solución de 2-((2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)etilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 47**, 230 mg, 0,60 mmol) y ácido acético (0,069 ml, 1,21 mmol) (secado con sulfato de sodio) en DCM (9 ml), a temperatura ambiente, se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (349 mg, 0,30 mmol). La solución se agitó, a temperatura ambiente, durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron piridina (9,00 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (577 mg, 3,63 mmol). La suspensión se agitó, a temperatura ambiente, durante la noche. La suspensión se evaporó a sequedad y después se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,45 µ. El filtrado se concentró para obtener un aceite naranja. Se añadió DCM de nuevo y se filtró a través de un filtro de 0,45 µ. El filtrado se concentró para obtener un aceite naranja. El material en bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

MS: 419 ES-, 303 ES+ (C₁₅H₂₃N₄O₈S, C₂₁H₂₀P)

EJEMPLO DE REFERENCIA 7

SAL sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-(metoximetil)-7-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-2-(metoximetil)-7-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 60**, 0,283 g, 0,47 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo después de purificar mediante HPLC en fase inversa (2-10 % de acetonitrilo en agua, Synergi Hydro RP, 19 mm x 150 mm, 5 µm) con la

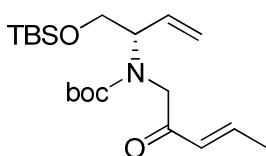
forma de un sólido blanco (40 mg, 26 %).

Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -170.

MS: 305 ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (s, 3H); 3,24 (m, 5H); 3,57 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,48 (m, 1H); 5,02 (m, 1H); 5,43 (m, 1H); 5,57 (m, 1H).

Intermedio 49: (S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-oxopent-3-enil)carbamato de terc-butilo

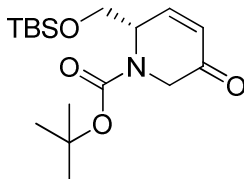


A una solución de (S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (**Intermedio 5**, 32,5 g, 80,73 mmol) en THF (400 ml) a 0 °C y en atmósfera de nitrógeno, se le añadió bromuro de prop-1-enilmagnesio (323 ml, 161,45 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, a continuación, se desactivó con 400 ml de ácido cítrico al 10 %, se diluyó, además, con 100 ml de agua y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos se concentraron, y el aceite resultante se disolvió en éter y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (5 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite incoloro (27g, 87 %).

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (2, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,39-1,47 (m, 9H); 1,90 (m, 3H); 3,80 (m, 2H); 4,05-4,18 (m, 2H); 4,43-4,76 (m, 1H); 5,22 (m, 2H); 5,86 (m, 1H); 6,21 (m, 1H); 6,91 (m, 1H).

Intermedio 50: (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



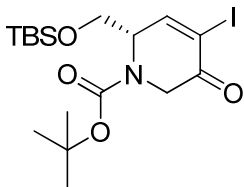
Se disolvió (S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-oxopent-3-enil)carbamato de terc-butilo (**Intermedio 49**, 27,0 g, 70,39 mmol) en tolueno (650 ml). La solución se purgó con nitrógeno durante 15 minutos antes de añadir catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (0,885 g, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó en atmósfera de nitrógeno a 65 °C. Después de 2 horas, se confirmó que la formación del producto era total mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Mediante cromatografía en gel de sílice (10 %-35 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido (17,0 g, 70 %).

Rotación óptica: 0,1 g/dl, cloruro de metileno = -175

MS: 342 ES+ (C₁₇H₃₁NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,01 (s, 6H); 0,82 (s, 9H); 1,43 (s, 9H); 3,78-3,93 (m, 3H); 4,29 (m, 1H); 4,70 (m, 1H); 6,19 (dd, 1H); 7,15 (m, 1H).

Intermedio 51: (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-yodo-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



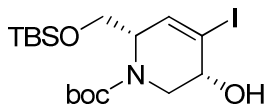
A una solución de (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 50**, 10 g, 29,28 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,894 g, 7,32 mmol) en THF (100 ml)/agua (100 ml), a temperatura ambiente, se le añadieron carbonato de potasio (3,24 g, 23,42 mmol) y yodo (8,92 g, 35,14 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con éter y se lavó dos veces con tiosulfato de sodio saturado, y a continuación con ácido cítrico al 5 % y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite pardo (11,6 g, 85 %).

MS: 468 ES+ (C₁₇H₃₀INO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,04 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,49 (s, 9H); 3,81 (m, 1H); 3,95 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 4,79

(m, 2H); 7,67 (m, 1H).

Intermedio 52: (2S,5R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-yodo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

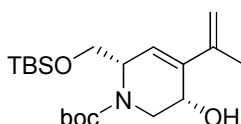


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-yodo-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 51**, 10 g, 21,39 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 8**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (8,87 g, 88 %).

MS: 470 ES+ (C₁₇H₃₂INO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,03 (s, 6H); 0,86 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 2,87 (m, 1H); 3,65 (m, 2H); 3,79 (m, 1H); 4,21 (m, 2H); 5,74 (d, 1H); 6,44 (m, 1H).

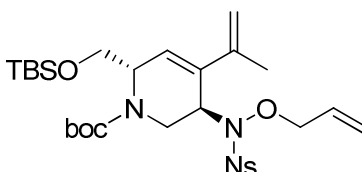
Intermedio 53: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



Una solución de (2S,5R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-yodo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 52**, 8,57 g, 18,26 mmol), trifluoro(prop-1-en-2-il)borato de potasio (5,40 g, 36,51 mmol), carbonato de potasio (3,11 ml, 54,77 mmol) y dicloro[1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (1,190 g, 1,83 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (66,7 ml), a temperatura ambiente, se purgó con argón durante 5 minutos y, a continuación, se calentó a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo una mezcla 2:1 del producto deseado y el material de partida con la forma de un aceite marrón (5,36 g, 77 %).

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)₂

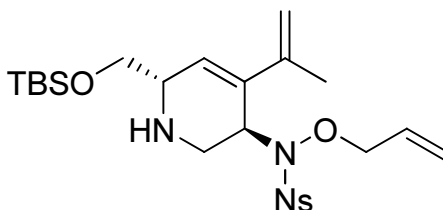
Intermedio 54: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 53**, 3,86 g, 10,06 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 10**. El producto deseado se obtuvo con a forma de una espuma amarilla clara (3,25 g, 52 %).

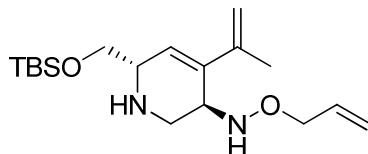
MS: 624 ES+ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

Intermedio 55: N-(aliloxi)-N-((3R,6S)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida



El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 54**, 3,04 g, 4,87 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite naranja (2,53 g, 99 %).

MS: 524 ES+ (C₂₄H₃₇N₃O₆SSi)

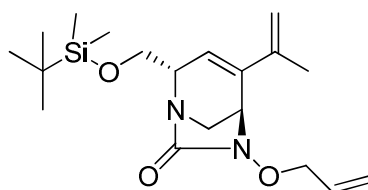
Intermedio 56: O-alil-N-((3R,6S)-6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina

5

10 El producto deseado se preparó a partir de *N*-(aliloxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 55**, 2,45 g, 4,68 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 22**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (1,19 g, 75 %).

MS: 339 ES+ (C₁₈H₃₄N₂O₂Si)

15

Intermedio 57: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

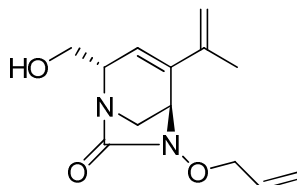
20

25

El compuesto del título se preparó a partir de *O*-alil-*N*-((3*R*,6*S*)-6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina (**Intermedio 56**, 1,22 g, 3,60 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 16**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (1,16 g, 88 %).

MS: 365 ES+ (C₁₈H₃₂N₂O₃Si)

30

Intermedio 58: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

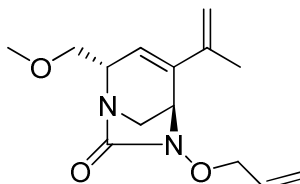
35

40

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 57**, 1,16 g, 3,18 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 14**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (741 mg, 93 %).

MS: 251 ES+ (C₁₃H₁₈N₂O₃)

45

Intermedio 59: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

50

55

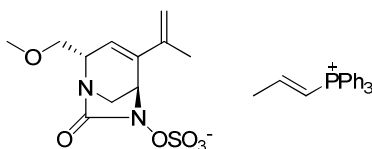
A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 58**, 0,289 g, 1,15 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C se le añadió yoduro de metilo (0,435 ml, 6,93 mmol) seguido de hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (0,051 g, 1,27 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con agua. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite amarillo pálido (233 mg, 76 %).

60

MS: 265 ES+ (C₁₄H₂₀N₂O₃)

Intermedio 60: (2*S*,5*R*)-2-(metoximetil)-7-oxo-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-il sulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

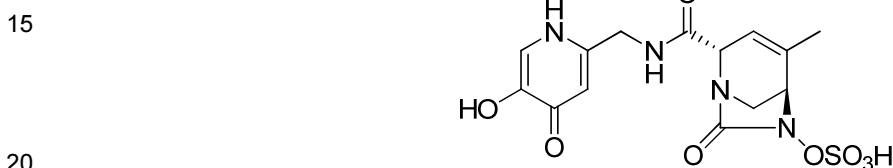
65



5 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-4-(prop-1-en-2-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 59**, 233 mg, 0,88 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma blanquecina (283 mg, 53 %).
 MS: 305 ES+, 303 ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₆S, C₂₁H₂₀P)

10 **EJEMPLO 8**

SAL sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-((5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



15 A una solución de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (**Intermedio 68**, 58 mg, 0,09 mmol) en DCM (2 ml), a temperatura ambiente, se le añadió ácido trifluoroacético (0,505 ml, 6,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y, a
 25 continuación, se concentró. El residuo resultante se disolvió en DCM y se concentró dos veces más. El producto se purificó dos veces en una columna C18 RediSepRf Gold (15,5 g) eluyendo con agua manualmente empleando una jeringa. Después de liofilizar, se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido blanco (3,4 mg, 9 %).

MS: 401 ES+ (C₁₄H₁₆N₄O₈S)
 30 ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 1,93 (m, 3H); 3,25 (m, 1H); 3,58 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,50 (m, 2H); 4,59 (m, 1H); 5,67 (m, 1H); 6,76 (s, 1H); 7,77 (s, 1H).

Intermedio 61: 2-(hidroximetil)-5-(4-metoxibenciloxi)-4*H*-piran-4-ona



35 A una solución de 5-hidroxi-2-(hidroximetil)-4*H*-piran-4-ona (**Alfa Aesar**, 5,11 g, 35,96 mmol) en DMF (70 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron carbonato de potasio (9,94 g, 71,92 mmol) y 1-(clorometil)-4-metoxibenceno (5,86 ml, 43,15 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora y después se concentró. A la suspensión resultante se le añadió agua helada. El precipitado se separó mediante filtración, a continuación, se lavó con acetato de etilo y se volvió a filtrar. El compuesto del título se obtuvo con la forma de un sólido pardo (6,44 g, 68 %).

45 MS: 263 ES+ (C₁₄H₁₄O₅)
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,76 (s, 3H); 4,28 (s, 2H); 4,86 (s, 2H); 5,75 (m, 1H); 6,31 (s, 1H); 6,94 (m, 2H); 7,33 (m, 2H); 8,13 (s, 1H).

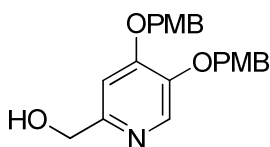
Intermedio 62: 2-(hidroximetil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridin-4(1*H*)-ona



50 Se combinaron 2-(hidroximetil)-5-(4-metoxibenciloxi)-4*H*-piran-4-ona (**Intermedio 63**, 6,44 g, 24,56 mmol) y amoníaco (7 N en MeOH) (59,6 ml, 417,45 mmol) en un reactor a presión y se calentó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió durante la noche y después se concentró. El sólido se suspendió en agua y después se separó por filtración. El compuesto del título se obtuvo con la forma de un sólido marrón (3,48 g, 54 %).

60 MS: 262 ES+ (C₁₄H₁₅NO₄)
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,75 (s, 3H); 4,32 (s, 2H); 4,93 (s, 2H); 5,53 (m, 1H); 6,07 (m, 1H); 6,92 (m, 2H); 7,26 (m, 1H); 7,32 (m, 2H); 11,02 (m, 1H).

65 **Intermedio 63: (4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metanol**



5

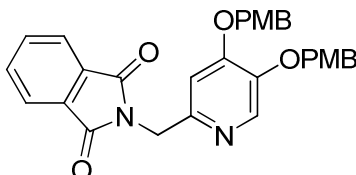
A una solución de 2-(hidroximetil)-5-(4-metoxibenciloxi)piridin-4(1*H*)-ona (**Intermedio 62**, 3,48 g, 13,32 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente se le añadió cloruro de 4-metoxibencilo (1,987 ml, 14,65 mmol) seguido de carbonato de potasio (2,273 ml, 39,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera. La capa de acetato de etilo se concentró para obtener un aceite. Al aceite se le añadió HCl 1 N y precipitó un sólido marrón claro. Este sólido se separó por filtración. Se añadió acetato de etilo al sólido y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido marrón (2,62 g, 52 %).

MS: 382 ES+ (C₂₂H₂₃NO₅)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 4,42 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 5,12 (s, 2H); 5,27 (m, 1H); 6,93 (m, 4H); 7,17 (s, 1H); 7,32 (m, 4H); 8,07 (s, 1H).

20

Intermedio 64: 2-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona



25

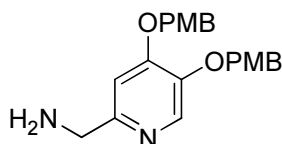
A una solución de (4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metanol (**Intermedio 63**, 1,5 g, 3,93 mmol), ftalimida (0,579 g, 3,93 mmol) y trifetilfosfina (1,028 g, 3,93 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,091 ml, 10,62 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-70 % de acetato de etilo) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido marrón claro (1,1 g, 55 %).

MS: 511 ES+ (C₃₀H₂₆N₂O₆)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,73 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,78 (s, 2H); 5,01 (s, 2H); 5,10 (s, 2H); 6,89 (m, 4H); 7,16 (s, 1H); 7,32 (m, 4H); 7,89 (m, 4H); 8,01 (s, 1H).

35

Intermedio 65: (4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metanamina



40

45

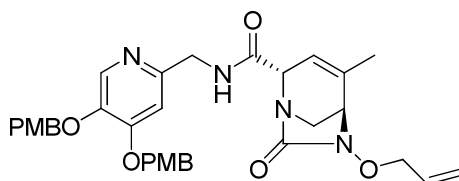
A una solución de 2-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (**Intermedio 64**, 1,1 g, 2,15 mmol) en cloroformo (20 ml) y metanol (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió hidrazina hidratada (0,328 ml, 4,31 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió 1 equivalente más de hidrazina hidratada. Después de 4 horas, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró para obtener un aceite naranja. El aceite se disolvió en metanol y se añadió éter para que precipitaran más sólidos. Este proceso se repitió hasta que no quedase más 2,3-dihidroftalazina-1,4-diona como subproducto. El compuesto del título se obtuvo con la forma de una espuma naranja (0,82 g, 100 %).

MS: 381 ES+ (C₂₂H₂₄N₂O₄)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,66 (s, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 5,03 (s, 2H); 5,11 (s, 2H); 6,92 (m, 4H); 7,20 (s, 1H); 7,35 (m, 4H); 8,05 (s, 1H).

55

Intermedio 66: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-*N*-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida



60

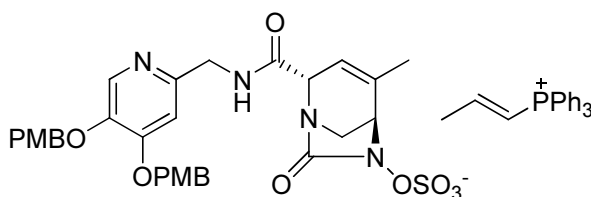
65

A una solución del ácido (*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 32**, 0,469 g, 1,97 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron (4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metanamina (**Intermedio 65**, 0,824 g, 2,17 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,497 g, 3,94 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,372 ml, 7,87 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y salmuera/agua (1/1) dos veces. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de una espuma de color rosa claro (0,427 g, 36 %).

MS: 601 ES+ (C₃₃H₃₆N₄O₇)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,80 (m, 3H); 3,20 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,80 (m, 1H); 4,28 (m, 3H); 4,38 (m, 2H); 5,05 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 5,26 (m, 2H); 5,49 (m, 1H); 5,95 (m, 1H); 6,93 (m, 4H); 7,03 (s, 1H); 7,35 (m, 4H); 8,09 (s, 1H); 8,53 (m, 1H).

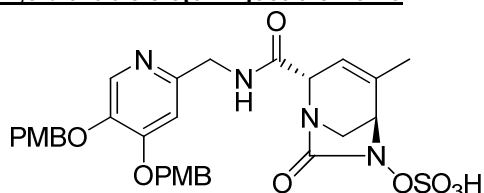
Intermedio 67: (2*S*,5*R*)-2-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-*N*-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 66**, 0,427 g, 0,71 mmol) y ácido acético (0,081 ml, 1,42 mmol) (secado con sulfato de sodio) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,821 g, 0,71 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron piridina (10,00 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (0,679 g, 4,27 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se evaporó a sequedad y después se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ. El filtrado se concentró y se introdujo en una columna de sílice RediSep de 24 g a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetona/DCM) se obtuvo el compuesto del título con la forma de una espuma amarilla (0,393 g, 59 %).

MS: 639 ES-, 303 ES+ (C₃₀H₃₂N₄O₁₀S, C₂₁H₂₀P)

Intermedio 68: sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



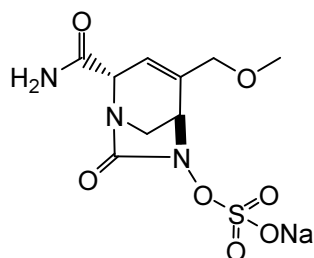
Se acondicionó una resina de intercambio iónico Dowex(R) 50WX8-100 (35 g) mediante agitación durante 3 horas en hidróxido de sodio 2 N (80 ml). A continuación, la resina se introdujo en una columna de vidrio (2 x 12 pulgadas) y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) (~500 ml) y, a continuación, una vez más, con agua (~500 ml). Se añadió acetona (~2 ml) a (2*S*,5*R*)-2-((4,5-bis(4-metoxibenciloxi)piridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 67**, 0,393 g, 0,42 mmol) y se diluyó con agua (~4 ml). La solución amarilla se añadió sobre la resina y se eluyó con agua. Después de liofilizar, se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido blanquecino (124 mg, 45 %).

MS: 641 ES+ (C₃₀H₃₂N₄O₁₀S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,79 (m, 3H); 3,23 (m, 2H); 3,75 (m, 6H); 3,98 (m, 1H); 4,27 (m, 3H); 5,07 (m, 4H); 5,47 (m, 1H); 6,93 (m, 4H); 7,03 (s, 1H); 7,34 (m, 4H); 8,10 (s, 1H).

EJEMPLO 9

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



5

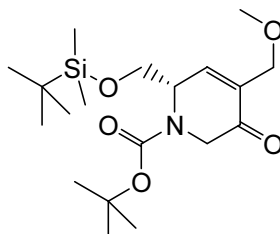
10 Se acondicionó una resina de intercambio iónico Dowex(R) 50WX8-100 (10 g) mediante agitación durante 3 horas en hidróxido de sodio 2 N (30 ml). A continuación, la resina se introdujo en un cartucho y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) (~100 ml) y, a continuación, una vez más, con agua (~100 ml). Se añadió agua (~1 ml) y una cantidad mínima de acetonitrilo a (2S,5R)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 76**, 131 mg, mmol). La solución amarilla se añadió sobre la resina y se lavó con agua. Después de liofilizar, se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido blanquecino (38 mg, 50 %).

MS: 308 ES+ (C₉H₁₂N₃NaO₇S)

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 3,43 (d, 1H); 3,53 (s, 3H); 3,59 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 4,24 (c, 2H); 4,45 (m, 1H); 6,11 (m, 1H).

20

Intermedio 69: (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



25

30

A una solución agitada de (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(hidroximetil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (17,37 g, 46,75 mmol) en DCM (480 ml) se le añadió N1,N1,N8,N8-tetrametilnaftalen-1,8-diamina (60,1 g, 280,51 mmol). A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió tetrafluorborato de trimetiloxonio (20,74 g, 140,25 mmol). Después, se agitó a TA durante 6 h. Posteriormente, se concentró a presión reducida. Se añadieron a continuación 100 ml de Et₂O al residuo, y se filtró y se lavó con 400 ml de Et₂O. Posteriormente, la capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (16,73 g, 93 %) con la forma de un aceite.

35

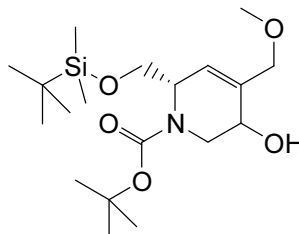
MS: 386 ES+ (C₁₉H₃₅NO₅Si)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,01 (s, 6H); 0,81 (s, 9H); 1,42 (s, 9H); 3,28 (s, 3H); 3,91 (m, 5H); 4,33 (d, 1H); 4,78 (m, 1H); 7,01 (s, 1H).

40

Intermedio 70: (2S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

45



50

55 Se disolvió (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 69**, producto en bruto, 16,73 g, 43,39 mmol) en MeOH (100 ml), se enfrió hasta 0 °C y se añadió CeCl₃ (10,69g, 43,39 mmol) para obtener una solución. A continuación, se añadió NaBH₄ (1,642 g, 43,39 mmol) lentamente como un sólido y la mezcla se agitó desde 0 °C hasta TA durante 30 min. El disolvente volátil se eliminó. El sólido blanco se redisolvió en 200 ml de EtOAc y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (0-100 % de AE/Hex) para obtener 13,78 g, 82 % con la forma de un aceite incoloro.

60

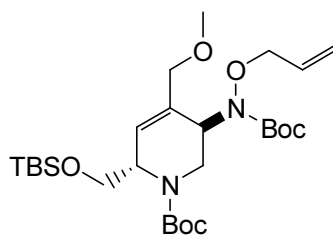
MS: 410 ES+ (C₁₉H₃₇NO₅Si + Na⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,04 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,46 (s, 9H); 3,10 (m, 1H); 3,36 (s, 3H); 3,68 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 4,11 (m, 2H); 4,24 (m, 2H); 4,39 (m, 1H); 5,75 (m, 1H).

65

Intermedio 71: (2S,5R)-5-(aliloxi(terc-butoxicarbonil)amino)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

5



10 A una solución agitada de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-5-hidroxi-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-
 carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 70**, 13,78 g, 35,55 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C, se le añadieron piridina
 (14,38 ml, 177,77 mmol) y *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (217 mg, 1,78 mmol). A continuación, se añadió anhídrido
 15 metanosulfónico (9,29 g, 53,33 mmol). Posteriormente, la mezcla se agitó desde 0 °C hasta TA durante 2 h. Se
 diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener (2S,5S)-
 2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-4-(metoximetil)-5-(metilsulfonilo)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo
 (en bruto, 16,9 g) con la forma de un aceite amarillo pálido. El aceite se empleó directamente en la siguiente etapa.

A una solución agitada de aliloxicarbamato de *tert*-butilo (7,39 g, 42,66 mmol) en DMF (150 ml) a TA se le añadió 2-
 20 metilpropan-2-olato de potasio (42,66 ml, 42,66 mmol) y se obtuvo una solución violeta. Después de 30 min a TA, la
 mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-4-(metoximetil)-5-(metilsulfonilo)-
 5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (en bruto, 16,55 g, 35,55 mmol) en 50,0 ml de DMF. A continuación,
 la mezcla se calentó hasta TA durante 1 h. La mezcla se diluyó posteriormente con acetato de etilo (200 ml) y se
 lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para
 25 obtener un residuo que contenía parte del material de partida. El producto en bruto se purificó en una columna de gel
 de sílice para obtener un aceite incoloro (19,3 g). ¹H RMN muestra que sigue tratándose de una mezcla (con la
 hidroxiamina de partida). Se empleó directamente en la desprotección por eliminación de TBS.

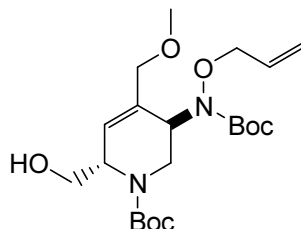
MS: 565 ES⁺ (C₂₇H₅₀N₂O₇Si + Na⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,04 (s, 6H); 0,89 (s, 9H); 1,47 (s, 9H); 1,52 (s, 9H); 3,14 (m, 1H); 3,31 (s, 3H); 3,72 (m,
 3H); 4,15 (m, 3H); 4,44 (m, 3H); 5,28 (m, 2H); 5,97 (m, 2H).

30

Intermedio 72: (2S,5R)-5-(aliloxi(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

35



40

A una solución agitada de (2S,5R)-5-(aliloxi(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-4-
 (metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 71**, 35,55 mmol) en THF (100 ml) a 0 °C
 se le añadió TBAF (39,11 ml, 39,11 mmol). Después de 1 h a 0 °C, se concentró, seguidamente, para obtener un
 45 residuo que se purificó mediante columna en gel de sílice (0-100 % de AE/Hex) para obtener el producto deseado
 (8,82 g, 57,9 % en 3 pasos) con la forma de un aceite incoloro.

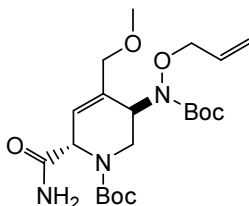
MS: 451 ES⁺ (C₂₁H₃₆N₂O₇ + Na⁺)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,47 (s, 9H); 1,52 (s, 9H); 3,14 (dd, 1H); 3,34 (s, 3H); 3,71 (m, 3H); 3,98 (d, 1H), 4,18
 (m, 2H); 4,40 (m, 2H); 4,67 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,79 (m, 1H); 5,97 (s, 1H).

50

Intermedio 73: (2S,5R)-5-(aliloxi(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

55



60

Solución patrón de oxidación: se disolvieron ~480 mg de conc. HNO₃ y ~160 mg de Na₂Cr₂O₇·2H₂O en 32 ml de H₂O
 a TA.

A una solución agitada de (2S,5R)-5-(aliloxi(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)-5,6-
 65 dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 72**, 8,82 g, 20,58 mmol) en 100 ml de MeCN a 0 °C, se le
 añadió peryodato de sodio (19,37 g, 90,56 mmol). A continuación, se añadieron 12 ml de la solución patrón de
 oxidación. La suspensión se agitó posteriormente a TA durante 2 d. Se añadieron 16 ml más de la solución patrón

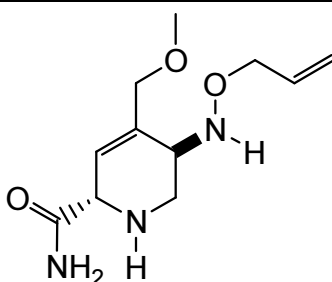
mencionada anteriormente y se agitó durante 2 días más. La mezcla se diluyó con 150 ml de acetato de etilo, 50 ml de tampón 1 M a pH 7 y 50 ml de NaHSO₃ 2 M. La fase acuosa se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó a continuación con salmuera. La capa acuosa se analizó por LCMS y se comprobó que contenía el ácido carboxílico deseado. A continuación, la capa acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron para obtener una película amarilla seca (en bruto, 7,11 g, 78 %) que se utilizó directamente sin purificación posterior.

A una solución agitada del ácido (2*S*,5*R*)-5-(aliloxi(*tert*-butoxicarbonil)amino)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(metoximetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (en bruto, 7,11 g, 16,07 mmol), cloruro de amonio (1,719 g, 32,14 mmol) y HATU (12,22 g, 32,14 mmol) en DMF (50,0 ml) a TA se le añadió DIPEA (8,31 g, 64,27 mmol). Tras agitar a TA durante 1 h, se añadieron 100 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (0-100 % de Hex/AE) para obtener el producto deseado (3,07 g, 43,3 %) con la forma de un sólido blanquecino.

MS: 442 ES⁺ (C₂₁H₃₅N₃O₇)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 1,47 (s, 9H); 1,52 (s, 9H); 3,17 (d, 1H); 3,34 (s, 3H); 4,04 (m, 1H); 4,12 (m, 4H); 4,44 (m, 2H); 5,21 (m, 2H); 5,77 (m, 1H); 6,22 (s, 1H).

Intermedio 74: (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-(metoximetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

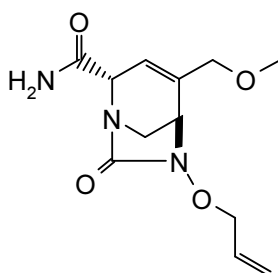


Se disolvió (2*S*,5*R*)-5-(aliloxi(*tert*-butoxicarbonil)amino)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 73**, 3,07 g, 6,95 mmol) en 20 ml de DCM. A continuación, se añadieron 5,36 ml de TFA gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se eliminó al vacío y se coevaporó dos veces con 5 ml de MeOH. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se añadió hidróxido de amonio (al 30 % en agua) hasta pH básico. La mezcla se concentró en el rotavapor a TA y el residuo se liofilizó durante la noche para obtener un sólido. Se disolvió en DCM y se purificó en gel de sílice eluyendo con 0-100 % de MeOH/DCM para obtener un sólido blanquecino (1,12 g, 66,8 %).

MS: 242 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 3,31 (s, 3H); 3,55 (m, 3H); 4,05 (m, 4H); 4,58 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,96 (m, 2H).

Intermedio 75: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

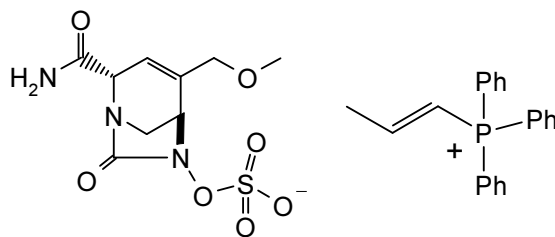


A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-4-(metoximetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 74**, 1,12 g, 4,64 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,04 ml, 3,00 g, 23,21 mmol), seguida de trifosgeno (551 mg, 1,86 mmol) en 20 ml de acetonitrilo que se añadió lentamente a través de una bomba de jeringa en 4 h a 0 °C. Se agitó desde 0 °C hasta TA durante la noche. La solución se concentró hasta obtener un residuo, al que se añadieron 50 ml de EtOAc, y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para obtener un aceite amarillo (420 mg, 34 %).

MS: 268 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₄)

¹H RMN (300 MHz, CD₂Cl₂) δ: 3,03 (d, 1H); 3,28 (s, 3H); 3,40 (m, 2H); 3,95 (m, 3H); 4,38 (m, 2H); 5,30 (m, 2H); 5,98 (m, 2H); 6,83 (s, 2H).

Intermedio 76: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



5

10

15

20

A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 75**, 120 mg, 0,45 mmol) y ácido acético (0,051 ml, 0,90 mmol) (secado con sulfato de sodio) en DCM (4,0 ml) a temperatura ambiente, se le añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (519 mg, 0,45 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadieron piridina (2,0 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (429 mg, 2,69 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La suspensión se evaporó a sequedad y, después, se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ . El filtrado se concentró y se introdujo en una columna de gel de sílice RediSep de 24 g a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ . Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetona/DCM) se obtuvo el compuesto del título con la forma de una espuma amarilla (0,131 g, 48 %).

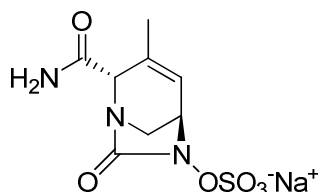
MS: 304 ES+ ($C_{30}H_{32}N_3O_7PS$, $C_{21}H_{20}P$)

EJEMPLO 10

25

Sulfato sódico de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

30



35

Se acondicionó una resina de intercambio iónico Dowex(R) 50WX8-100 (25 g, 0,33 mmol) mediante agitación durante 3 horas en hidróxido de sodio 2 N (61 ml, 0,33 mmol). A continuación, la resina se introdujo en un cartucho y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) y, a continuación, con agua. Se añadió agua a (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 87**, 68 mg, 0,12 mmol). Se añadió acetona, gota a gota, hasta que la disolución era total. La solución amarilla se añadió sobre la resina y se lavó con agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron (25 mg, 79 %) para obtener un sólido blanco.

40

Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -287.

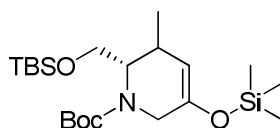
MS: 276 ES- ($C_8H_{10}N_3O_6SNa$)

1H RMN (300 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ : 1,76 (dd, $J=1,41, 0,85$ Hz, 3 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 3,50 - 3,58 (m, 1 H) 4,27 (dd, $J=5,09, 2,45$ Hz, 1 H) 4,44 (s, 1 H) 6,23 - 6,31 (m, 1 H).

45

Intermedio 77: (6*S*)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-metil-3-(trimetilsililoxi)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

50



55

Se añadió metilítio en Et₂O (73,2 ml, 117,12 mmol), gota a gota, en 20 min a una suspensión de yoduro de cobre (I) (11,15 g, 58,56 mmol) en Et₂O (160 ml) y se agitó a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de 45 min, se añadió (*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (10 g, 29,28 mmol) en Et₂O (20 ml) gota a gota y se continuó agitando durante 45 min. Se añadió TMs-Cl en THF (58,6 ml, 58,56 mmol) seguido de trietilamina (8,16 ml, 58,56 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ sat. helado (3x) y salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto deseado con la forma de un aceite amarillo en bruto (~12,58 g, 29,27 mmol).

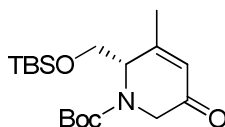
60

MS: 330 ES+ ($C_{21}H_{43}NO_4Si_2$)

1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 0,05 - 0,08 (m, 6 H) 0,21 (s a, 9 H) 0,89 (s a, 9 H) 1,04 (d, $J=6,40$ Hz, 2 H) 1,48 (s, 9 H) 2,34 (s a, 1 H) 3,42 (s a, 2 H) 3,54 (dd, $J=7,44, 3,67$ Hz, 1 H) 3,91 - 4,04 (m, 1 H) 4,07 - 4,20 (m, 1 H) 4,87 (s a, 1 H).

65

Intermedio 78: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

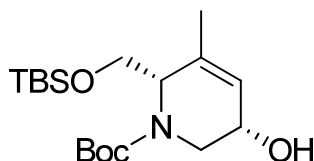


5 Se agitó el (6S)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-metil-3-(trimetilsililoxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo en bruto (**Intermedio 77**, 12,58 g, 29,27 mmol) en 8 ml de ACN a TA con Pd(OAc)₂ (6,57 g, 29,27 mmol) durante 2 días. La mezcla se diluyó con 160 ml de EtOAc, se filtró a través de Celite, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía ultrarrápida (220 g, 0-30 % de AE/Hex) para obtener el producto deseado (6,07 g, 58,3 %) (en dos pasos) con la forma de un sólido beige.

10 MS: 256 ES⁺ (C₁₈H₃₃NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,02 - 0,07 (m, 6 H) 0,80 - 0,91 (m, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 2,04 (d, *J*=1,13 Hz, 3 H) 3,69 - 4,06 (m, 3 H) 4,32 - 4,73 (m, 2 H) 6,08 (s, 1 H).

15 **Intermedio 79: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

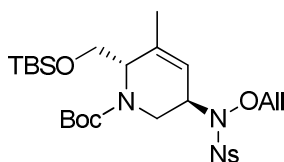


20 A una solución agitada de cloruro de cerio (III) heptahidratado (6,36 g, 17,07 mmol) y (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 78**, 6,07 g, 17,07 mmol) en MeOH (100 ml) a 0 °C, se le añadió tetrahidroborato sódico (0,646 g, 17,07 mmol) con la forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró, se diluyó con NH₄Cl (ac.) y H₂O, y se extrajo con éter. La capa etérea se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (5,48 g, 90 %) con la forma de un aceite amarillo.

25 MS: 258 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₄Si)

30 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,06 (s, 6 H) 0,78 - 0,94 (m, 9 H) 1,38 - 1,50 (m, 9 H) 1,56 (s a, 1 H) 1,78 (s, 3 H) 2,90 - 3,39 (m, 1 H) 3,67 - 4,28 (m, 5 H) 5,80 (s a, 1 H).

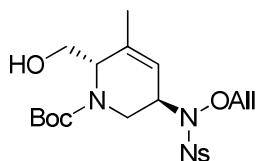
35 **Intermedio 80: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**



40 Una suspensión agitada de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 79**, 5,48 g, 15,33 mmol), *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (7,92 g, 30,65 mmol) y trifetilfosfina (12,06 g, 45,98 mmol) en tolueno (20 ml), se enfrió en un baño de hielo y se añadió, gota a gota, (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (8,91 ml, 45,98 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA y se continuó agitando a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó y el producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (750 g, 0-50 %) para obtener el producto deseado (7,05 g, 77 %) con la forma de un aceite amarillo.

45 MS: 598 ES⁺ (C₂₇H₄₃N₃O₈SSi)

50 **Intermedio 81: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

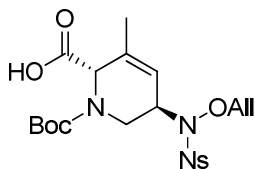


55 Se purgó (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 80**, 7,05 g, 11,79 mmol) en THF (100 ml) con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió a la solución fluoruro de tetrabutilamonio en THF (14,15 ml, 14,15 mmol) y se agitó a TA. La mezcla de reacción se evaporó y el producto, en bruto, se adsorbió sobre gel de sílice, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (30-100 % de AE/Hexanos, columna de 40 g) para obtener el producto deseado (4,52 g, 79 %) con la forma de una espuma de color amarillo pálido.

60 MS: 484 ES⁺ (C₂₁H₂₉N₃O₈S)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,43 (s a, 9 H) 1,80 (s a, 3 H) 3,35 (s a, 1 H) 3,73 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 3,88 (s a, 1 H) 4,35 (s a, 5 H) 5,15 - 5,29 (m, 2 H) 5,45 (s, 1 H) 5,77 (s a, 1 H) 7,61 (d, $J=7,35$ Hz, 1 H) 7,76 (dd, $J=12,62, 7,54$ Hz, 2 H) 8,13 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H).

5 **Intermedio 82: Ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico**



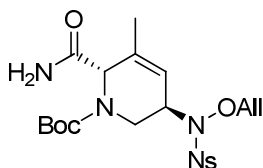
10
15 A una solución de ácido peryódico (4,10 g, 17,99 mmol) en acetonitrilo húmedo (25 ml) (0,75 % de agua en volumen) a temperatura ambiente, se le añadió óxido de cromo (VI) (0,490 g, 4,90 mmol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente.

20 A una solución de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 81**, 4,52 g, 9,35 mmol) en acetonitrilo húmedo (25 ml) (0,75 % en volumen) a 0 °C, se le añadió, gota a gota, la solución de ácido peryódico/óxido de cromo preparada previamente. La mezcla de reacción se agitó d/n a TA. La mezcla de reacción se diluyó con CHCl_3 , y se lavó con ácido cítrico conc./agua y después con salmuera (2 x). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (3,98 g, 86 %) con la forma de una espuma beige.

MS: 498 ES+ ($\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}$)

25 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,43 (s, 9 H) 1,88 (s a, 3 H) 3,43 (d, $J=15,07$ Hz, 1 H) 4,09 - 4,51 (m, 5 H) 4,60 - 4,92 (m, 1 H) 5,14 - 5,28 (m, 2 H) 5,46 (s a, 1 H) 5,74 (s a, 1 H) 7,63 (d, $J=6,03$ Hz, 1 H) 7,69 - 7,85 (m, 2 H) 8,12 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H).

30 **Intermedio 83: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

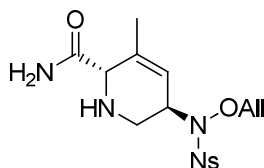


35
40 A una solución del ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 82**, 3,98 g, 8,00 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron clorhidrato de amoníaco (0,856 g, 16,00 mmol), hexafluorofosfato de 2-(3H-[1.2.3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisouronio (V) (4,56 g, 12,00 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (5,57 ml, 32,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y, tres veces, con salmuera:agua (1:1). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g, 10 %-80 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener el producto deseado (2,79 g, 70,2 %) con la forma de una espuma amarilla.

MS: 497 ES+ ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$)

50 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,40 - 1,48 (m, 9 H) 1,81 (s, 3 H) 3,34 (d, $J=12,43$ Hz, 1 H) 4,19 - 4,53 (m, 4 H) 4,84 (s a, 1 H) 5,14 - 5,38 (m, 3 H) 5,52 (s a, 1 H) 5,74 (s a, 1 H) 6,45 (s a, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 1 H) 7,76 (dtd, $J=14,01, 7,69, 7,69, 6,22$ Hz, 2 H) 8,11 (d, $J=7,72$ Hz, 1 H).

55 **Intermedio 84: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**



60 A (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-metil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 83**, 2,785 g, 5,61 mmol) y bromuro de cinc (II) (2,53 g, 11,22 mmol), se le añadió DCM (10 ml), y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el producto deseado (2,015 g, 91 %) con la forma de una espuma beige.

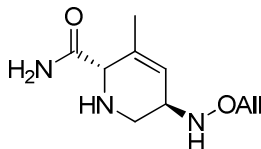
MS: 397 ES+ (C₁₆H₂₀N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,97 (s, 3 H) 2,96 (s a, 2 H) 3,77 (s a, 1 H) 4,29 (s a, 1 H) 4,34 - 4,52 (m, 2 H) 5,21 - 5,44 (m, 4 H) 5,55 (s a, 1 H) 5,75 - 5,94 (m, 1 H) 7,13 (s a, 1 H) 7,63 (dd, J=7,82, 1,41 Hz, 1 H) 7,70 - 7,88 (m, 2 H) 8,15 (dd, J=7,72, 1,51 Hz, 1 H).

5

Intermedio 85: (2S,5R)-5-(aliloxiamino)-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

10



A (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 84**, 2,01 g, 5,07 mmol) y carbonato de potasio (2,172 g, 15,72 mmol) en acetonitrilo (10 ml), se le añadió bencenotiol (1,557 ml, 15,21 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se evaporó a 30 °C, se redisolvió en DCM y un poco de MeOH, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice a 30 °C. La mezcla, en bruto, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 220 g, 0-20 % de MeOH/DCM). Las fracciones se concentraron a 35 °C y se secaron a alto vacío para obtener el producto deseado (0,759 g, 70,9 %) con la forma de un sólido blanquecino.

15

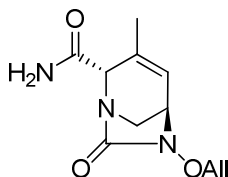
MS: 212 ES+ (C₁₀H₁₇N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,94 (s, 3 H) 2,93 - 3,09 (m, 2 H) 3,40 (s a, 1 H) 3,78 (s, 1 H) 4,17 - 4,23 (m, 2 H) 5,19 - 5,25 (m, 1 H) 5,25 - 5,33 (m, 1 H) 5,37 (s a, 1 H) 5,53 (s a, 1 H) 5,94 (ddt, J=17,00, 10,60, 5,98, 5,98 Hz, 1 H) 7,14 (s a, 1 H).

20

Intermedio 86: (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

25



Se enfrió una solución de (2S,5R)-5-(aliloxiamino)-3-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 85**, 0,758 g, 3,59 mmol) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,507 ml, 14,35 mmol) en acetonitrilo (350 ml) hasta una temperatura inferior a 0 °C en un baño de hielo y sal, y se añadió una solución de carbonato de bis(triclorometilo) (0,426 g, 1,44 mmol) en ACN (15 ml) en una tasa de 0,1 ml/min. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. Los disolventes se evaporaron a 30 °C y la mezcla en bruto se redisolvió en EtOAc. La solución orgánica en bruto se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄ y se filtró. Los extractos orgánicos se evaporaron y el producto en bruto se adsorbió sobre gel de sílice a 30 °C y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (80 g, 0-100 % de EtOAc/Hexanos) para obtener el producto deseado (0,700 g, 82 %) con la forma de un aceite amarillo pálido.

30

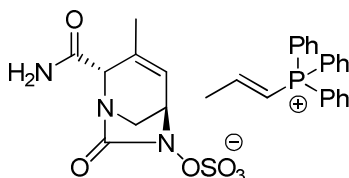
MS: 238 ES+ (C₁₁H₁₅N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,92 (d, J=0,75 Hz, 3 H) 3,12 - 3,20 (m, 1 H) 3,26 - 3,34 (m, 1 H) 3,82 (dd, J=4,99, 2,73 Hz, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 4,34 - 4,50 (m, 2 H) 5,28 - 5,41 (m, 2 H) 5,44 (s a, 1 H) 5,94 - 6,09 (m, 1 H) 6,09 - 6,15 (m, 1 H) 6,68 (s a, 1 H).

35

Intermedio 87: (2S,5R)-2-carbamoiil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

40

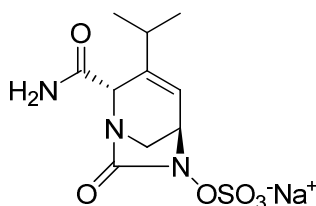


45

A una solución de (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 86**, 200 mg, 0,84 mmol) y AcOH (0,097 ml, 1,69 mmol) (secado con sulfato de sodio) en CH₂Cl₂ (7 ml) a temperatura ambiente se le añadió Pd(Ph₃P)₄ (450 mg, 0,39 mmol). La solución se agitó a TA durante 45 min. A esta mezcla de reacción se le añadieron piridina (7,00 ml) y complejo de trióxido de azufre y piridina (496 mg, 3,12 mmol) y se continuó agitando en atmósfera de N₂ a TA durante la noche. La suspensión se evaporó a sequedad a 39°C y después se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,45 μ. El filtrado se introdujo en una columna. Mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g, 0 %-100 % de acetona/DCM) se obtuvo el producto deseado (68,0 mg, 13,92 %) con la forma de una espuma blanquecina.

50

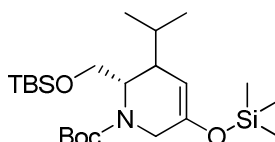
MS: 276 ES- (C₂₉H₃₀N₃O₆PS)

EJEMPLO 11**Sulfato sódico de (2S,5R)-2-carbamoil-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

Se preparó hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (4,02 mg, 89 %) de una forma similar a la que se describe en el **Ejemplo 10**, con la forma de un sólido blanco, utilizando (2S,5R)-2-carbamoil-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 98**, 9 mg, 0,12 mmol).

MS: 304 ES⁻ (C₁₀H₁₄N₃O₆Na)

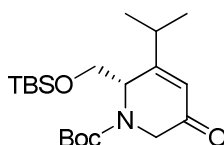
¹H RMN (600 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ: 0,95 (d, J=7,15 Hz, 3 H) 1,01 (d, J=6,78 Hz, 3 H) 2,13 (spt, J=6,78 Hz, 1 H) 3,38 (dd, J=11,29, 2,26 Hz, 1 H) 3,54 (d, J=11,29 Hz, 1 H) 4,27 (dd, J=5,27, 2,64 Hz, 1 H) 4,49 (s, 1 H) 6,26 (d, J=5,27 Hz, 1 H).

Intermedio 88: (6S)-6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-isopropil-3-(trimetilsililoxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (teóricamente 6,7 g) de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 77**, con la forma de un aceite amarillo, utilizando (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 50**, 5 g, 14,64 mmol) como material de partida.

MS: 330 ES⁺ (C₂₃H₄₇NO₄Si₂)

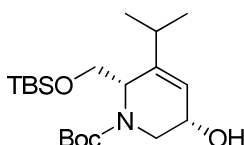
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0,05 - 0,08 (m, 6 H) 0,21 (s a, 9 H) 0,89 (s a, 9 H) 1,04 (d, J=6,40 Hz, 2 H) 1,48 (s, 9 H) 2,34 (s a, 1 H) 3,42 (s a, 2 H) 3,54 (dd, J=7,44, 3,67 Hz, 1 H) 3,91 - 4,04 (m, 1 H) 4,07 - 4,20 (m, 1 H) 4,87 (s a, 1 H).

Intermedio 89: (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-isopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-isopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (804 mg, 14,32 %) (en dos pasos) como se describe en el **Intermedio 78**, con la forma de un aceite amarillo, utilizando (6S)-6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-isopropil-3-(trimetilsililoxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 88**, teóricamente 6,7 g, 14,64 mmol).

MS: 384 ES⁺ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ: 0,01 (d, J=3,96 Hz, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 1,14 - 1,23 (m, 6 H) 1,49 (s, 9 H) 2,35 - 2,50 (m, 1 H) 3,77 - 3,94 (m, 2H) 3,96 - 4,05 (m, 1 H) 4,32 - 4,85 (m, 2 H) 6,05 - 6,14 (m, 1 H).

Intermedio 90: (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Se preparó (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-

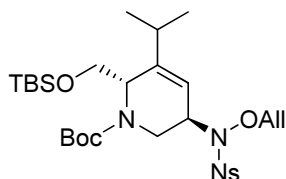
butilo (0,732 g, 91 %), de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 79**, con la forma de un aceite incoloro, utilizando (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-isopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 89**, 804 mg, 2,10 mmol) y *N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamida (0,979 g, 3,79 mmol) como materiales de partida.

5 **MS**: 286 ES+ (C₂₀H₃₉NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,06 (d, *J*=1,51 Hz, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 1,09 (dd, *J*=10,55, 6,78 Hz, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,13 - 2,26 (m, 1 H) 2,86 (s a, 1 H) 3,36 - 3,52 (m, 1 H) 3,60 - 3,78 (m, 2 H) 3,82 - 4,42 (m, 3 H) 5,73 - 5,91 (m, 1 H).

10 **Intermedio 91: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

15



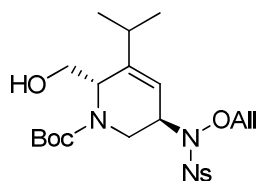
20 Se preparó (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,928 g, 78 %) como se describe en el **Intermedio 80**, con la forma de un aceite amarillo pálido, utilizando (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 90**, 0,731 g, 1,90 mmol) como material de partida.

MS: 626 ES+ (C₂₉H₄₇N₃O₈SSi)

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,01 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 0,95 - 1,09 (m, 6 H) 1,42 (s a, 9 H) 2,14 - 2,37 (m, 1 H) 3,50 (dd, *J*=14,60, 4,43 Hz, 1 H) 3,64 - 3,89 (m, 2 H) 4,21 - 4,61 (m, 5 H) 5,12 - 5,53 (m, 3 H) 5,66 - 5,88 (m, 1 H) 7,61 (d, *J*=7,72 Hz, 1 H) 7,68 - 7,83 (m, 2 H) 8,13 (d, *J*=8,10 Hz, 1 H).

30 **Intermedio 92: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

35

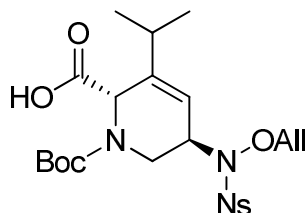


40 Se preparó (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (660 mg, 87 %) de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 81**, con la forma de un aceite amarillo, utilizando 5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 91**, 0,928 g, 1,48 mmol) como material de partida.

MS: 512 ES+ (C₂₃H₃₃N₃O₈S)

45 **Intermedio 93: Ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico**

50



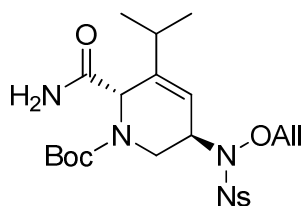
55

Se preparó el ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (0,595 g, 87,76 %) de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 82**, con la forma de un aceite amarillo, utilizando (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 92**, 660 mg, 1,29 mmol) como material de partida.

60 **MS**: 526 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₉S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*⁶) δ: 0,62 - 1,02 (m, 6 H) 1,36 (s a, 9 H) 2,78 - 3,26 (m, 1 H) 3,34 - 3,62 (m, 1 H) 3,65 - 4,10 (m, 1 H) 4,10 - 4,45 (m, 3 H) 4,46 - 4,84 (m, 1 H) 5,01 - 5,64 (m, 3 H) 5,64 - 5,99 (m, 1 H) 7,87 - 8,14 (m, 4 H) 13,03 (s a, 1 H).

65 **Intermedio 94: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



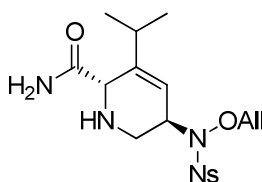
5

10 Se preparó (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (0,260 g, 43,7 %), de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 83**, con la forma de un aceite amarillo pálido, utilizando el ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 93**, 0,595 g, 1,13 mmol) como material de partida.

MS: 525 ES+ (C₂₃H₃₂N₄O₈S)

15 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,02 (d, *J*=6,97 Hz, 6 H) 1,44 (s a, 9 H) 2,24 (s, 1 H) 3,29 - 3,40 (m, 1 H) 4,18 - 4,50 (m, 4 H) 5,02 (s a, 1 H) 5,15 - 5,28 (m, 3 H) 5,73 (s, 2 H) 6,44 (s, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 7,76 (dcd, *J*=14,76, 7,54, 7,54, 7,54, 1,60 Hz, 2 H) 8,11 (dd, *J*=7,91, 1,32 Hz, 1 H).

20 **Intermedio 95: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**



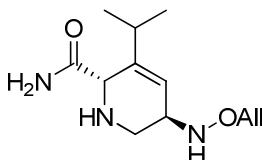
25

30 Se preparó (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (160 mg, 86 %), de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 84**, con la forma de un sólido beige, utilizando (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-isopropil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 94**, 260 mg, 0,5 mmol) como material de partida.

MS: 425 ES+ (C₁₈H₂₄N₄O₆S)

35 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,01 - 1,12 (m, 6 H) 2,64 - 2,77 (m, 1 H) 2,82 - 3,06 (m, 2 H) 3,93 (s, 1 H) 4,33 (s a, 1 H) 4,35 - 4,55 (m, 2 H) 5,21 - 5,31 (m, 3 H) 5,59 (s a, 1 H) 5,76 - 5,93 (m, 1 H) 7,04 (s a, 1 H) 7,62 (dd, *J*=7,54, 1,51 Hz, 1 H) 7,71 - 7,85 (m, 2 H) 8,14(dd, *J*=7,82, 1,41 Hz, 1 H).

40 **Intermedio 96: (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**

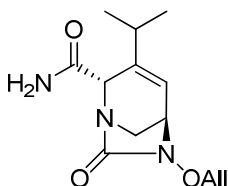


45 Se preparó (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (55,0 mg, 61,0 %), de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 85**, con la forma de un sólido blanquecino, utilizando (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 95**, 160 mg, 0,38 mmol) como material de partida.

MS: 340 ES+ (C₁₂H₂₁N₃O₂)

50 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,05 (d, *J*=6,97 Hz, 3 H) 1,11 (d, *J*=6,78 Hz, 3 H) 2,54 - 2,68 (m, 1 H) 2,94 - 3,11 (m, 2 H) 3,45 (s a, 1 H) 3,95 (s a, 1 H) 4,20 (d, *J*=5,84 Hz, 2 H) 5,22 (d, *J*=10,36 Hz, 1 H) 5,29 (dd, *J*=17,14, 1,51 Hz, 1 H) 5,38 (s a, 1 H) 5,58 (d, *J*=3,58 Hz, 1H) 5,87 - 6,02 (m, 1 H) 7,00 (s a, 1 H).

55 **Intermedio 97: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida**



60

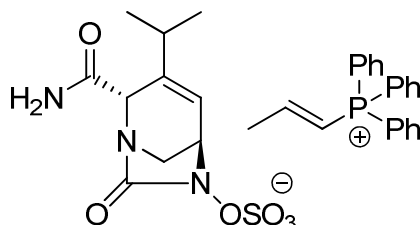
65 Se preparó (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (0,46 mg, 77 %), de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 86**, con la forma de un aceite amarillo pálido, utilizando (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-3-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 96**, 0,54 mg, 0,23 mmol)

como material de partida.

MS: 266 ES+ (C₁₃H₁₉N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,02 (d, *J*=6,78 Hz, 3 H) 1,10 (d, *J*=6,78 Hz, 3 H) 2,60 (quin, *J*=6,69 Hz, 1 H) 3,14 - 3,22 (m, 1 H) 3,24 - 3,32 (m, 1 H) 3,86 (dd, *J*=5,27, 2,83 Hz, 1 H) 4,33 - 4,50 (m, 3 H) 5,26 - 5,52 (m, 3 H) 5,94 - 6,15 (m, 2 H) 6,63 (s a, 1 H).

Intermedio 98: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

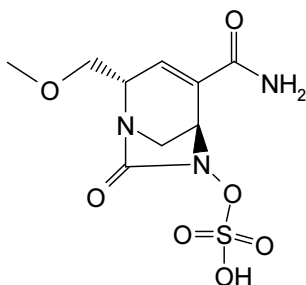


Se preparó (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (9,00 mg, 8,73 %), de una forma similar a la que se describe en el **Intermedio 87**, con la forma de un aceite incoloro, utilizando (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 97**, 45 mg, 0,17 mmol) como material de partida.

MS: 304 ES- (C₃₁H₃₄N₃O₆PS)

EJEMPLO DE REFERENCIA 12

Sal monosódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-4-carbamoil-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

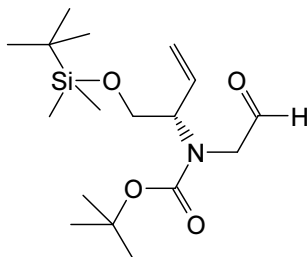


Se preparó una solución agitada de (2*S*,5*R*)-6-hidroxi-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida (**Intermedio 116**, 21 mg, 0,09 mmol) en piridina (2 ml) y se sometió a una atmósfera de nitrógeno. Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (6 equivalentes, 88 mg, 0,55 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente; a continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en un pequeño volumen de agua. Se preparó una columna Dowex como se indica a continuación: se acondicionó una resina de intercambio iónico Dowex(R) 50WX8-100 (16 g) mediante agitación durante 3 horas en hidróxido de sodio 2 N (34 ml). A continuación, la resina se introdujo en un cartucho y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) y, a continuación, una vez más con agua. La solución acuosa del producto en bruto se colocó sobre la parte superior de esta columna; el producto deseado se eluyó con agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se liofilizaron. El material obtenido se lavó con metanol y, el filtrado se concentró y se volvió a liofilizar. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanco (19 mg, 62 %).

MS: 308 ES+ (C₉H₁₃N₃O₇S)

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 3,37 - 3,50 (m, 4 H) 3,51 - 3,63 (m, 2 H) 3,72 - 3,88 (m, 3 H) 4,26 (ddd, *J*=7,79, 4,67, 3,21 Hz, 1 H) 4,77 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H) 6,61 (d, *J*=2,83 Hz, 1 H).

Intermedio 99: (*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

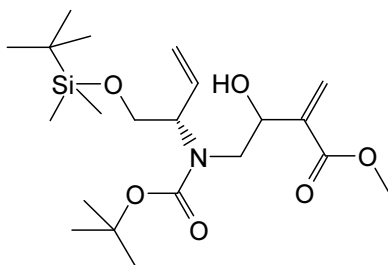


Se preparó una solución agitada de (*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-

oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 5**, 28,36 g, 70,44 mmol) en cloruro de metileno (247 ml), se enfrió en un baño de hielo seco/acetona y se sometió a una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en cloruro de metileno) (106 ml, 105,66 mmol); la mezcla se mantuvo a esta temperatura durante aproximadamente 2,5 horas. La reacción se monitorizó mediante TLC (25 % de acetato de etilo en hexanos). Una vez finalizada la conversión del material de partida, la reacción se desactivó con metanol. La mezcla resultante se diluyó con cloruro de metileno (aproximadamente 400 ml) y se lavó con una solución acuosa al 10 % (p/p) de sal de Rochelle. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se retroextrajo con cloruro de metileno (aproximadamente 250 ml). Las dos capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto deseado se aisló utilizando cromatografía en fase normal (columna de 330 g, 45 minutos, 5-45 % de acetato de etilo en hexanos). El producto obtenido se purificó, una segunda vez, mediante cromatografía en fase normal (0-20 % de acetona en hexanos, columna de 120 g) para obtener 16,1 g de un aceite amarillo (66 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,03 (s, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 1,30 - 1,46 (m, 9 H) 3,65 - 3,91 (m, 4 H) 4,43 - 4,73 (m, 1 H) 5,17 (dt, $J=8,12$, 1,61 Hz, 1 H) 5,21 (dd, $J=1,70$, 0,76 Hz, 1 H) 5,69 - 5,87 (m, 1 H) 9,38 - 9,50 (m, 1 H).

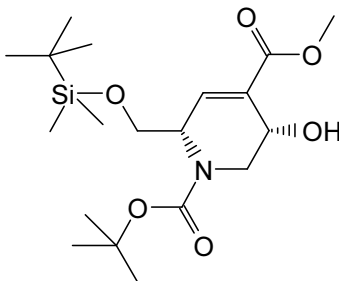
Intermedio 100: 4-(*terc*-butoxicarbonil((*S*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il)amino)-3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo



Se le añadió una solución agitada de (*S*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 99**, 16,1 g, 46,8 mmol), acrilato de metilo (6,3 ml, 70 mmol) y metanol (aproximadamente 2 ml), en atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se añadió quinuclidina (2,1 g, 19 mmol) con la forma de un sólido. A continuación, la mezcla se agitó durante 1 día; se confirmó mediante un análisis por TLC (15 % de acetato de etilo en hexanos), que la conversión del material de partida no era total. Se añadieron 0,8 equivalentes más de quinuclidina cada 24 horas; se añadieron otros 0,75 equivalentes de acrilato de metilo y 1 ml de metanol cada dos días. Después de 6 días en total, la reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se comprobó mediante TLC que solamente se necesita una extracción con aproximadamente 250 ml de acetato de etilo para pasar todo el producto, en bruto, a la capa orgánica, que, a continuación, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Mediante cromatografía en fase normal (5-30 % de acetato de etilo en hexanos, columna de 220 g, 35 minutos), se obtuvo el compuesto deseado (16 g, 80 %, aceite pálido), con la forma de una mezcla de diastereómeros, con aproximadamente un 10 % molar del aldehído de partida presente de acuerdo con el análisis por RMN de protón. El material se empleó en la siguiente etapa tal cual.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,03 (s, 6 H) 0,85 (s, 9 H) 1,37 (s, 9 H) 3,19 - 3,47 (m, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,73 - 3,92 (m, 2 H) 3,95 - 4,19 (m, 1 H) 4,47 - 4,61 (m, 1 H) 5,03 - 5,25 (m, 3 H) 5,78 - 5,95 (m, 2 H) 6,16 (s a, 1 H).

Intermedio 101: (2*S*,5*S*)-2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo



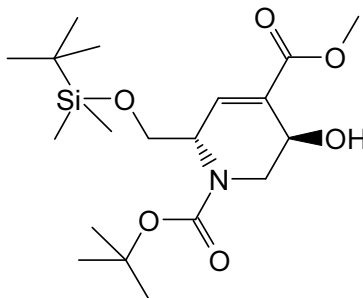
Una solución agitada de 4-(*terc*-butoxicarbonil((*S*)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il)amino)-3-hidroxi-2-metilenobutanoato de metilo (**Intermedio 100**, 16 g, 37 mmol) en tolueno (aproximadamente 300 ml), a temperatura ambiente, en un matraz secado con calor, se desgasificó completamente con argón y se sometió a atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2.^a generación (460 mg, 0,74 mmol). Se confirmó mediante un análisis de la mezcla por LCMS y TLC 3,5 horas después (15 % de acetato de etilo en hexanos), que la conversión del material de partida en dos productos mayoritarios era muy elevada. La mezcla de reacción se concentró al vacío en presencia de bastante gel de sílice para obtener un polvo suelto al llegar a sequedad. Se empleó cromatografía en fase normal (0-100 % de acetato de etilo en hexanos, columna de 330 g, 45 minutos) para aislar los dos compuestos; el diastereómero que se muestra anteriormente (6,4 g, 43 %, aceite

oscuro) se eluyó primero.

MS: 402 ES+ (C₁₉H₃₅NO₆Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,01 (s, 6 H) 0,83 (s, 9 H) 1,41 (s, 9 H) 2,81 - 3,10 (m, 1 H) 3,68 - 3,78 (m, 5 H) 3,93 - 4,15 (m, 1 H) 4,34 (s a, 1 H) 4,42 - 4,64 (m, 1 H) 4,99 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,94 (d, *J*=6,80 Hz, 1 H).

5 **Intermedio 102: (2*S*,5*R*)-2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo**

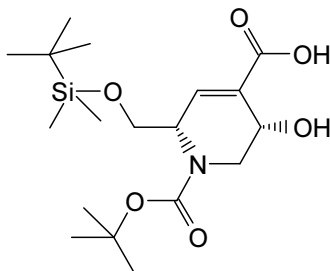


20 Este producto (6,6 g, 44 %, aceite oscuro) se preparó en la misma reacción que el **Intermedio 101** y se eluyó, en segundo lugar, en la purificación cromatográfica que se describe en el procedimiento.

MS: 402 ES+ (C₁₉H₃₅NO₆Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,04 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,40 (s, 9 H) 2,80 (s a, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 3,76 (d, *J*=5,67 Hz, 2 H) 4,03 (m, *J*=7,20 Hz, 1 H) 4,20 - 4,33 (m, 1 H) 4,42 (s a, 1 H) 5,24 (d, *J*=5,85 Hz, 1 H) 6,64 (d a, *J*=1,00 Hz, 1 H).

25 **Intermedio 103: Ácido (3*S*,6*S*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)-6-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico**

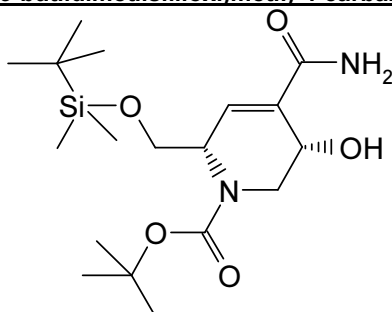


30 Se preparó una solución agitada de (2*S*,5*S*)-2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo (**Intermedio 101**, 5,9 g, 15 mmol) en THF (55 ml) y agua (18 ml) en condiciones ambientales. A esta solución se le añadió hidróxido de litio (700 mg, 29 mmol) con la forma de un sólido. La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. El material sólido se disolvió en unos minutos. El análisis de la mezcla por TLC (25 % de acetato de etilo en hexanos) a los 30 minutos confirmó que todo el material de partida se había consumido. Se añadieron aproximadamente 20 ml de una solución acuosa 1 N de HCl a la mezcla mientras se agitaba. Se empleó una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico para obtener un pH comprendido en el intervalo de 4-5. La mezcla se diluyó con aproximadamente 60 ml de agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo gomoso de color marrón oscuro (5,5 g, 96 %, aceite oscuro) se caracterizó mediante RMN de protón y LCMS como el producto deseado, y se empleó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

MS: 386 ES- (C₁₈H₃₃NO₆Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,04 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,40 (s, 9 H) 2,82 (s a, 1 H) 3,30 (s a, 2 H) 3,75 (d, *J*=6,04 Hz, 2 H) 3,96 - 4,11 (m, 1 H) 4,25 (t, *J*=7,55 Hz, 1 H) 4,41 (s a, 1 H) 6,65 (d, *J*=3,59 Hz, 1 H).

55 **Intermedio 104: (2*S*,5*S*)-2-((*terc*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo**

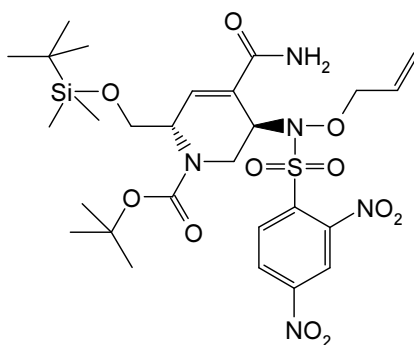


Se preparó una solución agitada del ácido (3*S*,6*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico (**Intermedio 103**, 5,5 g, 14 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (7,4 ml, 42 mmol) en DMF (aproximadamente 50 ml) en condiciones ambientales. A ésta se añadió hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (8,0 g, 21 mmol). El matraz de reacción se purgó con argón durante un minuto y la mezcla transparente oscura se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 5 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla cloruro de amonio (1,5 g, 22 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, durante la noche. Por la mañana, un análisis por LCMS confirmó que se había consumido el material de partida y la presencia de un producto mayoritario con un tiempo de retención mayor y la masa deseada. Mediante un tratamiento acuoso con éter dietílico, se separó el producto en bruto de los materiales hidrosolubles. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Mediante cromatografía en fase normal (1-6 % de metanol en cloruro de metileno, 220 g, aproximadamente 50 min) se obtuvo el producto deseado (2,4 g, 44 %, sólido pardo).

MS: 387 ES+ (C₁₈H₃₄N₂O₅Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,04 (s, 6 H) 0,86 (s, 9 H) 1,40 (s, 9 H) 2,74 (s a, 1 H) 3,72 (d, *J*=5,48 Hz, 2 H) 4,09 (s a, 1 H) 4,18 - 4,32 (m, 1 H) 4,40 (s a, 1 H) 5,59 (d, *J*=5,48 Hz, 1 H) 6,54 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H) 7,15 (s a, 1 H) 7,36 (s a, 1 H).

Intermedio 105: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2,4-dinitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

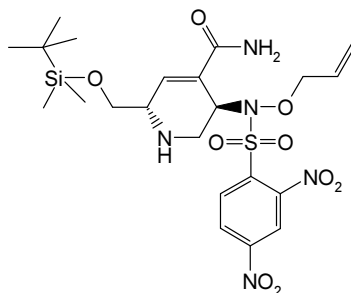


Se preparó una solución de (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 104**, 1,4 g, 3,6 mmol) en tolueno (35 ml) y se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A esta solución se le añadieron trifenilfosfina (1,1 g, 4,3 mmol) y *N*-(aliloxi)-2,4-dinitrobenzenosulfonamida (1,1 g, 3,6 mmol). Al disolver estos materiales, la mezcla se agitó durante diez minutos más. A la mezcla se le añadió, posteriormente, azodicarboxilato de diisopropilo (840 µl, 4,3 mmol) a través de una jeringa. Se burbujeó argón sobre la parte superior de la mezcla y a continuación la mezcla se sometió a atmósfera de nitrógeno y se agitó durante la noche. Un análisis por LCMS por la mañana y también por TLC (5 % de metanol en cloruro de metileno) confirmó que todo el alcohol de partida se había consumido. La mezcla de reacción se adsorbió sobre gel de sílice y mediante cromatografía en fase normal (15-75 % de acetato de etilo en hexanos, columna de 220 g) se obtuvo el producto deseado (sólido naranja; ~ 100 % de rendimiento).

MS: 673 ES+ (C₂₇H₄₁N₅O₁₁SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,02 (s, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 1,29 - 1,49 (m, 9 H) 3,62 - 3,78 (m, 2 H) 4,00 (s, 1 H) 4,15 - 4,87 (m, 4 H) 5,16 - 5,36 (m, 2 H) 5,67 - 5,90 (m, 1 H) 6,76 - 6,88 (m, 1 H) 6,99 - 7,80 (m, 2 H) 8,24 - 8,38 (m, 1 H) 8,62 (ddd, *J*=8,64, 6,18, 2,36 Hz, 1 H) 9,04 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H).

Intermedio 106: (3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2,4-dinitrofenilsulfonamido)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida

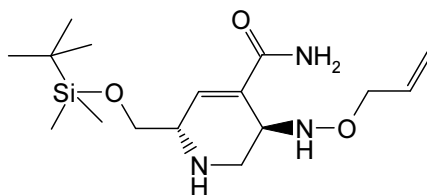


Una solución agitada de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2,4-dinitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 105**, 1,8 g, 2,6 mmol) en cloruro de metileno (aproximadamente 25 ml), se preparó en condiciones ambientales; se burbujeó argón sobre la solución durante 30 segundos y, a continuación, la solución se agitó a temperatura ambiente. A esta solución se le añadió bromuro de cinc (4,1 g, 18 mmol). La mezcla se agitó durante la noche. Por la mañana, un material amarillo, sólido y gomoso recubría el fondo del matraz y su análisis por LCMS confirmó que la conversión era incompleta. Se añadió una pequeña cantidad de THF (aproximadamente 2 ml). La mezcla se volvió homogénea en los siguientes 25 segundos. Los siguientes análisis, tras unas pocas horas, indicaron un aumento de la tasa de reacción con un aumento, reducido o inapreciable, de la formación de subproductos. Se añadió más bromuro de cinc (otros 5 g), en partes, en ese momento. Si la adición de bromuro de cinc iba seguida de precipitación, se añadió otro pequeño volumen de THF. Al final del día, el consumo del material de partida seguía siendo incompleto pero elevado. La reacción se transfirió cuidadosamente a una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se observó un gran desprendimiento gaseoso. El producto en bruto que se extrajo utilizando acetato de etilo hasta que TLC (5 % de metanol en cloruro de metileno), confirmó la ausencia de material activo en UV en la fase acuosa. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno para la cromatografía en fase normal (0-4 % de metanol en cloruro de metileno en 35 min, columna de 80 g) para obtener el compuesto deseado (1,1 g, 72 %, sólido amarillo pálido).

MS: 573 ES+ (C₂₂H₃₃N₅O₉SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,01 - 0,10 (m, 6 H) 0,78 - 0,91 (m, 9 H) 2,85 (s a, 2 H) 3,38 - 3,66 (m, 3 H) 4,31 - 4,49 (m, 2 H) 4,60 (s a, 1 H) 5,17 - 5,39 (m, 3 H) 5,78 - 5,97 (m, 1 H) 6,73 - 6,91 (m, 2 H) 7,36 (s a, 1 H) 8,32 (d, *J*=8,69 Hz, 1 H) 8,62 (dd, *J*=8,88, 2,27 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J*=2,27 Hz, 1 H).

Intermedio 107: (3*R*,6*S*)-3-(aliloxiamino)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida

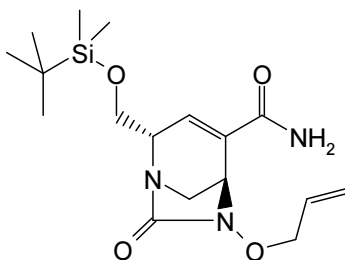


A una suspensión de color marrón rojizo agitada de (3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2,4-dinitrofenilsulfonamido)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 106**, 1,1 g, 1,9 mmol) y carbonato de cesio (3,1 g, 9,5 mmol) en THF (aproximadamente 45 ml), a temperatura ambiente y una atmósfera de argón, se le añadió bencenotiol (reactivo adherido a polímero, 1,55 mmol/g) (4,5 g, 7,0 mmol). Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS por la mañana, al igual que el análisis por TLC (5 % de metanol en cloruro de metileno), confirmaron que todo el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró y el material filtrado se lavó con THF, hasta que no quedara material sensible a UV o tinción con I₂ en una placa de sílice. La solución de color rojo anaranjado obtenida se concentró y se redisolvió en cloruro de metileno. Mediante cromatografía en fase normal (0-6 % de metanol en cloruro de metileno, 80 g, 25 min) se obtuvo el producto deseado (510 mg, 80 %, sólido de color marrón anaranjado).

MS: 343 ES+ (C₁₆H₃₁N₃O₃Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,04 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 2,39 (s a, 1 H) 2,74 (dd, *J*=12,84, 3,40 Hz, 1 H) 2,94 (dd, *J*=12,84, 3,40 Hz, 1 H) 3,31 - 3,37 (m, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,66 (m, 1 H) 4,11 (dt, *J*=5,62, 1,16 Hz, 2 H) 5,13 (ddt, *J*=10,50, 2,10, 1,16, 1,16 Hz, 1 H) 5,22 (dq, *J*=17,37, 1,70 Hz, 1 H) 5,92 (ddt, *J*=17,37, 10,39, 5,67, 5,67 Hz, 1 H) 6,41 (d, *J*=8,50 Hz, 1 H) 6,68 (dd, *J*=3,21, 0,57 Hz, 1 H) 6,98 (s a, 1 H) 7,36 (s a, 1 H).

Intermedio 108: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida



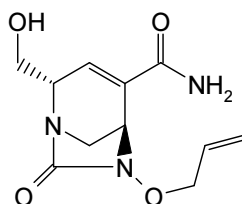
Se preparó una solución agitada de (3*R*,6*S*)-3-(aliloxiamino)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 107**, 505 mg, 1,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 ml, 5,91 mmol) en acetonitrilo (150 ml). Sobre esta solución se burbujeó argón durante un minuto. A continuación, la solución se sometió a atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. A esta solución se le añadió una solución de trifosgeno (180 mg, 0,59 mmol) en acetonitrilo (10 ml), a través de una jeringa, utilizando un set de bomba de jeringa para suministrar 0,1 ml/min. Durante el transcurso de la adición, la temperatura se mantuvo a 0 °C o a una

temperatura próxima a esta. Una vez finalizada la adición de todo el trifosgeno, la solución naranja se agitó a 0 °C durante 30 minutos más. A continuación, se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. En ese momento, un análisis por LCMS confirmó la conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en cloruro de metileno. Utilizando cromatografía en fase normal (15-65 % de acetato de etilo en cloruro de metileno, columna de 40 g, 25 minutos) se aisló el producto deseado (454 mg, 84 %, sólido blanco).

MS: 349 ES+ (C₁₇H₂₉N₃O₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,06 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 3,11 - 3,20 (m, 1 H) 3,25 - 3,35 (m, 1 H) 3,71 - 3,79 (m, 1 H) 3,79 - 3,95 (m, 2 H) 4,34 (dt, *J*=5,90, 1,20 Hz, 2 H) 4,51 (d, *J*=2,83 Hz, 1 H) 5,23 (ddt, *J*=10,43, 1,89, 1,01, 1,01 Hz, 1 H) 5,33 (dc, *J*=17,30, 1,60 Hz, 1 H) 5,80 - 6,00 (m, 1 H) 6,49 (dd, *J*=2,83, 0,94 Hz, 1 H) 7,08 (s a, 1 H) 7,51 (s a, 1 H).

Intermedio 109: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida

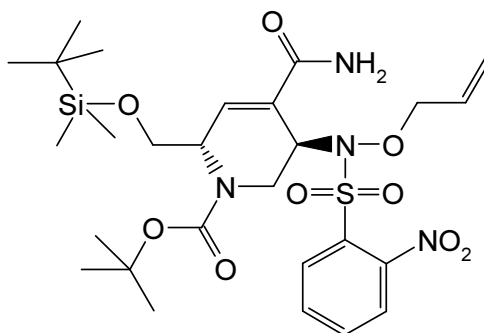


Se disolvió (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida (**Intermedio 108**, 450 mg, 1,2 mmol) en THF (aproximadamente 7 ml); la atmósfera en el matraz de reacción se evacuó y se volvió a llenar de argón, y la solución se agitó en un baño de hielo durante diez minutos. A esta solución se le añadió, gota a gota, a continuación, fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (1,5 ml, 1,5 mmol). Después de una hora, el análisis de la mezcla por LCMS confirmó que el material de partida se había consumido y que se había formado un producto mayoritario. La mezcla se concentró y se disolvió en cloruro de metileno. Utilizando cromatografía en fase normal (0-10 % de metanol en cloruro de metileno, columna de 25 g, 25 minutos) se aisló el producto deseado (284 mg, 92 %, sólido blanco).

MS: 254 ES+ (C₁₁H₁₅N₃O₄)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 3,04 - 3,28 (m, 2 H) 3,54 - 3,80 (m, 3 H) 4,34 (dt, *J*=6,00, 1,16 Hz, 2 H) 4,50 (d, *J*=2,83 Hz, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 5,18 - 5,27 (m, 1 H) 5,33 (dc, *J*=17,28, 1,54 Hz, 1 H) 5,78 - 6,02 (m, 1 H) 6,52 (d, *J*=1,70 Hz, 1 H) 7,06 (s a, 1 H) 7,49 (s a, 1 H).

Intermedio 110: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

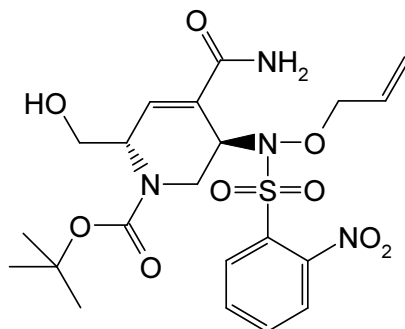


El compuesto del título (4,0 g, 74 %) se preparó a partir de (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 104**, 3,36 g, 8,69 mmol), utilizando el mismo procedimiento de preparación del **Intermedio 105** a partir del **Intermedio 104**, pero utilizando *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 2,24 g, 8,69 mmol) como reactivo, en vez de *N*-(aliloxi)-2,4-dinitrobenzenosulfonamida.

MS: 627 ES+ (C₂₇H₄₂N₄O₉SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,02 (s, 6 H) 0,84 (s, 9 H) 1,36 (s a, 9 H) 2,84 - 3,22 (m, 1 H) 3,59 - 3,77 (m, 2 H) 4,10 - 4,46 (m, 3 H) 4,64 (s a, 1 H) 4,82 (d, *J*=13,22 Hz, 1 H) 5,08 - 5,42 (m, 2 H) 5,63 - 5,93 (m, 1 H) 6,72 - 6,83 (m, 1 H) 7,37 (s a, 1 H) 7,49 - 7,71 (m, 1 H) 7,85 (dt, *J*=8,21, 4,01 Hz, 1 H) 7,97 (s a, 2 H) 8,00 - 8,11 (m, 1 H).

Intermedio 111: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-carbamoil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

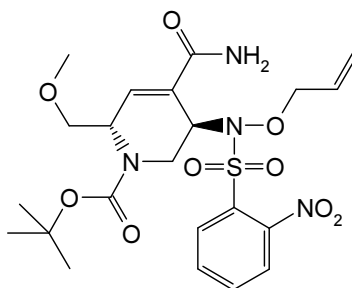


El compuesto del título (617 mg, 67 %) se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 110**, 1,2 g, 1,80 mmol), utilizando el mismo procedimiento de preparación del **Intermedio 109** a partir del **Intermedio 108**.

MS: 513 ES+ (C₂₁H₂₈N₄O₉S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,19 - 1,56 (m, 9 H) 2,86 - 3,20 (m, 1 H) 3,44 - 3,55 (m, 2 H) 3,89 - 4,65 (m, 4 H) 4,82 (d, *J*=11,14 Hz, 1 H) 4,94 - 5,07 (m, 1 H) 5,12 - 5,36 (m, 2 H) 5,57 - 5,92 (m, 1 H) 6,70 - 7,10 (m, 2 H) 7,36 (s a, 1 H) 7,78 - 7,89 (m, 1 H) 7,96 (d, *J*=2,83 Hz, 2 H) 8,00 - 8,14 (m, 1 H).

Intermedio 112: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-carbamoil-2-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de terc-butilo

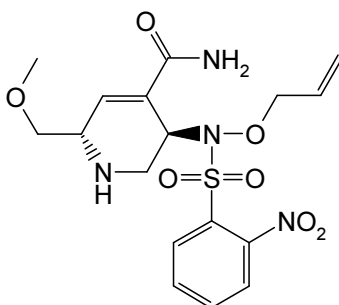


Se preparó una solución del **Intermedio 111** (427 mg, 0,83 mmol) y yoduro de metilo (6 equivalentes) (311 μl, 5,00 mmol) en acetonitrilo (~4 ml) en condiciones ambientales y se creó una atmósfera de nitrógeno. En esta mezcla se suspendió óxido de plata (1,1 equivalentes) (212 mg, 0,92 mmol). La mezcla se protegió de la luz utilizando papel de aluminio y se agitó hasta que el análisis por TLC (1:1 de acetonitrilo:DCM) y LCMS confirmó que se había consumido el material de partida, aproximadamente en 3 días. Tras filtrar la mezcla de reacción a través de un filtro de 0,45 μ se obtuvo una solución de color bronce. Esta se concentró al vacío y se redisolvió en cloruro de metileno. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía en fase normal (10-50 % de acetonitrilo en DCM) para obtener el producto deseado como un residuo incoloro (109 mg, 25 %). El material aislado se liofilizó (polvo blanco) para facilitar su caracterización.

MS: 527 ES+ (C₂₂H₃₀N₄O₉S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,38 (d, *J*=6,99 Hz, 9 H) 2,82 - 3,15 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 3,44 (d, *J*=3,02 Hz, 2 H) 3,90 - 4,39 (m, 3 H) 4,46 - 4,94 (m, 2 H) 5,13 - 5,33 (m, 2 H) 5,64 - 5,89 (m, 1 H) 6,71 - 6,84 (m, 1 H) 6,86 - 7,15 (m, 1 H) 7,35 (s a, 1 H) 7,85 (t, *J*=8,03 Hz, 1 H) 7,90 - 8,15 (m, 3 H).

Intermedio 113: (3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-6-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida



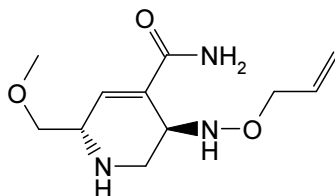
A una solución del **Intermedio 112** (729 mg, 1,38 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (2133 μl, 27,69 mmol). Esta solución se oscureció ligeramente después de la adición. La reacción se sometió a una atmósfera de nitrógeno y se agitó hasta que el análisis por LCMS confirmó que se había consumido el material de partida (~45 minutos). En este momento, se eliminó el disolvente al vacío. Se añadió tolueno al residuo y se sonicó,

y, a continuación, el tolueno se eliminó al vacío. Esto se repitió dos veces para obtener un sólido naranja de alta pureza mediante RMN de protón. El producto se empleó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

MS: 427 ES+ (C₁₇H₂₂N₄O₇S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,24 - 3,38 (m, 5 H) 3,53 - 3,71 (m, 2 H) 4,28 (m, J=11,10, 6,40 Hz, 2 H) 4,34 - 4,44 (m, 1 H) 5,11 (s a, 1 H) 5,20 - 5,35 (m, 2 H) 5,84 (ddt, J=17,14, 10,43, 6,42, 6,42 Hz, 1 H) 6,61 (d, J=1,70 Hz, 1 H) 7,28 (s a, 1 H) 7,65 (s a, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 3 H) 8,85 - 9,45 (m, 1 H).

Intermedio 114: (3R,6S)-3-(aliloxiamino)-6-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida

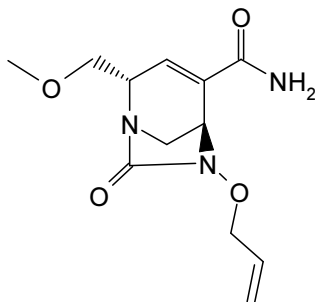


Este intermedio se preparó a partir de (3R,6S)-3-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-6-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 113**, 734 mg, 1,36 mmol), utilizando el mismo procedimiento y técnicas de aislamiento que para la preparación del **Intermedio 107** a partir del **Intermedio 106**. El compuesto del título era un aceite naranja (173 mg, 53 %).

MS: 242 ES+ (C₁₁H₁₉N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,70 - 2,79 (m, 1 H) 2,70 - 2,78 (m, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 1 H) 2,94 (dd, J=12,94, 3,30 Hz, 1 H) 3,22 - 3,53 (m, 4 H) 3,26 (s, 3 H) 3,61 (s a, 1 H) 4,11 (dt, J=5,62, 1,25 Hz, 2 H) 5,09 - 5,29 (m, 2 H) 5,92 (ddt, J=17,33, 10,48, 5,74, 5,74 Hz, 1 H) 6,34 - 6,49 (m, 1 H) 6,65 (dd, J=3,21, 0,76 Hz, 1 H) 7,00 (s a, 1 H) 7,39 (s a, 1 H).

Intermedio 115: (2S,5R)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida

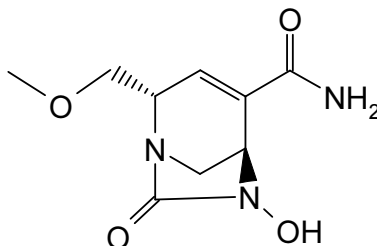


Se preparó una solución de (3R,6S)-3-(aliloxiamino)-6-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 114**, 125 mg, 0,52 mmol) y trietilamina (210 mg, 2,07 mmol) en acetonitrilo (45 ml). Sobre esta solución se burbujeó argón durante un minuto. A continuación, la solución se sometió a atmósfera de argón y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. A esta solución se le añadió, lentamente, difosgeno (56 mg, 0,28 mmol) en 5 ml de acetonitrilo, a través de una bomba de jeringa, en una tasa de 0,1 ml/min. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se sometió a cromatografía en fase normal (0-7 % de metanol en DCM) para obtener 60 mg (43 %) de una espuma de color amarillo pálido al aplicar alto vacío.

MS: 268 ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₄)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,27 - 3,42 (m, 5 H) 3,59 - 3,77 (m, 2 H) 4,07 - 4,15 (m, 1 H) 4,36 - 4,55 (m, 3 H) 5,27 - 5,31 (m, 1 H) 5,32 - 5,36 (m, 1 H) 5,38 - 5,70 (m, 2 H) 5,92 - 6,13 (m, 1 H) 6,39 (dd, J=3,02, 1,13 Hz, 1 H).

Intermedio 116: (2S,5R)-6-hidroxi-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida



Se preparó una solución agitada del **Intermedio 115** (60 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (2 ml) y se sometió a una atmósfera de nitrógeno. A esta solución se le añadió ácido acético (25,7 µl, 0,45 mmol) seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (259 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 60 minutos. Una vez consumido todo el material de partida, tal como confirmó

un análisis por LCMS, el disolvente se eliminó al vacío. La adición de MeCN hizo que precipitara un sólido pardo, que se filtró y se eliminó. El filtrado se adsorbió sobre Celite, y el producto deseado (21 mg, 41 %, sólido blanco) se aisló utilizando cromatografía en fase inversa (100 % de agua) seguida de liofilización.

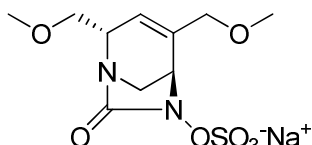
MS: 228 ES⁺ (C₉H₁₃N₃O₄)

- 5 ¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ: 3,38 (dt, *J*=3,26, 1,68 Hz, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 3,68 - 3,83 (m, 2 H) 4,05 (td, *J*=5,76, 3,02 Hz, 1 H) 4,38 - 4,44 (m, 1 H) 6,58 (dd, *J*=2,93, 1,04 Hz, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 13

10 SAL sódica de sulfato de (2*S*,5*R*)-2,4-bis(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

15



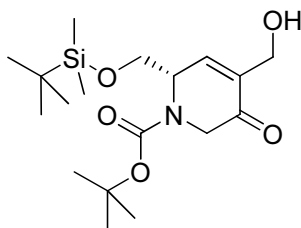
A una solución del **Intermedio 124** (100mg, 0,37 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido acético (0,043 ml, 0,75 mmol) (secado con Na₂SO₄) y Pd(PPh₃)₄ (215 mg, 0,19 mmol) en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se confirmó la conversión completa del material de partida en producto mediante LCMS y TLC. La mezcla de reacción se concentró y se secó al vacío. A continuación, se diluyó con 5 ml de CH₃CN al 10 % en agua y se introdujo en una columna de 30 g ISCO Gold C18 y se eluyó con 0 % de CH₃CN durante 5 minutos, seguido de 0-50 % de CH₃CN/H₂O en 15 minutos. Las primeras fracciones se recogieron y liofilizaron para obtener un aceite amarillo (126 mg). El aceite se disolvió en piridina (3 ml) a TA. A continuación, se añadió SO₃-Pyr (353 mg, 2,22 mmol) con la forma de un sólido. La mezcla se agitó posteriormente a TA durante la noche. Se confirmó mediante LCMS que la reacción había finalizado. La solución de reacción se concentró a sequedad y se formó un azeótropo con 2 x 5 ml de tolueno. A continuación, el producto en bruto se aplicó sobre una resina dowex de ~30 g pretratada (200 ml de NaOH 2 N durante 2 h, a continuación, se empaquetó y se lavó con H₂O hasta pH neutro). Se purificó utilizando una columna de gravedad con H₂O, recogiendo una fracción cada 10 ml. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y liofilizaron para obtener un sólido blanco, que, a continuación, se purificó mediante RP-HPLC para obtener ~20 mg de un sólido blanco.

MS: 309 ES⁺ (C₁₀H₁₆N₂O₇S)

- 35 ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 3,31 (s, 3 H) 3,40 (s, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 3,57 - 3,77 (m, 2 H) 3,96 - 4,12 (m, 3 H) 4,24 (s, 1 H) 5,62 (s a, 1 H).

Intermedio 117: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(hidroximetil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

40



45

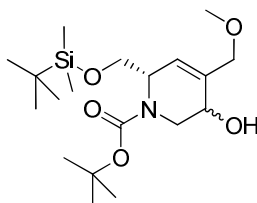
A una solución de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 7**, 18g, 52,71 mmol) en una mezcla de DCM (900 ml) y MeOH (350 ml), se le añadieron, sucesivamente, formaldehído (42,8 ml, 527,06 mmol) y tributilfosfina (0,692 ml, 3,16 mmol) a TA. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2-3 h, hasta que se confirmó por TLC (4:1 de Hex/AE) que la reacción había finalizado. Se concentró a presión reducida y se purificó con una columna de gel de sílice de 120 g (0-50 % de Hex/AE) para obtener el compuesto del título (20,00 g, 102 %) con la forma de un aceite.

MS: 372 ES⁺ (C₁₈H₃₃NO₅Si)

- 55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,13 - 0,08 (m, 6 H) 0,73 - 0,97 (m, 9 H) 1,43 (s, 9 H) 3,87 (m, 3 H) 4,11 (m, 2 H) 4,22 - 4,39 (m, 1 H) 4,69 - 4,86 (m, 1 H) 5,01 (m, 1 H) 6,92 - 7,07 (m, 1 H).

Intermedio 118: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

60

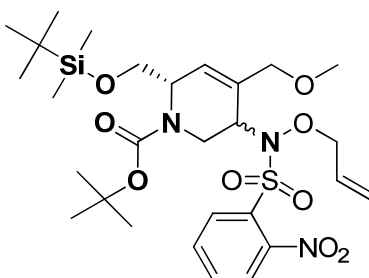


65

A una solución agitada del **Intermedio 117** (7,3 g, 19,65 mmol) en DCM (180 ml) se le añadió *N1,N1,N8,N8*-tetrametilnaftaleno-1,8-diamina (25,3 g, 117,89 mmol). A continuación, se enfrió hasta 0 °C y se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (8,72 g, 58,94 mmol). La reacción se agitó, posteriormente, a TA, durante varias horas, hasta que se confirmó por LCMS que el material de partida se había consumido. Posteriormente, se concentró a presión reducida. Se añadieron, a continuación, 100 ml de Et₂O al residuo y se filtró y se lavó con 100 ml de Et₂O. La capa orgánica se lavó, posteriormente, con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. A continuación, se añadió MeOH (180 ml) al residuo, se enfrió hasta 0 °C y, posteriormente, se añadió cloruro de cerio (III) (7,32 g, 19,65 mmol) para obtener una solución transparente. A continuación, se añadió NaBH₄ (0,743 g, 19,65 mmol) con la forma de un sólido y la mezcla se agitó desde 0 °C hasta TA durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El sólido blanco se redisolvió en 200 ml de Et₂O y se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna en gel de sílice (20-80 % de Hex/AE, 80 g) para obtener el compuesto del título (6,20 g, 81 %) con la forma de un aceite incoloro (mezcla ~3,8:1 de 2 diastereómeros).

MS: 388 ES+ (C₁₉H₃₇NO₅Si)

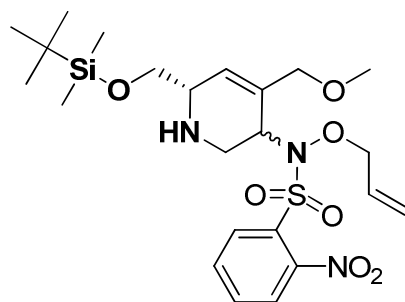
Intermedio 119: (S)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo



A una solución agitada del **Intermedio 118** (6,2 g, 16,00 mmol), *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (4,34 g, 16,80 mmol) y trifenilfosfina (5,03 g, 19,20 mmol) en tolueno (140 ml), se le añadió (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (3,67 g, 17,60 mmol) a TA. La reacción se agitó a TA durante el fin de semana. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (120 g, 0-100 % de Hex/AE) para obtener el compuesto del título (8,80 g, 88 %) con la forma de un aceite.

MS: 628 ES+ (C₂₈H₄₅N₃O₉SSi)

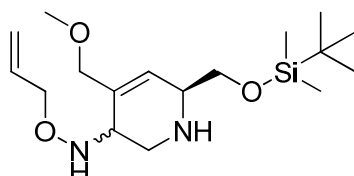
Intermedio 120: (S)-N-(aliloxi)-N-(6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida



A una solución del **Intermedio 119** (8,8 g, 14,02 mmol) en DCM (120 ml), a temperatura ambiente, se le añadió bromuro de cinc (9,47 g, 42,05 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante la noche. Se comprobó mediante LCMS que la reacción había finalizado para obtener la amina secundaria. Se filtró y se lavó con DCM. La capa de DCM se lavó con NaHCO₃ ac. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante columna de gel de sílice (40 g, 20-80 % de hex/AE) para obtener el compuesto del título (5,00 g, 67,6 %) con la forma de un aceite.

MS: 528 ES+ (C₂₃H₃₇N₃O₇SSi)

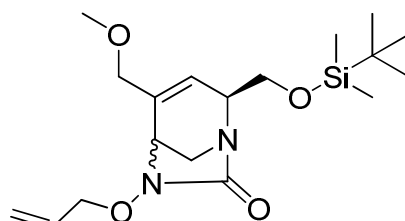
Intermedio 121: (S)-O-alil-N-(6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina



A una suspensión agitada del **Intermedio 120** (5g, 9,47 mmol) y K_2CO_3 (7,86 g, 56,85 mmol) en acetonitrilo (100 ml), se le añadió PhSH (3,90 ml, 37,90 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche. Se filtró y se concentró, a continuación, se diluyó con DCM y se filtró a través de un filtro desechable. El filtrado se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (0-100 % de Hex/AE, 80 g de ISCO) para obtener el compuesto del título (2,04g, 63 %) con la forma de un aceite.

MS: 343 ES+ ($C_{17}H_{34}N_2O_3Si$)

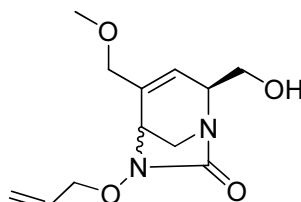
Intermedio 122: (S)-6-(aliloxi)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-4-(metoximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona



A una solución agitada del **Intermedio 121** (2,04 g, 5,96 mmol) en acetonitrilo (500 ml) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,15 ml, 23,82 mmol) se le añadió trifosgeno (0,721 g, 2,38 mmol) con la forma de una solución en 20 ml de CH_3CN , a través de una bomba de jeringa (0,1 ml/min) a 0 °C. La reacción se agitó y se dejó calentar desde 0 °C hasta TA durante la noche. Se confirmó la conversión completa en el producto por LCMS. La solución se concentró hasta obtener un residuo, al que se añadieron 150 ml de EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 5 %, $NaHCO_3$ y salmuera, se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (40 g, 0-60 % de Hex/AE) para obtener el compuesto del título (1,700 g, 77 %) con la forma de un aceite.

MS: 369 ES+ ($C_{18}H_{32}N_2O_4Si$)

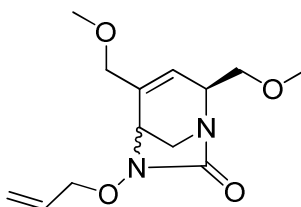
Intermedio 123: (S)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-4-(metoximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona



A una solución agitada del **Intermedio 122** (1,7g, 4,61 mmol) en THF (40 ml), se le añadió TBAF (6,92 ml, 6,92 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se confirmó por LCMS que el material de partida había desaparecido y que se formó el producto deseado. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (40 g, 50-100 % de Hex/AE) para obtener el compuesto del título (1,050 g, 90 %) como sólido blanco.

MS: 255 ES+ ($C_{12}H_{18}N_2O_4$)

Intermedio 124: (S)-6-(aliloxi)-2,4-bis(metoximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

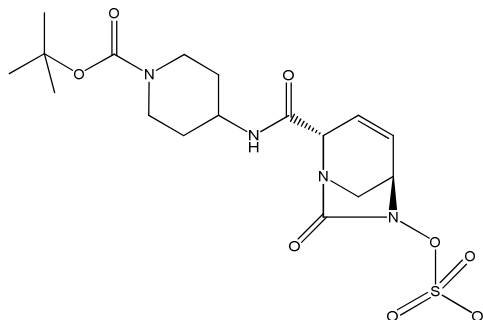


A una solución agitada del **Intermedio 123** (0,3g, 1,18 mmol) en ACN (12 ml) se le añadieron yodometano (0,734 ml, 11,80 mmol) y óxido de plata (1,094 g, 4,72 mmol). La reacción se agitó a TA con envoltura de papel de aluminio durante la noche. Se confirmó la presencia del producto mediante LCMS. La mezcla se filtró y se concentró. A continuación, el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (40 g, 0-100 % de Hex/AE) para obtener el compuesto del título (0,100 g, 31,6 %) con la forma de un aceite.

MS: 269 ES+ ($C_{13}H_{20}N_2O_4$)

EJEMPLO 14

Sal sódica de sulfato de (2S,5R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



5

10

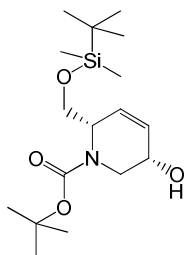
En un vaso de precipitados, se acondicionó la resina DOWEX 50WX8 (15 g), agitándola durante 20 min en hidróxido de sodio 2 N (39,3 ml, 78,69 mmol), se introdujo en un cartucho, se lavó con agua hasta pH 7 y, a continuación, se lavó con acetona/agua (1/1) seguida de agua de nuevo. La sal de fosonio (**Intermedio 132**, 140 mg) se introdujo, utilizando agua y una cantidad mínima de acetona, y se eluyó con agua. Las fracciones se congelaron directamente y se liofilizaron para obtener la sal sódica deseada con la forma de un sólido blanco (39 g).

MS: 445 (M-H) (C₁₇H₂₆N₄O₈S·[Na⁺])

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,31 - 1,40 (m, 2 H) 1,40 - 1,45 (s, 9 H) 1,70 (m., 2 H) 2,79 - 2,86 (m, 2 H) 3,21 (d, 1 H) 3,85 (dd, 2 H) 3,75 (m, 1 H) 3,80 - 3,93 (m, 2 H) 4,01 - 4,12 (m, 1 H) 4,25 (s, 1 H) 5,82 (d, 1 H) 6,30 - 6,36 (m, 1 H).

Intermedio 125: (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

25



30

35

A una solución agitada de cloruro cerioso (4,36 g, 11,71 mmol) y (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 50**, 4,00 g, 11,71 mmol) en 50 ml de MeOH a 0 °C, se le añadió NaBH₄ (0,443 g, 11,71 mmol) con la forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró y se diluyó con ácido cítrico al 10 % (ac.), H₂O y acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo que se purificó mediante columna de gel de sílice (25 g, 20-40 % de Hex/AE), para obtener el producto deseado (2,6 g) con la forma de un aceite incoloro.

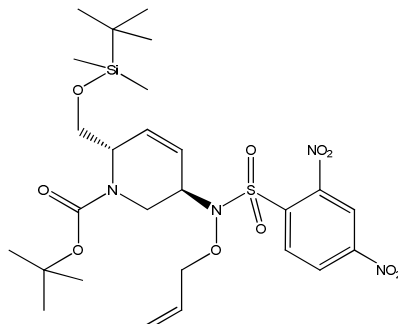
MS: 344 ES+ (C₁₇H₃₃NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: -0,10 - 0,07 (m, 6 H) 0,65 - 0,88 (m, 9 H) 1,25 (s a, 6 H) 3,60 (d, J=5,67 Hz, 3 H) 5,08 (d, J=5,10 Hz, 1 H) 5,67 (s a, 1H) 5,72 - 5,86 (m, 1 H).

45

Intermedio 126: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2,4-dinitrofenilsulfonamido)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

50



55

60

A una solución agitada de (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 125**, 17,50 g, 50,94 mmol), fosfato de trifenoilo (14,70 g, 56,04 mmol), *N*-(aliloxi)-2,4-dinitrobenzenosulfonamida (16,22 g, 53,49 mmol) en tolueno (380 ml), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (11,03 ml, 56,04 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (220 g, 0-40 % de Hex/AE) para obtener el producto deseado (30,8 g) con la forma de una goma amarilla.

65

MS: 429 ES+ (C₂₆H₄₀N₄O₁₀SSi)

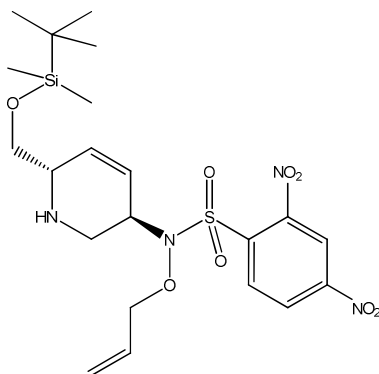
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,10 - 0,07 (m, 6 H) 0,65 - 0,88 (m, 9 H) 1,25 (s a, 6 H) 1,32 (s, 4 H) 5,14 (d, *J*=10,01 Hz, 2 H) 8,01 (dd, *J*=9,25, 1,89 Hz, 4 H) 8,10 (s, 1 H).

5 **Intermedio 127: N-(aliloxi)-N-((3*R*,6*S*)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2,4-dinitrobenenosulfonamida**

10

15

20



A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2,4-dinitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 126**, 19,5 g, 31,01 mmol) en DCM (250 ml), en atmósfera de nitrógeno a TA, se le añadió bromuro de cinc (20,95 g, 93,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 6 h (se comprobó por LCMS que la reacción era limpia) y se diluyó con 50 ml de DCM y se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado con la forma de un aceite naranja (17,5 g).

25

30

MS: 529 ES+ (C₂₁H₃₂N₄O₈SSi)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,17 - 0,11 (m, 6 H) 0,65 - 0,87 (m, 9 H) 3,1 (m, 2H), 3,75 (m, 3H) 4,6 (m 3H) 5,26 (d, *J*=8,69 Hz, 2 H) 5,86 (m, *J*=8,69 Hz, 3 H) 8,17 - 8,57 (m, 3 H).

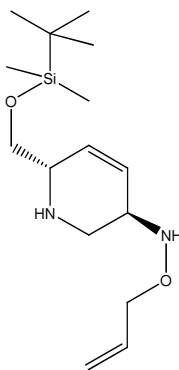
Intermedio 128: O-alil-N-((3*R*,6*S*)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina

35

40

45

50



A una suspensión agitada de *N*-(aliloxi)-*N*-((3*R*,6*S*)-6-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2,4-dinitrobenenosulfonamida (**Intermedio 127**, 17,50 g, 33,10 mmol) y carbonato de potasio (13,73 g, 99,31 mmol) en acetonitrilo (700 ml), se le añadió bencenotiol (5,10 ml, 49,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 2,5 horas. Se confirmó mediante LCMS que la reacción había finalizado. La reacción se concentró, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un filtro desechable. El filtrado se concentró y el producto, en bruto, se purificó mediante columna de gel de sílice (0-4 % de MeOH en DCM) para obtener el producto deseado con la forma de un aceite amarillo (5,6 g).

55

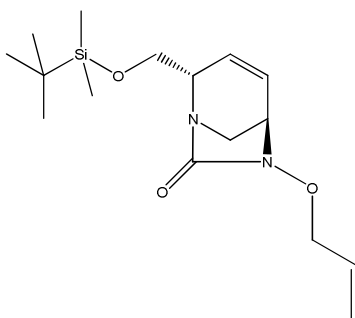
60

MS: 299 ES+ (C₁₅H₃₀N₂O₂Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,08 - 0,09 (m, 6 H) 0,75 - 0,92 (m, 9 H) 2,53 - 2,62 (m, 1 H) 3,03 (dd, *J*=11,71, 4,72 Hz, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,29 (s, 1 H) 3,37 (td, *J*=4,58, 2,36 Hz, 1 H) 3,41 - 3,49 (m, 2 H) 4,08 (dt, *J*=5,57, 1,37 Hz, 2 H) 5,04 - 5,27 (m, 2 H) 5,61 - 5,80 (m, 2 H) 5,80 - 6,00 (m, 1 H) 6,40 (d, *J*=7,37 Hz, 1 H).

Intermedio 129: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

65



5

10 A una solución agitada de *O*-alil-*N*-((3*R*,6*S*)-6-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina (**Intermedio 128**, 2,0 g, 6,70 mmol) en acetonitrilo (560 ml), se le añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,67 ml, 26,80 mmol). Se añadió carbonato de bis(triclorometilo) (0,795 g, 2,68 mmol) disuelto en 40 ml de CH₃CN, a través de una bomba de jeringa (en una tasa de 0,1 ml/min), a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. A

15 continuación, se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró, posteriormente, y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice (12 g, 0-25 % de Hex/AE) para obtener el producto deseado con la forma de un aceite incoloro (1,64 g).

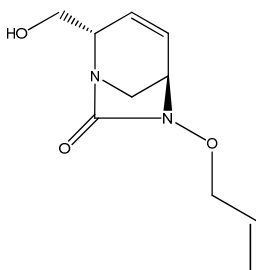
MS: 325 ES+ (C₁₆H₂₈N₂O₃Si)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,05 - 0,07 (m, 6 H) 0,67 - 0,87 (m, 9 H) 2,92 - 3,08 (m, 1 H) 3,32 (d, *J*=11,14 Hz, 1 H) 3,48 - 3,62 (m, 1 H) 3,68 - 3,82 (m, 2 H) 3,87 (dd, *J*=5,00, 2,74 Hz, 1 H) 4,29 (dt, *J*=6,00, 1,25 Hz, 2 H) 5,09 - 5,39 (m, 2 H) 5,50 - 6,02 (m, 2 H) 6,11 - 6,39 (m, 1 H).

Intermedio 130: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

25

30



35

40 A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 129**, 1,64 g, 5,05 mmol) en THF (40 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (6,06 ml, 6,06 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante columna de gel de sílice (40 g, 50-100 % de Hex/AE) para obtener el producto deseado (1,03 g) con la forma de un aceite amarillo.

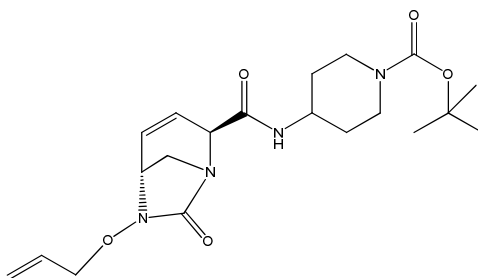
45 **MS:** 211 ES+ (C₁₀H₁₄N₂O₃)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 3,69 - 3,81 (m, 2 H) 3,88 (dd, *J*=4,34, 1,51 Hz, 1 H) 3,97 - 4,11 (m, 1 H) 4,46 (ddt, *J*=7,86, 6,63, 1,06, 1,06 Hz, 2 H) 5,24 - 5,45 (m, 2 H) 5,56 - 5,72 (m, 1 H) 5,92 - 6,18 (m, 1 H) 6,30 - 6,49 (m, 1 H).

50 **Intermedio 131: 4-((2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

55

60



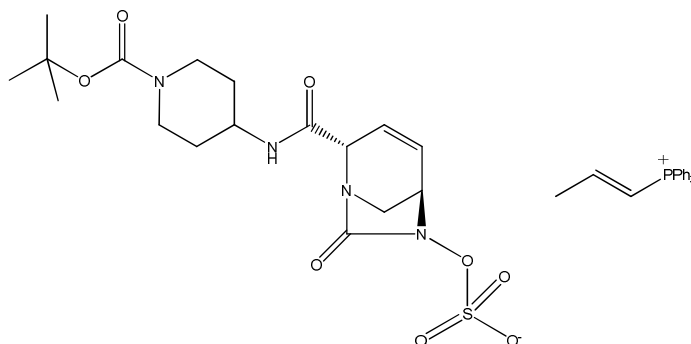
65 A una solución de ácido peryódico (6 g, 31,26 mmol) en acetonitrilo húmedo (60 ml) (0,75 % de agua en volumen) a temperatura ambiente, se le añadió óxido de cromo (VI) (10 mg, 0,10 mmol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente. Esta solución de ácido *orto*-peryódico se utilizó en la siguiente etapa.

A una solución agitada de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(hidroximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 130**, 216 mg, 1,03 mmol) en CH₃CN húmedo (10 ml) (0,75 % de agua en volumen) a TA, se le añadieron, gota a gota, 9 ml de la solución de ácido *orto*-peryódico formada previamente. A continuación, la mezcla se agitó a TA durante 50 minutos, después se añadieron 50 ml de EtOAc. La solución orgánica se lavó con una pequeña cantidad de agua y salmuera, después se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un aceite amarillo claro como el ácido en bruto (200 mg). A una solución del ácido en bruto en DMF (5 ml) a 0 °C se le añadieron 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (214 mg, 1,07 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (509 mg, 1,34 mmol) y TEA (497 µl, 3,57 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 35 min, a continuación, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera y agua. Las fases acuosas de lavado combinadas se extrajeron una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (columna de 12 g, 50 %-100 % de EtOAc) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite incoloro (110 mg).

MS: 407 ES⁺(C₂₀H₃₀N₄O₅)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,31 - 1,43 (m, 2 H) 1,42 - 1,51 (m, 9 H) 1,90 (s a, 2 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,01 (d, *J*=10,39 Hz, 1 H) 3,38 (dd, *J*=10,48, 1,61 Hz, 1 H) 3,85 (dd, *J*=5,00, 3,12 Hz, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 4,01 - 4,12 (m, 2 H) 4,35 - 4,52 (m, 3 H) 5,22 - 5,45 (m, 2 H) 5,93 - 6,08 (m, 1 H) 6,15 (dd, *J*=9,35, 3,30 Hz, 1 H) 6,32 - 6,50 (m, 1 H) 6,84 (d, *J*=7,55 Hz, 1 H).

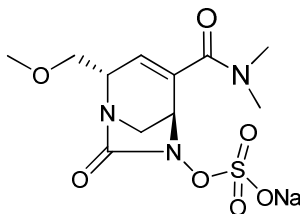
Intermedio 132: (2*S*,5*R*)-2-(1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-il sulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



A una solución de 4-((2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-enocarboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 131**, 110 mg, 0,52 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió AcOH (59,2 µl, 1,03 mmol) (secado con Na₂SO₄) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (597 mg, 0,52 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se le añadió piridina (10 ml) seguida del complejo de trióxido de azufre/piridina (493 mg, 3,10 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a sequedad (≤ 30 °C) y, posteriormente, se purificó en columna de gel de sílice (acetona en hexano (5-100 %)) para obtener un sólido blanquecino (140 mg).

EJEMPLO DE REFERENCIA 15

Sal sódica de sulfato de (2*S*,5*R*)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

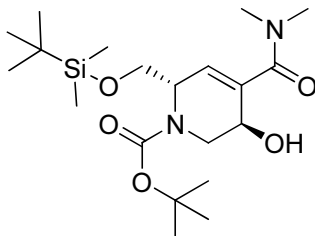


Se acondicionó una resina de intercambio iónico 50WV8 Dowex(R), malla 100-200, (0,63 g, 9,41 µmol), mediante agitación durante 3 horas en NaOH 2 N (1,6 ml, 3,20 mmol). A continuación, la resina se introdujo en un cartucho y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) y a continuación con agua. Se añadió agua a ((2*S*,5*R*)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-il sulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 144**, 6 mg, 9,41 µmol). La solución amarilla se añadió sobre la resina y se lavó con agua. Se recogió el producto. Se secó en un liofilizador para obtener el producto deseado (3,3 mg, 98 %) con la forma de un sólido blanquecino.

MS: 334 ES⁻ (C₁₁H₁₆N₃O₇SNa)

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ : 2,99 (s, 7 H) 3,13 (s, 7 H) 3,44 (s, 6 H) 3,56 (d, $J=1,70$ Hz, 4 H) 3,65 - 3,79 (m, 5 H) 4,24 (ddd, $J=8,34, 4,47, 3,01$ Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 5,97 (d, $J=1,88$ Hz, 2 H).

Intermedio 133: (2S,5R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

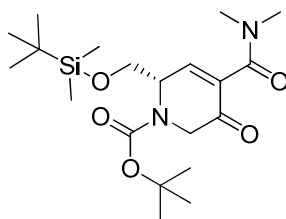


En un matraz, de fondo redondo de dos bocas seco y dotado de un condensador de reflujo con una entrada de nitrógeno en su parte superior un septum de goma y un agitador magnético, se introdujo tolueno (7,5 ml) y se purgó brevemente con nitrógeno, después de lo cual se inyectó trimetilaluminio en hexanos (3,5 ml, 7,0 mmol) en el matraz a través del septum. La solución se agitó y se enfrió en un baño de hielo y sal a una temperatura comprendida entre -10 °C y -15 °C, y se añadió dimetilamina en THF (3,36 ml, 6,72 mmol), lentamente, con una jeringa. Veinte minutos después del final de la adición, se retiró el baño de hielo y el contenido del matraz se dejó agitar y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente en un periodo de 45 minutos. Se preparó una solución de (2S,5R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-metilo (**Intermedio 102**, 2,25 g, 5,60 mmol) en tolueno (3 ml) y se inyectó en el matraz de dos bocas a través del septum en atmósfera de nitrógeno, se observó un burbujeo de inmediato. La solución resultante se agitó durante la noche a TA. Se confirmó mediante LCMS que quedaba una pequeña cantidad de material de partida. Se preparó otro lote de $\text{Me}_2\text{AlNMe}_2$ utilizando 0,6 ml de amina y 0,6 ml de AlMe_3 en 1 ml de tolueno y se transfirió a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 3 horas más. La reacción se hidrolizó, posteriormente, mediante la adición cuidadosa y lenta de 7,82 ml (7,82 mmol) de HCl 1 M. A continuación, la mezcla se agitó durante 30 minutos para asegurarse de que la hidrólisis fuera completa. La capa orgánica superior se separó y la capa acuosa se extrajo con tres porciones de 50 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se evaporaron a presión reducida para obtener el producto deseado (2,194 g, 94 %) con la forma de un aceite marrón claro.

MS: 415 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,01 (s, 6 H) 0,83 - 0,86 (m, 9 H) 1,40 - 1,44 (m, 9 H) 2,91 (s, 7 H) 3,66 - 3,73 (m, 2 H) 4,04 (m, $J=7,00$ Hz, 1 H) 4,15 - 4,22 (m, 1 H) 4,33 - 4,51 (m, 1 H) 4,98 (d, $J=6,22$ Hz, 1 H) 5,88 (d, $J=3,58$ Hz, 1 H).

Intermedio 134: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(dimetilcarbamoil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

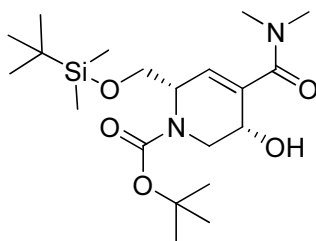


Se enfrió (2S,5R)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 133**, 2,194 g, 5,29 mmol) en DCM (65 ml) en un baño de hielo y, posteriormente, se añadió peryodinano de Dess-Martin en DCM (26,5 ml, 7,94 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a TA. La solución orgánica se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sat., NaHCO_3 sat. y salmuera, se secó con MgSO_4 , se filtró y se evaporó. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (10-75 % de AE/EtOAc) para obtener el producto deseado (1,050 g, 48,1 %).

MS: 413 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,02 (s, 6 H) 0,83 (s, 9 H) 1,44 (s, 9 H) 2,81 (s, 3 H) 2,89 (s, 3 H) 3,79 - 4,02 (m, 3 H) 4,30 - 4,48 (m, 1 H) 4,72 - 4,87 (m, 1 H) 7,10 - 7,22 (m, 1 H).

Intermedio 135: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



5

A una solución agitada de cloruro de cerio (III) heptahidratado (0,948 g, 2,54 mmol) y (S)-2-((*tert*-butildimetilsililo)xi)metil-4-(dimetilcarbamoil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 134**, 1,05 g, 2,54 mmol) en 1 ml de MeOH a 0 °C se le añadió tetrahidrobórato sódico (0,096 g, 2,54 mmol) con la forma de un sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró, se diluyó con NH₄Cl (ac.), H₂O y éter. La capa etérea se separó y se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (1,034 g, 98 %) con la forma de un sólido beige.

MS: 415 ES+ (C₂₀H₃₈N₂O₅Si)

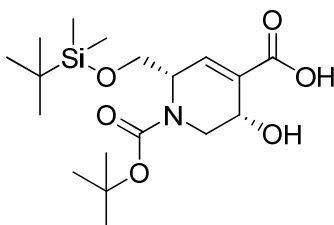
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,03 (s, 6 H) 0,76 - 0,92 (m, 9 H) 1,30 - 1,48 (m, 9 H) 2,71 - 3,05 (m, 7 H) 3,74 (d, *J*=4,71 Hz, 2 H) 4,18 (s a, 3 H) 5,34 (d, *J*=5,46 Hz, 1 H) 5,66 (s a, 1 H).

10

15

Intermedio 136: Ácido (3*S*,6*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-((*tert*-butildimetilsililo)xi)metil-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico

20



25

Se disolvió (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililo)xi)metil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1,4(2*H*)-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 4-metilo (**Intermedio 101**, 4,22 g, 10,51 mmol) en THF (64,0 ml) y agua (32 ml) y, a continuación, se añadió LiOH (0,277 g, 11,56 mmol) y se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (4,07 g, 100 %) con la forma de un aceite transparente.

MS: 386 ES- (C₁₈H₃₃NO₆Si)

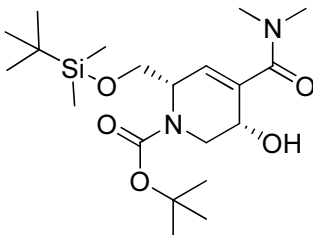
¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,04 (s, 6 H) 0,84 - 0,90 (m, 9 H) 1,40 (s, 9 H) 2,73 - 2,88 (m, 1 H) 3,75 (d, *J*=5,46 Hz, 2 H) 4,25 (t, *J*=7,16 Hz, 1 H) 4,41 (s a, 1 H) 5,15 (s a, 1 H) 6,65 (d, *J*=3,96 Hz, 1 H) 12,46 (s a, 1 H).

30

35

Intermedio 137: (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililo)xi)metil-4-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

40



45

A una solución del ácido (3*S*,6*S*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-6-((*tert*-butildimetilsililo)xi)metil-3-hidroxi-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico (**Intermedio 136**, 4,07 g, 10,50 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron dimetilamina 2 M en THF (5,25 ml, 10,50 mmol), HATU (5,99 g, 15,75 mmol) y, a continuación, DIEA (5,50 ml, 31,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción continuó hasta que se había consumido el material de partida, a continuación, se desactivó con agua y se extrajo con EtOAc. Las soluciones orgánicas se lavaron a continuación con salmuera y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (35-100 % de AE/Hex) para aislar el producto deseado (3,05 g, 70,0 %) con la forma de un sólido rosa vítreo.

MS: 415 ES+ (C₂₀H₃₈N₂O₅Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 0,03 (s, 6 H) 0,76 - 0,92 (m, 9 H) 1,30 - 1,48 (m, 9 H) 2,71 - 3,05 (m, 7 H) 3,74 (d, *J*=4,71 Hz, 2 H) 4,18 (s a, 3 H) 5,34 (d, *J*=5,46 Hz, 1 H) 5,66 (s a, 1 H).

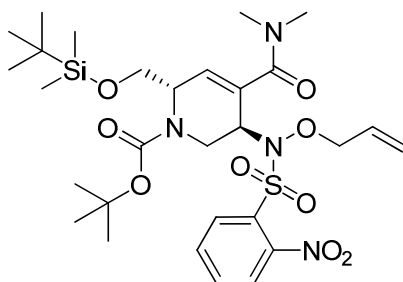
50

55

Intermedio 138: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(alilo)xi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililo)xi)metil-4-(dimetilcarbamoil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

60

65



5

10

Una suspensión agitada de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(dimetilcarbamoil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 137**, 3,09 g, 7,45 mmol), *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (2,348 g, 9,09 mmol) y trifenilfosfina (2,150 g, 8,20 mmol) en tolueno (65 ml), se enfrió en un baño de hielo y sal, y se añadió gota a gota a continuación (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (1,588 ml, 8,20 mmol). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 2 h más. El disolvente se eliminó y el producto en bruto se adsorbió a gel de sílice, se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25-75 % de AE/Hex) para obtener el producto deseado (4,0 g, 82 %) con la forma de un sólido blanquecino.

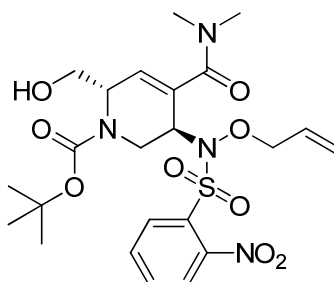
MS: 655 ES+ (C₂₉H₄₆N₄O₉SSi)

20

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,01 (s, 6 H) 0,82 (s, 9 H) 1,37 (d, *J*=12,24 Hz, 9 H) 2,56 - 3,06 (m, 6 H) 3,06 - 3,25 (m, 1 H) 3,60 - 3,81 (m, 2 H) 4,07 - 4,41 (m, 3 H) 4,41 - 4,68 (m, 1 H) 4,73 (s a, 1 H) 5,14 - 5,33 (m, 2 H) 5,70 - 5,92 (m, 1 H) 6,18 - 6,31 (m, 1 H) 7,83 - 8,09 (m, 4 H).

Intermedio 139: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

25



30

35

Se purgó (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(dimetilcarbamoil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 138**, 4 g, 6,11 mmol) en THF (20 ml) con nitrógeno y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución se le añadió, gota a gota, TBAF 1 M en THF (7,33 ml, 7,33 mmol) y se agitó durante 1 h. Posteriormente, el disolvente se eliminó y el producto, en bruto, se adsorbió en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH-DCM) para obtener el producto deseado (2,98 g, 90 %) con la forma de un sólido beige.

40

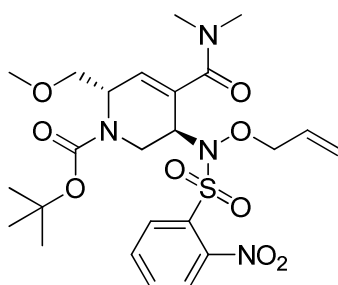
MS: 541 ES+ (C₂₃H₃₂N₄O₉S)

45

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,38 (d, *J*=6,03 Hz, 9 H) 2,85 (s a, 6 H) 3,04 - 3,27 (m, 1 H) 3,51 (s a, 2 H) 4,27 (s a, 3 H) 4,39 - 4,64 (m, 1 H) 4,75 (s a, 1 H) 4,87 - 4,99 (m, 1 H) 5,24 (t, *J*=3,96 Hz, 2 H) 5,73 - 5,91 (m, 1 H) 6,18 - 6,35 (m, 1 H) 8,00 (s a, 4 H).

Intermedio 140: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

50



55

60

65

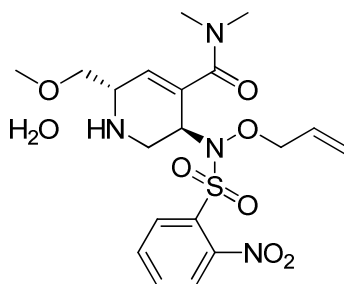
Se disolvieron (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-

1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 139**, 1,64 g, 3,03 mmol) y óxido de plata (2,81 g, 12,13 mmol) en acetonitrilo (40 ml). A esta solución se le añadió yodometano (1,897 ml, 30,34 mmol) en atmósfera de N₂ y se agitó durante 5 días protegiéndola de la luz. La mezcla de reacción se filtró, a continuación, a través de Celite, se lavó con EtOAc y el producto en bruto se adsorbió en gel de sílice. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH/DCM) para obtener el producto deseado (1,643 g, 98 %) con la forma de un sólido blanquecino.

MS: 555 ES+ (C₂₄H₃₄N₄O₉S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,38 (d, *J*=7,35 Hz, 9 H) 2,57 - 3,20 (m, 7 H) 3,22 (s, 3 H) 3,44 (d, *J*=3,58 Hz, 2 H) 4,08 - 4,35 (m, 3 H) 4,57 - 4,82 (m, 2 H) 5,17 - 5,31 (m, 2 H) 5,73 - 5,90 (m, 1 H) 6,16 - 6,32 (m, 1 H) 7,82 - 7,92 (m, 1 H) 7,99 (d, *J*=6,22 Hz, 3 H).

Intermedio 141: **(3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-6-(metoximetil)-*N,N*-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida**

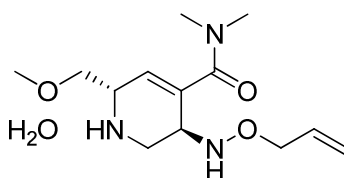


A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 140**, 1,642 g, 2,96 mmol) en DCM (8 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (4,33 ml, 56,25 mmol) y se agitó a TA durante 30 minutos. Una vez finalizada la adición, el color de la solución inmediatamente se volvió rosa. A continuación, los disolventes se evaporaron y el producto en bruto se redisolvió en DCM y se lavó con NaOH 0,5 N y salmuera, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (1,346 g, 100 %) con la forma de una espuma beige.

MS: 455 ES+ (C₁₉H₂₆N₄O₇S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,62 - 3,03 (m, 9 H) 3,20 - 3,28 (m, 5 H) 3,55 (s a, 1 H) 4,31 - 4,44 (m, 1 H) 4,48 (d, *J*=6,97 Hz, 1 H) 4,65 (s a, 1 H) 5,19 - 5,33 (m, 2 H) 5,81 - 5,97 (m, 1 H) 6,12 (s, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H) 7,95 - 8,09 (m, 2 H).

Intermedio 142: **(3*R*,6*S*)-3-(aliloxiamino)-6-(metoximetil)-*N,N*-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida**

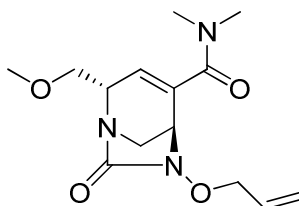


A una solución de (3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-6-(metoximetil)-*N,N*-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 141**, 1,346 g, 2,96 mmol) y carbonato de potasio (2,456 g, 17,77 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se le añadió bencenotiol (1,825 ml, 17,77 mmol), y se agitó a TA durante la noche. A continuación, el disolvente se evaporó y la mezcla en bruto se redisolvió en DCM y un poco de MeOH, se filtró y se adsorbió sobre gel de sílice. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (0-20 % de MeOH/DCM) y se secó al alto vacío para obtener el producto deseado (0,725 g, 91 %) con la forma de un aceite amarillo pálido.

MS: 270 ES+ (C₁₃H₂₃N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,78 - 3,00 (m, 9 H) 3,20 - 3,28 (m, 5 H) 3,46 (s a, 1 H) 3,58 (d, *J*=8,10 Hz, 1 H) 4,02 (dt, *J*=5,51, 1,39 Hz, 2 H) 5,08 - 5,23 (m, 2 H) 5,79 - 5,92 (m, 2 H) 6,36 - 6,41 (m, 1 H).

Intermedio 143: **(2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-*N,N*-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida**



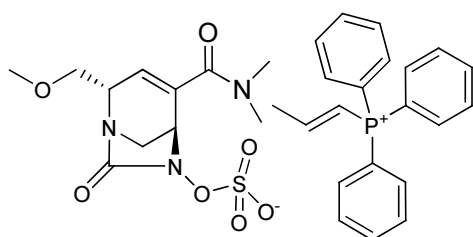
Se enfrió una solución de (3*R*,6*S*)-3-(aliloxiamino)-6-(metoximetil)-*N,N*-dimetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 142**, 725 mg, 2,69 mmol) y base de Hunig (1,880 ml, 10,77 mmol) en acetonitrilo (350 ml) hasta una

temperatura inferior a 0 °C en un baño de hielo y sal y, a continuación, se añadió una solución de trifosgeno (320 mg, 1,08 mmol) en ACN (22 ml) en una tasa de 0,1 ml/min. La reacción se agitó durante la noche a TA. Una vez finalizada la reacción, los disolventes se eliminaron y la mezcla en bruto se redisolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado (658 mg, 83 %)

MS: 296 ES+ (C₁₄H₂₁N₃O₄)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,92 (s a, 6 H) 3,16 - 3,22 (m, 1 H) 3,28 (s, 3 H) 3,32 - 3,38 (m, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 2 H) 3,92 (ddd, *J*=6,40, 4,99, 2,92 Hz, 1 H) 4,16 (d, *J*=2,64 Hz, 1 H) 4,34 (dd, *J*=5,84, 1,32 Hz, 2 H) 5,20 - 5,35 (m, 2 H) 5,80 (dd, *J*=2,92, 1,04 Hz, 1 H) 5,81 - 5,95 (m, 1 H).

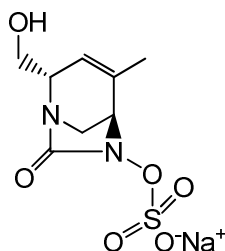
Intermedio 144: (2*S*,5*R*)-4-(dimetilcarbamoil)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-*N,N*-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida (**Intermedio 143**, 115 mg, 0,39 mmol) y AcOH (0,045 ml, 0,78 mmol) (secado con sulfato de sodio) en CH₂Cl₂ (3 ml) a temperatura ambiente, se le añadió Pd(Ph₃P)₄ (450 mg, 0,39 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó a TA durante 1 h. A esta reacción se añadió piridina (3,00 ml) y complejo de trióxido de azufre y piridina (496 mg, 3,12 mmol) y se continuó agitando en atmósfera de N₂ a TA durante la noche. La masa deseada se observó mediante LC/MS en la mezcla de reacción. La suspensión se evaporó a sequedad y, después, se volvió a suspender en DCM. Los sólidos se eliminaron por filtración a través de un filtro de Nalgene de 0,2 μ. El filtrado se concentró para obtener un aceite amarillo. Los 80 mg de producto en bruto se purificaron utilizando HPLC prep. con agua/ácido fórmico. El producto se liofilizó a continuación para obtener 6 mg de producto ligeramente impuro que se mantuvo en atmósfera inerte hasta el siguiente paso.

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

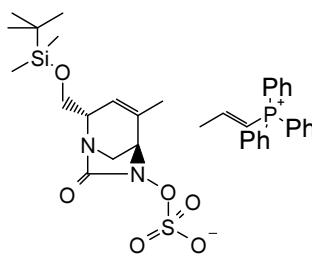


En un vaso de precipitados de 150 ml, se acondicionó la resina DOWEX 50WX8 (50 g) agitándola durante 20 min en hidróxido de sodio 2 N (40 ml), se introdujo en un cartucho, se lavó con agua hasta pH 7 y, a continuación, se lavó con acetona/agua (1/1) seguida de agua. Se añadió (2*S*,5*R*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 145**, 190 mg), utilizando agua y una cantidad mínima de acetona, y se eluyó con agua. Las fracciones se congelaron directamente y se liofilizaron para obtener el compuesto como un sólido blanco (130 mg), que se purificó mediante cromatografía en fase inversa (MeCN en agua: 0-4 %) para obtener un sólido blanco con la forma del producto deseado (31 mg).

MS: 263 ES- (C₈H₁₂N₂O₆S·[Na⁺])

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 1,76 (t, *J*=1,70 Hz, 3 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 3,15 - 3,25 (m, 1 H) 3,41 - 3,52 (m, 1 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 3,92 (d, *J*=2,83 Hz, 1 H) 4,72 - 4,89 (m, 1 H) 5,27 (s, 1 H).

Intermedio 145: (2*S*,5*R*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



5

A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-metil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 13**, 0,40 g, 1,18 mmol) en DCM (20 ml), se le añadieron ácido acético anhidro (0,135 ml, 2,36 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,365 g, 1,18 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se confirmó mediante LC/MS que el material de partida se había consumido. Posteriormente, se añadió piridina (20 ml) a la mezcla seguida de piridina-trióxido de azufre (1,128 g, 7,09 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a sequedad ($\leq 30\text{ }^\circ\text{C}$), se redisolvió en DCM y se filtró. El producto en bruto se purificó en una columna de gel de sílice (acetona en DCM: 10-40 %) para obtener un sólido blanco (190 mg) con la forma del producto deseado.

15

MS: 377 ES- ($\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSi}$)

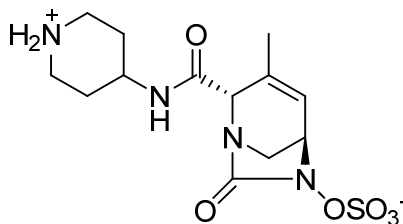
^1H MRN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : ppm -0,11 - 0,09 (m, 6 H) 0,73 - 0,88 (m, 9 H) 1,21 - 1,22 (m, 0 H) 1,71 (t, $J=1,89$ Hz, 3 H) 2,06 - 2,19 (m, 2 H) 3,03 (dd, $J=11,05, 2,93$ Hz, 1 H) 3,42 - 3,57 (m, 1 H) 3,60 - 3,79 (m, 2 H) 3,88 (d, $J=3,02$ Hz, 1 H) 5,20 (dt, $J=2,74, 1,46$ Hz, 1 H) 6,44 - 6,73 (m, 1 H) 7,08 - 7,36 (m, 1 H) 7,51 - 7,79 (m, 10 H) 7,80 - 7,98 (m, 3 H).

20

Ejemplo 17

Sulfato de (2*S*,5*R*)-3-metil-7-oxo-2-(piperidin-1-ilo-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

25



30

A una solución de (2*S*,5*R*)-2-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamoil)-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-il sulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio (**Intermedio 152**, 0,2 g, 0,26 mmol) en DCM (3 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió TFA (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró para obtener un aceite amarillo. El residuo se redisolvió en DCM y se extrajo con agua. La fase acuosa se liofilizó. Se purificó mediante HPLC en fase inversa (0 %-20 % de acetonitrilo en agua, Synergi Polar RP, 21,2 mm x 100 mm, 4 μm , acoplado a YMC C30, 20 mm x 150 mm, 5 μm) para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (18,7 mg, 20 %).

40

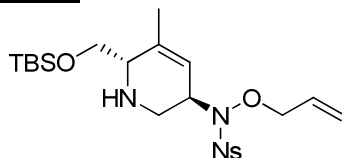
Rotación óptica: (0,16 g/dl, DMSO) = -291

MS: 359 ES- ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$)

^1H RMN (300 MHz, D_2O) δ : 1,74 (m, 3H); 1,82 (m, 2H); 2,19 (m, 2H); 3,15 (m, 2H); 3,47 (m, 3H); 3,61 (m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,29 (m, 1H); 4,39 (m, 1H); 6,30 (m, 1H).

45

Intermedio 146: *N*-[[(3*R*,6*S*)-6-[[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]-2-nitro-*N*-(prop-2-en-1-iloxi)benceno-1-sulfonamida



50

En un matraz, de fondo redondo de 250 ml purgado y en el que se mantiene una atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo una solución de (3*R*,6*S*)-6-[[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-metil-3-[*N*-(prop-2-en-1-iloxi)(2-nitrobenceno)sulfonamido]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 80**, 13,6 g, 22,75 mmol, 1,00 equivalentes) en diclorometano (100 ml). A continuación, se añadió ZnBr_2 (10,2 g, 45,29 mmol, 2,00 equivalentes) en varias tandas. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución resultante se diluyó con 500 ml de diclorometano. La mezcla resultante se lavó con 2 x 200 ml de bicarbonato de sodio (ac.) y 2 x 200 ml de NH_4Cl (ac.). La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvieron 12 g (producto en bruto) del compuesto del título con la forma de un aceite amarillo.

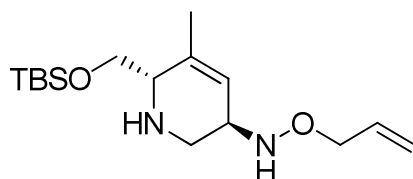
55

60

MS: 498 ES+ ($\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{SSi}$)

65

Intermedio 147: (3*R*,6*S*)-6-[[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]metil]-5-metil-*N*-(prop-2-en-1-iloxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-amina



5

En un matraz, de fondo redondo de 250 ml purgado y en el que se mantiene una atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo una solución de *N*-[(3*R*,6*S*)-6-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]-5-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il]-2-nitro-*N*-(prop-2-en-1-iloxi)benzeno-1-sulfonamida (**Intermedio 146**, 12 g, 24,11 mmol, 1,00 equivalentes) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) y ácido 2-sulfanilacético (4,4 g, 47,77 mmol, 2,00 equivalentes). A continuación, se añadió LiOH (5,8 g, 242,17 mmol, 10,00 equivalentes) en porciones. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con 500 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 5 x 200 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas. La mezcla resultante se lavó con 3 x 200 ml de salmuera y 2 x 200 ml de bicarbonato de sodio (ac.). La mezcla se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. De este modo se obtuvieron 8,4 g (producto en bruto) del compuesto del título con la forma de un aceite amarillo.

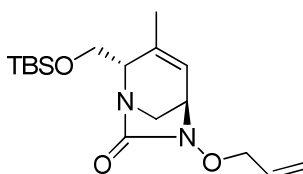
10

15

MS: 313 ES+ (C₁₆H₃₂N₂O₂Si)

Intermedio 148: (2*S*,5*R*)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil-3-metil-6-(prop-2-en-1-iloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

20



25

30

35

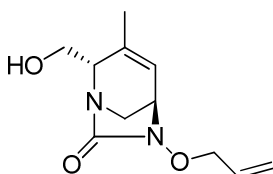
40

En un matraz de fondo redondo y de tres bocas de 2000 ml purgado y en el que se mantiene una atmósfera inerte de nitrógeno, se introdujo una solución de (3*R*,6*S*)-6-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]-5-metil-*N*-(prop-2-en-1-iloxi)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-amina (**Intermedio 147**, 8,4 g, 26,88 mmol, 1,00 equivalentes) en acetonitrilo (1600 ml), *N,N*-diisopropiletilamina (14,2 g, 109,87 mmol, 4,00 equivalentes). A continuación, se añadió una solución de carbonato de ditriclorometilo (2,9 g, 9,77 mmol, 0,40 equivalentes) en acetonitrilo (100 ml) gota a gota con agitación a -15 °C en 3 h. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con 500 ml de acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con 2 x 400 ml de NH₄Cl (ac.) y 2 x 400 ml de salmuera. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). De este modo se obtuvieron 3,9 g (43 %) del compuesto del título con la forma de un aceite amarillo.

MS: 339 ES+ (C₁₇H₃₀N₂O₃Si)

Intermedio 149: (2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3-metil-6-(prop-2-en-1-iloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona

45



50

55

60

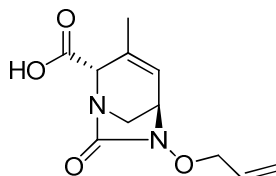
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujeron tetrahidrofurano (30 ml), (2*S*,5*R*)-2-[[*tert*-butildimetilsilil]oxi]metil]-3-metil-6-(prop-2-en-1-iloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 148**, 3,2 g, 9,45 mmol, 1,00 equivalentes) y se enfrió hasta 0 °C, a continuación, se añadió TBAF (14,2 ml, 1*N* en THF, 1,50 equivalentes), gota a gota. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0° C en un baño de agua/hielo. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:2). De este modo se obtuvieron 1,6 g (75 %) del compuesto del título con la forma de un sólido amarillo claro.

MS: 225 ES+ (C₁₁H₁₆N₂O₃)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,63 (3H, d), 3,20 (2H, d), 3,62 - 3,84 (2H, m), 3,85 - 3,90 (2H, m), 4,35 - 4,48 (2H, m), 5,28 - 5,39 (2H, m), 5,95 - 6,08 (2H, m).

65

Intermedio 150: Ácido (2*S*,5*R*)-3-metil-7-oxo-6-(prop-2-en-1-iloxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico

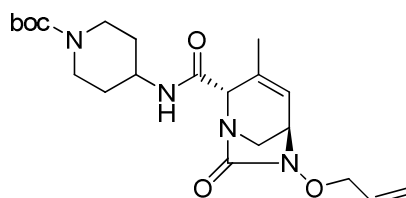


5 A una solución de H_5IO_6 (12,93 g, 56,71 mmol) en CH_3CN húmedo (150 ml, 0,75 % H_2O v/v) a TA se le añadió CrO_3 (128 mg, 1,28 mmol). La mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente. En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujeron acetonitrilo (35 ml), (2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-3-metil-6-(prop-2-en-1-ilo)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 149**, 740 mg, 3,30 mmol, 1,00 equivalentes) y se enfrió hasta 0 °C, a
10 continuación, se añadió, gota a gota, la solución de oxidación anterior (35 ml, 3,00 equivalentes) durante 30 min a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0 °C en un baño de agua/hielo y se monitorizó por TLC, hasta que el material se había consumido totalmente. A continuación, se diluyó con 200 ml de cloroformo y 50 ml de solución de ácido cítrico (25 %). La capa orgánica se separó y se lavó con 3 x 50 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. De este modo se obtuvieron 0,700 g (en bruto) del compuesto del título con la
15 forma de un aceite amarillo.

MS: 239 ES+ ($C_{11}H_{16}N_2O_4$)

Intermedio 151: 4-[(2*S*,5*R*)-3-metil-7-oxo-6-(prop-2-en-1-ilo)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-amido]piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

20



25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se introdujeron *N,N*-dimetilformamida (20 ml), el producto en bruto del ácido (2*S*,5*R*)-3-metil-7-oxo-6-(prop-2-en-1-ilo)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 150**, 700 mg, 2,94 mmol, 1,00 equivalentes), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,17 g, 5,84 mmol, 1,99 equivalentes), HATU (1,67 g, 4,39 mmol, 1,49 equivalentes) y DIEA (1,51 g, 11,68 mmol, 3,98 equivalentes) a 0°C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La solución resultante se diluyó con 150 ml de acetato de etilo y se lavó con 3 x 100 ml de salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se introdujo en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5-1:2). De este modo se
30 obtuvieron 0,500 g (40 %) del compuesto del título con la forma de un sólido blanco.

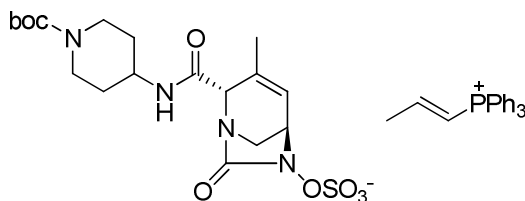
35

MS: = 421 ES+ ($C_{21}H_{32}N_4O_5$)

1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1,36 (2H, m), 1,46 (9H, s), 1,88 - 2,05 (5H, m), 2,90 (2H, m), 3,07 (1H, m), 3,24 (1H, m), 3,79 - 3,92 (2H, m), 4,06 (2H, m), 4,23 (1H, s), 4,44 (2H, m), 5,29 - 5,39 (2H, m), 5,96 - 6,10 (2H, m), 6,73 (1H, d).

Intermedio 152: (2*S*,5*R*)-2-((1-(*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il)carbamoil)-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio

40



45

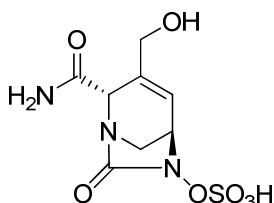
El compuesto del título se preparó a partir de 4-((2*S*,5*R*)-6-(alilo)-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 151**, 0,763 g, 1,81 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-5 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el producto deseado con la forma de una espuma amarilla (1,22 g, 88 %).
55 **MS:** 459 ES-, 303 ES+ ($C_{18}H_{27}N_4O_8S$, $C_{21}H_{20}P$)

60

Ejemplo 18

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

65



70

El compuesto del título se preparó a partir de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoi-3-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (**Intermedio 167**, solución de la columna de intercambio iónico), de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanquecino esponjoso (0,322 g, 51 %).

5 **MS**: 292 ES- (C₈H₁₀N₃O₇S)
¹H RMN (300 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO -d) δ: 3,44 - 3,58 (m, 2 H) 4,14 (s, 2 H) 4,37 (d, J=5,09 Hz, 1 H) 4,63 (s, 1 H) 6,52 (d, J=4,90 Hz, 1 H).

10 **Los intermediarios para el Ejemplo 18 se prepararon como se indica a continuación:**

Intermedio 153: benciloxicarbamato de *tert*-butilo



20 A una solución de clorhidrato de *O*-bencilhidroxilamina (225 g, 1,44 mol) en diclorometano (300 ml), se le añadió una solución de bicarbonato de sodio (261 g, 3,11 mol, 300 ml). Después de 1 hora, se añadió el dicarbonato de di-*tert*-butilo (375 g, 1,72 mol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 60 min a 0 °C en un baño de agua/hielo y a continuación la reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo, posteriormente, mediante la adición de 300 ml de bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa se extrajo con 3 x 500 ml de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. Mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE:AE = 10:1) se obtuvieron 220 g (69 %) del compuesto del título con la forma de un aceite amarillo.

25 **¹H RMN (300MHz, CDCl₃)** δ: 1,43 (9H, s), 4,85 (2H, s), 7,19-7,21 (1H, s a), 7,30-7,40 (5H, m).

30 **Intermedio 154: (*R*)-benciloxi(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo**



40 En un matraz de fondo redondo de 3 L, se burbujeó N₂ en una solución de benciloxicarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 153**, 86,9 g, 389,22 mmol), *N,N*(1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diilbis(2-(difenilfosfina)-1-naftamida) (18,5 g, 23,39 mmol), Pd₂(dba)₃-CHCl₃ (8,05 g, 7,78 mmol) y TBAB (150,5 g, 466,81 mmol) en acetonitrilo (1,8 l) durante 30 minutos y el matraz se cerró con un septum de goma. La solución se mantuvo en un congelador a -20 °C durante 2 h. Se añadió 2-viniloxirano (30 g, 428,02 mmol, 1,10 equivalentes) y la mezcla se agitó en un congelador (-20-25 °C) durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0 - 40 %) para obtener el compuesto del título (106 g, 93 %) con la forma de un aceite amarillo pálido.

45 **MS**: 194 ES+ (C₁₆H₂₃NO₄)

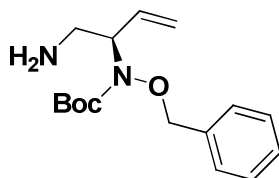
Intermedio 155: (*R*)-benciloxi(1-(1,3-dioxisoindolin-2-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo



60 Se enfrió una suspensión de (*R*)-benciloxi(1-hidroxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 154**, 74 g, 252,25 mmol), ftalimida (66,8 g, 454,02 mmol) y trifenilfosfina (119 g, 453,70 mmol) en tolueno/THF (200/200 ml) en atmósfera de nitrógeno con hielo. Se añadió DIAD (91,8 g, 453,98 mmol), gota a gota, en 20 minutos, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, sin enfriar durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. Se añadió éter al residuo y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (0 - 50 %) para obtener el compuesto del título (74 g, 79 %) con la forma de un aceite incoloro.

65 **MS**: 323 ES+ (C₂₄H₂₆N₂O₅)

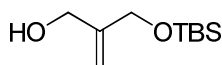
Intermedio 156: (*R*)-1-aminobut-3-en-2-il(benciloxi)carbamato de *tert*-butilo



5 Se agitó a una solución de (*R*)-benciloxi(1-(1,3-dioxoisindolin-2-il)but-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 155**, 80 g, 189,36 mmol) e hidrazina hidratada (47,4 g, 946,86 mmol) en MeOH (800 ml) a TA durante la noche. La mezcla se diluyó con éter y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó mediante columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/DCM (0 - 10 %) para obtener el compuesto del título (44,3 g, 80 %) con la forma de un aceite incoloro.

10 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, METANOL-*d*) δ : 7,36-7,40 (m, 5H), 5,76-5,88 (m, 1H), 5,14-5,21 (m, 2H), 4,83 (c, 2H), 4,27-4,30 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,67-2,73 (m, 1H), 1,45 (s, 9H).

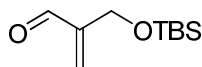
15 **Intermedio 157: 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol**



20 A un matraz seco que contenía hidruro sódico (2,270 g, 56,75 mmol) en THF (150 ml) en atmósfera de N₂ a 0 °C se le añadió lentamente 2-metilenopropano-1,3-diol (5 g, 56,75 mmol). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. Se añadió TBS-Cl (8,55 g, 56,75 mmol) en una porción y se continuó agitando durante 45 min más, hasta que se detectó el final de la reacción por TLC. Se añadió agua a la reacción y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a ~10-15 °C. Mediante cromatografía en gel de sílice (20 %-50 % de EtOAc/Hex) se obtuvo el compuesto del título (11,36 g, 99 %) con la forma de un aceite transparente.

25 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 0,03 (s, 6 H) 0,88 (s, 10 H) 3,91 (d, J=5,65 Hz, 2 H) 4,10 (s, 2 H) 4,74 (t, J=5,46 Hz, 1 H) 5,00 (t, J=1,51 Hz, 2 H).

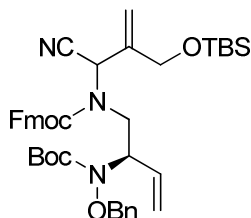
30 **Intermedio 158: 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)acrilaldehído**



35 A una solución de 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol (**Intermedio 157**, 11,35 g, 56,09 mmol) en DCM (150 ml), se le añadió dióxido de manganeso (activado, 5 μ) (28,7 g, 280,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió más MnO₂ y se continuó agitando hasta que se confirmó por TLC una presencia mínima de material de partida. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice, se evaporó a ~15 °C y se purificó en una columna de gel de sílice (5-20 % de AE/Hex) para obtener el compuesto del título (6,70 g, 59,6 %) con la forma de un aceite incoloro.

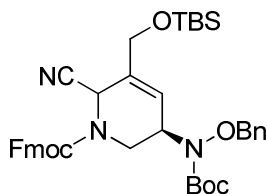
40 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 0,06 - 0,13 (m, 6 H) 0,89 - 0,97 (m, 9 H) 4,41 (t, J=2,07 Hz, 2 H) 6,11 (c, J=1,88 Hz, 1 H) 6,50 - 6,56 (m, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

45 **Intermedio 159: ((2*R*)-1-(((9*H*-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-cianoalil)amino)but-3-en-2-il)(benciloxi)carbamato de *tert*-butilo**



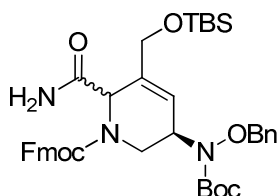
55 Se añadió 2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)acrilaldehído (**Intermedio 158**, 4,76 g, 23,76 mmol) a una solución de (*R*)-(1-aminobut-3-en-2-il)(benciloxi)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 156**, 5,79 g, 19,80 mmol) en THF (100 ml), y, a continuación, se añadió cianuro de trimetilsililo (10,62 ml, 79,19 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió más TMS-CN y se continuó agitando durante más tiempo hasta que se observó menos material de partida por LCMS. Se añadió MgSO₄ a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio (3,33 g, 39,58 mmol), seguido de carbonochloridato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (7,68 g, 29,69 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 0,3 equivalentes más de FmocCl se agitó durante 5 h más. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0 - 22 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (3,32 g, 23,18 %) con la forma de un aceite denso de color amarillo pálido.

65 **MS**: 724 ES+ (C₄₂H₅₃N₃O₆Si)

Intermedio 160: (5R)-5-((benciloxi)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-ciano-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

Se burbujeó con nitrógeno una solución de ((2R)-1-(((9H-fluoren-9-il)metoxi)carbonil)(2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1-cianoalil)amino)but-3-en-2-il)(benciloxi)carbamoato de *tert*-butilo (**Intermedio 159**, 3,32 g, 4,59 mmol) en tolueno (150 ml) durante 15 minutos. Se añadió catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (0,288 g, 0,46 mmol) y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos más. La solución resultante se calentó en atmósfera de nitrógeno a 90 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (0 - 30 % de EtOAc/hexano) para obtener el compuesto del título (1,300 g, 40,7 %) con la forma de una película marrón clara.

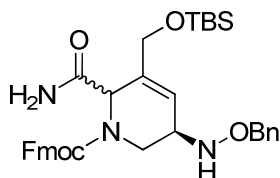
MS: 596 ES+ (C₄₀H₄₉N₃O₆Si)

Intermedio 161: (5R)-5-((benciloxi)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

Preparación de cloruro de cobre (II) sobre tamices moleculares de 4 Å: Se añadieron tamices moleculares de 4 Å (2 g, 2,00 mmol) a una solución de cloruro de cobre (II) (0,341 g, 2,00 mmol) en agua (200 ml) y la suspensión se agitó durante la noche. El sólido se filtró, se lavó con agua y acetona, y se secó en un horno a 140 °C durante 1 h para obtener 2,104 g de un sólido azul. El material necesitaba ser activado introduciéndolo en un horno a 140 °C durante un par de horas y ser enfriado hasta temperatura ambiente en un desecador antes de ser usado.

Una mezcla de (5R)-5-((benciloxi)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-ciano-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (**Intermedio 160**, 1,3 g, 1,87 mmol), oxima de acetaldehído (0,569 ml, 9,34 mmol) y cloruro de cobre (II) recién activado sobre tamices moleculares de 4 Å (187 mg, 0,15 mmol) (se utilizaron 100 mg de CuCl₂/mol de tamices por 1 mmol de sustrato) en MeOH (5 ml) se agitó en atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 6 h. La mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (0 - 60 % de EtOAc/hexanos). Los dos diastereómeros se combinaron para obtener el compuesto del título (1,190 g, 89 %) como un sólido espumoso de color amarillo pálido.

MS: 714 ES+ (C₄₀H₅₁N₃O₇Si)

Intermedio 162: (5R)-5-((benciloxi)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo

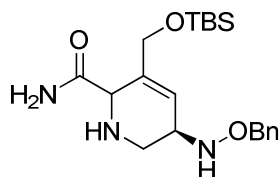
A una solución de (5R)-5-((benciloxi)(*tert*-butoxicarbonil)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (**Intermedio 161**, 1,19 g, 1,67 mmol) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió bromuro de cinc (1,502 g, 6,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fase acuosa se extrajo de tres a cuatro veces más con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,970 g, 95 %) como una espuma blanquecina.

MS: 614 ES+ (C₃₅H₄₃N₃O₅Si)

Intermedio 163: (5R)-5-((benciloxi)amino)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-

carboxamida

5

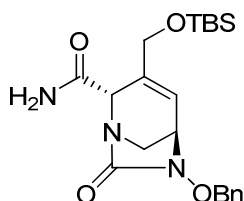


10 Se añadió dietilamina (0,824 ml, 7,89 mmol) a una solución de (5*R*)-5-((benciloxi)amino)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carboxamido-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (**Intermedio 162**, 0,968 g, 1,58 mmol) en DCM (20 ml) y la solución resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. Los volátiles se eliminaron mediante evaporación y el residuo se purificó en gel de sílice (0 - 12 % de MeOH/DCM, UV 220 nm) para obtener el compuesto del título (0,564 g, 91 %) con la forma de una película amarilla.

15 **MS:** 392 ES+ (C₂₀H₃₃N₃O₃Si)

Intermedio 164: (2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

20



25

A una solución de (5*R*)-5-((benciloxi)amino)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 163**, 0,562 g, 1,44 mmol) y diisopropiletilamina (1,000 ml, 5,74 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a 0 °C, se le añadió trifosgeno (0,145 g, 0,49 mmol) como una solución en acetonitrilo (6 ml). La solución de trifosgeno se añadió en una tasa de 4 ml/hora. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y, a continuación, con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (0,225 g, 37,5 %) con la forma de una película incolora.

30

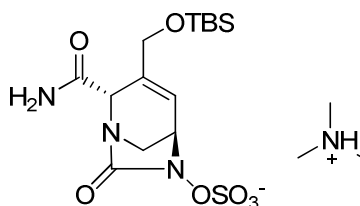
MS: 418 ES+ (C₂₁H₃₁N₃O₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,08 (s, 6 H) 0,76 (s, 9 H) 2,89 - 3,00 (m, 1 H) 3,04 - 3,13 (m, 1 H) 3,32 (dd, J=5,09, 2,45 Hz, 1 H) 4,01 - 4,09 (m, 1 H) 4,19 - 4,28 (m, 1 H) 4,30 (s, 1 H) 4,67 - 4,76 (m, 1 H) 4,83 - 4,93 (m, 1 H) 5,51 (s a, 1 H) 6,09 - 6,21 (m, 1 H) 6,63 (s a, 1 H) 7,19 - 7,36 (m, 5 H).

35

Intermedio 165: (2*S*,5*R*)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carboxamido-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de trimetilamonio

45



50

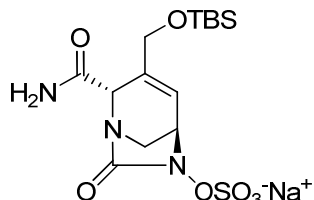
A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-3-(((*terc*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 164**, 30 mg, 0,07 mmol) en EtOAc (1,33 ml), agua (1,995 ml) y EtOH (0,660 ml), se le añadieron Pd/C (húmedo, del tipo E101 NE/W de Degussa) (7,65 mg, 7,18 μmol), SO₃.TMA (12,00 mg, 0,09 mmol) y TEA (2,003 μl, 0,01 mmol) en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se desgasificó y se llenó de H₂ con un globo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con un balón de H₂ durante 5 horas. El balón de H₂ se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y los extractos orgánicos se evaporaron. La mezcla acuosa remanente se liofilizó y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Synergi Polar RP, 21,2 mm x 100 mm, 4 μm, acoplado a YMC C30, 20 mm x 100 mm, 5 μm) para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (5 mg, 15 %).

60 **MS:** 406 ES- (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

Intermedio 166: sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carboxamido-3-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

65

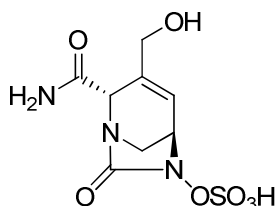
ES 2 663 416 T3



5 Se acondicionó una resina 50WX8 Dowex, malla 100-200, (0,75 g, 0,01 mmol) mediante agitación durante 3 horas en NaOH 2 N (1,8 ml, 3,60 mmol). A continuación, la resina se introdujo en un cartucho y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) y, a continuación, con agua. El sulfato de (2S,5R)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (**Intermedio 165**, 5 mg, 0,01 mmol) en agua se hizo pasar a través de la resina 5 veces y, a continuación, se liofilizó para obtener el compuesto del título (3,00 mg, 56,7 %).

10 MS: 406 ES+ (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

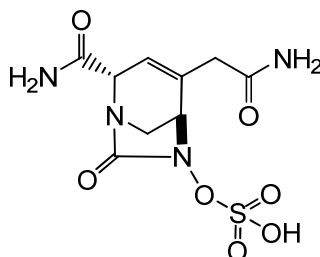
15 **Intermedio 167: hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**



20 Se introdujo una resina 50WX8 Dowex, malla 100-200 (0,48 g, 6,43 μmol) en 2 ml de agua en un cartucho y se dejó que el agua saliera del cartucho. La sal sódica de (2S,5R)-3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de trimetilamonio (**Intermedio 166**, 3 mg, 6,43 μmol) en agua se hizo pasar a través de la resina 2 veces (pH es ~3). La solución se transfirió a la columna de intercambio iónico final, remitase al **Ejemplo 18**.

30 **Ejemplo 19**

35 **Sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**



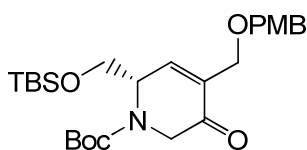
40 El compuesto del título se preparó a partir de sulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (**Intermedio 179**, 34 mg, 0,04 mmol) de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 1**. Se purificó además en HPLC en fase inversa utilizando Synergi Polar RP (21,2mm x 100 mm 4 μm) acoplado a YMC C30 (20 x 150 mm 5 μm) (fase móvil A: 100 % de H₂O, fase móvil B: 100 % de acetonitrilo), para obtener un sólido amarillo pálido (1,6 mg, 3 %).

45 MS: 343 ES+ (C₉H₁₂N₄NaO₇S)

¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 3,17 (s, 2H); 3,37 (d, 1H); 3,70 (dd, 1H); 4,23 (d, 1H); 4,64 (d, 1H); 5,93 (d, 1H).

55 **Los intermediarios para el Ejemplo 19 se prepararon como se indica a continuación:**

Intermedio 168: (S)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



60 A una solución de (2S)-5-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-(isopropildimetilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 117**, 13,0 g, 34,99 mmol) en tolueno (150 ml), se le añadieron 2,2,2-tricloroacetimidato de 4-metoxibencilo (7,65 ml, 10,42 g, 36,74 mmol) y La(OTf)₃ (205 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante

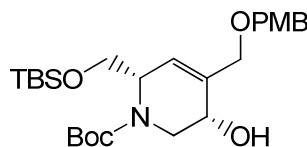
65

4 h. Tras un tratamiento acuoso con acetato de etilo, la capa orgánica se secó con MgSO₄ para obtener el producto en bruto.

MS: 492 ES+ (C₂₆H₄₁NO₆Si)

5 **Intermedio 169: (2S)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

10



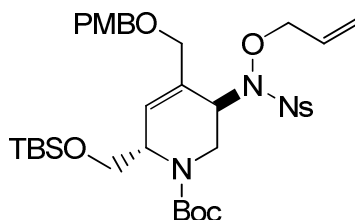
15 El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 168**, 34,99 mmol), de acuerdo con el procedimiento del **Intermedio 8**. La mezcla de reacción se concentró y el sólido blanco se redisolvió en 200 ml de EtOAc, se lavó con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos, para obtener un aceite incoloro (17,10 g, 99 % en 2 pasos).

20 MS: 494 ES+ (C₂₆H₄₃NO₆Si)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,01 (s, 6H); 0,83 (s, 9H); 1,41 (s, 9H); 3,62 (m, 1H); 3,75 (s, 3H); 3,75 (m, 1H); 4,14 (m, 4H); 4,34 (m, 1H); 4,41 (s, 2H); 5,70 (d, 1H); 6,83 (d, 2H); 7,21 (d, 2H).

25 **Intermedio 170: (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

30



35

40 El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 169**, 17,10 g, 34,78 mmol) y *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 9,88 g, 38,26 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 10**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo pálido (18,70 g, 74 %).

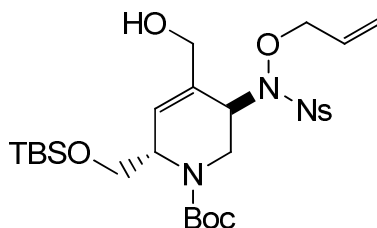
MS: 734 ES+ (C₃₅H₅₁N₃O₁₀SSi)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 1,26 (s, 9H); 3,71 (m, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,45 (m, 4H); 4,57 (d, 2H); 5,28 (m, 2H); 5,32 (m, 2H); 5,71 (m, 1H); 5,93 (m, 2H); 6,12 (d, 1H); 6,86 (m, 2H); 7,70 (m, 5H); 8,13 (m, 1H).

45

50 **Intermedio 171: (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo**

50



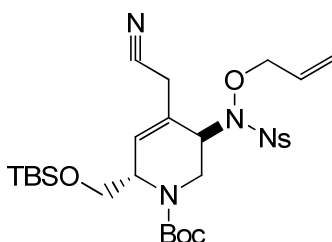
55

60 A una solución agitada de (2*S*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(((4-metoxibencil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 170**, 18,70 g, 25,48 mmol) en DCM/agua (180 ml/20 ml), se le añadió DDQ (6,94 g, 30,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de concentrarla. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para obtener un aceite amarillo pálido (12,38 g, 79 %).

MS: 614 ES+ (C₂₇H₄₃N₃O₉SSi)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (s, 6H); 0,87 (s, 9H); 1,40 (s, 9H); 1,81 (s a, 1H); 3,63 (d, 1H); 3,70 (m, 2H); 4,27 (m, 6H); 4,60 (m, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,71 (m, 1H); 6,09 (m, 1H); 7,60 (t, 1H); 7,77 (m, 2H); 8,14 (t, 1H).

65

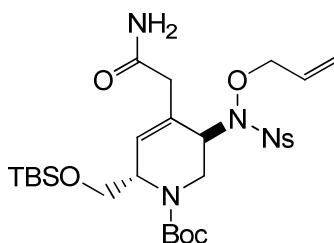
Intermedio 172: (2S)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(cianometil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución agitada de (2S)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 171**, 12,38 g, 20,17 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C, se le añadieron piridina (2,39 g, 30,25 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (123 mg, 1,01 mmol). A continuación, se añadió anhídrido metanosulfónico (4,22 g, 24,20 mmol). La mezcla se agitó, posteriormente, desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluyó con DCM (100 ml), se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto en bruto con la forma de un aceite amarillo pálido. El aceite se empleó directamente en la siguiente etapa.

A una solución agitada de cianuro sódico (4,94 g, 100,85 mmol) en agua (20,0 ml), se le añadió (2S)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(((metilsulfonil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (en bruto, 20,17 mmol) en DMF (100 ml). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se convirtió en una solución de color naranja oscuro. Seguidamente, se diluyó con NaHCO₃ sat. y agua, se extrajo con acetato de etilo y se secó con MgSO₄. El producto en bruto se sometió a una columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para obtener un aceite amarillo pálido (5,92 g, 47,1 %).

MS: 623 ES+ (C₂₈H₄₂N₄O₈SSi)

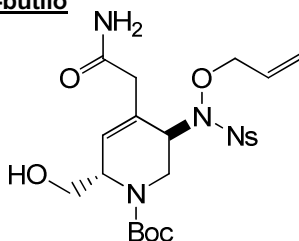
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,05 (s, 6H); 0,88 (s, 9H); 1,41 (s, 9H); 3,12 (m, 1H); 3,32 (m, 1H); 3,74 (m, 2H); 4,21 (m, 5H); 4,65 (s, 1H); 5,18 (m, 2H); 5,69 (m, 1H); 6,31 (s a, 1H); 7,65 (m, 1H); 7,81 (m, 2H); 8,15 (d, 1H).

Intermedio 173: (2S)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

Preparación del catalizador: Se impregnaron tamices moleculares de 4 Å (MS-4 Å) con la sal metálica correspondiente (CuCl₂·2H₂O) como se indica a continuación: Se disolvió 1 mmol de las sales en 100 ml de H₂O desionizada y se agitó con 1 g de tamices moleculares de 4 Å a temperatura ambiente durante 6 h. El sólido se filtró, se lavó con H₂O desionizada y acetona y se secó en un horno a 150 °C durante 1 h.

Se agitaron (2S)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(cianometil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 172**, 3,60 g, 5,78 mmol), catalizador de Cu(II)Cl₂·4Å (200 mg), acetaldoxima (1,762 ml, 28,90 mmol, 5,0 equivalentes) y MeOH (40,0 ml) a 60 °C durante 15 h. El sólido se filtró, se lavó con MeOH y el filtrado se evaporó para obtener el producto en bruto.

MS: 641 ES+ (C₂₈H₄₂N₄O₈SSi)

Intermedio 174: (2S)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 173**, en bruto, 5,78 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 18**. Mediante columna de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos se obtuvo un sólido amarillo pálido (2,61 g, 86 %).

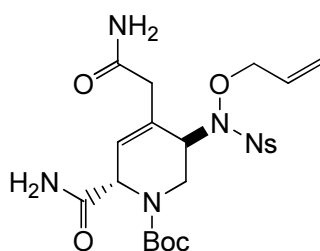
5 **MS**: 527 ES+ (C₂₂H₃₀N₄O₉S)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,39 (s, 9H); 3,03 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 3,70 (m, 2H); 4,20 (m, 1H); 4,35 (m, 2H); 4,68 (s a, 1H); 5,17 (m, 2H); 5,72 (m, 2H); 6,00 (s, 1H); 6,08 (s a, 1H); 6,32 (s a, 1H); 7,65 (d, 1H); 7,80 (m, 2H); 8,15 (d, 1H).

10 **Intermedio 175: (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

15

20



25

Solución patrón: se disolvieron 240 mg de HNO₃ conc. y 80 mg de Na₂Cr₂O₇·2H₂O en 16 ml de H₂O a TA.

A la solución de (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 174**, 2,61 g, 4,96 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió peryodato de sodio (4,66 g, 21,81 mmol) y solución catalítica de NaCr₂O₇/HNO₃ (6,0 ml) a temperatura ambiente, y se agitó durante 15 h. La mezcla se diluyó con 100 ml de acetato de etilo, 25 ml de tampón 1 M a pH 7, 25 ml de NaHSO₃ 2M. La solución acuosa se extrajo con 50 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó posteriormente con salmuera y se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener el ácido (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico, que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación posterior. Sólido amarillo pálido, en bruto, (2,79 g, 104 %).

35 **MS**: 541 ES+ (C₂₂H₂₈N₄O₁₀S)

A una solución agitada del ácido (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (en bruto, 2,79g, 5,16 mmol), cloruro de amonio (552 mg, 10,32 mmol) y HATU (3,93 g, 10,32 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C, se le añadió DIPEA (2,67 g, 20,65 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se añadieron 50 ml de EtOAc y 50 ml de agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró para obtener un residuo, que se purificó en columna de gel de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos para obtener un sólido blanquecino (1,36 g, 49 %).

40

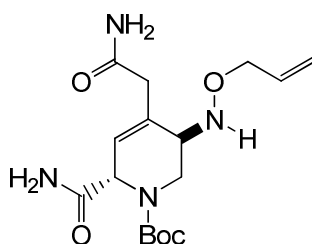
MS: 540 ES+ (C₂₂H₂₉N₅O₉S)

45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,38 (s, 9H); 3,08 (m, 2H); 4,24 (m, 1H); 4,40 (m, 2H); 5,17 (m, 2H); 5,68 (m, 1H); 6,02 (m, 2H); 6,20 (m, 2H); 6,40 (s a, 1H); 6,51 (s a, 1H); 7,64 (d, 1H); 7,78 (m, 2H); 8,14 (d, 1H).

Intermedio 176: (2S)-5-((aliloxi)amino)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

50

55



60

A una solución de (2S)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 175**, 1,36g, 2,52 mmol) y carbonato de potasio (1,742 g, 12,60 mmol) en acetonitrilo (20,0 ml) a 0 °C, se le añadió bencenotiol (1,389 g, 12,60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se lavó con DCM. Los sólidos se eliminaron mediante filtración. El filtrado se concentró para obtener una película de color amarillo pálido, que se sometió a columna en gel de sílice eluyendo con 0-50 % de MeOH/DCM para obtener un sólido amarillo pálido (330 mg, 36,9 %).

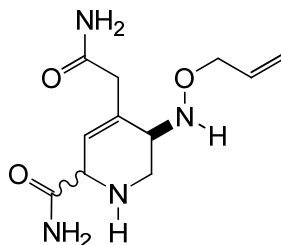
65

MS: 355 ES+ (C₁₆H₂₆N₄O₅)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,50 (s, 9H); 3,05 (m, 2H); 3,20 (m, 1H); 3,45 (s a, 1H); 4,23 (d, 2H); 4,500 (m, 1H); 5,03 (m, 1H); 5,24 (m, 2H); 5,88 (m, 2H); 5,94 (m, 2H); 6,57 (s a, 1H); 6,76 (s a, 1H).

5 **Intermedio 177: (R)-5-(aliloxiamino)-4-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**

10



15

A una solución de (2S)-5-((aliloxi)amino)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 176**, en bruto, 330 mg, 0,93 mmol) en DCM (5,0 ml) a 0 °C, se le añadió HCl (4,0 M en dioxano, 0,233 ml, 0,93 mmol). La mezcla se agitó desde 0 °C hasta temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se añadieron 0,233 ml más de HCl a la mezcla y se agitó durante 2 h. Se neutralizó con K₂CO₃ y TEA, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. El producto en bruto se sometió a columna de sílice eluyendo con 0-50 % de MeOH/DCM, para obtener los productos diastereoméricos deseados con la forma de sólidos blancos. 100 mg, diastereómero 1. 32 mg, diastereómero 2. 56 % de rendimiento.

25 Diastereómero 1:

MS: 255 ES+ (C₁₁H₁₈N₄O₃)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 3,22 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,82 (m, 1H); 4,27 (d, 2H); 4,75 (m, 1H); 5,30 (m, 2H); 6,03 (m, 1H); 6,15 (d, 1H).

30

Diastereómero 2:

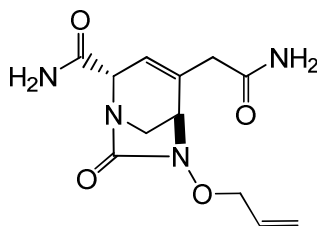
MS: 255 ES+ (C₁₁H₁₈N₄O₃)

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ: 3,16 (m, 2H); 3,33 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 4,16 (m, 2H); 4,38 (s a, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,89 (d, 1H); 5,95 (m, 1H).

35

Intermedio 178: (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-(2-amino-2-oxoetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

40



45

El compuesto del título se preparó a partir de (R)-5-(aliloxiamino)-4-(2-amino-2-oxoetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 177**, 132 mg, 0,52 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 16**. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto en bruto se sometió a columna de sílice eluyendo con 0-100 % de acetato de etilo/hexanos y a continuación 95 % de acetato de etilo/5 % de MeOH para obtener un sólido amarillo pálido (62 mg, 43 %).

50

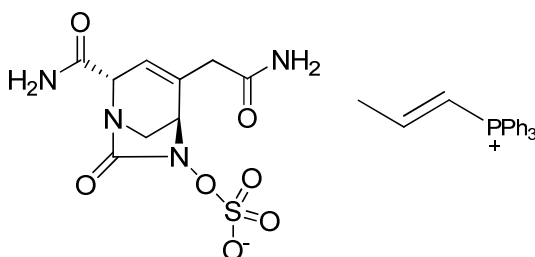
MS: 281 ES+ (C₁₂H₁₆N₄O₄)

¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ: 3,13 (m, 3H); 3,43 (dd, 1H); 4,10 (d, 1H); 4,43 (m, 3H); 5,35 (m, 2H); 5,57 (s a, 1H); 5,80 (m, 2H); 5,90 (d, 1H); 6,01 (m, 1H); 6,86 (s a, 1H).

55

Intermedio 179: sulfato de (2S,5R)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

60



65

El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-(2-amino-2-oxoetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 178**, 62 mg, 0,22 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo pálido (34 mg, 48 %).

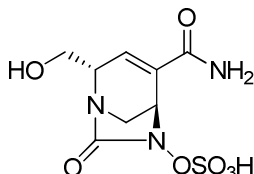
MS: 304; 320 (C₂₁H₂₀P; C₉H₁₁N₄O₇S).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ: 2,31 (m, 1H); 2,64 (s, 3H); 3,15 (m, 4H); 3,63 (dd, 1H); 4,22 (d, 1H); 4,45 (s a, 1H); 5,62 (s a, 1H); 5,96 (d, 1H); 6,01 (s a, 1H); 6,64 (s a, 1H); 6,96 (s a, 1H); 7,68 (m, 15H); 8,60 (s a, 1H).

Ejemplo de referencia 20

- 10 **Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-4-carbamoil-2-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

15



- 20 La resina 50WX8 DOWEX (50 g) se acondicionó agitando durante 20 min en hidróxido sódico 2 N (40 ml). La DOWEX se introdujo en un cartucho, se lavó con agua hasta pH=7, y a continuación se lavó con acetona/agua (1/1) y de nuevo con agua. El compuesto (**Intermedio 180**, 0,31 g, 0,76 mmol) se introdujo, utilizando agua y una cantidad mínima de acetona, y se eluyó con agua. Las fracciones se volvieron a introducir en el cartucho y se lavaron con agua de nuevo. Este proceso de introducción y lavado se repitió cinco veces y, posteriormente, la última
- 25 ronda de las fracciones se congeló y liofilizó, directamente, para obtener un sólido blanco (130 mg). Mediante cromatografía en fase inversa (0 %-4 % de MeCN en agua) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (31 mg).

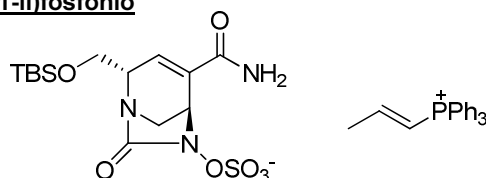
MS: 292 ES- (C₈H₁₀N₃O₇S)

- 30 ¹H RMN (600 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ: 3,56 (d, *J*=11,67 Hz, 1 H); 3,64 (s a, 1 H); 3,69 - 3,81 (m, 1 H); 3,97 (d, *J*=6,40 Hz, 2 H); 4,18 (s a, 1 H); 4,84 (s a, 1 H); 6,73 (s a, 1 H).

Los intermediarios para el Ejemplo de referencia 20 se prepararon como se indica a continuación:

- 35 **Intermedio 180: (2*S*,5*R*)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio**

40



- 45 A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida (**Intermedio 108**, 0,32 g, 0,87 mmol) en DCM (15 ml), se le añadieron ácido acético (secado con sulfato de sodio) (0,100 ml, 1,74 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1,006 g, 0,87 mmol) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla se le añadió piridina (10 ml), seguida del complejo de trióxido de azufre/piridina (0,832 g, 5,22 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a sequedad (≤ 30 °C), se suspendió en DCM, se filtró, se concentró y se purificó en una columna de gel
- 50 de sílice (0 %-100 % de MeOH en DCM), para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (0,31 g).

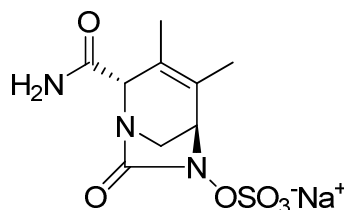
MS: 406 ES- (C₁₄H₂₄N₃O₇SSi)

- 55 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: -0,07 - 0,05 (m, 6 H); 0,71 - 0,86 (m, 9 H); 2,10 (dt, *J*=6,28, 2,05 Hz, 3 H); 3,03 - 3,18 (m, 1 H); 3,22 - 3,32 (m, 1 H); 3,60 - 3,73 (m, 1 H); 3,79 (d, *J*=6,42 Hz, 2 H); 4,48 (d, *J*=3,02 Hz, 1 H); 6,40 (dd, *J*=2,93, 1,04 Hz, 1 H); 6,43 - 6,70 (m, 1 H); 7,17 (s a, 2 H); 7,56 - 7,96 (m, 16 H).

Ejemplo 21

- 60 **Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

65



El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 199**, 0,22 g, 0,37 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanco (99,6 mg, 86 %).

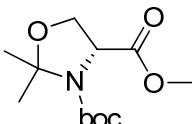
Rotación óptica: (0,2 g/dl, MeOH)= -228

MS: 290,0 ES⁻ (C₉H₁₃N₃O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ: 1,51 (s, 3 H); 1,75 (s, 3 H); 3,03 (dd, *J*=10,76, 3,02 Hz, 1 H); 3,70 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H); 3,88 - 4,06 (m, 2 H); 7,23 (s a, 1 H); 7,76 (s a, 1 H).

Los intermediarios para el **Ejemplo 21** se prepararon como se indica a continuación:

Intermedio 181: (*R*)-2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 4-metilo

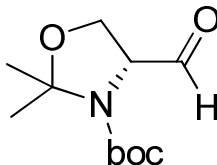


Una solución de (*R*)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxiopropanoato de metilo (**Aldrich**, 9,26 ml, 45,61 mmol) en diclorometano (18,10 ml), se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo y agua. Después de 20 minutos, se añadieron 2,2-dimetoxipropano (**Aldrich**, 28,6 ml, 232,63 mmol) y ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado (1,301 g, 6,84 mmol) a 0 °C y se agitó durante la noche a 25 °C. Después de 24 horas, seguía observándose la presencia de material de partida, se añadieron 270 mg más de ácido *para*-toluenosulfónico monohidratado y la mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NaHCO₃ y la solución resultante se extrajo con éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio y salmuera. Las capas orgánicas resultantes se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-70 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo un sólido oleoso incoloro (9,53 g, 81 %).

MS: 260,1 ES⁺ (C₁₂H₂₁NO₅)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,37 - 1,57 (m, 12 H); 1,62 - 1,71 (m, 3 H); 3,70 - 3,81 (m, 3 H); 3,98 - 4,22 (m, 2 H); 4,33 - 4,54 (m, 1 H).

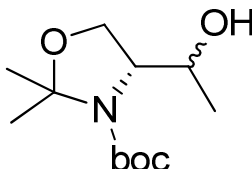
Intermedio 182: (*R*)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución a -78 °C de (*R*)-2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 4-metilo (**Intermedio 181**, 18,80 g, 72,50 mmol) en tolueno (153 ml), se le añadió gota a gota (a través de un embudo de adición) DIBAL-H (1,0 M en tolueno) (116 ml, 116,01 mmol) en 1,5 horas. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fría se trató con 38 ml de MeOH (~ 1,91 M) y a continuación se vertieron 750 ml de HCl 1N frío (~0,09 M) en la mezcla de reacción. Se retiró la mezcla de reacción del baño a -78 °C, se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Debido a la dificultad de la separación, se necesitaron dos columnas de cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido oleoso incoloro (10,2 g, 61 %).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,36 - 1,74 (m, 15 H); 3,95 - 4,49 (m, 3 H); 9,45 - 9,68 (m, 1 H).

Intermedio 183: (*R*)-4-(1-hidroxietil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo

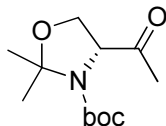


A una solución de (*R*)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 182**, 10,18 g, 44,40 mmol) en THF (188 ml) a -78 °C se le añadió, gota a gota, bromuro de metilmagnesio (16,28 ml, 48,84 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta -78 °C y se añadieron 13 ml más (0,9 equivalentes, hasta un total de 2 equivalentes) de bromuro de metilmagnesio. La mezcla de reacción se dejó agitar a -78 °C durante 3 horas y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo y cloruro de sodio saturado (salmuera). La emulsión resultante se filtró a través de Celite y las capas

se separaron. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido oleoso incoloro (8,42 g, 77 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,09 - 1,22 (m, 3 H); 1,36 - 1,64 (m, 15 H); 3,70 - 4,27 (m, 4 H).

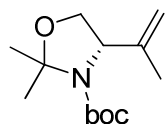
Intermedio 184: (R)-4-acetil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-(1-hidroxietil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 183**, 8,42 g, 34,32 mmol), siguiendo el procedimiento del **Intermedio 231**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido oleoso incoloro (8,16 g, 98 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,37 - 1,57 (m, 12 H); 1,61 - 1,77 (m, 3 H); 2,20 (s a, 3 H); 3,89 - 4,03 (m, 1 H); 4,07 - 4,21 (m, 1 H); 4,24 - 4,47 (m, 1 H).

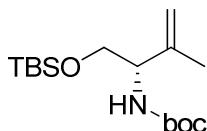
Intermedio 185: (S)-2,2-dimetil-4-(prop-1-en-2-il)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de (R)-4-acetil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 184**, 8,16 g, 33,54 mmol), siguiendo el procedimiento de **JC75**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido oleoso incoloro (7,25 g, 90 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,37 - 1,54 (m, 12 H); 1,66 (s a, 3 H); 1,74 (s, 3 H); 3,75 (dd, $J=9,06$, 3,02 Hz, 1 H); 4,02 - 4,19 (m, 1 H); 4,20 - 4,44 (m, 1 H); 4,86 (s a, 2 H).

Intermedio 186: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbut-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

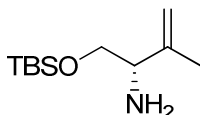


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2,2-dimetil-4-(prop-1-en-2-il)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 185**, 6,92 g, 28,67 mmol), siguiendo el procedimiento de **JC76**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-10 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite incoloro (8,28 g, 92 %).

MS: 316,3 ES+ ($\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 0,05 (d, $J=2,27$ Hz, 6 H); 0,84 - 0,93 (m, 9 H); 1,45 (s, 9 H); 1,76 (s, 3 H); 3,59 - 3,81 (m, 2 H); 4,06 (d, $J=6,99$ Hz, 1 H); 4,81 - 5,05 (m, 2 H).

Intermedio 187: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbut-3-en-2-amina

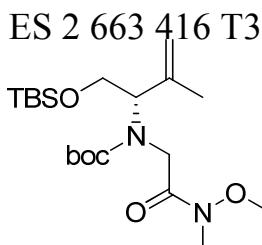


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbut-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 186**, 8,28 g, 26,24 mmol) siguiendo el procedimiento del **Intermedio 234**. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanquecino (5,57 g, 99 %).

MS: 216,2 ES+ ($\text{C}_{11}\text{H}_{25}\text{NOSi}$)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 0,06 - 0,15 (m, 6 H); 0,88 - 0,96 (m, 9 H); 1,78 - 1,88 (m, 3 H); 3,00 (s a, 2 H); 3,53 - 3,64 (m, 1 H); 3,66 - 3,79 (m, 1 H); 3,91 (dd, $J=10,29$, 3,30 Hz, 1 H); 4,97 - 5,11 (m, 2 H).

Intermedio 188: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-metilbut-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo



5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-metilbut-3-en-2-amina (**Intermedio 187**, 5,57 g, 25,86 mmol) y 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**Intermedio 4**, 4,28 g, 23,53 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 5**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite incoloro (4,24 g, 39 %).

10 **MS**: 417,3 ES+ (C₂₀H₄₀N₂O₅Si)
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,03 - 0,15 (m, 6 H); 0,81 - 0,97 (m, 9 H); 1,41 - 1,63 (m, 9 H); 1,72 - 1,82 (m, 3 H); 3,55 - 3,79 (m, 2 H); 3,92 - 4,23 (m, 1 H); 4,85 - 5,02 (m, 2 H).

15 **Intermedio 189: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-metilbut-3-en-2-il(3-metil-2-oxobut-3-enil)carbamato de *tert*-butilo**



25 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-metilbut-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 188**, 4,24 g, 10,18 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 6**, sustituyendo el bromuro de isopropenilmagnesio relevante (0,5 M en THF) (204 ml, 101,77 mmol). Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un aceite amarillo claro (3,72 g, 92 %).

30 **MS**: 398,3 ES+ (C₂₁H₃₉NO₄Si)
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,02 - 0,08 (m, 6 H); 0,82 - 0,90 (m, 9 H); 1,35 - 1,51 (m, 9 H); 1,78 (s, 3 H); 1,90 (s, 3 H); 3,68 - 3,99 (m, 2 H); 4,23 - 4,75 (m, 3 H); 4,84 - 5,01 (m, 2 H); 5,84 - 5,98 (m, 2 H).

35 **Intermedio 190: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxy)metil)-3,4-dimetil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



45 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxy)-3-metilbut-3-en-2-il(3-metil-2-oxobut-3-enil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 189**, 3,72 g, 9,36 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 7**, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 110-120 °C durante 48 horas y la concentración del catalizador se dobló (0,6 equivalentes). Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido oleoso de color pardo claro (2,39 g, 69 %).

Rotación óptica: (1 g/dl, MeOH) = -40

50 **MS**: 370,3 ES+ (C₁₉H₃₅NO₄Si)
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,00 (d, *J*=7,93 Hz, 6 H); 0,82 (s, 9 H); 1,48 (s, 9 H); 1,79 - 1,87 (m, 3 H); 1,98 (s, 3 H); 3,79 - 4,06 (m, 4 H); 4,36 - 4,58 (m, 1 H).

55 **Intermedio 191: (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxy)metil)-5-hidroxi-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**

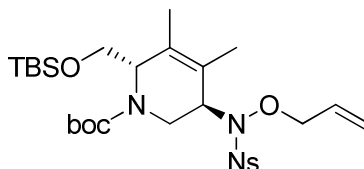


65 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxy)metil)-3,4-dimetil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 190**, 2,39 g, 6,47 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 8**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido oleoso incoloro (1,73 g, 72 %).

MS: 372,3 ES+ (C₁₉H₃₇NO₄Si)
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,01 - 0,12 (m, 6 H); 0,83 - 0,94 (m, 9 H); 1,48 (s, 9 H); 1,69 (s, 3 H); 1,84

(s, 3 H); 3,34 (d, $J=12,84$ Hz, 1 H); 3,68 (d, $J=8,12$ Hz, 2 H); 3,87 (s a, 1 H); 4,00 - 4,29 (m, 2 H).

Intermedio 192: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

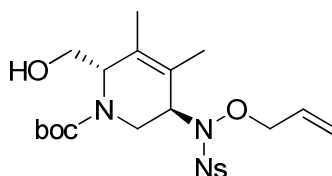


El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 191**, 1,73 g, 4,66 mmol) y N-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 1,26 g, 4,89 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 10**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido blanquecino (3,15 g, 100 %).

MS: 612,3 ES+ ($C_{28}H_{45}N_3O_8SSi$)

1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : -0,05 - 0,08 (m, 6 H); 0,78 - 0,91 (m, 9 H); 1,31 - 1,89 (m, 15 H); 3,17 - 3,86 (m, 4 H); 4,17 - 4,31 (m, 1 H); 4,39 (s a, 1 H); 4,57 (dt, $J=6,23, 1,23$ Hz, 2 H); 5,05 - 5,43 (m, 2 H); 5,94 (ddt, $J=17,09, 10,48, 6,33, 6,33$ Hz, 1 H); 7,50 - 7,64 (m, 1 H); 7,66 - 8,00 (m, 1 H); 8,02 - 8,32 (m, 2 H).

Intermedio 193: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

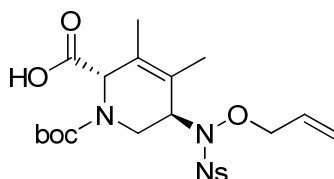


El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 192**, 3,15 g, 5,15 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 18**. Mediante dos cromatografías en gel de sílice (0 %-100 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido blanco espumoso (1,68 g, 65,6 %).

MS: 498,2 ES+ ($C_{22}H_{31}N_3O_8S$)

1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,15 - 1,92 (m, 15 H); 2,98 - 3,46 (m, 1 H); 3,55 - 3,96 (m, 3 H); 4,01 - 4,35 (m, 3 H); 4,57 (d, $J=6,80$ Hz, 1 H); 5,09 - 5,35 (m, 2 H); 5,54 - 5,91 (m, 1 H); 7,61 (d, $J=7,37$ Hz, 1 H); 7,67 - 7,85 (m, 2 H); 8,08 - 8,22 (m, 1 H).

Intermedio 194: Ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-3,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico



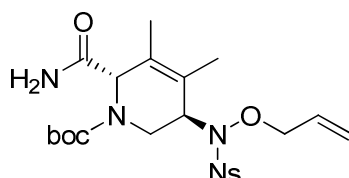
El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 193**, 1,68 g, 3,38 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 19**. El tratamiento posterior proporcionó extractos orgánicos que se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el material en bruto en forma de una espuma de color naranja claro (1,48 g, 86 %).

MS: 512,2 ES+ ($C_{22}H_{29}N_3O_9S$)

1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 1,22 - 1,61 (m, 12 H); 1,86 (s, 3 H); 3,15 - 3,42 (m, 1 H); 3,82 - 4,07 (m, 1 H); 4,09 - 4,34 (m, 2 H); 4,92 (s, 1 H); 5,09 - 5,24 (m, 2 H); 5,31 (s, 1 H); 5,56 - 5,84 (m, 1 H); 7,52 - 7,67 (m, 1 H); 7,69 - 7,91 (m, 2 H); 8,13 (dd, $J=7,84, 1,42$ Hz, 1 H).

Intermedio 195: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

ES 2 663 416 T3



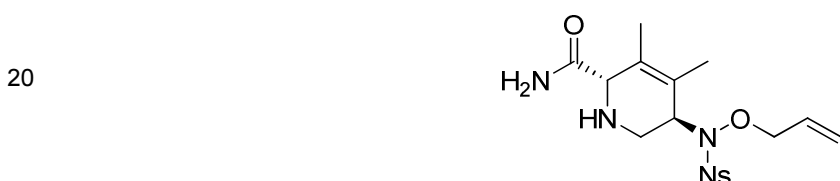
5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxilico (**Intermedio 194**, 1,48 g, 2,89 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 20**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-80 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido amarillo claro espumoso (1,41 g, 95 %).

Rotación óptica: (0,4 g/dl, MeOH)= -51

10 MS: 511,2 ES+ (C₂₂H₃₀N₄O₈S)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,15 - 1,48 (m, 9 H); 1,51 - 1,85 (m, 6 H); 2,93 - 3,36 (m, 2 H); 4,02 - 4,34 (m, 2 H); 4,83 (s a, 1 H); 5,04 - 5,40 (m, 3 H); 5,51 - 5,77 (m, 1 H); 7,60 (d, *J*=7,36 Hz, 1 H); 7,65 - 7,85 (m, 2 H); 7,99 - 8,18 (m, 1 H).

15 **Intermedio 196: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**

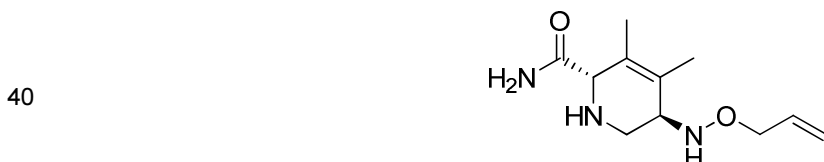


25 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoyl-3,4-dimetil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 195**, 1,36 g, 2,66 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**. El tratamiento posterior proporcionó una capa orgánica que se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el producto deseado con la forma de un sólido rosa claro (0,82 g, 75 %).

30 MS: 411,1 ES+ (C₁₇H₂₂N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,87 (s, 3 H); 1,98 (s, 3 H); 2,67 - 2,89 (m, 2 H); 3,66 (s, 1 H); 3,92 - 4,31 (m, 2 H); 4,51 (dd, *J*=11,33, 6,04 Hz, 1 H); 5,15 - 5,34 (m, 2 H); 5,67 - 5,93 (m, 1 H); 7,61 (dd, *J*=7,84, 1,42 Hz, 1 H); 7,68 - 7,94 (m, 2 H); 8,05 - 8,18 (m, 1 H).

35 **Intermedio 197: (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-3,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**

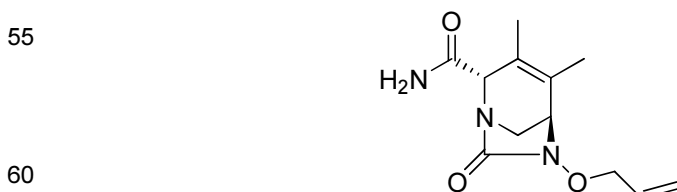


45 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 196**, 0,82 g, 2,00 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 12**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-10 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido blanco (0,31 g, 68,9 %).

MS: 226,2 ES+ (C₁₁H₁₉N₃O₂)

50 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,80 (s, 3 H); 1,86 (s, 3 H); 2,83 - 2,97 (m, 1 H); 3,12 (s a, 1 H); 3,22 (d, *J*=13,79 Hz, 1 H); 3,76 (s a, 1 H); 4,20 (dt, *J*=6,00, 1,25 Hz, 2 H); 5,16 - 5,35 (m, 2 H); 5,42 (s a, 1 H); 5,95 (ddt, *J*=17,28, 10,34, 6,02, 6,02 Hz, 1 H); 7,06 - 7,20 (m, 1 H).

Intermedio 198: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

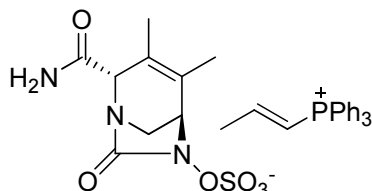


65 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(aliloxiamino)-3,4-dimetil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 197**, 0,31 g, 1,38 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 13**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-70 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido blanco (0,23 g, 66,5 %).

MS: 252,2 ES+ (C₁₂H₁₇N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,76 - 1,82 (m, 3 H); 1,83 - 1,90 (m, 3 H); 3,10 - 3,33 (m, 1 H); 3,66 (d, *J*=2,64 Hz, 1 H); 4,23 (s, 1 H); 4,42 (cdt, *J*=12,20, 12,20, 12,20, 6,35, 1,09, 1,09 Hz, 2 H); 5,24 - 5,51 (m, 3 H); 6,02 (ddt, *J*=17,00, 10,53, 6,35, 6,35 Hz, 1 H); 6,61 (s a, 2 H).

Intermedio 199: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio



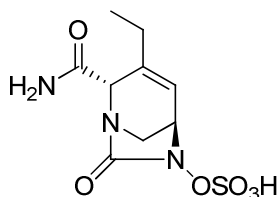
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 198**, 0,227 g, 0,9 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetona/diclorometano) se obtuvo el producto deseado con la forma de un sólido amarillo claro oleoso (0,5 g, 93 %).

MS: 290 ES-, 303 ES+ (C₉H₁₂N₃O₆S, C₂₁H₂₀P)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,77 (s, 3 H); 1,86 - 1,95 (m, 3 H); 2,28 - 2,39 (m, 3 H); 3,14 (d, *J*=10,76 Hz, 1 H); 3,46 (dd, *J*=10,76, 3,02 Hz, 1 H); 4,29 (d, *J*=2,83 Hz, 1 H); 5,38 (s a, 1 H); 6,51 - 6,80 (m, 1 H); 7,20 - 7,54 (m, 6 H); 7,58 - 7,91 (m, 10 H).

Ejemplo 22

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



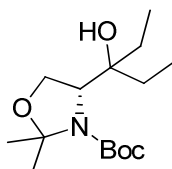
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 216**, 0,77 g, 1,30 mmol), de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 1**. Las fracciones 5-7 se combinaron y liofilizaron por separado de las fracciones 8-17 que eran amarillas. El compuesto del título se obtuvo de las fracciones 5-7 (0,275 g, 67,5 %) con la forma de un sólido blanquecino.

MS: 292 ES+ (C₉H₁₃N₃O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*6) δ: 0,94 (t, *J*=7,54 Hz, 3 H) 1,59 - 2,19 (m, 2 H) 3,07 (dd, *J*=10,93, 1,88 Hz, 1 H) 3,73 (d, *J*=10,55 Hz, 1 H) 4,06 (dd, *J*=4,52, 2,26 Hz, 1 H) 4,15 (s, 1 H) 6,03 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) 7,29 (s a, 1 H) 7,83 (s a, 1 H).

Los intermediarios para el Ejemplo 22 se prepararon como se indica a continuación:

Intermedio 200: (*R*)-4-(3-hidroxipentan-3-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



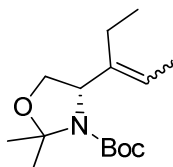
Se agitó vigorosamente una suspensión de cloruro de cerio (III) (119 g, 482,07 mmol) en THF (350 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se enfrió hasta -78 °C y se añadió bromuro de etilmagnesio (482 ml, 482,07 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió (*R*)-2,2-dimetiloxazolidin-3,4-dicarboxilato de 3-*tert*-butilo y 4-metilo (**Aldrich**, 25 g, 96,41 mmol) en THF (100 ml) gota a gota a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se calentó hasta 0 °C durante 15 minutos. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado, se diluyó, adicionalmente, con agua y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía

en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (26,4 g, 95 %) con la forma de un aceite incoloro.

MS: 288 ES+ (C₁₅H₂₆NO₄)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,77 - 0,98 (m, 6 H) 1,24 - 1,81 (m, 19 H) 3,86 (d, J=8,29 Hz, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 4,17 (d, J=7,35 Hz, 1 H) 4,97 (s a, 1 H).

Intermedio 201: (S)-2,2-dimetil-4-(pent-2-en-3-il)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo

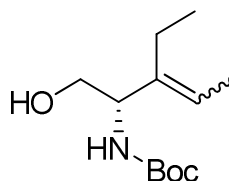


A una solución de (*R*)-4-(3-hidroxipentan-3-il)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 200**, 26,4 g, 91,86 mmol) en diclorometano (350 ml) a 0 °C, se le añadió trietilamina (128 ml, 918,60 mmol) y, después, se añadió lentamente cloruro de metanosulfonilo (35,8 ml, 459,30 mmol). La mezcla de reacción amarilla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche (~16 h). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con ácido cítrico al 10 %, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite marrón. Tras purificar mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (17,70 g, 71,5 %) con la forma de un aceite amarillo muy pálido.

MS: 270 ES+ (C₁₅H₂₇NO₃)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,02 (c, J=7,47 Hz, 3 H) 1,38 - 1,54 (m, 12 H) 1,61 - 1,73 (m, 6 H) 1,83 - 2,29 (m, 2 H) 3,59 - 3,75 (m, 1 H) 4,03 - 4,16 (m, 1 H) 4,18 - 5,01 (m, 1 H) 5,32 (s a, 1 H).

Intermedio 202: (S)-3-etil-1-hidroxipent-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

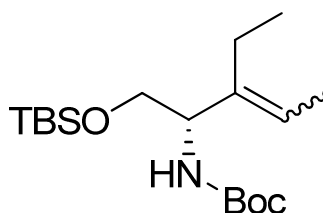


Una solución de (*S*)-2,2-dimetil-4-(pent-2-en-3-il)oxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 201**, 15,815 g, 58,71 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (3,35 g, 17,61 mmol) en metanol (100 ml), se calentó hasta 85 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadieron trietilamina (8,18 ml, 58,71 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,82 ml, 29,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un aceite amarillo. Tras purificar mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-100 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (10,12 g, 75 %) con la forma de un sólido blanco.

MS: 230 ES+ (C₁₂H₂₃NO₃)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,99 - 1,08 (m, 3 H) 1,46 (c, J=2,07 Hz, 9 H) 1,64 - 1,75 (m, 3 H) 1,92 - 2,22 (m, 3 H) 3,54 - 3,76 (m, 2 H) 4,15 - 4,89 (m, 2 H) 5,43 (c, J=6,84 Hz, 1 H).

Intermedio 203: (S,E)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo



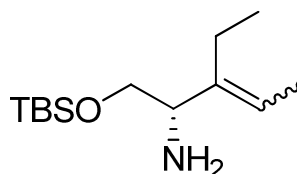
A una solución de (*S*)-3-etil-1-hidroxipent-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 202**, 11,855 g, 51,70 mmol) en DCM (120 ml), se le añadieron imidazol (5,28 g, 77,55 mmol), DMAP (1,263 g, 10,34 mmol) y TBDMS-Cl (9,35 g, 62,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter etílico y se lavó con agua salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Tras purificar mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (17,20 g, 97 %) con la forma de un sólido transparente.

MS: 344 ES+ (C₁₈H₃₇NO₃Si)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 0,06 (d, $J=1,13$ Hz, 6 H) 0,89 (dd, $J=2,83, 1,32$ Hz, 9 H) 0,96 - 1,08 (m, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 1,54 - 1,76 (m, 3 H) 1,89 - 2,20 (m, 2 H) 3,50 - 3,76 (m, 2 H) 3,93 - 4,71 (m, 1 H) 4,87 (s a, 1 H) 5,27 - 5,46 (m, 1 H).

5 **Intermedio 204: Ácido (S)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-amina**

10



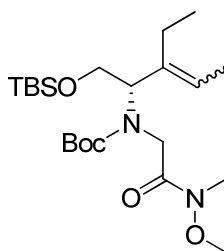
A una solución de (S)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 203**, 17,2 g, 50,06 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente, se le añadió bromuro de cinc (45,1 g, 200,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La capa acuosa se extrajo dos veces más con DCM, y los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (12,19 g, 100 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 244 ES+ (C₁₃H₂₉NOSi)

20 $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ : 0,02 - 0,12 (m, 6 H) 0,86 - 0,94 (m, 9 H) 0,95 - 1,05 (m, 3 H) 1,60 - 1,72 (m, 3 H) 1,87 - 2,22 (m, 2 H) 3,29 - 3,57 (m, 2 H) 3,58 - 4,00 (m, 1 H) 5,24 - 5,51 (m, 1 H).

25 **Intermedio 205: (S)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo**

25



30

Se agitó una mezcla de (S)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-amina (**Intermedio 204**, 14,14 g, 58,08 mmol) y carbonato de cesio (18,92 g, 58,08 mmol) en DMF (140 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**Intermedio 4**, 9,61 g, 52,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (12,74 ml, 55,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche.

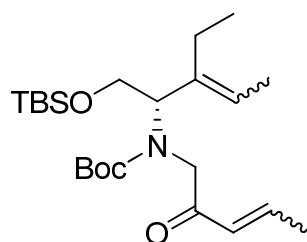
40 La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró para eliminar las sales inorgánicas. El filtrado se concentró y se añadió éter al residuo, el cual se lavó con bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua, ácido cítrico al 5 % acuoso, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (13,71 g, 58,4 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

45 MS: 445 ES+ (C₂₂H₄₄N₂O₅Si)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-*d*6) δ : -0,05 - 0,05 (m, 6 H) 0,83 (s, 9 H) 0,87 - 0,98 (m, 3 H) 1,27 - 1,43 (m, 9 H) 1,59 (dd, $J=8,57, 7,06$ Hz, 3 H) 1,84 - 2,15 (m, 2 H) 3,01 - 3,11 (m, 3 H) 3,63 (d, $J=6,03$ Hz, 3 H) 3,69 - 3,92 (m, 3 H) 3,98 - 4,22 (m, 1 H) 4,43 - 4,91 (m, 1 H) 5,27 - 5,42 (m, 1 H).

50 **Intermedio 206: (S)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-il(2-oxopent-3-enil)carbamato de *terc*-butilo**

55



60

El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*terc*-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 205**, 13,7 g, 30,81 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 236**. La reacción se desactivó con NH₄Cl saturado, se diluyó, adicionalmente, con agua y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se

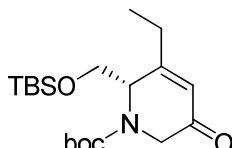
65

concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-45 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (10,95 g, 83 %) con la forma de un aceite incoloro.

MS: 426 ES+ (C₂₃H₄₃NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,02 - 0,07 (m, 6 H) 0,83 - 0,91 (m, 9 H) 1,00 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,33 - 1,51 (m, 9 H) 1,57 - 1,74 (m, 3 H) 1,82 - 1,92 (m, 3 H) 1,92 - 2,21 (m, 2 H) 3,65 - 3,97 (m, 3 H) 3,97 - 4,34 (m, 1 H) 4,54 - 5,08 (m, 1 H) 5,25 - 5,44 (m, 1 H) 6,12 - 6,35 (m, 1 H) 6,79 - 7,00 (m, 1 H).

Intermedio 207: (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-etil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

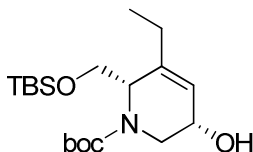


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(terc-butildimetilsililoxi)-3-etilpent-3-en-2-il(2-oxopent-3-enil)carbamato de terc-butilo (**Intermedio 206**, 10,95 g, 25,72 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 7**, salvo que la reacción se calentó a 86 °C durante 6 días. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-10 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (5,15 g, 54,1 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

MS: 370 ES+ (C₁₉H₃₅NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: -0,18 - 0,09 (m, 6 H) 0,70 - 0,94 (m, 9 H) 1,17 (t, J=7,35 Hz, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 2,19 - 2,43 (m, 2 H) 3,68 - 4,06 (m, 3 H) 4,28 - 4,78 (m, 2 H) 6,08 (s, 1 H).

Intermedio 208: (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-etil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

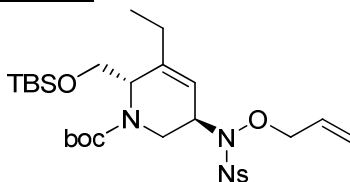


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-etil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 207**, 5,146 g, 13,92 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 8, salvo que la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró y diluyó con NH₄Cl acuoso, agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó tres veces con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (5,19 g, 100 %) con la forma de un aceite turbio.

MS: 372 ES+ (C₁₉H₃₇NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,06 (s, 6 H) 0,80 - 0,93 (m, 9 H) 1,05 - 1,14 (m, 3 H) 1,48 (s, 9 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 2,83 - 3,53 (m, 2 H) 3,74 (d, J=11,30 Hz, 2 H) 4,06 - 4,35 (m, 3 H) 5,82 (s a, 1 H).

Intermedio 209: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-etil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

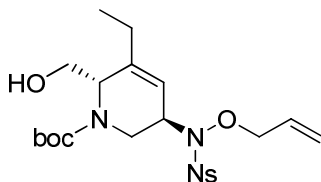


A una suspensión agitada de (2S,5S)-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-etil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo (**Intermedio 208**, 6,36 g, 17,12 mmol), N-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 8,84 g, 34,23 mmol) y trifenilfosfina (13,47 g, 51,35 mmol) en tolueno (25 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota (E)-diazeno-1,2-dicarboxilato de diisopropilo (9,95 ml, 51,35 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-40 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (7,00 g, 66,8 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 612 ES+ (C₂₈H₄₅N₃O₈SSi)

Intermedio 210: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-etil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

ES 2 663 416 T3



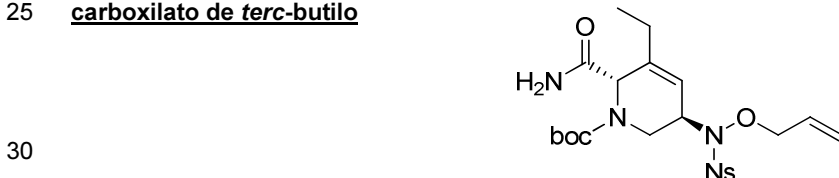
5 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-etil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 209**, 7 g, 11,44 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 18**. Mediante cromatografía en gel de sílice (30 %-90 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (4,93 g, 87 %) con la forma de una espuma parda.
 MS: 498 ES+ (C₂₂H₃₁N₃O₈S)

10 **Intermedio 211: Ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico**



20 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-etil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 210**, 2,35 g, 4,72 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 19**. El compuesto del título se obtuvo con la forma de una espuma parda (1,89 g, 78 %).
 MS: 512 ES+ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

25 **Intermedio 212: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-etil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo**



35 El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 211**, 1,89 g, 3,69 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 20**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-80 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (1,445 g, 77 %) con la forma de una espuma beige.
 MS: 511 ES+ (C₂₂H₂₉N₃O₉S)

40 **Intermedio 213: (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**



50 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-etil-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 212**, 1,44 g, 2,82 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**, salvo que la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Se formó una emulsión y la fase acuosa se extrajo de tres a cuatro veces más con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título (0,870 g, 75 %) con la forma de una espuma amarilla.

55 MS: 411 ES+ (C₁₇H₂₂N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,04 (t, J=7,54 Hz, 3 H) 2,17 - 2,35 (m, 1 H) 2,35 - 2,52 (m, 1 H) 2,94 (d, J=5,27 Hz, 2 H) 3,79 (s, 1 H) 4,29 (d, J=3,01 Hz, 1 H) 4,35 - 4,56 (m, 2 H) 5,18 - 5,39 (m, 3 H) 5,55 (s a, 1 H) 5,74 - 5,94 (m, 1 H) 7,04 (s a, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,86 (m, 2 H) 8,06 - 8,23 (m, 1 H).

60 **Intermedio 214: (*R*)-5-(aliloxiamino)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**

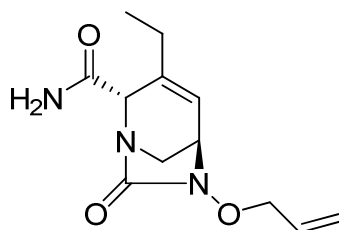


El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 213**, 0,87 g, 2,12 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 12**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-8 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título (0,355 g, 74,3 %) con la forma de un sólido blanquecino tras secar al vacío.

5 **MS**: 226 ES⁺ (C₁₁H₁₉N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,07 (t, J=7,54 Hz, 3 H) 2,10 - 2,48 (m, 3 H) 2,90 - 3,08 (m, 2 H) 3,43 (d, J=2,26 Hz, 1 H) 3,84 (s, 1 H) 4,21 (dd, J=6,78, 1,51 Hz, 2 H) 5,16 - 5,67 (m, 5 H) 5,95 (ddt, J=17,14, 10,74, 6,03, 6,03 Hz, 1 H) 7,08 (s a, 1 H).

10 **Intermedio 215: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida**

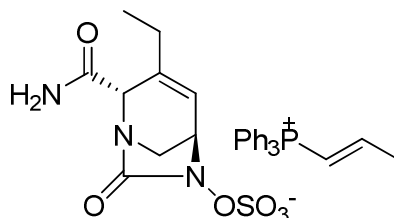


A una solución de (*R*)-5-(aliloxiamino)-3-etil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 214**, 0,35 g, 1,55 mmol) y diisopropiletilamina (1,082 ml, 6,21 mmol) en acetonitrilo (110 ml) a 0 °C se le añadió trifosgeno (0,157 g, 0,53 mmol) como una solución en acetonitrilo (4 ml). La solución de trifosgeno se añadió en una tasa de 4 ml/hora. Una vez finalizada la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante ~1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó posteriormente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. Las fases acuosas de lavado se extrajeron una vez con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (0,340 g, 87 %) con la forma de un aceite incoloro.

25 **MS**: 252 ES⁺ (C₁₂H₁₇N₃O₃)

30 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 1,05 (t, J=7,16 Hz, 3 H) 2,08 - 2,47 (m, 2 H) 3,15 - 3,34 (m, 2 H) 3,85 (dd, J=5,27, 3,01 Hz, 1 H) 4,31 - 4,50 (m, 3 H) 5,27 - 5,51 (m, 3 H) 5,93 - 6,15 (m, 2 H) 6,65 (s a, 1 H).

35 **Intermedio 216: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio**



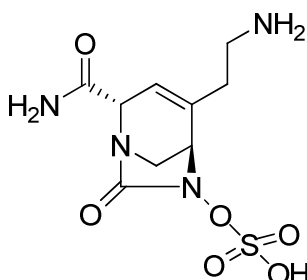
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 215**, 340 mg, 1,35 mmol) siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-100 % de acetona/DCM), se obtuvo el compuesto del título (770 mg, 96 %) con la forma de una espuma amarilla.

50 **MS**: 303 ES⁺ (C₂₁H₂₀P) y 290 ES⁻ (C₉H₁₂N₃O₆S)

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ: 0,99 (t, J=7,16 Hz, 3 H) 2,05 - 2,16 (m, 1 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 2,34 (td, J=4,33, 1,88 Hz, 3 H) 2,36 - 2,47 (m, 1 H) 3,13 (d, J=10,55 Hz, 1 H) 3,45 - 3,55 (m, 1 H) 4,31 (s, 1 H) 4,42 (dd, J=5,27, 3,01 Hz, 1 H) 5,40 (s a, 1 H) 6,18 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 6,53 - 6,81 (m, 2 H) 7,35 - 7,47 (m, 2 H) 7,62 - 7,87 (m, 13 H).

55 **Ejemplo 23**

Hydrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-4-(2-aminoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



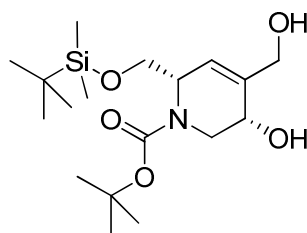
A una suspensión de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (**Intermedio 229**, 0,060 g, 0,15 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (0,100 ml). Después de 15 minutos, el disolvente se eliminó al vacío y el residuo se secó al alto vacío. Se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando acetonitrilo/agua para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco después de la liofilización (0,006 g, 13 %).

MS: 305 ES⁻ (C₉H₁₄N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,19 - 2,33 (m, 2 H) 2,71 - 2,87 (m, 1 H) 2,93 (d, J=9,80 Hz, 1 H) 3,13 (s a, 2 H) 3,89 - 4,14 (m, 2 H) 5,49 (s a, 1 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,52 (d, J=11,30 Hz, 3 H).

10 **Los intermediarios para el Ejemplo 23 se prepararon como se indica a continuación:**

Intermedio 217: (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

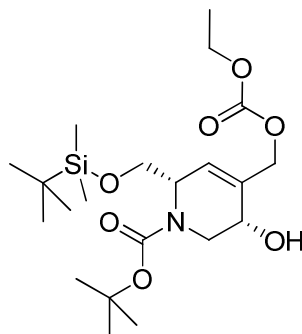


El compuesto del título se preparó como un aceite incoloro (13,7 g, 88 %), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 79**, a partir de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(hidroximetil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 117**).

MS: 374 ES⁺ (C₁₈H₃₅NO₅Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,00 (s, 6 H) 0,75 - 0,89 (m, 9 H) 1,37 (s, 9 H) 3,59 (d, J=5,27 Hz, 2 H) 3,88 - 4,00 (m, 3 H) 4,15 - 4,36 (m, 1 H) 4,57 (t, J=5,65 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=5,27 Hz, 1 H) 5,62 (d, J=2,26 Hz, 1 H).

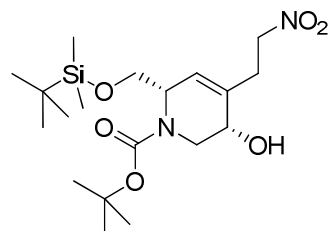
Intermedio 218: (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(etoxycarboniloxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 217**, 13,7 g, 36,67 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se le añadió piridina (5,93 ml, 73,35 mmol) y, a continuación, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (3,87 ml, 40,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con diclorometano y se lavó con NH₄Cl saturado. Se extrajo con diclorometano tres veces, se combinaron los extractos orgánicos y se secaron con Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título con la forma de un aceite amarillo (14,5 g, 89 %).

MS: 446 ES⁺ (C₂₁H₃₉NO₇Si)

Intermedio 219: (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo

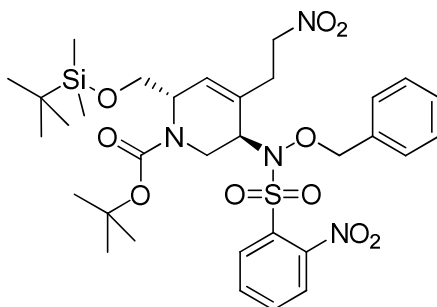


Se añadió nitrometano (100 ml, 1854,52 mmol) a (2*S*,5*S*)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-((etoxycarboniloxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 218**, 14,5 g, 32,5 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C, se le añadió piridina (5,93 ml, 73,35 mmol) y, a continuación, se añadió gota a gota cloroformiato de etilo (3,87 ml, 40,34 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó con diclorometano y se lavó con NH₄Cl saturado. Se extrajo con diclorometano tres veces, se combinaron los extractos orgánicos y se secaron con Na₂SO₄. Se eliminó el disolvente para obtener el compuesto del título con la forma de un aceite amarillo (14,5 g, 89 %).

5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 218**, 14,5 g, 32,54 mmol) y se desgasificó durante 5 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (1,49 g, 1,63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se secó directamente sobre sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida utilizando 0-50 % de EtOAc/Hexanos. El compuesto del título se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (6 g, 44,3 %).

MS: 417 ES+ (C₁₉H₃₆N₂O₆Si)

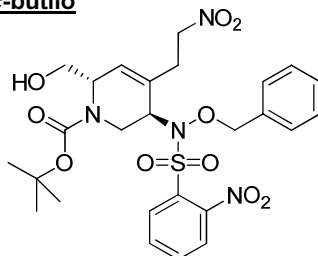
Intermedio 220: (2S,5R)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó como un aceite amarillo pálido (5 g, 30 %), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 80**, a partir de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-5-hidroxi-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 219**, 6,73 g, 16,3 mmol) y *N*-(benciloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (7,40 g, 24,00 mmol).

MS: 707 ES+ (C₃₂H₄₆N₄O₁₀SSi)

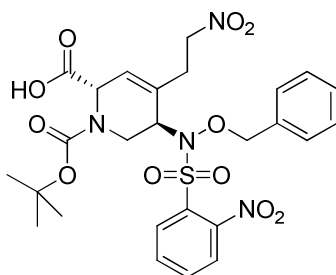
Intermedio 221: (2S,5R)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



A (2S,5R)-5-(*N*-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 220**, 5 g, 7,07 mmol) se le añadió metanol (150 ml) enfriado hasta 0 °C, y se añadió cloruro de acetilo (0,075 ml, 1,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió EtOAc al residuo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título con la forma de un aceite (4,1 g, 98 %).

MS: 593 ES+ (C₂₆H₃₂N₄O₁₀S)

Intermedio 222: Ácido (2S,5R)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-4-(2-nitroetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico



El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(*N*-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(hidroximetil)-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 221**, 4,1 g, 6,92 mmol), de acuerdo con el

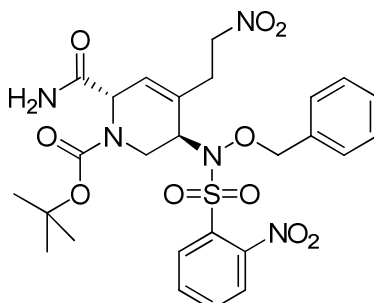
procedimiento descrito para el **Intermedio 19**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma blanquecina (4,0 g, 98 %).

MS: 606 ES+ (C₂₆H₃₀N₄O₁₁S)

5 **Intermedio 223: (2S,5R)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

10

15



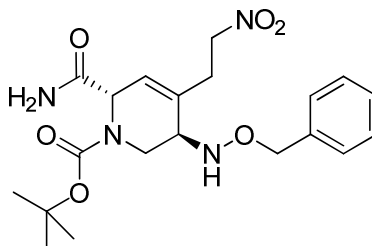
20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2S,5R)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(2-nitroetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 222**, 4,0 g, 6,59 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 20**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma blanquecina (2 g, 50 %).

MS: 606 ES+ (C₂₆H₃₁N₅O₁₀S)

25 **Intermedio 224: (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-2-carbamoil-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo**

30

35



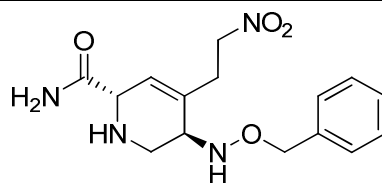
40 El producto deseado se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(benciloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 223**, 2 g, 3,30 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 22**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (0,8 g, 68 %).

MS: 421 ES+ (C₂₀H₂₈N₄O₆)

45 **Intermedio 225: (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-4-(2-nitroetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida**

45

50



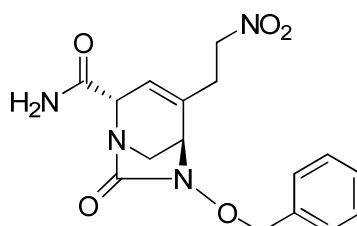
55 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-2-carbamool-4-(2-nitroetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 224**, 0,800 g, 3,30 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (0,6 g, 98 %).

MS: 321 ES+ (C₁₅H₂₀N₄O₄)

60 **Intermedio 226: (2S,5R)-6-(benciloxi)-4-(2-nitroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida**

60

65

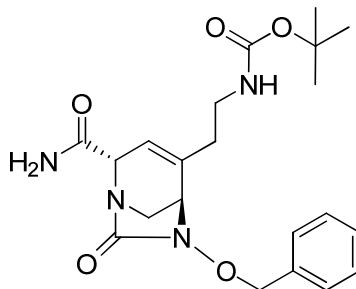


El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-5-(benciloxiamino)-4-(2-nitroetil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 225**, 0,600 g, 1,87 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 16**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (0,510 g, 79 %).

MS: 347 ES⁺ (C₁₆H₁₈N₄O₅)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,69 (t, *J*=6,78 Hz, 2 H) 3,17 (s, 2 H) 3,88 (s, 1 H) 4,09 - 4,18 (m, 1 H) 4,55 - 4,70 (m, 2 H) 4,91 (d, *J*=3,01 Hz, 2 H) 5,56 (s a, 1 H) 7,30 (s a, 1 H) 7,35 - 7,46 (m, 5 H) 7,50 (s a, 1 H).

Intermedio 227: 2-((2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo

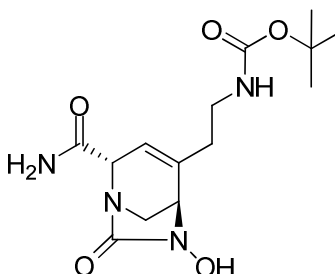


Se añadió etanol (absoluto, 99,5 %) (20 ml) a (2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-4-(2-nitroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 226**, 0,420 g, 1,21 mmol) y se añadió posteriormente cinc en polvo (1,983 g, 30,32 mmol) seguido de ácido acético (2,78 ml, 48,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió DIPEA (2,118 ml, 12,13 mmol) y a continuación anhídrido de BOC (0,845 ml, 3,64 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, a continuación, se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato saturado y se concentró a sequedad. Mediante cromatografía ultrarrápida, 0-10 % de MeOH/DCM, se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite transparente (0,31 g, 61 %).

MS: 417 ES⁺ (C₂₁H₂₈N₄O₅)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,10 - 1,26 (m, 3 H) 1,28 - 1,46 (m, 9 H) 2,17 (d, *J*=6,03 Hz, 1 H) 2,79 - 3,16 (m, 2 H) 3,18 - 3,26 (m, 1 H) 3,55 (s a, 1 H) 4,21 (s a, 1 H) 4,71 (s, 3 H) 4,76 - 4,95 (m, 2 H) 5,53 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 7,23 - 7,46 (m, 4 H).

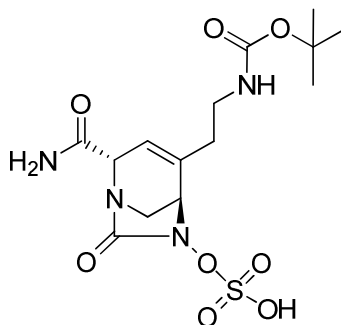
Intermedio 228: 2-((2*S*,5*R*)-2-carbamoil-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo



A una solución de 2-((2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 227**, 0,300 g, 0,72 mmol) en EtOAc (5 ml), se le añadió Pd/C al 10 % (0,077 g, 0,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 30 minutos. La reacción mezclada se filtró a través de Celite y se lavó con EtOAc. El disolvente se eliminó al vacío para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (0,23 g, 98 %).

MS: 327 ES⁺ (C₁₄H₂₂N₄O₅)

Intermedio 229: hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-4-(2-(*tert*-butoxicarbonilamino)etil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



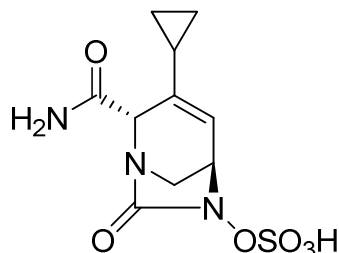
A una solución de 2-((2*S*,5*R*)-2-carbamoi-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-4-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 228**, 0,230 g, 0,70 mmol) en piridina (5 ml), se le añadió complejo de piridina/trióxido de azufre (0,673 g, 4,23 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa utilizando acetonitrilo/agua. Las fracciones deseadas se combinaron y se liofilizaron para obtener el compuesto del título (0,23 g, 80 %) con la forma de un sólido blanco.

MS: 405 ES- (C₁₄H₂₂N₄O₈S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,36 (s, 9 H) 2,17 (t, J=6,40 Hz, 2 H) 2,90 - 3,27 (m, 4 H) 4,08 (d, J=18,84 Hz, 2 H) 5,43 (d, J=2,26 Hz, 1H) 6,61 (s a, 1 H) 7,25 (s a, 1 H) 7,47 (s a, 1 H) 7,80 - 7,95 (m, 1 H) 8,38 (t, J=7,54 Hz, 1 H) 8,83 (d, J=5,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 24

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoi-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo



El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-2-carbamoi-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 246**, 0,39 g, 0,64 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanquecino (158 mg, 75 %).

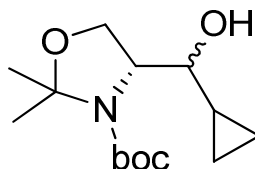
Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -50

MS: 302 ES- (C₁₀H₁₃N₃O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,38 (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 1,19 (m, 1H); 3,03 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,02 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 5,91 (m, 1H); 7,28 (s a, 1H); 7,85 (s a, 1H).

Los intermediarios para el **Ejemplo 24** se prepararon como se indica a continuación:

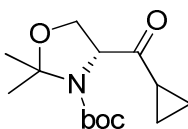
Intermedio 230: (R)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una solución de (*R*)-4-formil-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Aldrich**, 12,44 g, 54,26 mmol) en THF (150 ml) a -78 °C, se le añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (217 ml, 108,52 mmol). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se desactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo y salmuera. La emulsión resultante se filtró a través de Celite y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite amarillo claro (12,47 g, 85 %).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,16 (m, 2H); 0,37 (m, 2H); 0,82 (m, 1H); 1,45 (m, 15H); 2,87 (m, 1H); 3,86 (m, 2H); 3,97 (m, 1H); 4,74 (m, 1H).

Intermedio 231: (R)-4-(ciclopropanocarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo

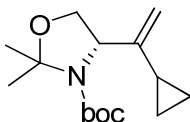


A una solución de (*R*)-4-(ciclopropil(hidroxi)metil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 230**, 12,47 g, 45,95 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente se le añadió periodinano de Dess-Martin (29,2 g, 68,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche, después se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Se formó una emulsión la cual se filtró a través de Celite. Las capas se separaron y

la capa orgánica se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite incoloro (11,15 g, 90 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,90 (m, 4H); 1,38 (m, 12H); 1,54 (m, 3H); 2,12 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 4,18 (m, 1H); 4,56 (m, 1H).

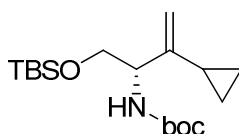
Intermedio 232: (S)-4-(1-ciclopropilvinil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo



A una suspensión de *tert*-butóxido de potasio (9,29 g, 82,80 mmol) en éter (250 ml) a temperatura ambiente, se le añadió bromuro de metiltrifenilfosfonio (29,6 g, 82,80 mmol). La mezcla adquirió un color amarillo intenso y se calentó hasta 40 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió una solución de (*R*)-4-(ciclopropanecarbonil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 231**, 11,15 g, 41,40 mmol) en éter (30 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se desactivó con agua (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo una vez con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite incoloro (9,84 g, 89 %).

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,42 (m, 2H); 0,65 (m, 2H); 1,43 (m, 16H); 3,76 (m, 1H); 4,09 (m, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,66 (m, 2H).

Intermedio 233: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo

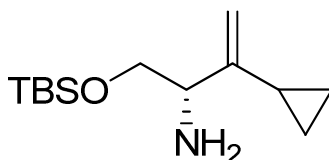


A una solución de (*S*)-4-(1-ciclopropilvinil)-2,2-dimetiloxazolidin-3-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 232**, 8,25 g, 30,86 mmol) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente, se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (1,174 g, 6,17 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante la noche. Se añadieron 0,2 equivalentes más de ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado. Se continuó agitando a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (4,29 ml, 30,86 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,37 g, 15,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana y después se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó una vez con bicarbonato de sodio saturado. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se disolvió en DCM (100 ml). Se añadieron imidazol (2,73 g, 40,11 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,754 g, 6,17 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,65 g, 30,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos y se lavó con salmuera dos veces. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-10 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite incoloro (6,77 g, 64 %).

MS: 342 ES⁺ ($\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{Si}$)

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 0,04 (s, 6H); 0,39 (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,85 (s, 9H); 1,32 (m, 1H); 1,37 (m, 9H); 3,55 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 3,99 (m, 1H); 4,63 (s, 1H); 4,78 (s, 1H); 6,80 (m, 1H).

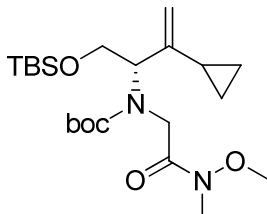
Intermedio 234: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-amina



A una solución de (*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 233**, 6,77 g, 19,82 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente, se le añadió bromuro de cinc (17,86 g, 79,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 1 equivalentes más de bromuro de cinc. Después de varias horas, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La emulsión resultante se filtró a través de un filtro de nailon y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título con la forma de un aceite amarillo (4,61 g, 96 %).

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,04 (s, 6H); 0,39 (m, 2H); 0,63 (m, 2H); 0,87 (s, 9H); 1,35 (m, 1H); 1,81 (m, 2H); 3,33 (m, 1H); 3,45 (m, 1H); 3,67 (m, 1H); 4,59 (s, 1H); 4,83 (m, 1H).

Intermedio 235: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

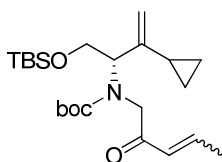


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-amina (**Intermedio 234**, 4,61 g, 19,09 mmol) y 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**Intermedio 4**, 3,16 g, 17,36 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 5**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (4,94 g, 64 %).

MS: 443 ES+ ($\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03 (m, 6H); 0,35 (m, 1H); 0,48 (m, 1H); 0,61 (m, 2H); 0,83 (m, 9H); 1,35 (m, 9H); 3,07 (m, 3H); 3,65 (m, 3H); 3,84 (m, 2H); 4,02 (m, 2H); 4,54 (m, 1H); 4,83 (m, 2H).

Intermedio 236: (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-il(2-oxopent-3-enil)carbamato de *tert*-butilo

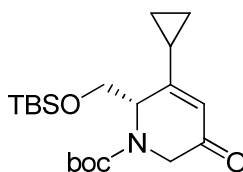


Se agitó vigorosamente una suspensión de cloruro de cerio (III) (27,8 g, 112,95 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se enfrió hasta -78°C y se añadió, gota a gota, bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio (0,5 M en THF) (226 ml, 112,95 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió, gota a gota, (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 235**, 5 g, 11,30 mmol) en THF (20 ml) a -78°C . La reacción se agitó a -78°C durante 30 minutos y, después, se calentó hasta 0°C durante 15 minutos. La reacción se desactivó con ácido cítrico al 10 %, se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se lavaron una vez con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite amarillo claro (4,0 g, 84 %).

MS: 424 ES+ ($\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,03 (m, 6H); 0,43 (m, 2H); 0,61 (m, 2H); 0,83 (m, 9H); 1,34 (m, 10H); 1,84 (m, 2H); 2,04 (m, 1H); 3,74 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 4,03 (m, 1H); 4,57 (m, 1H); 4,79 (m, 2H); 6,28 (m, 1H); 6,84 (m, 1H).

Intermedio 237: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

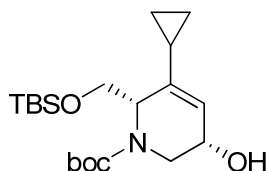


El compuesto del título se preparó a partir de (S,*E*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3-ciclopropilbut-3-en-2-il(2-oxopent-3-enil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 236**, 4 g, 9,44 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 7**, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante la noche. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite marrón claro (2,97 g, 82 %).

MS: 382 ES+ ($\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{NO}_4\text{Si}$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,01 (m, 6H); 0,62 (m, 1H); 0,80 (s, 9H); 1,00 (m, 3H); 1,42 (s, 9H); 1,61 (m, 1H); 3,80 (m, 1H); 3,95 (m, 2H); 4,19 (m, 1H); 4,75 (m, 1H); 5,72 (s, 1H).

Intermedio 238: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-3-ciclopropil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

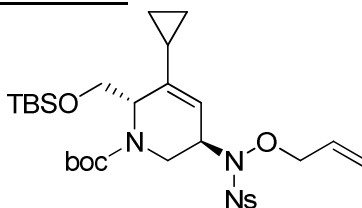


5 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-3-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 237**, 2,97 g, 7,78 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 8**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite pardo (2,74 g, 92 %).

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

10 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (m, 6H); 0,34 (m, 1H); 0,47 (m, 1H); 0,64 (m, 2H); 0,85 (m, 9H); 1,26 (m, 1H); 1,39 (s, 9H); 2,65 (m, 1H); 3,89 (m, 3H); 4,05 (m, 1H); 4,95 (m, 1H); 5,34 (m, 1H).

Intermedio 239: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-3-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

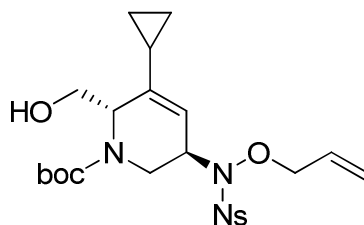


15 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-3-hidroxi-3-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 238**, 2,74 g, 7,14 mmol) y *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 1,85 g, 7,14 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 10**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (3,19 g, 71 %).

MS: 624 ES+ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,00 (m, 6H); 0,34 (m, 1H); 0,63 (m, 2H); 0,83 (m, 9H); 1,37 (m, 9H); 3,30 (m, 1H); 3,84 (m, 2H); 4,30 (m, 4H); 5,18 (m, 2H); 5,75 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 240: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-ciclopropil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

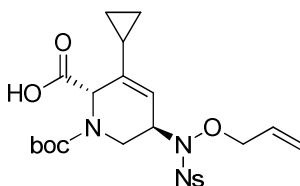


35 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililo)metil)-3-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 239**, 3,19 g, 5,11 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 18**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma parda (2,35 g, 90 %).

MS: 510 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

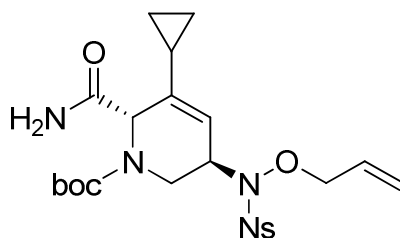
40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,32 (m, 2H); 0,62 (m, 2H); 1,35 (m, 9H); 3,30 (m, 1H); 3,67 (m, 2H); 4,27 (m, 4H); 4,71 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,71 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 241: Ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico



55 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-ciclopropil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 240**, 2,35 g, 4,61 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 19**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma naranja (2,28 g, 94 %).

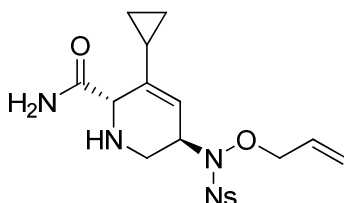
60 **MS:** 524 ES+ (C₂₃H₂₉N₃O₉S)

Intermedio 242: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 241**, 2,28 g, 4,35 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 20**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma naranja (1,07 g, 47 %).

MS: 523 ES+ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

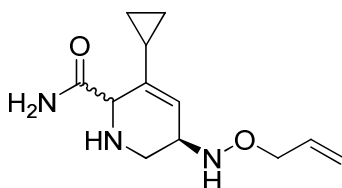
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,23 (m, 2H); 0,59 (m, 2H); 1,35 (m, 9H); 3,58 (m, 1H); 4,23 (m, 3H); 4,72 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,71 (m, 1H); 7,18 (m, 1H); 7,59 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 243: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-3-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 242**, 0,932 g, 1,78 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma naranja (0,518 g, 68 %).

MS: 423 ES+ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

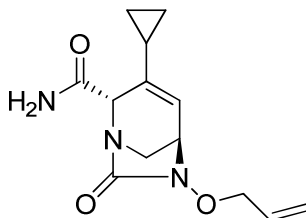
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,18 (m, 2H); 0,53 (m, 2H); 1,29 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,58 (m, 1H); 2,95 (m, 1H); 3,72 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 4,96 (m, 1H); 5,24 (m, 2H); 5,80 (m, 1H); 7,07 (s a, 1H); 7,39 (s a, 1H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 244: (R)-5-(aliloxiamino)-3-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 243**, 0,518 g, 1,23 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 12**. El producto deseado se obtuvo como un aceite amarillo claro (0,171 g, 59 %). El producto es una mezcla de diastereómeros.

MS: 238 ES+ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,28 (m, 2H); 0,41 (m, 2H); 0,54 (m, 2H); 1,33 (m, 1H); 2,49 (m, 1H); 2,64 (m, 1H); 2,93 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,65 (m, 1H); 4,07 (m, 2H); 5,19 (m, 3H); 5,89 (m, 1H); 6,26 (m, 1H); 6,97 (s a, 1H); 7,34 (s a, 1H).

Intermedio 245: (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

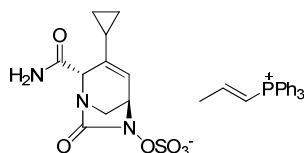
El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-5-(aliloxiamino)-3-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 244**, 0,316 g, 1,33 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 16**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (0,261 g, 74 %).

MS: 264 ES⁺ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,37 (m, 2H); 0,60 (m, 2H); 1,20 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,79 (m, 1H); 3,92 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 5,28 (m, 2H); 5,93 (m, 2H); 7,30 (s a, 1H); 7,86 (s a, 1H).

Intermedio 246: (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

10



15

El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 245**, 0,261 g, 0,99 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma amarilla (0,39 g, 65 %).

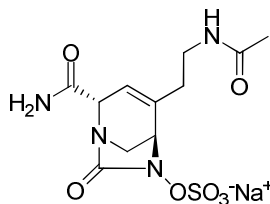
MS: 302 ES⁻, 303 ES⁺ (C₁₀H₁₂N₃O₆S⁻·C₂₁H₂₀P⁺)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,39 (m, 2H); 0,58 (m, 2H); 1,18 (m, 2H); 2,16 (m, 3H); 3,03 (m, 1H); 3,78 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 4,20 (m, 1H); 5,91 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,38 (m, 2H); 7,78 (m, 15H).

Ejemplo 25

25 **Sal sódica de sulfato de (2*S*,5*R*)-4-(2-acetamidoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

30



35

El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-4-(2-acetamidoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de piridinio (**Intermedio 248**, 0,007 g, 0,020 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanco (3 mg, 58 %).

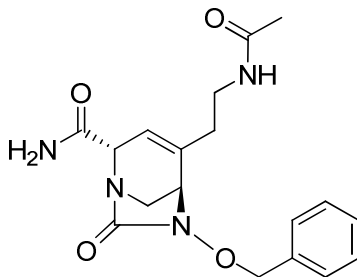
MS: 347 ES⁻ (C₁₁H₁₆N₄O₇S)

40 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H) 1,70 - 1,84 (m, 3 H) 2,18 (t, *J*=6,78 Hz, 1 H) 3,12 - 3,21 (m, 2 H) 3,97 - 4,17 (m, 2 H) 5,42 (s a, 1 H) 7,27 (s a, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H).

Los intermediarios para el Ejemplo 25 se prepararon como se indica a continuación:

45 **Intermedio 247: (2*S*,5*R*)-4-(2-acetamidoetil)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida**

50

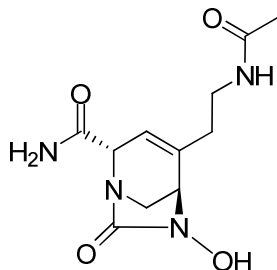


55

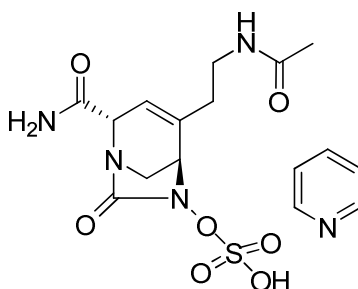
A una solución de (2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-4-(2-nitroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 226**, 0,300 g, 0,87 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron cinc en polvo (1,416 g, 21,66 mmol) y ácido acético (1,984 ml, 34,65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió DIPEA (2,118 ml, 12,13 mmol) a la mezcla de reacción seguida de anhídrido acético (0,245 ml, 2,60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más, a continuación, se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato saturado y se concentró a sequedad. Mediante cromatografía ultrarrápida, 0-10 % de MeOH/DCM, se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite transparente (0,31 g, 61 %).

MS: 359 ES⁺ (C₁₈H₂₂N₄O₄)

65 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,75 (s, 3 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,92 - 3,05 (m, 1 H) 3,09 - 3,24 (m, 3 H) 3,72 (s, 1 H) 4,12 (s a, 1 H) 4,89 (s, 2 H) 5,44 (s a, 1 H) 7,29 (s a, 1 H) 7,34 - 7,51 (m, 6 H) 7,70 (s a, 1 H).

Intermedio 248: (2S,5R)-4-(2-acetamidoetil)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

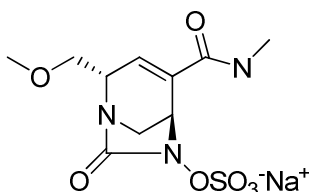
A una solución de 4-(2-acetamidoetil)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 247**, 0,120 g, 0,33 mmol) en EtOAc (20 ml) y etanol (6,67 ml), se le añadió Pd/C (0,036 g, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno a 1 atm durante 1 hora, después se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (0,09 g, 100 %).

Intermedio 249: (2S,5R)-4-(2-acetamidoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de piridinio

A una solución de (2S,5R)-4-(2-acetamidoetil)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 248**, 0,090 g, 0,34 mmol) en piridina (5 ml), se le añadió complejo de piridina/trióxido de azufre (0,320 g, 2,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó al vacío, y el residuo se purificó mediante HPLC en fase inversa. El compuesto del título se obtuvo con la forma de un sólido blanco (0,007 g, 6 %) después de la liofilización.

MS: 347 ES- (C₁₁H₁₆N₄O₇S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,85 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 1,68 - 1,82 (m, 3 H) 2,18 (t, J=7,16 Hz, 2 H) 3,06 (dt, J=12,81, 6,40 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=6,78 Hz, 1 H) 3,99 - 4,17 (m, 3 H) 5,42 (d, J=1,51 Hz, 1 H) 7,28 (s a, 1 H) 7,49 (s a, 1 H) 7,72 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 7,91 - 8,02 (m, 1 H) 8,48 (t, J=7,91 Hz, 1 H) 8,89 (s a, 1 H).

Ejemplo de referencia 26**Sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

El compuesto del título (0,08 g, 44 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**, a partir de (2S,5R)-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 260**, 0,33 g).

Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -136

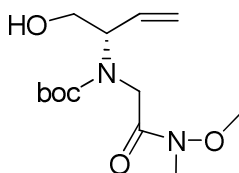
MS: 320 ES- (C₁₀H₁₅N₃O₇S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,65 (d, J=4,52 Hz, 3 H) 3,19 - 3,29 (m, 6 H) 3,53 - 3,69 (m, 2 H) 3,89 (td, J=5,75, 3,01 Hz, 1 H) 4,50 - 4,61 (m, 1 H) 6,38 (dd, J=3,01, 0,94 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=4,52 Hz, 1 H).

Los intermediarios para el Ejemplo de referencia 26 se prepararon como se indica a continuación:

Intermedio 250: (S)-1-hidroxibut-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

5



10

A una solución de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililo)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 5**, 10,7 g, 26,58 mmol) en THF (25 ml), se le añadió TBAF (31,9 ml, 31,89 mmol) a 0 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (hexanos/acetato de etilo) para obtener el producto con la forma de un aceite amarillo claro (5,9 g, 77 %).

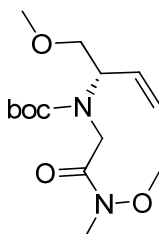
15

MS: 289 ES+ (C₁₃H₂₄N₂O₅)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,36 - 1,61 (m, 10 H) 3,25 (s, 3 H) 3,35 - 3,52 (m, 1 H) 3,57 - 3,72 (m, 2 H) 3,72 - 3,82 (m, 3 H) 4,26 - 4,56 (m, 1 H) 4,83 (ddd, J=8,24, 4,19, 2,07 Hz, 2 H) 5,10 - 5,34 (m, 2 H) 5,57 - 5,84 (m, 1 H).

Intermedio 251: (S)-2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil(1-metoxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo

20



25

A una solución de (S)-1-hidroxibut-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 250**, 7 g, 24,28 mmol) en THF (75 ml) a 0 °C, se le añadió sulfato de dimetilo (2,436 ml, 25,49 mmol), seguido de LiHMDS (26,7 ml, 26,70 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar, lentamente, hasta temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se repartió posteriormente entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio, agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (5 %-30 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite transparente (6,89 g, 91 %).

30

MS: 303 ES+ (C₁₄H₂₆N₂O₅)

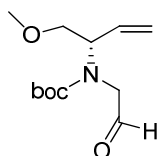
35

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 - 1,42 (m, 9 H) 3,02 (s, 3 H) 3,14 (d, J=6,03 Hz, 3 H) 3,41 - 3,64 (m, 5 H) 3,76 - 4,13 (m, 2 H) 4,57 - 4,82 (m, 1 H) 4,93 - 5,13 (m, 2 H) 5,60 - 5,90 (m, 1 H).

40

Intermedio 252: (S)-1-metoxibut-3-en-2-il(2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo

45



50

A una solución de (S)-2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil(1-metoxibut-3-en-2-il)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 251**, 3,35 g, 11,08 mmol) en diclorometano (60 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (1,5 equivalentes, 1,0 M en diclorometano) (16,62 ml, 16,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante dos horas. La reacción se detuvo mediante la adición lenta de metanol a la temperatura baja y se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con tartrato de sodio y potasio acuoso al 10 %, seguido de agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite transparente (1,8 g, 68 %).

55

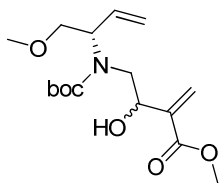
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,46 (s, 9 H) 3,31 (s, 3 H) 3,46 - 3,65 (m, 2 H) 3,65 - 3,80 (m, 1 H) 3,80 - 4,05 (m, 1 H) 4,65-5,01 (m, 1 H) 5,13 - 5,36 (m, 2 H) 5,64 - 5,90 (m, 1 H) 9,49 (s, 1 H).

60

Intermedio 253: 4-(*tert*-butoxicarbonil((S)-1-metoxibut-3-en-2-il)amino)-3-hidroxi-2-metilenebutanoato de metilo

65

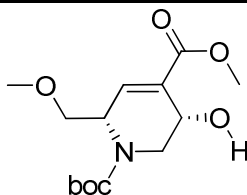
ES 2 663 416 T3



5 A una solución de (S)-1-metoxibut-3-en-2-il(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (**Intermedio 252**, 1,475 g, 6,06 mmol) y acrilato de metilo (0,82 ml, 9,09 mmol) en MeOH (0,2 ml) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente, se le añadió quinuclidina (0,337 g, 3,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante toda la noche. Se añadieron 100 mg más de quinuclidina y la reacción se agitó durante 24 horas más. La mezcla de reacción se repartió, posteriormente, entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, a continuación, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite transparente (1,28 g, 65 %). El producto es una mezcla de dos diastereómeros.

10 MS: 330 ES+ (C₁₆H₂₇NO₆)

15 **Intermedio 254: (2S,5S)-5-hidroxi-2-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo**

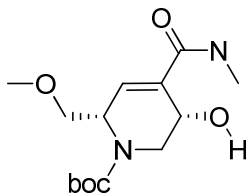


25 El compuesto del título (0,45 g, 40 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 101** a partir de 4-(*terc*-butoxicarbonil((S)-1-metoxibut-3-en-2-il)amino)-3-hidroxi-2-metilenebutanoato de metilo (**Intermedio 253**, 1,22 g).

MS: 302 ES+ (C₁₄H₂₃NO₆)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,49 (s, 9 H) 2,96 - 3,18 (m, 1 H) 3,39 (s, 3 H) 3,52 - 3,73 (m, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,99 - 4,19 (m, 1 H) 4,19 - 4,38 (m, 1 H) 4,52-4,59 (m, 1 H) 4,59 - 4,81 (m, 1 H) 7,01 (d, J=4,14 Hz, 1 H).

30 **Intermedio 255: (2S,5S)-5-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

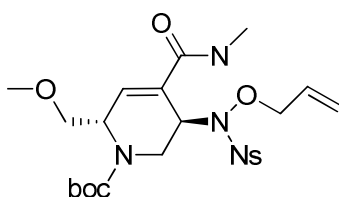


35 Un matraz de fondo redondo de 2 bocas se equipó con una barra de agitación y se purgó con nitrógeno dos veces. A continuación, se añadió trimetilaluminio (0,191 ml, 0,38 mmol) seguido de tolueno (0,5 ml). La solución se enfrió hasta -10 °C y se añadió metanamina (0,183 ml, 0,37 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 20 minutos. Se añadió una solución de (2S,5S)-5-hidroxi-2-(metoximetil)-5,6-dihidropiridin-1,4(2H)-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo y 4-metilo (**Intermedio 254**, 100 mg, 0,33 mmol) en tolueno (0,5 ml), lentamente, a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche, la reacción se desactivó con HCl 1 M y se dejó agitar durante 15 minutos para finalizar la hidrólisis. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (MeOH/DCM) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite transparente (53 mg).

45 MS: 302 ES+ (C₁₄H₂₄N₂O₅)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,48 (s, 9 H) 1,69 (s, 2 H) 2,57 - 2,94 (m, 3 H) 3,08 (dd, J=13,00, 9,04 Hz, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,40 - 3,56 (m, 1 H) 3,51 - 3,72 (m, 1 H) 4,13 (dd, J=13,00, 4,71 Hz, 1 H) 4,47 (t, J=6,78 Hz, 1 H) 4,60-4,66 (m, 1 H) 6,60 (d, J=4,14 Hz, 1 H).

55 **Intermedio 256: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo**

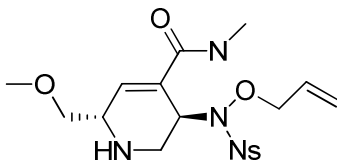


65 El compuesto del título (1 g, 63 %), como un sólido blanquecino, se preparó de acuerdo con el procedimiento del

Intermedio 10 a partir de (2*S*,5*S*)-5-hidroxi-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 255**, 0,87 g).

MS: 541 ES+ (C₂₃H₃₂N₄O₉S)

5 **Intermedio 257: (3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-6-(metoximetil)-*N*-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida**

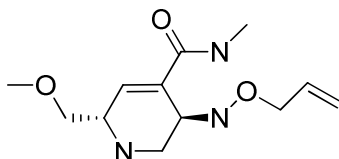


A una solución de (2*S*,5*R*)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-5,6-dihidropiridin-1(2*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 256**, 1 g, 1,85 mmol) en dioxano (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadió HCl 4 M en dioxano (2 ml, 57,16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 4-5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió NaOH 2 M al producto en bruto y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (incrementando el porcentaje de metanol en diclorometano) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un aceite espeso (0,56 g, 69 %).

MS: 441 ES+ (C₁₈H₂₄N₄O₇S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,58 (d, *J*=3,96 Hz, 3H); 2,77 (s a, 1H); 3,14-3,26 (m, 2H); 3,24 (s, 3H) 3,48 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) 4,16 - 4,42 (m, 2 H) 4,66 (s a, 1 H) 5,12 - 5,33 (m, 2 H) 5,83 (dd, *J*=17,24, 10,46 Hz, 1 H) 6,63 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H) 7,77 - 7,94 (m, 2 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H) 8,08 (d, *J*=7,91 Hz, 1 H) (2 H picos ocultos tras el pico del agua).

25 **Intermedio 258: (3*R*,6*S*)-3-(aliloxiamino)-6-(metoximetil)-*N*-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida**

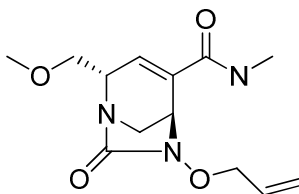


A una mezcla de (3*R*,6*S*)-3-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-6-(metoximetil)-*N*-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 257**, 561 mg, 1,27 mmol) y carbonato de potasio (880 mg, 6,37 mmol) en acetonitrilo (15 ml) a temperatura ambiente, se le añadió benconotiol (0,654 ml, 6,37 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido blanquecino (0,26 g, 81 %).

MS: 256 ES+ (C₁₂H₂₁N₃O₃)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2,64 (d, *J*=4,71 Hz, 3 H) 2,73 (d, *J*=9,04 Hz, 1 H) 2,94 (dd, *J*=12,90, 3,11 Hz, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,37 - 3,52 (m, 1 H) 3,54 - 3,68 (m, 1 H) 4,12 (dt, *J*=5,70, 1,39 Hz, 2 H) 5,00 - 5,30 (m, 2 H) 5,79 - 6,04 (m, 1 H) 6,43 (d, *J*=8,48 Hz, 1 H) 6,53 - 6,65 (m, 1 H) 7,86 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H) (1 H pico oculto tras el pico del agua).

45 **Intermedio 259: (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-*N*-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida**

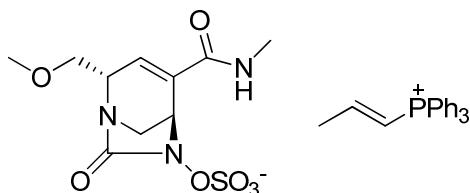


El compuesto del título (0,28 g, 68 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 13**, a partir de (3*R*,6*S*)-3-(aliloxiamino)-6-(metoximetil)-*N*-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxamida (**Intermedio 258**, 0,52 g)

MS: 282 ES+ (C₁₃H₁₉N₃O₄)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,88 (d, *J*=4,90 Hz, 3 H) 3,27 - 3,38 (m, 2 H) 3,40 (s, 3 H) 3,49 - 3,79 (m, 2 H) 4,11 (td, *J*=5,79, 2,92 Hz, 1 H) 4,36 - 4,41 (m, 1 H) 4,41 - 4,56 (m, 2 H) 5,14 - 5,46 (m, 2 H) 5,94 (s a, 1 H) 5,96 - 6,14 (m, 1 H) 6,26 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H).

65 **Intermedio 260: (2*S*,5*R*)-2-(metoximetil)-4-(metilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio**



5

El compuesto del título (0,33 g, 79 %) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**, a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-2-(metoximetil)-*N*-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-4-carboxamida (**Intermedio 259**, 0,19 g)

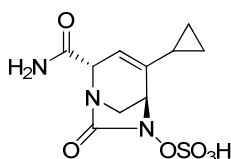
10 **MS**: 319 ES-, 303 ES+ (C₁₀H₁₅N₃O₇S, C₂₁H₂₀P)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,17 (dt, *J*=6,36, 2,00 Hz, 4 H) 2,65 (d, *J*=4,71 Hz, 3 H) 3,17 - 3,28 (m, 4 H) 3,51 - 3,69 (m, 2 H) 3,89 (td, *J*=5,79, 3,11 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J*=1,13 Hz, 1 H) 6,38 (dd, *J*=2,92, 1,04 Hz, 1 H) 6,54 - 6,78 (m, 1 H) 7,18 - 7,41 (m, 1 H) 7,63 - 7,84 (m, 14 H) 7,85 - 8,00 (m, 3 H).

15 **Ejemplo 27**

Sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

20



25 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-2-carbamoil-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio (**Intermedio 272**, 0,305 g, 0,50 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanco (66,4 mg, 40 %) tras purificar mediante HPLC (Synergi Polar RP, 19 mm x 100 mm, 5 μm).

Rotación óptica: (0,1 g/dl, MeOH) = -229

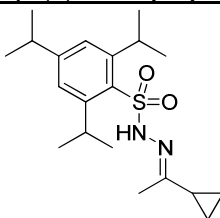
MS: 302 ES- (C₁₀H₁₃N₃O₆S)

30 ¹H RMN (300 MHz, D₂O) δ: 0,56 (m, 1H); 0,78 (m, 3H); 1,56 (m, 1H); 3,28 (d, 1H); 3,59 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,51 (m, 1H); 5,63 (m, 1H).

Los intermediarios para el **Ejemplo 27** se prepararon como se indica a continuación:

35 **Intermedio 261: (*E*)-*N'*-(1-ciclopropiletilideno)-2,4,6-triisopropilbencenosulfonohidrazida**

40



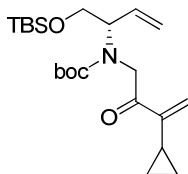
45 El compuesto del título se preparó a partir de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilhidrazida (**Aldrich**, 20 g, 67,01 mmol) y 1-ciclopropiletanona (**Aldrich**, 6,28 ml, 67,01 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 33**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanco (15 g, 61 %).

MS: 365 ES+ (C₂₀H₃₂N₂O₂S)

50 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,56 (m, 3H); 0,75 (m, 1H); 1,17 (m, 18H); 1,47 (m, 1H); 1,61 (s, 3H); 2,91 (m, 1H); 4,25 (m, 2H); 7,20 (s, 2H); 9,97 (s, 1H).

Intermedio 262: (*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(3-ciclopropil-2-oxobut-3-enil)carbamato de *tert*-butilo

55



60

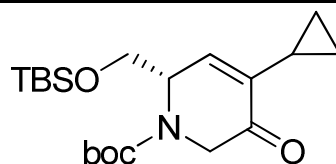
El compuesto del título se preparó a partir de (*E*)-*N'*-(1-ciclopropiletilideno)-2,4,6-triisopropilbencenosulfonohidrazida (**Intermedio 261**, 17,58 g, 48,22 mmol) y (*S*)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 5**, 9,71 g, 24,11 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 34**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (4,86 g, 49 %).

65 **MS**: 410 ES+ (C₂₂H₃₉NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (m, 6H); 0,45 (m, 2H); 0,75 (m, 2H); 0,83 (m, 10H); 1,32 (m, 9H); 0,70 (m, 1H);

3,71 (m, 2H); 4,35 (m, 2H); 5,18 (m, 2H); 5,46 (m, 1H); 5,78 (m, 1H); 5,88 (m, 1H).

Intermedio 263: (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

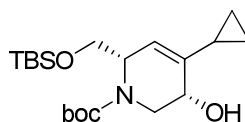


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-1-(*tert*-butildimetilsililoxi)but-3-en-2-il(3-ciclopropil-2-oxobut-3-enil)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 262**, 5,16 g, 12,60 mmol), siguiendo el procedimiento que se describe para el **Intermedio 7**, salvo que la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante la noche. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (3,82 g, 79 %).

MS: 382 ES+ (C₂₀H₃₅NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (m, 6H); 0,45 (m, 2H); 0,75 (m, 1H); 0,83 (m, 10H); 1,28 (m, 1H); 1,41 (m, 9H); 1,71 (m, 1H); 3,85 (m, 2H); 4,05 (m, 1H); 4,66 (m, 1H); 6,56 (m, 1H).

Intermedio 264: (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-ciclopropil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

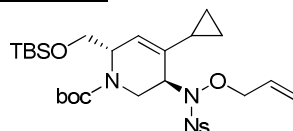


El compuesto del título se preparó a partir de (S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-ciclopropil-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 263**, 3,82 g, 10,01 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 8**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite incoloro (3 g, 78 %).

MS: 384 ES+ (C₂₀H₃₇NO₄Si)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,02 (s, 6H); 0,22 (m, 1H); 0,57 (m, 3H); 0,85 (s, 9H); 1,38 (s, 9H); 1,57 (m, 1H); 2,69 (m, 1H); 3,58 (m, 2H); 3,93 (m, 1H); 4,17 (m, 1H); 5,11 (d, 1H); 5,22 (m, 1H).

Intermedio 265: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

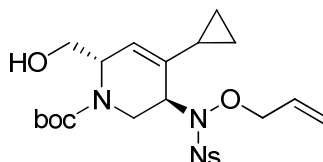


El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5S)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-hidroxi-3-ciclopropil-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 264**, 3 g, 7,82 mmol) y N-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 9**, 2,020 g, 7,82 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 10**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (3,62 g, 74 %).

MS: 624 ES+ (C₂₉H₄₅N₃O₈SSi)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,01 (s, 6H); 0,40 (m, 3H); 0,83 (s, 9H); 1,31 (m, 9H); 3,14 (m, 1H); 3,57 (m, 2H); 4,10 (m, 4H); 4,43 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,70 (m, 2H); 8,02 (m, 4H).

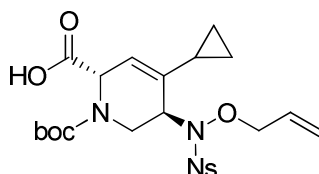
Intermedio 266: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-ciclopropil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-((*tert*-butildimetilsililoxi)metil)-4-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 265**, 3,62 g, 5,80 mmol) en THF (30 ml), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 18**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma blanquecina (2,64 g, 89 %).

MS: 510 ES+ (C₂₃H₃₁N₃O₈S)

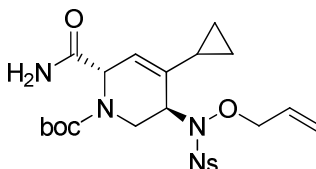
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,46 (m, 3H); 1,34 (m, 9H); 3,07 (m, 1H); 3,38 (m, 2H); 4,05 (m, 2H); 4,29 (m, 3H); 4,73 (m, 1H); 5,20 (m, 2H); 5,69 (m, 2H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 267: Ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-ciclopropil-2-(hidroximetil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 266**, 2,64 g, 5,18 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 19**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma naranja (2,33 g, 86 %).

MS: 524 ES+ (C₂₃H₂₉N₃O₉S)

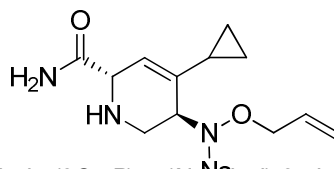
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,46 (m, 3H); 1,28 (m, 9H); 3,10 (m, 1H); 3,90 (m, 1H); 4,29 (m, 3H); 4,78 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,69 (m, 2H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 268: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxílico (**Intermedio 267**, 2,33 g, 4,45 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 20**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma parda (1,47 g, 63 %).

MS: 523 ES+ (C₂₃H₃₀N₄O₈S)

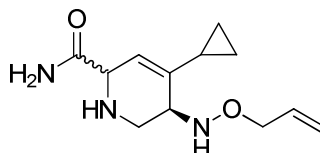
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,53 (m, 4H); 1,28 (m, 9H); 3,15 (m, 1H); 3,93 (m, 1H); 4,27 (m, 3H); 4,73 (m, 1H); 5,19 (m, 2H); 5,73 (m, 2H); 7,03 (m, 1H); 7,43 (m, 1H); 8,05 (m, 4H).

Intermedio 269: (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-2-carbamoil-4-ciclopropil-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 268**, 1,47 g, 2,81 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 21**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma de color amarillo claro (0,95 g, 80 %).

MS: 423 ES+ (C₁₈H₂₂N₄O₆S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,30 (m, 1H); 0,50 (m, 2H); 0,81 (m, 1H); 1,28 (m, 1H); 2,70 (m, 2H); 3,75 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 5,24 (m, 2H); 5,84 (m, 2H); 7,02 (m, 1H); 7,28 (m, 1H); 8,04 (m, 4H).

Intermedio 270: (R)-5-(aliloxiamino)-4-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida

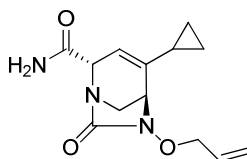
El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-4-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 269**, 0,95 g, 2,25 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 22**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo claro (0,307 g, 57 %).

MS: 238 ES+ (C₁₂H₁₉N₃O₂)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,52 (m, 4H); 1,43 (m, 2H); 2,46 (m, 1H); 3,04 (m, 2H); 3,59 (m, 1H); 4,13 (m, 2H); 5,20 (m, 2H); 5,39 (m, 1H); 5,92 (m, 1H); 6,39 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,34 (s a, 1H).

Intermedio 271: (2S,5R)-6-(aliloxi)-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida

5



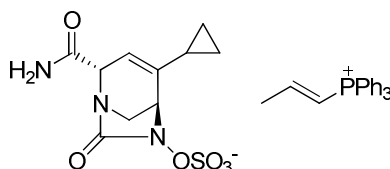
10 El compuesto del título se preparó a partir de (*R*)-5-(aliloxiamino)-4-ciclopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-carboxamida (**Intermedio 270**, 0,307 g, 1,29 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 16**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un aceite amarillo (0,168 g, 49 %).

MS: 264 ES+ (C₁₃H₁₇N₃O₃)

15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,56 (m, 4H); 1,43 (m, 1H); 3,17 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 4,11 (m, 1H); 4,36 (m, 2H); 5,34 (m, 3H); 5,94 (m, 1H); 7,27 (s a, 1H); 7,49 (s a, 1H).

Intermedio 272: (2S,5R)-2-carbamoil-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-enil)fosfonio

20



25

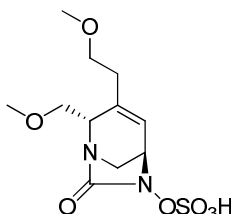
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 271**, 0,168 g, 0,64 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma amarilla (0,305 g, 79 %).

MS: 302 ES-, 303 ES+ (C₁₀H₁₂N₃O₆S⁻·C₂₁H₂₀P⁺)

30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 0,56 (m, 3H); 0,85 (m, 1H); 1,42 (m, 1H); 2,16 (m, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,71 (m, 1H); 4,10 (m, 1H); 5,44 (m, 1H); 6,65 (m, 1H); 7,25 (m, 2H); 7,51 (m, 1H); 7,79 (m, 15H).

Ejemplo de referencia 28**Sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-3-(2-metoxietil)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

40



45 El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-3-(2-metoxietil)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio (**Intermedio 288**, 0,328 g, 0,53 mmol), siguiendo el procedimiento descrito para el **Ejemplo 1**. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanquecino (146 mg, 81 %).

Rotación óptica: (0,22 g/dl, DMSO) = -263

50 **MS:** 321 ES- (C₁₁H₁₈N₂O₇S)

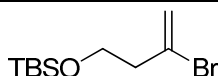
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 2,13 (m, 2H); 3,07 (m, 1H); 3,22 (s, 3H); 3,28 (s, 3H); 3,36 (m, 3H); 3,68 (m, 3H); 4,00 (m, 1H); 6,03 (m, 1H).

Los intermediarios para el **Ejemplo de referencia 28** se prepararon como se indica a continuación:

55

Intermedio 273: ((3-bromobut-3-en-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano

60



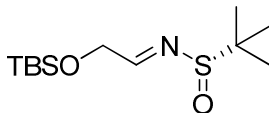
65

A una solución de 3-bromobut-3-en-1-ol (**ACROS**, 15,18 g, 100,53 mmol) en DCM (300 ml) a temperatura ambiente se le añadieron imidazol (8,90 g, 130,69 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,456 g, 20,11 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (16,67 g, 110,58 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, a continuación, se filtró para eliminar los sólidos y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (24,67 g, 93 %) con la forma de un aceite incoloro.

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,08 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 2,63 (t, 2H), 3,80 (t, 2H), 5,46 (m, 1H), 5,64 (m, 1H).

Intermedio 274: (S,E)-N-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida

5



10

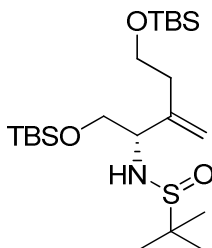
A una solución de 2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)acetaldehído (**Aldrich**, 15 g, 86,05 mmol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente se le añadieron sulfato de cobre (II) (41,2 g, 258,16 mmol) y (S)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**Aldrich**, 15,64 g, 129,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, a continuación, se filtró a través de Celite, se lavó con DCM y se concentró para obtener un aceite. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-25 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (14,73 g, 61,7 %) con la forma de un aceite incoloro.

15

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,11 (s, 6H), 0,93 (s, 9H), 1,22 (s, 9H), 4,55 (d, 2H), 8,07 (t, 1H).

Intermedio 275: (S)-2-metil-N-((S)-2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-il)propano-2-sulfonamida

20



25

30

A una solución de ((3-bromobut-3-en-1-il)oxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (**Intermedio 273**, 24,66 g, 92,97 mmol) en THF (200 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ se le añadió gota a gota *tert*-butil litio (1,7 M en pentano) (120 ml, 204,54 mmol) a través de una cánula. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió la (S,E)-N-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfonamida (**Intermedio 274**, 17,2 g, 61,98 mmol) en THF (50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante ~1,5 horas a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La reacción se desactivó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (21,07 g, 73,3 %) con la forma de un aceite incoloro.

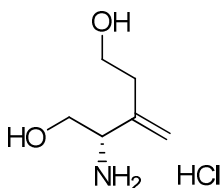
35

40

$^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0,06 (m, 12H), 0,90 (m, 18H), 1,24 (s, 9H), 2,25 (m, 2H), 3,57 (m, 1H); 3,73 (m, 3H); 3,95 (m, 2H); 5,04 (m, 1H); 5,19 (m, 1H).

Intermedio 276: clorhidrato de (S)-2-amino-3-metilenopentano-1,5-diol

45



50

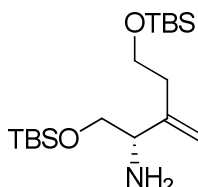
A una solución de 2-metil-N-((S)-2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-il)propano-2-sulfonamida (**Intermedio 275**, 21,07 g, 45,42 mmol) en metanol (100 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se le añadió ácido clorhídrico (4 M en dioxano) (22,71 ml, 90,85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante ~20 minutos. La LC/MS mostró que no quedaba material de partida remanente. La mezcla de reacción se concentró para obtener un aceite (7,6 g, 100 %).

55

MS: 132 ES+ ($\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_2$)

Intermedio 277: (S)-2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-amina

60



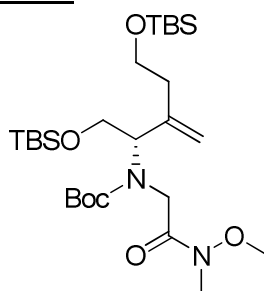
65

A una solución de (S)-2-amino-3-metilenopentano-1,5-diol, HCl (**Intermedio 276**, 7,6 g, 45,34 mmol) en DCM (200 ml) a temperatura ambiente se le añadieron imidazol (12,35 g, 181,35 mmol), 4-dimetilaminopiridina (2,77 g, 22,67 mmol) y cloruro de *tert*-butildimetilsililo (20,50 g, 136,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación, se filtró para eliminar los sólidos y se lavó con salmuera. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-5 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título (14,34 g, 88 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 359 ES+ (C₁₈H₄₁NO₂Si₂)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (m, 12H), 0,90 (m, 18H), 2,30 (m, 2H), 3,41 (m, 2H); 3,72 (m, 3H); 4,90 (m, 1H); 5,09 (m, 1H).

Intermedio 278: (S)-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-il)carbamato de *tert*-butilo

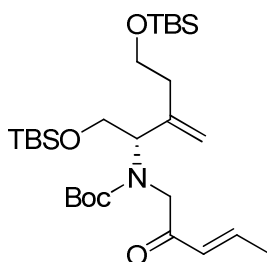


Se agitó una mezcla de (S)-2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-amina (14,34 g, 39,87 mmol) y carbonato de potasio (**Intermedio 277**, 5,51 g, 39,87 mmol) en DMF (300 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 2-bromo-*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (**Intermedio 4**, 7,26 g, 39,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Se formó una emulsión y se filtró para eliminar los sólidos. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera:agua (1:1). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El aceite amarillo resultante se disolvió en THF (100 ml) y se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (17,40 g, 79,73 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación, a 50 °C durante ~4 horas y después a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron tres veces con salmuera:agua (1:1), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (13,55 g, 60,6 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

MS: 561 ES+ (C₂₇H₅₆N₂O₆Si₂)

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0,06 (m, 12H), 0,88 (m, 18H), 1,45 (m, 9H), 2,32 (m, 2H); 3,16 (s, 3H); 3,69 (m, 5H); 3,80 (m, 2H); 3,02 (m, 2H); 4,64 (m, 1H); 5,04 (m, 2H).

Intermedio 279: (S)-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-il)(2-oxopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo

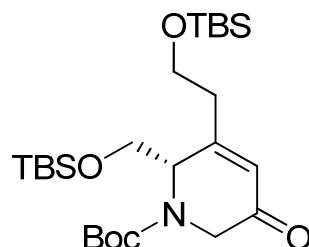


Se agitó vigorosamente una suspensión de cloruro de cerio (III) (47,6 g, 193,26 mmol) en THF (200 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se enfrió hasta -78 °C y se añadió bromuro de (*E*)-prop-1-enilmagnesio (0,5 M en THF) (387 ml, 193,26 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1,5 horas. A continuación, se añadió (S)-(2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatridecan-6-il)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 278**, 13,55 g, 24,16 mmol) en THF (50 ml), gota a gota, a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y después se calentó hasta 0 °C durante 30 minutos. La reacción se desactivó con ácido cítrico al 10 %, se diluyó adicionalmente con agua y se extrajo dos veces con éter. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (10 g, 76 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 542 ES+ (C₂₈H₅₅NO₅Si₂)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,03 (m, 12H), 0,85 (m, 18H), 1,33 (m, 9H), 1,84 (m, 2H); 2,18 (m, 2H); 3,71 (m, 6H); 4,56 (m, 1H); 4,93 (m, 2H); 6,20 (m, 1H); 6,85 (m, 1H).

Intermedio 280: (S)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

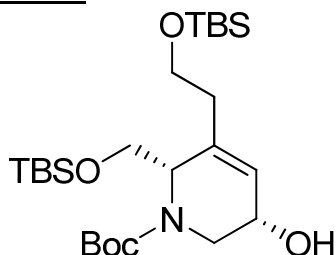


Una solución de (*S,E*)-(2,2,3,3,11,11,12,12-octametil-7-metileno-4,10-dioxa-3,11-disilatrídecán-6-il)(2-oxopent-3-en-1-il)carbamato de *tert*-butilo (**Intermedio 279**, 10 g, 18,45 mmol) en tolueno (400 ml), se purgó con nitrógeno durante 15 minutos. A continuación, se añadió el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación (2,320 g, 3,69 mmol). La reacción se calentó a 100 °C durante la noche. Se añadieron 0,05 equivalentes más de catalizador y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas más. La mezcla de reacción se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-15 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (8,55 g, 93 %) con la forma de un aceite marrón claro.

MS: 500 ES+ ($\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{NO}_5\text{Si}_2$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,01 (m, 12H), 0,81 (m, 18H), 1,42 (s, 9H), 2,50 (m, 2H); 3,79 (m, 5H); 4,20 (m, 1H); 4,67 (m, 1H); 6,07 (s, 1H).

Intermedio 281: (2S,5S)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

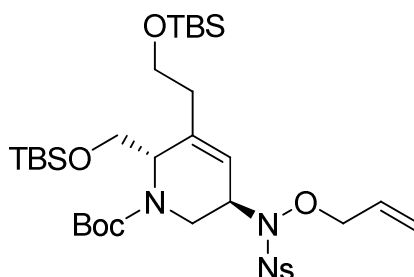


El compuesto del título se preparó a partir de (*S*)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-oxo-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 280**, 8,55 g, 17,11 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 8** para obtener el producto deseado (7,33 g, 85 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

MS: 502 ES+ ($\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{Si}_2$)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,02 (m, 12H), 0,85 (m, 18H), 1,39 (s, 9H), 2,21 (m, 2H); 2,68 (m, 1H); 3,70 (m, 4H); 4,02 (m, 2H); 4,21 (m, 1H); 4,99 (m, 1H); 5,55 (s, 1H).

Intermedio 282: (2S,5R)-5-(*N*-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo

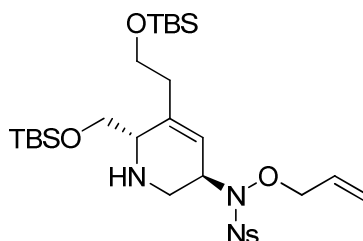


A una solución de (2*S*,5*S*)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-5-hidroxi-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (**Intermedio 281**, 7,33 g, 14,61 mmol) en tolueno (100 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron trifenilfosfina (4,58 g, 17,53 mmol), *N*-(aliloxi)-2-nitrobenzenosulfonamida (3,77 g, 14,61 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (3,45 ml, 17,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró. El aceite resultante se lavó con hexano y se filtró

para eliminar el óxido de trifenilfosfina. El filtrado se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-20 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (7,5 g, 69,2 %) con la forma de un aceite amarillo claro.

MS: 743 ES⁺ (C₃₄H₅₉N₃O₉SSi₂)

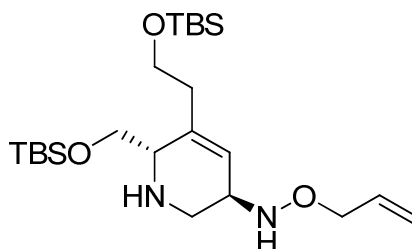
5 **Intermedio 283: N-(aliloxi)-N-((3R,6S)-5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida**



A una solución de (2S,5R)-5-(N-(aliloxi)-2-nitrofenilsulfonamido)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (**Intermedio 282**, 7,5 g, 10,11 mmol) en DCM (100 ml) a temperatura ambiente, se le añadió bromuro de cinc (6,83 g, 30,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió otro equivalente de bromuro de cinc y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas más. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se añadió bicarbonato de sodio saturado. La mezcla bifásica se filtró a través de Celite para eliminar los sólidos y las capas se separaron. Los extractos orgánicos se lavaron una vez con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para obtener un aceite naranja (6,49 g, 100 %).

MS: 642 ES⁺ (C₂₉H₅₁N₃O₇SSi₂)

25 **Intermedio 284: O-alil-N-((3R,6S)-5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina**

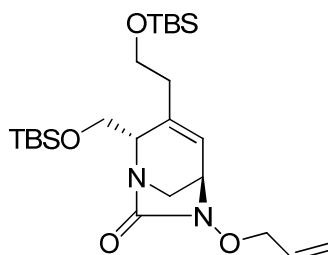


El compuesto del título se preparó a partir de N-(aliloxi)-N-((3R,6S)-5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)-2-nitrobenzenosulfonamida (**Intermedio 283**, 6,49 g, 10,11 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 12**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-5 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el producto deseado (3,95 g, 86 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 457 ES⁺ (C₂₃H₄₈N₂O₃Si₂)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,03 (m, 12H), 0,85 (m, 18H), 2,15 (m, 2H), 2,65 (m, 1H); 2,89 (m, 1H); 3,20 (m, 2H); 3,61 (m, 4H); 4,08 (m, 2H); 5,15 (m, 2H); 5,44 (m, 1H); 5,88 (m, 1H); 6,16 (m, 1H).

45 **Intermedio 285: (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona**



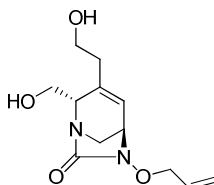
A una solución de O-alil-N-((3R)-5-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)-6-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-3-il)hidroxilamina (**Intermedio 284**, 3,95 g, 8,65 mmol) y diisopropiletilamina (6,02 ml, 34,58 mmol) en acetonitrilo (600 ml) a 0 °C, se le añadió trifosgeno (0,871 g, 2,94 mmol) como una solución en acetonitrilo (26 ml). La solución de trifosgeno se añadió en una tasa de 4 ml/hora. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera:agua (1:1). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 %

de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo (3,69 g, 88 %). Esta reacción se realizó en dos matraces de 1 l por separado, debido a que se trataba de un volumen grande, y la mezcla de reacción se combinó para el tratamiento posterior y su purificación.

MS: 483 ES+ (C₂₄H₄₆N₂O₄Si₂)

5 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,04 (m, 12H), 0,85 (m, 18H), 2,11 (m, 2H), 3,01 (m, 1H); 3,44 (m, 1H); 3,63 (m, 3H); 3,93 (m, 2H); 4,32 (m, 2H); 5,28 (m, 2H); 5,93 (m, 1H); 6,05 (m, 1H).

10 **Intermedio 286: (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona**

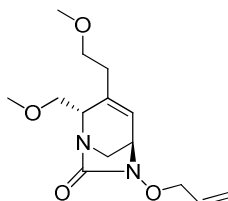


A una solución de (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-(2-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 285**, 0,96 g, 1,99 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C, se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en THF) (5,97 ml, 5,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante ~1 hora y, después, se concentró sobre gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-10 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título (0,446 g, 88 %) con la forma de un aceite amarillo turbio.

MS: 255 ES+ (C₁₂H₁₈N₂O₄)

20 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,06 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,60 (m, 1H); 3,71 (m, 2H); 3,88 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 4,51 (t, 1H); 4,84 (t, 1H); 5,27 (m, 2H); 5,96 (m, 2H).

25 **Intermedio 287: (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-(2-metoxietil)-2-(metoximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona**

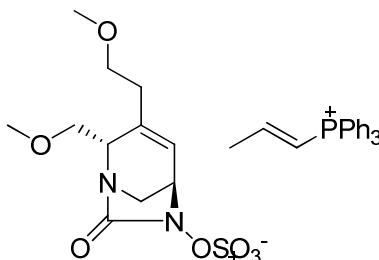


40 A una solución de (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-(2-hidroxietil)-2-(hidroximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 286**, 0,446 g, 1,75 mmol) y yodometano (0,655 ml, 10,52 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C, se le añadió hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral) (0,210 g, 5,26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, a continuación se desactivó con agua y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-50 % de acetato de etilo/hexanos) se obtuvo el compuesto del título (0,138 g, 28 %) con la forma de un aceite amarillo.

MS: 283 ES+ (C₁₄H₂₂N₂O₄)

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2,12 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,27 (s, 3H); 3,35 (m, 3H); 3,66 (m, 3H); 3,90 (m, 1H); 4,33 (m, 2H); 5,27 (m, 2H); 5,96 (m, 2H).

50 **Intermedio 288: (2S,5R)-3-(2-metoxietil)-2-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (E)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio**

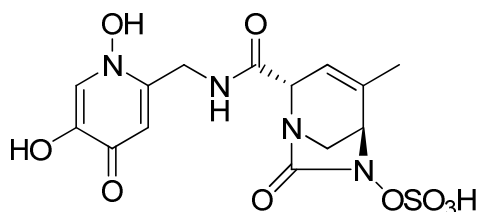


65 El compuesto del título se preparó a partir de (2S,5R)-6-(aliloxi)-3-(2-metoxietil)-2-(metoximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-7-ona (**Intermedio 287**, 0,177 g, 0,63 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. El producto deseado se obtuvo con la forma de una espuma de color amarillo claro (0,328 g,

84 %).

MS: 323, 303 ES+ (C₁₄H₂₂N₂O₄, C₂₁H₂₀P)**Ejemplo 29**

5 **Sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo**

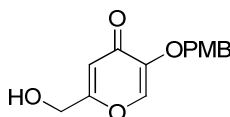


A una solución de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(((1-(bencidrioxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo (**Intermedio 296**, 58,6 mg, 0,08 mmol) en anisól (906 µl, 8,34 mmol) a 0 °C, se le añadió ácido trifluoroacético (321 µl, 4,17 mmol). La mezcla de reacción se dejó entibiar hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo una vez más con DCM. La capa acuosa se introdujo directamente en una columna RediSep Gold C18 de 5,5 g y se eluyó con 100 % de agua. Las fracciones 1 y 2 contenían el producto deseado y se combinaron y liofilizaron para obtener un sólido naranja claro. El compuesto se hizo pasar a través de otra columna C18 con agua y se recogió en los tubos 1 y 2. El contenido de estos tubos se combinó y se liofilizó. Mediante purificación por HPLC (YMC Carotenoid C30, 21,2 mm x 150 mm, 5 µm acoplado con Synergi Polar RP, 100 mm x 21,2 mm, 4 µm, 0 %-15 % de acetonitrilo/agua) se obtuvo el compuesto del título con la forma de un sólido rosa (3,4 mg, 9,3 %) después de la liofilización.

MS: 417 ES+ (C₁₄H₁₆N₄O₉S)

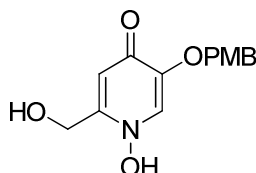
30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 1,93 (s, 3H); 3,31 (m, 1H); 3,61 (m, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,49 (m, 2H); 4,61 (m, 1H); 5,69 (m, 1H); 6,49 (s, 1H); 7,64 (s, 1H).

Los intermediarios para el Ejemplo 29 se prepararon como se indica a continuación:

Intermedio 289: 2-(hidroximetil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-4H-piran-4-ona

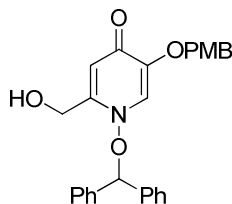
A una suspensión agitada del ácido kójico (500 g, 3,518 mol) en DMF anhidro (5 l) se le añadió carbonato de potasio anhidro (972 g, 7,036 mol), seguido de cloruro de 4-metoxibencilo (661 g, 4,221 mol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y después se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, esta se vertió sobre agua helada (15 l) y se agitó vigorosamente. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido marrón pálido (687 g, 75 %).

45 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,74 (s, 3H); 4,27 (s, 2H); 4,83 (s, 2H); 5,68 (s a, 1H); 6,29 (s, 1H); 6,93 (d, 2H); 7,33 (d, 2H); 8,12 (s, 1H).

Intermedio 290: 1-hidroxi-2-(hidroximetil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-4(1H)-ona

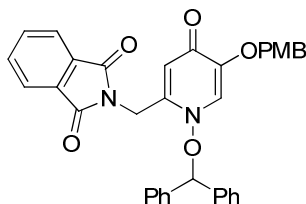
A una solución agitada de 2-(hidroximetil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]-4H-piran-4-ona (**Intermedio 289**, 101,7 g, 0,388 mol) en piridina (1,35 l) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (134,7 g, 1,94 mol). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 4 horas, a continuación, se evaporó a sequedad y se lavó con agua (700 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (250 ml). Los sólidos se agitaron, posteriormente, en isopropanol (100 ml) durante 12 horas, se recogieron por filtración y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido blanco (41,2 g, 38 %).

65 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3,75 (s, 3H); 4,55 (s, 2H); 5,05 (s, 2H); 6,95 (d, 2H); 7,06 (s, 1H); 7,38 (d, 2H); 7,47 (m, 1H); 8,25 (s, 1H); 8,62 (d, 1H).

Intermedio 291: 1-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-4(1H)-ona

A una solución agitada helada de 1-hidroxi-2-(hidroximetil)-5-[(4-metoxibencil)oxi]piridin-4(1H)-ona (**Intermedio 290**, 45 g, 0,162 mol) se le añadió *terc*-butóxido de potasio (18,2 g, 0,162 mol), seguido de cloruro de bencilo (36,14 g, 0,178 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, a continuación, se vertió en agua helada (3 l) y se agitó durante 1 hora. El precipitado se recogió por filtración y se secó al vacío para obtener el compuesto del título con la forma de un sólido marrón pálido (70,4 g, 98 %).

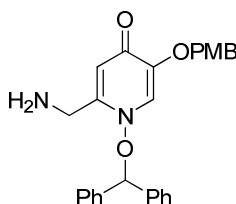
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,76 (s, 3H); 4,25 (d, 2H); 4,65 (s, 2H); 5,54 (s a, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,94 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,41 (m, 11H).

Intermedio 292: 2-((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona

A una solución de 1-(bencidriloxi)-2-(hidroximetil)-5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-4(1H)-ona (**Intermedio 291**, 2 g, 4,51 mmol), ftalimida (0,664 g, 4,51 mmol) y trifenilfosfina (1,178 g, 4,51 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,397 ml, 12,18 mmol). Los reactivos son insolubles. Se añadió DMF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró en gel de sílice. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-4 % de metanol/diclorometano) no se consiguió separar el producto deseado de las impurezas. Las fracciones se combinaron y se volvieron a purificar. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-30 % de acetona/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título (1,66 g, 64,3 %) con la forma de una espuma amarilla clara.

MS: 573 ES+ (C₃₅H₂₈N₂O₆)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,76 (s, 3H); 4,51 (s, 2H); 4,70 (s, 2H); 5,71 (s, 1H); 6,63 (s, 1H); 6,94 (m, 2H); 7,26 (m, 2H); 7,45 (m, 10H); 7,62 (s, 1H); 7,88 (m, 4H).

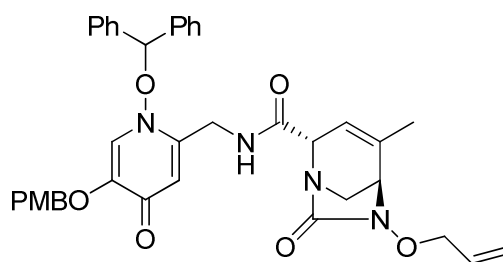
Intermedio 293: 2-(aminometil)-1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-4(1H)-ona

A una solución de 2-((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)isoindolin-1,3-diona (**Intermedio 292**, 1,66 g, 2,90 mmol) en cloroformo (20 ml) y metanol (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina monohidratada (0,284 ml, 5,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió 1 equivalentes más de hidrazina monohidratada. Después de 3 horas, se seguía observando material de partida. Se añadió 1 equivalentes más de hidrazina monohidratada. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró. El residuo se lavó con MeOH y éter, y los sólidos se eliminaron por filtración. Este proceso se repitió dos veces más. El sólido resultante se lavó una vez con cloroformo y MeOH, y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró para obtener una espuma amarilla (1,01 g, 79 %).

MS: 443 ES+ (C₂₇H₂₆N₂O₄)

^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,76 (s, 3H); 4,25 (d, 2H); 4,65 (s, 2H); 5,54 (s a, 1H); 6,05 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,94 (d, 2H); 7,25 (d, 2H); 7,29 (s, 1H); 7,41 (m, 11H).

Intermedio 294: (2S,5R)-6-(aliloxi)-N-((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida



5

A una solución del ácido (2*R*,5*R*)-6-(aliloxi)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxílico (**Intermedio 32**, 0,54 g, 2,27 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura ambiente, se le añadieron 2-(aminometil)-1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)piridin-4(1*H*)-ona (**Intermedio 293**, 1 g, 2,27 mmol), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (1,724 g, 4,53 mmol) y *N,N*-diisopropiletamina (1,579 ml, 9,07 mmol). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera y salmuera/agua (1/1) dos veces. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-70 % de acetona/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título (0,704 g, 47 %) con la forma de una espuma naranja clara.

10

15

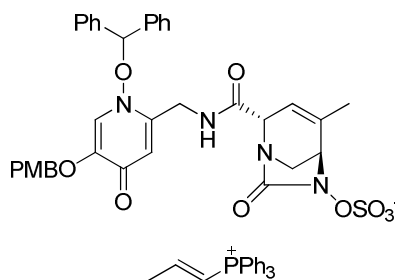
MS: 663 ES⁺ (C₃₈H₃₈N₄O₇)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,80 (m, 3H); 3,18 (m, 2H); 3,76 (s, 3H); 3,85 (m, 1H); 4,06 (m, 2H); 4,26 (m, 1H); 4,37 (m, 2H); 4,68 (s, 2H); 5,33 (m, 3H); 5,82 (s, 1H); 5,95 (m, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,94 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,42 (m, 10H); 7,47 (s, 1H).

20

Intermedio 295: (2*S*,5*R*)-2-(((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio

25



30

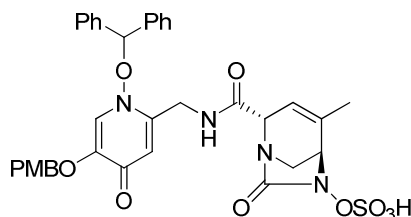
El compuesto del título se preparó a partir de (2*S*,5*R*)-6-(aliloxi)-*N*-((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-eno-2-carboxamida (**Intermedio 294**, 0,704 g, 1,06 mmol), de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Intermedio 17**. Mediante cromatografía en gel de sílice (0 %-5 % de metanol/diclorometano) se obtuvo el compuesto del título (0,379 g, 35,5 %) con la forma de una espuma amarilla.

MS: 703, 303 ES⁺ (C₃₅H₃₃N₄O₁₀S, C₂₁H₂₀P)

40

Intermedio 296: sal sódica de hidrogenosulfato de (2*S*,5*R*)-2-(((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo

45



50

Se acondicionó una resina de intercambio iónico Dowex(R) 50WX8-100 (35 g, 0,38 mmol) mediante agitación durante 2 horas en hidróxido de sodio 2 N (80 ml, 0,38 mmol). A continuación, la resina se introdujo en una columna y se lavó con agua hasta pH 7. Después, se lavó con acetona/agua (1/1) (~100 ml) y, a continuación, una vez más con agua (~100 ml). Se añadió acetonitrilo (~2 ml) a (2*S*,5*R*)-2-(((1-(bencidriloxi)-5-((4-metoxibencil)oxi)-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilsulfato de (*E*)-trifenil(prop-1-en-1-il)fosfonio (**Intermedio 295**, 0,379 g, 0,38 mmol), se introdujo en la resina y se eluyó con agua. La masa del producto deseado se observó en los tubos 1-2 (fracciones mixtas), 3-14 (fracciones limpias). Las dos fracciones mixtas se volvieron a hacer pasar por la columna de nuevo. Los tubos 22-23 (fracciones mixtas) y los tubos 24-31 (fracciones limpias) se liofilizaron. El producto deseado se obtuvo con la forma de un sólido blanquecino (113,4 mg, 43 %).

55

60

MS: 703 ES⁺ (C₃₅H₃₄N₄O₁₀S)

¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,78 (m, 3H); 3,19 (m, 2H); 3,36 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 4,00 (m, 2H); 4,23 (m, 1H); 4,67 (m, 2H); 5,40 (m, 1H); 5,83 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 6,93 (m, 2H); 7,24 (m, 2H); 7,41 (m, 10H); 7,45 (s, 1H).

65

EJEMPLO 30: ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Se determinaron las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM), mediante el método de microdilución en caldo de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (8.^a Ed. (2009)) M07-A8. Resumiendo, se ajustaron suspensiones de organismos al estándar 0,5 McFarland y se diluyó para obtener un inóculo final de 3×10^5 y 7×10^5 unidades formadoras de colonias (CFU)/ml. Los inóculos bacterianos se prepararon en caldo de Mueller-Hinton estéril, ajustado con cationes (Beckton Dickinson) para *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*. Los inóculos bacterianos de *Haemophilus influenzae* se prepararon en caldo de Mueller-Hinton estéril ajustado con cationes (Beckton Dickinson) que contenía un 0,5 % de extracto de levadura (Beckton Dickinson), junto con 15 µg/ml de hematina bovina (Sigma) y 15 µg/ml de dinucleótido de β-nicotinamida y adenina (Sigma). Los inóculos bacterianos se prepararon en caldo de Mueller-Hinton estéril, ajustado con cationes (Beckton Dickinson) para *Staphylococcus aureus* o caldo de Mueller-Hinton estéril ajustado con cationes, que contenía 2,5 % de sangre de caballo lisada (Hema Resource & Supply Inc.) para *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes*. Un volumen de inóculo de 100 µl se añadió a los pocillos (utilizando un robot Tecan EVO), que contenían 2 µl de DMSO que contenían diluciones en serie de fármaco con un factor de dilución de 2. Un volumen de inóculo de 100 µl se añadió a los pocillos (utilizando un robot Tecan EVO), que contenían 2 µl de DMSO que contenían diluciones en serie de fármaco con un factor de dilución de 2. Todas las bandejas de microdilución inoculadas se incubaron en aire ambiental a 35° C durante 18-24 horas. Tras la incubación, la concentración más baja del fármaco, que prevenía el crecimiento visible, de acuerdo con las lecturas a DO600 nm, se registró como la CIM. Los resultados del ensayo se monitorizaron utilizando cepas de control de calidad para el laboratorio y compuestos de control comercializados, con espectros de CIM definidos, de acuerdo con las directrices del CLSI.

25

CIM (µg/ml)

Ej. N.º	S. pneumon.	S. pyogenes	S. aureus (MSSA)	S. aureus (MRSA)	H. influenzae	E. coli	K. pneumon.	P. aeruginosa
1	6,25	3,13	25	>200	ND	50	50	200
2	25	3,13	100	100	12,5	100	100	>200
14	100	100	100	>200	12,5	>200	>200	>200
3	50	50	>200	>200	3,13	>200	>200	>200
7 ^a	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200	>200
4	200	50	ND	>200	>200	>200	>200	>200
5	100	50	>200	>200	100	>200	>200	>200
12 ^a	25	25	ND	>200	100	100	50	>200
13 ^a	50	100	>200	>200	200	>200	>200	>200
10	0,39	<0,2	0,78	>200	0,78	12,5	12,5	200
6	25	25	200	>200	>200	>200	>200	25
8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15 ^a	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	25	25	100	>200	>200	>200	>200	>200
16 ^a	50	50	100	>200	50	100	100	>200

^aEjemplo de referencia

CIM (µg/ml)

	<i>Klebsiella pneumoniae</i> KPC2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> AmpC	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PER-1, OXA-10	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> AmpC
Ceftazidima	256	128	256	32
Ej. 13 ^a	>16	>16	>16	>16
Ej. 10	1	>16	>16	>16
Ej. 6	0,25	16	16	16
Ej. 4	>64	>64	>64	>64
Ej. 2	64	>64	>64	>64
Ej. 1	8	64	>64	>64
Ej. 11	>16	>16	>16	>16
Ej. 12 ^a	64	>64	>64	>64
Ej. 8	>16	>16	>16	>16
Ej. 16 ^a	8	>16	>16	>16
Ej. 9	>16	>16	>16	>16
Ej. 5	ND	ND	ND	ND
Ej. 15 ^a	ND	ND	ND	ND
Ej. 7 ^a	ND	ND	ND	ND

Ej. 3	ND	ND	ND	ND
Ej. 14	ND	ND	ND	ND

^aEjemplo de referencia

Ejemplo 31:

- 5 La sinergia con β -lactamas se evaluó frente a varios organismos productores de diversas β -lactamasas pertenecientes a diferentes clases. Bush & Jacoby, *Updated Functional Classification of β -Lactamases*, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 54:969-76 (2010). En los ensayos, la actividad inhibitoria del crecimiento (CIM) se midió utilizando diluciones con un factor de dilución de 2 de la β -lactama complementaria en una concentración fija de compuestos de fórmula (I). Los compuestos se prepararon en DMSO y las determinaciones de CIM, utilizando las combinaciones del compuesto de fórmula (I)/ β -lactama, se realizaron de acuerdo con las directrices de CLSI. Clinical Laboratory Standards Institute: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically (8.^a Ed. (2009)) M07-A8. La sinergia se definió como una reducción del cuádruple o más en la CIM de la β -lactama en presencia del compuesto de fórmula (I), en comparación con la β -lactama sola.

	CIM (μ M)			
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	KPC2	AmpC	PER-1, OXA-10	AmpC
Ceftazidima	256	128	256	32
+Ej. 13 ^a (4 ug/ml)	$\leq 0,50$	64	64	16
+Ej. 10 (4 ug/ml)	N	2	2	1
+Ej. 6 (4 ug/ml)	N	4	2	2
+Ej. 4 (4 ug/ml)	2	64	64	32
+Ej. 2 (4 ug/ml)	2	64	128	64
+Ej. 1 (4 ug/ml)	$\leq 0,50$	4	2	4
+Ej. 11 (4 ug/ml)	1	32	16	4
+Ej. 12 ^a (4 ug/ml)	$\leq 0,50$	64	32	16
+Ej. 8 (4 ug/ml)	$\leq 0,50$	64	4	8
+Ej. 16 ^a (4 ug/ml)	$\leq 0,50$	32	32	16
+Ej. 9 (4 ug/ml)	$\leq 0,50$	64	16	32
+Ej. 5 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+Ej. 15 ^a (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+Ej. 7 ^a (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+Ej. 3 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+Ej. 14 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+Ej. 17 (4 ug/ml)	16	ND	ND	ND
+Ej. 18 (4 ug/ml)	16	ND	ND	ND
+Ej. 19 (4 ug/ml)	>32	ND	ND	ND
+Ej. 20 ^a (4 ug/ml)	15	ND	ND	ND
+Ej. 21 (4 ug/ml)	16	ND	ND	ND
+Ej. 22 (4 ug/ml)	4	ND	ND	ND
+Ej. 23 (4 ug/ml)	>256	ND	ND	ND
+Ej. 24 (4 ug/ml)	8	ND	ND	ND
+Ej. 25 (4 ug/ml)	>8	ND	ND	ND
+Ej. 26 ^a (4 ug/ml)	4	32	32	16

ES 2 663 416 T3

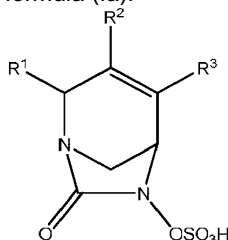
ug/ml)				
+Ej. 27 (4 ug/ml)	16	64	4	8
+Ej. 28 ^a (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND
+Ej. 29 (4 ug/ml)	ND	ND	ND	ND

^a Ejemplo de referencia

	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	KPC2	AmpC	PER-1, OXA-10	AmpC
piperacilina	>512	256	64	256
+Avibactam (4 ug/ml)	8	32	32	32
+Ej. 1 (4 ug/ml)	N	16	16	16
ceftazidima	256	128	256	32
+Avibactam (4 ug/ml)	≤0,50	8	8	4
+Ej. 1 (4 ug/ml)	≤0,50	4	2	4
+Ej. 10 (4 ug/ml)	≤0,50	2	2	2
ampicilina	>512	>512	>512	>512
+Avibactam (4 ug/ml)	16	512	512	>512
+Ej. 1 (4 ug/ml)	128	512	512	>512
aztreonam	>512	64	128	32
+Avibactam (4 ug/ml)	≤0,50	8	16	8
+Ej. 1 (4 ug/ml)	2	4	8	8
+Ej. 10 (4 ug/ml)	≤0,50	8	16	8
cefepima	512	32	32	16
+Avibactam (4 ug/ml)	≤0,50	4	8	8
+Ej. 1 (4 ug/ml)	≤0,50	4	8	8
Ceftarolina	>512	256	64	256
+Avibactam (4 ug/ml)	≤0,50	16	32	32
+Ej. 1 (4 ug/ml)	1	8	32	16
ceftriaxona	>512	>512	128	512
+Avibactam (4 ug/ml)	≤0,50	128	16	64
+Ej. 1 (4 ug/ml)	≤0,50	32	16	32
meropenem	64	≤0,50	4	32
+Avibactam (4 ug/ml)	≤0,50	≤0,50	4	16
+Ej. 1 (4 ug/ml)	≤0,50	≤0,50	4	8
+Ej. 10 (4 ug/ml)	≤0,50	≤0,25	4	8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula (Ia):



- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

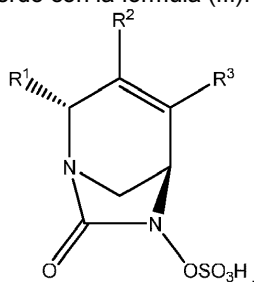
R¹ es -CONR'R'' o -CN;

R² y R³ se seleccionan independientemente de H, halo, -CN, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, -CONR'R'', o C(O)₂R'; en la que el alquilo, alqueno, cicloalquilo y alcoxi representados por R² o R³ están, independiente y opcionalmente, sustituidos por uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R'', heterociclo de 5-7 miembros, -C(O)NR'R'' o -NR'C(O)R''; y

15 cada R' y R'' se selecciona, independientemente, de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros o un heteroarilo de 5 a 6 miembros; en la que cada alquilo, cicloalquilo, fenilo, heterociclilo y heteroarilo está, opcional e independientemente, sustituido con uno o más halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -C(O)(alquilo C₁-C₆), -C(O)(alcoxi C₁-C₆), -NH₂, -NH(alquilo C₁-C₃), -N(alquilo C₁-C₃)₂, un heterociclilo de 5-7 miembros o un heteroarilo de 5-7 miembros;

20 siempre que R² y R³ no sean ambos, hidrógeno; y cuando R¹ sea -C(O)NR'R'', entonces ninguno de R² o R³ sea -C(O)NR'R''.

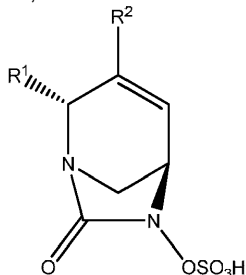
2. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 3. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² y R³ se seleccionan, independientemente, del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, y -CONR'R'', en el que el alquilo y el cicloalquilo representados por R² y/o R³ están, independiente y opcionalmente, sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halo, -CN, -OH, alquilo C₁-C₃, haloalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, haloalcoxi C₁-C₃, -NR'R'', un sideróforo, -C(O)NR'R'' y -NR'C(O)R''.

4. El compuesto de la reivindicación 1, de acuerdo con la fórmula (V):



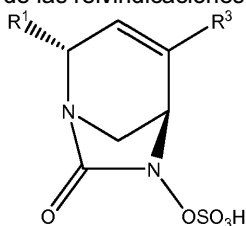
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 5. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es metilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo, en el que cada R² está, opcional e independientemente, sustituido con uno o más grupos seleccionados de -OH y alcoxi C₁-C₃.

- 40 6. El compuesto de la reivindicación 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R²

es metilo.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, de acuerdo con la fórmula (IV):



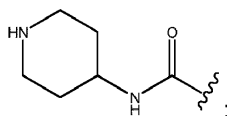
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es metilo, -CH₂OCH₃, o -CONH₂.

10 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es -CONH₂.

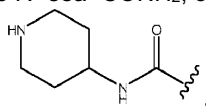
10. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

15 R¹ es -CONH₂ o



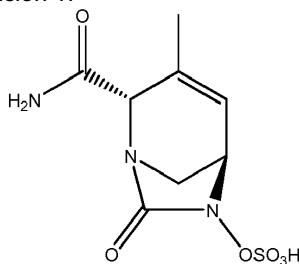
R² es -H o -CH₃; y
R³ es -H, -CH₃, o -CONH₂;

20 siempre que R² y R³ no sean ambos H; y cuando R¹ sea -CONH₂, o



entonces R³ no sea -CONH₂.

11. Un compuesto de la reivindicación 1:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

- 30 Sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-ciano-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sulfato de (2S,5R)-4-metil-7-oxo-2-(piperidinio-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
35 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-ciano-4-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(2-aminoetilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-((5-hidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metilcarbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
40 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-(metoximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sulfato sódico de (2S,5R)-2-carbamoil-3-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sulfato sódico de (2S,5R)-2-carbamoil-3-isopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
sal sódica de sulfato de (2S,5R)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-ilcarbamoil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;

- sulfato de (2S,5R)-3-metil-7-oxo-2-(piperidin-1-ilo-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-il sulfato;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-(hidroximetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 5 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-4-(2-amino-2-oxoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3,4-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-etil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 10 hidrogenosulfato de (2S,5R)-4-(2-aminoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-3-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de sulfato de (2S,5R)-4-(2-acetamidoetil)-2-carbamoil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;
 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-carbamoil-4-ciclopropil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo; y
 15 sal sódica de hidrogenosulfato de (2S,5R)-2-(((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metil)carbamoil)-4-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-3-en-6-ilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de las Fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, y al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 14. Un compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso como un medicamento.
- 30 15. Un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (Ia), (III), (IV) o (V), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se indica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano.