

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 507**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 211/60</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/43</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/08</b>	(2006.01)	<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/439</b>	(2006.01)	<b>A61P 43/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/444</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4545</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)		
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/407</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/4162</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2013 PCT/JP2013/064971**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.12.2013 WO13180197**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2013 E 13796357 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2019 EP 2857401**

54 Título: **Nuevo inhibidor de B-lactamasa y método para producir el mismo**

30 Prioridad:

**30.05.2012 JP 2012122603**

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

**05.05.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ABE, TAKAO;  
FURUUCHI, TAKESHI;  
SAKAMAKI, YOSHIAKI;  
INAMURA, SEIICHI y  
MORINAKA, AKIHIRO**

74 Agente/Representante:

**MARTÍN BADAJOZ, Irene**

ES 2 758 507 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

Nuevo inhibidor de  $\beta$ -lactamasa y método para producir el mismo

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de diazabiciclooctano nuevo. La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar el mismo, y al compuesto para un uso como inhibidor de  $\beta$ -lactamasa en un método de tratamiento de infección bacteriana. La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el compuesto.

### **Antecedentes de la técnica**

Las penicilinas y cefalosporinas son antibióticos betalactámicos que se usan más amplia y frecuentemente en la clínica. Sin embargo, la adquisición de resistencia a antibióticos betalactámicos por diversos patógenos de manera grave ha tenido un efecto perjudicial sobre el mantenimiento del tratamiento eficaz de infecciones bacterianas. El mecanismo más significativo conocido relacionado con la adquisición de resistencia bacteriana es la producción de  $\beta$ -lactamasas de clase A, C y D que tienen un residuo de serina en el centro activo. Estas enzimas descomponen el antibiótico betalactámico, dando como resultado la pérdida de las actividades antimicrobianas. Las  $\beta$ -lactamasas de clase A hidrolizan de manera preferente las penicilinas mientras que las  $\beta$ -lactamasas de clase C tiene un perfil de sustrato que favorece las cefalosporinas. Como inhibidores de  $\beta$ -lactamasa comercialmente disponibles, se conocen el ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam, y estos inhibidores son eficaces principalmente contra  $\beta$ -lactamasa de clase A que produce bacterias, y se usa como una mezcla con un antibiótico de penicilina. Sin embargo, se han notificado 250 tipos o más de  $\beta$ -lactamasas hasta la fecha, y entre ellas, además de la expansión de las  $\beta$ -lactamasas de clase C así como  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado (BLEA) que pertenecen a las  $\beta$ -lactamasas de clase A y D, las bacterias resistentes adicionales que producen  $\beta$ -lactamasa KPC-2 de clase A que descomponen incluso el carbapenemo como el último recurso para el antibiótico betalactámico se consideran un problema. El desarrollo de un nuevo inhibidor se demanda de manera fuerte ya que los inhibidores comercialmente disponibles no son eficaces contra estas  $\beta$ -lactamasas.

Además, en los últimos años, se encuentran enfermedades infecciosas producidas por las bacterias resistentes mencionadas anteriormente como bacterias patogénicas no solo en una enfermedad infecciosa grave sino también de manera ocasional en una enfermedad infecciosa adquirida en la comunidad, de manera que el desarrollo de un nuevo inhibidor que pueda usarse en combinación con el fármaco de primera opción (por ejemplo, penicilinas o cefalosporinas) en una ciudad se demanda de manera fuerte. Sin embargo, aunque existe un informe de posibles inhibidores y un informe para tratar una enfermedad infecciosa grave, existen solo unos pocos candidatos en desarrollo.

En los últimos años, los documentos US 7.112.592, US 7.612.087 y WO 2009/091856 han divulgado que determinadas clases de derivados de diazabiciclooctano son compuestos prometedores en el tratamiento de enfermedades infecciosas como un antibiótico que no tiene estructura de  $\beta$ -lactama o un inhibidor de  $\beta$ -lactamasa. Como procedimiento para preparar los mismos, además de los documentos mencionados anteriormente, se ha conocido el procedimiento divulgado en el documento WO 2010/126820.

### 45 **Divulgación de la invención**

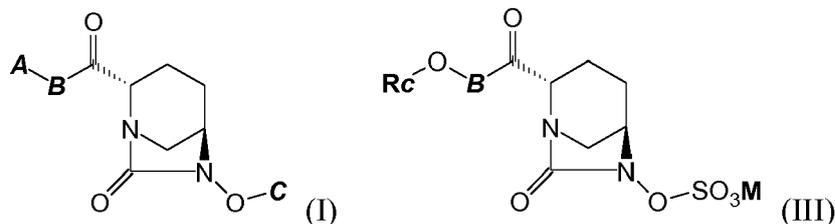
#### Problemas que van a resolverse mediante la invención

Los inhibidores de  $\beta$ -lactamasa disponibles actualmente son insuficientes para inhibir el incesante aumento de la  $\beta$ -lactamasa, y actualmente se han requerido nuevos inhibidores de  $\beta$ -lactamasa para el difícil tratamiento para las enfermedades infecciosas bacterianas producidas por las bacterias resistentes que producen  $\beta$ -lactamasa de clase C,  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado (BLEA) que pertenece a la clase A y D, o KPC-2 de clase A que descompone incluso el carbapenemo como último recurso para el antibiótico betalactámico.

#### 55 Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios de investigación sobre un nuevo inhibidor de  $\beta$ -lactamasa eficaz para las bacterias que producen  $\beta$ -lactamasa que producen actualmente los problemas tal como se mencionó anteriormente, particularmente para las  $\beta$ -lactamasas de clase A, clase C y clase D, y como resultado, se ha encontrado un nuevo derivado de diazabiciclooctano de fórmula (I). Se ha encontrado también que el compuesto de la presente invención recupera de manera potente la actividad antimicrobiana de un antibiótico betalactámico contra las bacterias resistentes cuando se usa en combinación con el antibiótico betalactámico.

Además, se ha establecido en el presente documento el método de preparación del compuesto de fórmula (III), que se incluye en la fórmula (I) de la presente invención:



en la que

5 A es  $-N(R_a)(R_b)$  o  $-OR_c$ , en la que  $R_a$  y  $R_b$  son cada uno independientemente alquilo  $C_{1-6}$  o acilo; y  $R_c$  es alquilo  $C_{1-6}$  o heterociclilo;

10 A puede sustituirse con hasta 4 sustituyentes  $F_{n1}$  seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , =O y  $-(CH_2)_n-R_g$ , en la que  $n$  es 0-3 y

15  $R_g$  es heterociclilo; fenilo; heteroarilo, acilo,  $R_dO_2S-$ ;  $R_e(R_f)N-$ ,  $R_e(R_f)NCO-$ ,  $-OR_e$ ,  $-OCOR_e$  o un grupo protector seleccionado de trialquilsililo y grupos protectores de tipo carbamato, en la que

$R_d$  es alquilo  $C_{1-6}$  o  $-OM$ , y

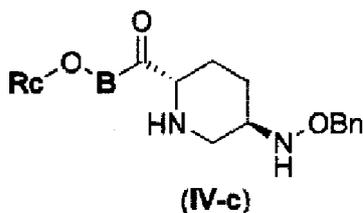
$R_e$ ,  $R_f$  son cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ,

20 y  $F_{n1}$  puede sustituirse adicionalmente;

B es  $-NH$  o  $-N(\text{alquil } C_{1-6})$ ;

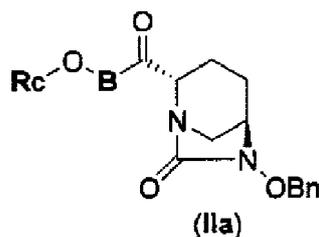
25 C es H, bencilo, o  $-SO_3M$ , en la que M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y además,  $R_a$  y  $R_b$ ,  $R_c$  y B, y  $R_e$  y  $R_f$  pueden unirse juntos para formar un heterociclilo que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

30 En primer lugar, para la investigación de un método de preparación para obtener el compuesto de fórmula (II), incluso cuando el método en el que se usan un equivalente de fosgeno y una amina tal como se divulga en el documento US. 7.112.592 o US 7.612.087 o el método en el que el compuesto se trata con trifosgeno y se aplica una disolución acuosa de ácido fosfórico al 10% tal como se divulga en el documento WO 2009/133442 o el documento WO 2010/126820 al compuesto de fórmula (IV-c):



35 en la fórmula anterior (IV-c),  $R_c$  y B tienen el mismo significado tal como se define para el compuesto de fórmula (II), y OBn es benciloxilo,

40 el compuesto de fórmula (IV-c) tiene N-alcoxycarbamoilo que muestra acidez débil en la cadena lateral en la posición 2, de manera que el compuesto que tiene una estructura de diazabicyclooctano de fórmula (IIa):

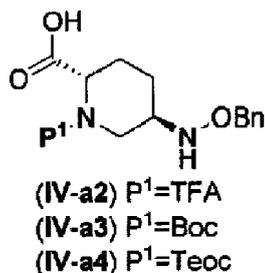


en la fórmula anterior (IIa),  $R_c$  y B tienen el mismo significado tal como se define para el compuesto de fórmula (II), y OBn es benciloxilo,

puede prepararse solo con un rendimiento muy reducido.

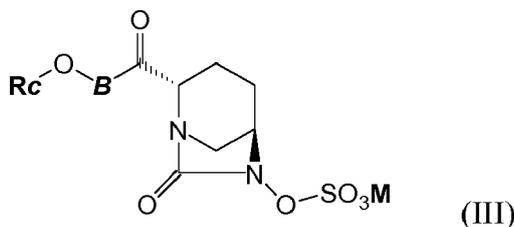
5 Además, el método divulgado en los documentos WO 2009/133442 o WO 2010/126820 introduce la cadena lateral en la posición 2 en la fase inicial del procedimiento de preparación, que no es tan económico, de manera que el método no es necesariamente eficiente como método de fabricación comercial, y se ha deseado el establecimiento de un procedimiento de preparación que puede industrializarse fácilmente.

10 Por tanto, los presentes inventores han encontrado los compuestos de fórmula (IV-a2), (IV-a3) o (IV-a4):



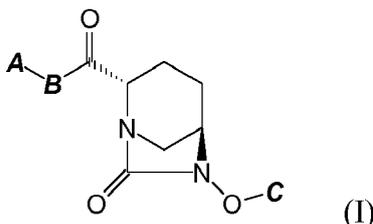
15 en la que TFA es trifluoroacetilo, Boc es terc-butoxicarbonilo, Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo y OBn es benciloxilo, como los materiales de partida más útiles, y estudiados encarecidamente para conducirlos a los compuestos de las fórmulas anteriores (IV-c) y (IIa).

Como resultado, en el presente documento se ha establecido el procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III):



en la que Rc, B y M tienen el mismo significado tal como se define para el compuesto de la fórmula anterior (I).

25 Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto, que es un derivado de diazabicyclooctano de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo:



en la que

30 A es -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) o -OR<sub>c</sub>, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo; y R<sub>c</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo;

35 A puede sustituirse hasta con 4 sustituyentes F<sub>n1</sub> seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, =O y - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>g</sub>, en la que n es 0-3 y

R<sub>g</sub> es heterociclilo; fenilo; heteroarilo, acilo, R<sub>d</sub>O<sub>2</sub>S-; R<sub>e</sub>(R<sub>f</sub>)N-, R<sub>e</sub>(R<sub>f</sub>)NCO-, -OR<sub>e</sub>, -OCOR<sub>e</sub> o un grupo protector seleccionado de trialquilsililo y grupos protectores de tipo carbamato, en la que

40 R<sub>d</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -OM, y

R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

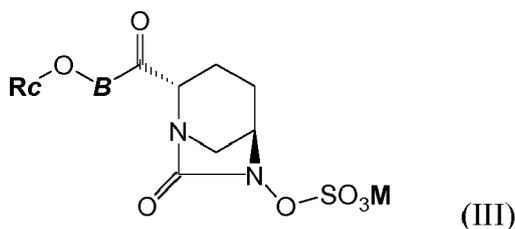
y F<sub>n1</sub> puede sustituirse adicionalmente;

*B* es -NH o -N(alquil C<sub>1-6</sub>);

*C* es H, bencilo, o -SO<sub>3</sub>M, en la que M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y además, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y *B*, y R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> pueden unirse juntos para formar un heterociclilo que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

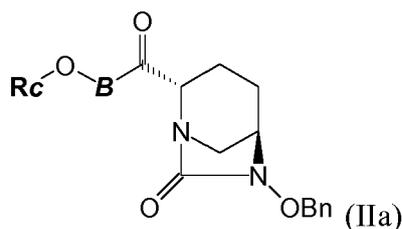
Además, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto anterior de la invención y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable, y también se dirige al compuesto anterior de la invención o la composición farmacéutica anterior para su uso en un método para tratar infección bacteriana.

Además, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III):

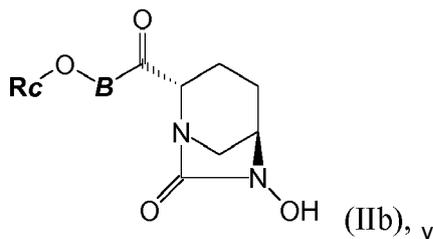


que comprende las etapas de

(iv) retirar el grupo bencilo Bn de un compuesto de fórmula (IIa):



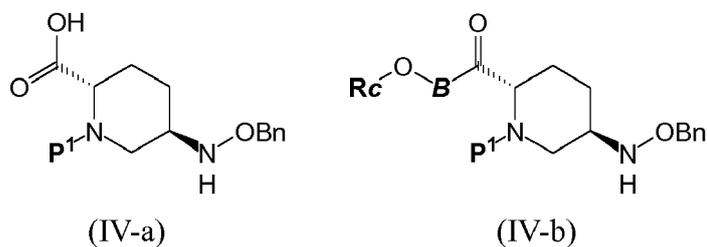
usando un catalizador de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno para preparar un compuesto de fórmula (IIb):



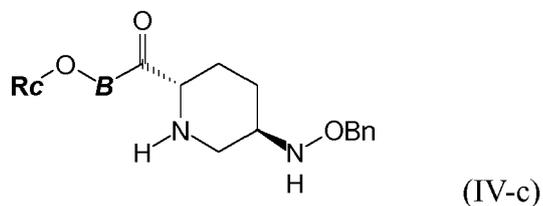
(v) sulfatar el grupo hidroxilo en la posición 6 en presencia de una base, y

(vi) si es necesario, desproteger un grupo protector presente en la cadena lateral -B-O-R<sub>c</sub>, y opcionalmente las etapas (i)-(iii) que preceden las etapas anteriores (iv)-(vi):

(i) acoplar un compuesto de fórmula (IV-a) con un compuesto de fórmula R<sub>c</sub>OBH, usando un éster activo, una amida activa o un agente de deshidratación-condensación para preparar un compuesto de fórmula (IV-b):



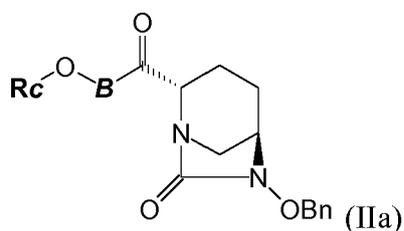
(ii) desproteger P<sup>1</sup> para preparar un compuesto de fórmula (IV-c):



5 (iii) silar el compuesto en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular para preparar un compuesto de fórmula la fórmula anterior (IIa),

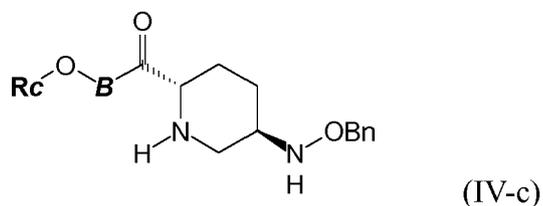
10 en la que en las fórmulas anteriores R<sub>c</sub>, B y M son tal como se definen para el compuesto de fórmula (I) anterior, OBn es benciloxilo, y P<sup>1</sup> es un grupo protector que puede retirarse mediante un ácido, una base o un agente nucleófilo.

Aún más, la invención se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IIa):



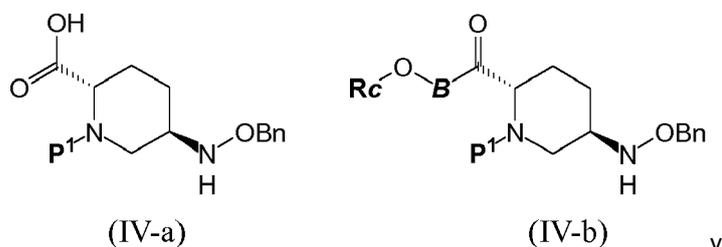
15 que comprende la etapa de

20 (iii) silar un compuesto de fórmula (IV-c)

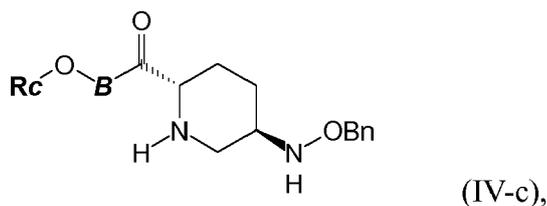


25 en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular, y opcionalmente las etapas (i) y (ii) que preceden la etapa anterior (iii):

(i) acoplar un compuesto de fórmula (IV-a) con un compuesto de fórmula R<sub>c</sub>OBH, usando un éster activo, una amida activa o un agente de deshidratación-condensación para preparar un compuesto de fórmula (IV-b):



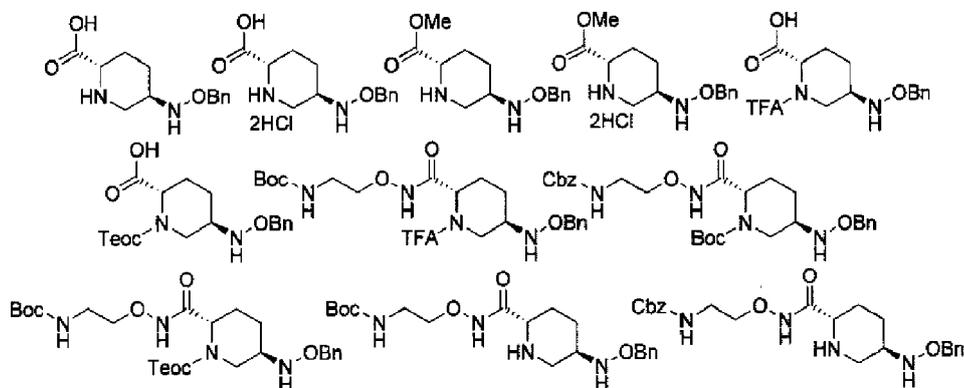
30 (ii) desproteger P<sup>1</sup> para preparar un compuesto de la fórmula anterior (IV-c),



en la que en las fórmulas anteriores  $R_c$  y  $B$  son tal como se definen para el compuesto de fórmula (I) anterior, OBn es benciloxilo y  $P^1$  es un grupo protector que puede retirarse mediante ácido, una base o un agente nucleófilo.

Todavía más, la invención se refiere a un procedimiento para preparar (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo y clorhidrato del mismo, que comprende someter a esterificación metílica ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico o clorhidrato del mismo, someter a trifluoroacetilación, benciloxiaminación el grupo hidroxilo en la posición 5, y retirar el trifluoroacetilo.

Aún más, la invención se refiere a los compuestos de las siguientes fórmulas:



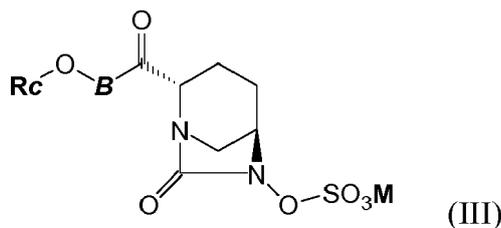
en las que TFA es trifluoroacetilo, OMe es metoxilo, Boc es terc-butoxicarbonilo, OBn es benciloxilo y Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo.

Las realizaciones preferidas de la invención son tal como se definen en las reivindicaciones dependiente adjuntas y/o en la siguiente descripción detallada.

### Efectos de la invención

Los nuevos derivados de diazabicyclooctano de fórmula (I) proporcionados por la presente invención muestran actividad inhibitora potente contra diversas clases de  $\beta$ -lactamasas. En particular, muestra actividad inhibitora potente contra  $\beta$ -lactamasas de clase A, clase C y clase D. Más específicamente, muestra actividad inhibitora potente contra  $\beta$ -lactamasa de clase C,  $\beta$ -lactamasa de espectro ampliado (BLEA), y  $\beta$ -lactamasa KPC-2, y actividad antimicrobiana del antibiótico betalactámico existente contra las bacterias que producen estas  $\beta$ -lactamasas resistentes al antibiótico betalactámico pueden recuperarse potencialmente en combinación con el compuesto de esta invención.

Además, el procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (III):



en la que  $R_c$ ,  $B$  y  $M$  tienen el mismo significado tal como se define para el compuesto de la fórmula anterior (I), y que se incluye en el compuesto de fórmula (I) proporcionado por la presente invención, es un procedimiento de preparación que tiene mayor utilidad que un procedimiento de preparación para comercialización.

### Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra actividades antibacterianas para 5 cepas de KPC-2 o 3 cepas productoras, *K. pneumoniae*.

La figura 2 muestra actividades antibacterianas para 5 cepas de expresión constitutiva de AmpC, *P. aeruginosa*.

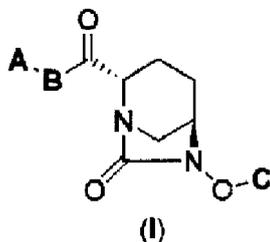
La figura 3 muestra actividades antibacterianas para 5 cepas de expresión constitutiva de AmpC, *Enterobacteriaceae*.

La figura 4 muestra actividades antibacterianas para 5 cepas de cepa productora de metalo-β-lactamasa de tipo IMP, *Enterobacteriaceae*.

La figura 5 muestra actividades antibacterianas para 5 cepas de cepa productora de CTX-M-15 (BLEA), *E. coli*.

### Modo de llevar a cabo la invención

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención es para proporcionar un nuevo derivado de diazabicyclooctano de fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un inhibidor de β-lactamasa que comprende el compuesto de fórmula (I):



en la que

A es -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) o -OR<sub>c</sub>, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo; y R<sub>c</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo;

A puede sustituirse con hasta 4 sustituyentes F<sub>n1</sub> seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, =O y - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>g</sub>, en la que

n es 0-3 y

R<sub>g</sub> es heterociclilo; fenilo; heteroarilo, acilo, R<sub>d</sub>O<sub>2</sub>S-; R<sub>e</sub>(R<sub>f</sub>)N-, R<sub>e</sub>(R<sub>f</sub>)NCO-, -OR<sub>e</sub>, -OCOR<sub>e</sub> o un grupo protector seleccionado de trialkilsililo y grupos protectores de tipo carbamato, en la que

R<sub>d</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -OM, y

R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

y F<sub>n1</sub> puede sustituirse adicionalmente;

B es -NH o -N(alquil C<sub>1-6</sub>);

C es H, bencilo, o -SO<sub>3</sub>M, en la que M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; y además, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y B, y R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> pueden unirse juntos para formar un heterociclilo que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

A continuación, se explicarán en detalle los nuevos derivados de diazabicyclooctano de fórmula (I) de la presente invención y un procedimiento para preparar los mismos, un inhibidor de β-lactamasa, y un uso del compuesto de esta invención para el tratamiento de la infección bacteriana, pero la presente invención no está limitada por el alcance de los ejemplos específicos designados.

El término "sal" usado en la presente memoria descriptiva significa una sal farmacéuticamente aceptable, y existe una sal de adición de base que comprende una base inorgánica o una base orgánica, y una sal de adición de ácido que comprende un ácido inorgánico o un ácido orgánico.

El término "catión inorgánico" significa, por ejemplo, un metal alcalino o un metal alcalinotérreo, y el término "catión orgánico" significa una sal de amonio formada a partir de una amina de mono a trisustituída, y una sal de amonio cuaternario formada a partir de una amina tetrasustituída o por anillo heteroaromático sustituido.

Cuando "M" es H y el compuesto de la presente invención tiene un grupo amino, aminas cíclicas o aminas

- aromáticas que pueden protonarse en la molécula, el grupo amino, las aminas cíclicas o las aminas aromáticas en la molécula se comportan como una sal de amonio protonada, y puede tomar la forma de una de una sal intramolecular, que también se estima que es una parte del compuesto de la presente invención. Además, cuando “M” es un catión orgánico y está presente en la molécula del compuesto de la presente invención con una sal de amonio cuaternario, puede tomar la forma de una sal intramolecular, que también se estima que es una parte del compuesto de la presente invención.
- El término “sustituido” significa que intercambia H en A o en el sustituyente Fn1 y se une con o por el sustituyente Fn1.
- El término “A puede sustituirse con de 0 a 4 sustituyentes Fn1, y el sustituyente Fn1 puede sustituirse adicionalmente.” significa que Fn1 que modifica A puede sustituirse adicionalmente con Fn1, y como ejemplos pueden mencionarse A-(Fn1)<sub>0-4</sub>, A-(Fn1)(Fn1)<sub>0-3</sub>, A-(Fn1)<sub>2</sub>(Fn1)<sub>0-2</sub> y A-(Fn1)<sub>3</sub>(Fn1)<sub>0-1</sub>.
- Como ejemplos específicos del “grupo protector” pueden mencionarse un trialkilsililo y un grupo protector de tipo carbamato, preferiblemente triisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo, que es un grupo protector para un grupo amino y un grupo hidroxilo divulgado en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene *et al.*, Wiley, Nueva York (1999)).
- El disolvente contenido en el “solvato” puede ser agua, metanol, etanol, isopropanol, acetona y metil etil cetona, más preferiblemente agua.
- El término “alquilo C<sub>1-6</sub>” significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede ser lineal, ramificado o cíclico.
- El término “acilo” significa formilo, benzoilo, fenilacetilo, alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, heterociclil-carbonilo y heteroaril-carbonilo.
- El término “heterociclilo” significa un anillo heterocíclico o anillo no aromático saturado monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene de 1 a 3 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y/o átomo(s) de azufre en total.
- El término “heteroarilo” significa un anillo heteroaromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 átomo(s) de nitrógeno, átomo(s) de oxígeno y/o átomo(s) de azufre en total.
- Los términos “Ra(Rb)N-” y “Re(Rf)N-” significa un grupo amino sustituido con Ra y Rb, o Re y Rf.
- El término “RcO-” significa oxilo unido a Rc, es decir, alcoxilo o heterocicliloxilo, y el término “ReO-” significa oxilo unido a Re, es decir, alcoxilo o hidroxilo.
- El término “RdO<sub>2</sub>S-” significa sulfonilo unido a Rd.
- El término “Re(Rf)NCO-” significa carbonilo unido a Re(Rf)N-.
- El término “ReOCO-” significa carbonilo unido a ReO-.
- El término “O=” significa un grupo oxo.
- Como ejemplos específicos de las bases que forman la “sal de adición de base” pueden mencionarse hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de litio, carbonato de calcio, acetato de sodio, acetato de potasio, citrato de sodio, dihidrogenocitrato de sodio, citrato de tripotasio, dihidrogenocitrato de potasio, amoniaco, metilamina, etilamina, dimetilamina, dietilamina, trimetilamina, trietilamina, N-metilmorfolina, etanolamina y trietanolamina, preferiblemente hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, dihidrogenocitrato de sodio y trietanolamina.
- Como ejemplos específicos de los ácidos que forman la “sal de adición de ácido” pueden mencionarse ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico, ácido hemisulfúrico, ácido tiocianico, ácido acético, ácido butírico, ácido propiónico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido piválico, ácido heptanoico, ácido hexanoico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido undecanoico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido algínico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido diglucónico, ácido nicotínico, ácido pamoico, ácido péctico, ácido glucoheptanoico, ácido glicerofosfórico, ácido bencenosulfónico, ácido tosílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido dodecilsulfúrico, ácido 2-hidroxietanosulfónico y ácido 2-naftalenosulfónico, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico y ácido tosílico.

Los ejemplos específicos del “catión inorgánico” incluyen sodio, potasio, litio y calcio, preferiblemente sodio y potasio.

5 Los ejemplos específicos del “catión orgánico” incluyen metilamonio, etilamonio, dimetilamonio, dietilamonio, diisopropilamonio, piridinio, trimetilamonio, trietilamonio, ciclohexilamonio, dicitlohexilamonio, diisopropilamonio, piridinio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetrabutilamonio, trietilbencilamonio, N,N'-dimetilimidazolio y N-metilpiridinio, preferiblemente piridinio y tetrabutilamonio.

10 Los ejemplos específicos del “alquilo C<sub>1-6</sub>” incluyen un grupo alquilo C<sub>1-6</sub> tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, s-butilo, isobutilo, pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neopentilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, isopentilo y hexilo, un grupo cicloalquilo C<sub>3-6</sub> tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, o un grupo metilo sustituido con un grupo cicloalquilo C<sub>3-5</sub> tal como ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, preferiblemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

15 Los ejemplos específicos del “heterociclilo” incluyen un grupo derivado de aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, pirazolidina, piperidina, tetrahidro-2H-pirano, tetrahidro-2H-tiopirano, hexahidropiridazina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazinano, 1,4-dioxano, 1,2-tiazinano, azepano, oxepano, tiepano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 1,4-tiazepano, 1,2,5-triazepano, 1,4,5-oxadiazepano, 1,2,5-oxadiazepano, 1,4,5-tiadiazepano, 1,5,2-dioxazepano, 1,5,2-oxatiazepano, 3,4-dihidro-2H-pirrol, 4,5-dihidro-1H-pirazol, 4,5-dihidro-1H-imidazol, 4,5-dihidro-1,2-oxazol, 4,5-dihidro-1,3-oxazol, 4,5-dihidro-1,3-tiazol, 2,3,4,5-tetrahidropiridina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, 5,6-dihidro-4H-1,2-oxazina o 3,6-dihidro-2-H-1,4-oxazina, preferiblemente un grupo derivado de azetidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, piperidina, tetrahidro-2H-pirano, imidazolidina, oxazolidina, 1,2-oxazolidina, hexahidropiridazina, piperazina, morfolina, 1,2-oxazinano, azepano, 1,4-diazepano o 1,2-oxazepano.

20 Los ejemplos específicos del grupo protector para el “heterociclilo” al que “se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo” incluyen un grupo derivado de 1-(terc-butoxicarbonil)azetidina, 1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina, 1,3-di(terc-butoxicarbonil)imidazolidina, 3-(terc-butoxicarbonil)oxazolidina, 1,3-di(terc-butoxicarbonil)pirazolidina, 1-(terc-butoxicarbonil)piperidina, 1,2-di(terc-butoxicarbonil)hexahidropiridazina, 1,4-di(terc-butoxicarbonil)piperazina, 4-(terc-butoxicarbonil)morfolina, 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2-oxazolidina, 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2-oxazinano, 1-(terc-butoxicarbonil)azepano, 1,4-di(terc-butoxicarbonil)-1,4-diazepano, 1-(benciloxicarbonil)azetidina, 1-(benciloxicarbonil)pirrolidina, 1,3-di(benciloxicarbonil)imidazolidina, 3-(benciloxicarbonil)oxazolidina, 1,3-di(benciloxicarbonil)pirazolidina, 1-(benciloxicarbonil)piperidina, 1,2-di(benciloxicarbonil)hexahidropiridazina, 1,4-di(benciloxicarbonil)piperazina, 4-(benciloxicarbonil)morfolina, 2-(benciloxicarbonil)-1,2-oxazolidina, 2-(benciloxicarbonil)-1,2-oxazinano, 1-(benciloxicarbonil)azepano o 1,4-di(benciloxicarbonil)-1,4-diazepano, y es natural que los ejemplos específicos que tienen el grupo protector anterior se incluyan en los ejemplos específicos que tienen heterociclilo que van a describirse a continuación.

40 Los ejemplos específicos del “heteroarilo” incluyen un grupo derivado de pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, 1,2-oxazol, 1,3-oxazol, 1,2-tiazol, 1,3-tiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,4-triazina o 1,3,5-triazina, preferiblemente un grupo derivado de pirrol, furano, imidazol, oxazol o piridina.

45 Los ejemplos específicos del grupo protector para el “heteroarilo” al que “se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo” incluyen un grupo derivado de 1-terc-butoxicarbonilpirrol, 1-terc-butoxicarbonilpirazol, 1-terc-butoxicarbonilimidazol, 1-terc-butoxicarbonil-1,2,3-triazol, 1-terc-butoxicarbonil-1,2,4-triazol, 1-terc-butoxicarboniltetrazol, 1-benciloxicarbonilpirrol, 1-benciloxicarbonilpirazol, 1-benciloxicarbonilimidazol, 1-benciloxicarbonil-1,2,3-triazol, 1-benciloxicarbonil-1,2,4-triazol o 1-benciloxicarboniltetrazol, y es natural que los ejemplos específicos que tienen en grupo protector anterior se incluyan en los ejemplos específicos que tienen heteroarilo que se van a describir a continuación.

55 Los ejemplos específicos del “alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo” incluyen acetilo, propanoílo, butanoílo, isobutanoílo, pentanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, 2-metilbutanoílo, 3-metilbutanoílo, hexanoílo, ciclopropanocarbonilo, ciclobutanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, ciclohexanocarbonilo, 2-ciclopropilacetilo, 2-ciclobutilacetilo y 2-ciclopentilacetilo.

60 Los ejemplos específicos del “heterociclilcarbonilo” incluyen aziridin-2-il-carbonilo, oxiran-2-il-carbonilo, tiiran-2-il-carbonilo, azetidín-2-il-carbonilo, azetidín-3-il-carbonilo, oxetan-2-il-carbonilo, oxetan-3-il-carbonilo, tietan-2-il-carbonilo, tietan-3-il-carbonilo, pirrolidin-2-il-carbonilo, pirrolidin-3-il-carbonilo, tetrahidrofuran-2-il-carbonilo, tetrahidrofuran-3-il-carbonilo, tetrahidrotiofen-2-il-carbonilo, tetrahidrotiofen-3-il-carbonilo, pirazolidin-3-il-carbonilo, pirazolidin-4-il-carbonilo, 1,2-oxazolidin-3-il-carbonilo, 1,2-oxazolidin-4-il-carbonilo, 1,2-oxazolidin-5-il-carbonilo, piperidin-2-il-carbonilo, piperidin-3-il-carbonilo, piperidin-4-il-carbonilo, tetrahidro-2H-piran-2-il-carbonilo, tetrahidro-2H-piran-3-il-carbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-il-carbonilo, tetrahidro-2H-tiopiran-2-il-carbonilo, tetrahidro-2H-tiopiran-3-il-carbonilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-il-carbonilo, hexahidropiridazin-3-il-carbonilo, hexahidropiridazin-4-il-carbonilo, piperazin-2-il-carbonilo, morfolin-2-il-carbonilo, morfolin-3-il-carbonilo, tiomorfolin-2-il-carbonilo, tiomorfolin-3-il-carbonilo, 1,2-oxazinan-3-il-carbonilo, 1,2-oxazinan-4-il-carbonilo, 1,2-oxazinan-5-il-carbonilo, 1,2-oxazinan-6-il-

carbonilo, 1,4-dioxan-2-il-carbonilo, 1,2-tiazinan-3-il-carbonilo, 1,2-tiazinan-4-il-carbonilo, 1,2-tiazinan-5-il-carbonilo, 1,2-tiazinan-6-il-carbonilo, azepan-2-il-carbonilo, azepan-3-il-carbonilo, azepan-4-il-carbonilo, oxepan-2-il-carbonilo, oxepan-3-il-carbonilo, oxepan-4-il-carbonilo, tiepan-2-il-carbonilo, tiepan-3-il-carbonilo, tiepan-4-il-carbonilo, 1,4-diazepan-2-il-carbonilo, 1,4-diazepan-5-il-carbonilo, 1,4-diazepan-6-il-carbonilo, 1,4-oxazepan-2-il-carbonilo, 1,4-oxazepan-3-il-carbonilo, 1,4-oxazepan-5-il-carbonilo, 1,4-oxazepan-6-il-carbonilo, 1,4-oxazepan-7-il-carbonilo, 1,4-tiazepan-2-il-carbonilo, 1,4-tiazepan-3-il-carbonilo, 1,4-tiazepan-5-il-carbonilo, 1,4-tiazepan-6-il-carbonilo, 1,4-tiazepan-7-il-carbonilo, 1,2,5-triazepan-3-il-carbonilo, 1,2,5-triazepan-4-il-carbonilo, 1,4,5-oxadiazepan-2-il-carbonilo, 1,4,5-oxadiazepan-3-il-carbonilo, 1,2,5-oxadiazepan-3-il-carbonilo, 1,2,5-oxadiazepan-4-il-carbonilo, 1,2,5-oxadiazepan-6-il-carbonilo, 1,2,5-oxadiazepan-7-il-carbonilo, 1,4,5-tiadiazepan-2-il-carbonilo, 1,4,5-tiadiazepan-3-il-carbonilo, 1,5,2-dioxazepan-3-il-carbonilo, 1,5,2-dioxazepan-4-il-carbonilo, 1,5,2-dioxazepan-6-il-carbonilo, 1,5,2-dioxazepan-7-il-carbonilo, 1,5,2-oxatiazepan-3-il-carbonilo, 1,5,2-oxatiazepan-4-il-carbonilo, 1,5,2-oxatiazepan-6-il-carbonilo y 1,5,2-oxatiazepan-7-il-carbonilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos del "heteroarilcarbonilo" incluyen pirrol-2-il-carbonilo, pirrol-3-il-carbonilo, furano-2-il-carbonilo, furano-3-il-carbonilo, tiofen-2-il-carbonilo, tiofen-3-il-carbonilo, pirazol-3-il-carbonilo, pirazol-4-il-carbonilo, imidazol-2-il-carbonilo, imidazol-4-il-carbonilo, 1,2-oxazol-3-il-carbonilo, 1,2-oxazol-4-il-carbonilo, 1,2-oxazol-5-il-carbonilo, 1,3-oxazol-2-il-carbonilo, 1,3-oxazol-4-il-carbonilo, 1,3-oxazol-5-il-carbonilo, 1,2-tiazol-3-il-carbonilo, 1,2-tiazol-4-il-carbonilo, 1,2-tiazol-5-il-carbonilo, 1,3-tiazol-2-il-carbonilo, 1,3-tiazol-4-il-carbonilo, 1,3-tiazol-5-il-carbonilo, 1,2,3-triazol-4-il-carbonilo, 1,2,3-oxadiazol-4-il-carbonilo, 1,2,3-oxadiazol-5-il-carbonilo, 1,2,3-tiadiazol-4-il-carbonilo, 1,2,3-tiadiazol-5-il-carbonilo, 1,2,4-triazol-3-il-carbonilo, 1,3,4-oxadiazol-2-il-carbonilo, 1,3,4-tiadiazol-2-il-carbonilo, tetrazol-5-il-carbonilo, piridin-2-il-carbonilo, piridin-3-il-carbonilo, piridin-4-il-carbonilo, piridazin-3-il-carbonilo, piridazin-4-il-carbonilo, pirimidin-2-il-carbonilo, pirimidin-4-il-carbonilo, pirimidin-5-il-carbonilo, pirazin-2-il-carbonilo, 1,2,4-triazin-3-il-carbonilo, 1,2,4-triazin-5-il-carbonilo, 1,2,4-triazin-6-il-carbonilo y 1,3,5-triazin-2-il-carbonilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Al anterior "acilo", se añade formilo, benzoílo o fenilacetilo, y se prefieren formilo, benzoílo, acetilo, fenilacetilo, propanoílo, butanoílo, 2-metilpropanoílo, 2,2-dimetilpropanoílo, azetidín-2-il-carbonilo, azetidín-3-il-carbonilo, pirrolidin-2-il-carbonilo, pirrolidin-3-il-carbonilo, tetrahidrofuran-3-il-carbonilo, piperidin-2-il-carbonilo, piperidin-3-il-carbonilo, piperidin-4-il-carbonilo, tetrahidro-2H-piran-2-il-carbonilo, tetrahidro-2H-piran-3-il-carbonilo, tetrahidro-2H-piran-4-il-carbonilo, furano-2-il-carbonilo, 1,3-oxazol-2-il-carbonilo, 1,3-oxazol-4-il-carbonilo, piridin-2-il-carbonilo, piridin-3-il-carbonilo y piridin-4-il-carbonilo.

Los ejemplos específicos de Re(Rf)N- incluyen amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, s-butilamino, isobutilamino, pentilamino, 1,1-dimetilpropilamino, 1,2-dimetilpropilamino, neopentilamino, 1-metilbutilamino, 2-metilbutilamino, isopentilamino, hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, N,N-di(isopropil)amino, N,N-dibutilamino, N,N-di(terc-butil)amino, N,N-di(s-butil)amino, N,N-di(isobutil)amino, N,N-dipentilamino, N,N-di(1,1-dimetilpropil)amino, N,N-di(1,2-dimetilpropil)amino, N,N-di(neopentil)amino, N,N-di(1-metilbutil)amino, N,N-di(2-metilbutil)amino, N,N-di(isopentil)amino y N,N-di(hexil)amino, preferiblemente amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan los protegidos por terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos de Re(Rf)NCO- incluyen aminocarbonilo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, s-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, pentilaminocarbonilo, 1,1-dimetilpropilaminocarbonilo, 1,2-dimetilpropilaminocarbonilo, neopentilaminocarbonilo, 1-metilbutilaminocarbonilo, 2-metilbutilaminocarbonilo, isopentilaminocarbonilo, hexilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo, N,N-dietilaminocarbonilo, N,N-dipropilaminocarbonilo, N,N-di(isopropil)aminocarbonilo, N,N-dibutilaminocarbonilo, N,N-di(terc-butil)aminocarbonilo, N,N-di(s-butil)aminocarbonilo, N,N-di(isobutil)aminocarbonilo, N,N-dipentilaminocarbonilo, N,N-di(1,1-dimetilpropil)aminocarbonilo, N,N-di(1,2-dimetilpropil)aminocarbonilo, N,N-di(neopentil)aminocarbonilo, N,N-di(1-metilbutil)aminocarbonilo, N,N-di(2-metilbutil)aminocarbonilo y N,N-di(isopentil)aminocarbonilo, que se derivan de los ejemplos específicos de Re(Rf)N anteriormente descritos, preferiblemente dimetilaminocarbonilo o dietilaminocarbonilo.

Los ejemplos específicos de ReO- incluyen hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, terc-butoxilo, s-butoxilo, isobutoxilo, pentoxilo, 1,1-dimetilpropoxilo, 1,2-dimetilpropoxilo, neopentoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, isopentoxilo, hexiloxilo, benciloxilo, ciclopropoxilo, ciclobutoxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo, ciclopropilmetoxilo, ciclobutilmetoxilo y ciclopentilmetoxilo, preferiblemente hidroxilo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxi, terc-butoxilo, ciclopropoxilo y ciclobutilmetoxilo. Es natural que el hidroxilo anterior incluya aquellos a los que se une triisopropilsililo incluido en trialkilsililoxilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos de ReOCO- incluyen metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, pentoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, 1,2-dimetilpropoxicarbonilo, neopentoxicarbonilo, 1-metilbutoxicarbonilo, 2-

metilbutoxicarbonilo, isopentoxicarbonilo y hexiloxicarbonilo, que se derivan de los ejemplos específicos de ReO- descritos anteriormente, preferiblemente metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, y benciloxicarbonilo metoxicarbonilo sustituido con fenilo que se define por Fn1.

5 Los ejemplos específicos de  $RdO_2S-$  incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, butilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, pentilsulfonilo, 1,1-dimetilpropilsulfonilo, 1,2-dimetilpropilsulfonilo, neopentilsulfonilo, 1-metilbutilsulfonilo, 2-metilbutilsulfonilo, isopentilsulfonilo, hexilsulfonilo, ciclopropanosulfonilo, ciclobutanosulfonilo, ciclopentilsulfonilo, ciclohexilsulfonilo, ciclopropilmetanosulfonilo, ciclobutilmetanosulfonilo y ciclopentilmetanosulfonilo, preferiblemente sulfoxilo y metanosulfonilo.

10 Entre los ejemplos específicos de  $Ra(Rb)N-$  que comprenden los alquilo  $C_{1-6}$ , acilo y  $Re(Rf)N-$  anteriores, se prefieren N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-di(isopropil)amino. Además, los ejemplos específicos en el caso en el que Ra y Rb de  $Ra(Rb)N-$  se unen para formar un heterociclilo incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, azepán-1-ilo, 2-oxoazetidín-1-ilo, 2-oxopirrolidín-1-ilo, 2-oxopiperidín-1-ilo, 2-oxoazepán-1-ilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

15 Entre los ejemplos específicos de alcoxilo  $C_{1-6}$  ejemplificado por los ejemplos específicos de los  $ReO-$  y  $RcO-$  anteriores que van a obtenerse a partir de heterociclilo, se prefieren metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclobutilmetoxilo, azetidín-3-ilo, oxetan-3-ilo, tietán-3-ilo, pirrolidín-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotiofen-3-ilo, pirazolidín-4-ilo, piperidín-3-ilo, piperidín-4-ilo, tetrahidro-2H-piran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, tetrahidro-2H-tiopiran-3-ilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, 1,2-oxazolidín-4-ilo, 1,2-oxazinan-4-ilo, 1,2-oxazinan-5-ilo, 1,2-tiazinan-4-ilo, 1,2-tiazinan-5-ilo, azepán-3-ilo, azepán-4-ilo, oxepán-3-ilo, oxepán-4-ilo, tiepán-3-ilo, tiepán-4-ilo, 1,4-diazepán-6-ilo, 1,4-oxazepán-6-ilo y 1,4-tiazepán-6-ilo. Además, en  $RcO-B-$ , los ejemplos específicos de heterociclilo formado por la unión del anillo Rc y B incluyen 1,2-oxazolidina, 1,2-oxazinano y 1,2-oxazepano. Es natural que los ejemplos específicos incluyan a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

20 A continuación, los ejemplos específicos en el caso en el que alquilo  $C_{1-6}$ , acilo o heterociclilo que forman los  $Ra(Rb)N-$  o  $RcO-$  anteriores se sustituye con alquilo  $C_{1-6}$ ,  $O=$ ,  $Rg-(CH_2)_{0-3-}$ , heterociclilo, fenilo, heteroarilo, acilo,  $RdO_2S-$ ,  $Re(Rf)N-$ ,  $Re(Rf)NCO-$ ,  $ReO-$  y  $ReOCO-$ , que se define por Fn1, o por un grupo protector se describirán en detalle mediante los ejemplos representativos, pero es natural que los ejemplos no se limiten al alcance de los ejemplos específicos que se ilustran.

25 El ejemplo específico de alquilo  $C_{1-6}$  sustituido con amino ( $H_2N-$ ) que es un ejemplo representativo de  $Re(Rf)N-$  incluye 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 3-aminopropilo, 2-amino-1-metiletilo, 2-aminobutilo, 3-aminobutilo, 4-aminobutilo, 2-amino-1,1-dimetiletilo, 2-amino-1-metilpropilo y 3-amino-2-metilpropilo. Es natural que a los que se une un terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo protector que se incluye en  $ReOCO-$  se incluya en los ejemplos específicos anteriores.

30 Además, el  $CH_2$  al que se une amino en 2-aminoetilo en los ejemplos específicos anteriores se sustituye con  $O=$  (oxo) para obtener un derivado de aminocarbonilalquilo incluido en  $Re(Rf)NCO-$  incluye, por ejemplo, 2-(amino)-2-oxoetilo, 2-(metilamino)-2-oxoetilo, 2-(etilamino)-2-oxoetilo, 2-oxo-2-(propilamino)etilo, 2-(isopropilamino)-2-oxoetilo, 2-(terc-butilamino)-2-oxoetilo y 2-(isobutilamino)-2-oxoetilo.

35 Además, los ejemplos específicos en los que el derivado de 2-aminoetilo anterior se sustituye con metilsulfonilo como ejemplo representativo de  $RdO_2S-$ , acetilo como ejemplo representativo de acilo o carbamoilo ( $H_2NCO-$ ) como ejemplo representativo de  $Re(Rf)NCO-$  incluyen 2-(metilsulfonilamino)etilo, 2-(metilsulfonilamino)propilo, 3-(metilsulfonilamino)propilo, 2-(metilsulfonilamino)-1-metiletilo, 2-(metilsulfonilamino)butilo, 3-(metilsulfonilamino)butilo, 4-(metilsulfonilamino)butilo, 2-(metilsulfonilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-(metilsulfonilamino)-1-metilpropilo, 3-(metilsulfonilamino)-2-metilpropilo, 2-(acetilamino)etilo, 2-(acetilamino)propilo, 3-(acetilamino)propilo, 2-(acetilamino)-1-metiletilo, 2-(acetilamino)butilo, 3-(acetilamino)butilo, 4-(acetilamino)butilo, 2-(acetilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-(acetilamino)-1-metilpropilo, 3-(acetilamino)-2-metilpropilo, 2-(carbamoilamino)etilo, 2-(carbamoilamino)propilo, 3-(carbamoilamino)propilo, 2-(carbamoilamino)-1-metiletilo, 2-(carbamoilamino)butilo, 3-(carbamoilamino)butilo, 4-(carbamoilamino)butilo, 2-(carbamoilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-(carbamoilamino)-1-metilpropilo y 3-(carbamoilamino)-2-metilpropilo.

40 Los ejemplos específicos en los que alquilo  $C_{1-6}$  se sustituye con hidroxilo ( $HO-$ ) como ejemplo representativo de  $ReO$  incluyen 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxi-1-metiletilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo y 3-hidroxi-2-metilpropilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos en los que se protege el hidroxilo por triisopropilsililo incluido en trialkilsililo.

45 El ejemplo específico en el caso en el que etilo como ejemplo representativo de alquilo  $C_{1-6}$  se sustituye con metilsulfonilo como el ejemplo representativo de  $RdO_2S-$  incluye 2-(metilsulfonil)etilo.

5 Los ejemplos específicos de alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, fenilacetilo o benzoílo sustituidos con amino (H<sub>2</sub>N-) como el ejemplo representativo de Re(Rf)N- incluyen 2-aminoacetilo, 2-aminopropanoílo, 3-aminopropanoílo, 2-aminobutanoílo, 3-aminobutanoílo, 4-aminobutanoílo, 3-amino-2-metilpropanoílo, 2-(2-aminofenil)acetilo, 2-(3-aminofenil)-acetilo, 2-(4-aminofenil)acetilo, 2-[2-(aminometil)fenil]acetilo, 2-[3-(aminometil)fenil]acetilo, 2-[4-(aminometil)fenil]acetilo, 2-aminobenzoílo, 3-aminobenzoílo, 4-aminobenzoílo, 2-(aminometil)benzoílo, 3-(aminometil)benzoílo y 4-(aminometil)benzoílo. Es natural que aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector se incluyan como ejemplo específico.

10 Los ejemplos específicos de alquil C<sub>1-6</sub>-carbonilo, fenilacetilo, benzoílo sustituido con hidroxilo (HO-) como el ejemplo representativo de ReO- incluyen 2-hidroxiacetilo, 2-hidroxiopropanoílo, 3-hidroxiopropanoílo, 2-hidroxiobutanoílo, 3-hidroxiobutanoílo, 4-hidroxiobutanoílo, 3-hidroxi-2-metilpropanoílo, 2-(2-hidroxiifenil)acetilo, 2-(3-hidroxiifenil) acetilo, 2-(4-hidroxiifenil)acetilo, 2-hidroxiobenzoílo, 3-hidroxiobenzoílo y 4-hidroxiobenzoílo. Es natural que en los que se protege hidroxilo por triisopropilsililo incluido en trialkilsililo se incluyan en los ejemplos específicos anteriores.

15 Los ejemplos específicos en los que metilo o etilo como el ejemplo representativo de alquilo C<sub>1-6</sub> se sustituye con heterociclilo incluyen azetidín-2-il-metilo, azetidín-3-il-metilo, pirrolidín-2-il-metilo, pirrolidín-3-il-metilo, tetrahidrofuran-3-il-metilo, tetrahidrotiofen-3-il-metilo, pirazolidín-4-il-metilo, 1,2-oxazolidín-3-il-metilo, piperidín-2-il-metilo, piperidín-3-il-metilo, piperidín-4-il-metilo, tetrahidro-2H-pirán-4-il-metilo, tetrahidro-2H-tiopirán-4-il-metilo, hexahidropiridazín-4-il-metilo, piperazín-2-il-metilo, 1,2-oxazinan-3-il-metilo, morfolin-2-il-metilo, morfolin-3-il-metilo, tiomorfolín-2-il-metilo, tiomorfolín-3-il-metilo, azepán-2-il-metilo, azepán-4-il-metilo, oxepán-2-il-metilo, oxepán-4-il-metilo, 1,4-diazepán-2-il-metilo, 1,4-diazepán-6-il-metilo, 2-(azetidín-1-il)etilo, 2-(pirrolidín-1-il)etilo, 2-(pirazolidín-1-il)etilo, 2-(piperidín-1-il)etilo, 2-(hexahidropiridazín-1-il)etilo, 2-(piperazín-1-il)etilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-(tiomorfolín-4-il)etilo, 2-(1,2-oxazolidín-2-il)etilo, 2-(1,2-oxazinan-2-il)etilo, 2-(azepán-1-il)etilo y 2-(1,4-diazepán-1-il)etilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

30 Además, los ejemplos específicos en los que etilo del derivado de heterociclil-etilo anterior se sustituye adicionalmente con O=(oxo) para formar aminocarbonilo incluido en Re(Rf)NCO- incluyen 2-(azetidín-1-il)-2-oxoetilo, 2-oxo-(pirrolidín-1-il)etilo, 2-oxo-(pirazolidín-1-il)etilo, 2-oxo-(piperidín-1-il)etilo, 2-(hexahidropiridazín-1-il)-2-oxoetilo, 2-oxo-(piperazín-1-il)etilo, 2-(morfolin-4-il)-2-oxoetilo, 2-oxo-(tiomorfolín-4-il)etilo, 2-(1,2-oxazolidín-2-il)-2-oxoetilo, 2-(1,2-oxazinan-2-il)-2-oxoetilo, 2-(azepán-1-il)-2-oxoetilo y 2-(1,4-diazepán-1-il)-2-oxoetilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

35 Los ejemplos específicos en los que, entre Re(Rf)NCO-, Re y Rf sustituidos con Fn1 se unen para formar un heterociclilo incluyen azetidín-1-il-carbonilo, pirrolidín-1-il-carbonilo, 1,2-oxazolidín-2-il-carbonilo, pirazolidín-1-il-carbonilo, piperidín-1-il-carbonilo, hexahidropiridazín-1-il-carbonilo, piperazín-1-il-carbonilo, morfolin-4-il-carbonilo, tiomorfolín-4-il-carbonilo, 1,2-oxazinan-2-il-carbonilo, azepán-1-il-carbonilo y 1,4-diazepán-1-il-carbonilo.

40 Los ejemplos específicos en el caso en el que metilo o etilo como el ejemplo representativo de alquilo C<sub>1-6</sub> se sustituye con heteroarilo incluyen pirrol-2-il-metilo, furano-2-il-metilo, pirazol-3-il-metilo, pirazol-4-il-metilo, imidazol-2-il-metilo, imidazol-4-il-metilo, 1,2-oxazol-3-il-metilo, 1,3-oxazol-2-il-metilo, 1,3-oxazol-4-il-metilo, 1,3-tiazol-2-il-metilo, 1,3-tiazol-4-il-metilo, 1,2,3-triazol-4-il-metilo, 1,2,3-oxadiazol-4-il-metilo, 1,2,4-triazol-3-il-metilo, 1,3,4-oxadiazol-2-il-metilo, tetrazol-5-il-metilo, piridin-2-il-metilo, piridin-3-il-metilo, piridin-4-il-metilo, piridazín-3-il-metilo, piridazín-4-il-metilo, pirimidín-2-il-metilo, pirimidín-4-il-metilo, pirazín-2-il-metilo, 1,2,4-triazín-3-il-metilo, 1,2,4-triazín-5-il-metilo, 1,3,5-triazín-2-il-metilo, 2-(pirrol-1-il)etilo, 2-(pirazol-1-il)etilo, 2-(imidazol-1-il)etilo, 2-(1,2,3-triazol-1-il)etilo, 2-(1,2,4-triazol-4-il)etilo y 2-(tetrazol-1-il)etilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

50 Los ejemplos específicos en los que el heterociclilo se sustituye con metilo como el ejemplo representativo de alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen 1-metilazetidina, 3-metilazetidina, 1-metilpirrolidina, 3-metilpirrolidina, 1-metilimidazolidina, 3-metiloxazolidina, 1-metilpirazolidina, 1-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, 2-metiltetrahidro-2H-pirano, 4-metiltetrahidro-2H-pirano, 1-metilpiperazina, 1,4-dimetilpiperazina, 4-metilmorfolina, 4-metil-tiomorfolina, 1-metilazepano, 1-metil-1,4-diazepano y 1,4-dimetil-1,4-diazepano. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

60 Los ejemplos específicos de heterociclilo sustituido con O= (oxo) incluyen 2-oxoazetidina, 2-oxopirrolidina, 3-oxopirazolidina, 2-oxoimidazolidina, 3-oxo-1,2-oxazolidina, 2-oxooxazolidina, 2-oxopiperidina, 3-oxo-hexahidropiridazina, 2-oxopiperazina, 3-oxomorfolina, 3-oxo-1,2-oxazinanano, 2-oxoazepano, 2-oxo-1,4-diazepano y 5-oxo-1,4-diazepano.

65 Los ejemplos específicos en el caso en el que se sustituye etilo como el ejemplo representativo de alquilo C<sub>1-6</sub> descrito anteriormente con heterociclilo y además el heterociclilo se sustituye con O= (oxo) incluyen 2-(2-oxoazetidín-1-il)etilo, 2-(2-oxopirrolidín-1-il)etilo, 2-(2-oxoimidazolidín-3-il)etilo, 2-(2-oxooxazolidín-3-il)etilo, 2-(3-oxopirazolidín-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperidín-1-il)etilo, 2-(3-oxo-hexahidropiridazín-1-il)etilo, 2-(2-oxopiperazín-1-il)etilo, 2-(3-oxomorfolín-4-il)etilo, 2-(3-oxo-1,2-oxazolidín-2-il)etilo, 2-(3-oxo-1,2-oxazinan-2-il)etilo, 2-(2-oxoazepán-1-il)etilo,

2-(2-oxo-1,4-diazepan-1-il)etilo y 2-(5-oxo-1,4-diazepan-1-il)etilo.

Los ejemplos específicos del heterociclil-carbonilo en los que el heterociclilo se sustituye con O= (oxo) incluyen 4-oxoazetidín-2-il-carbonilo, 5-oxopirrolidín-2-il-carbonilo, 2-oxoimidazolidín-4-il-carbonilo, 2-oxooxazolidín-4-il-carbonilo, 5-oxopirazolidín-3-il-carbonilo, 6-oxopiperidín-2-il-metilo, 2-oxopiperidín-4-il-carbonilo, 6-oxo-hexahidropiridazín-3-il-carbonilo, 3-oxo-hexahidropiridazín-4-il-carbonilo, 5-oxopiperazín-2-il-carbonilo, 6-oxopiperazín-2-il-carbonilo, 5-oxomorfolín-2-il-carbonilo, 5-oxomorfolín-3-il-carbonilo, 3-oxotiomorfolín-2-il-carbonilo, 5-oxotiomorfolín-3-il-carbonilo, 7-oxoazepán-2-il-carbonilo, 2-oxoazepán-4-il-carbonilo, 7-oxo-1,4-diazepán-2-il-carbonilo y 2-oxo-1,4-diazepán-6-il-carbonilo. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos de heterociclilo sustituido con (H<sub>2</sub>N-) como ejemplo representativo de Re(Rf)N incluyen un grupo derivado de 3-aminoazetidina, 3-aminopirrolidina, 3-amino-tetrahidrofurano, 3-amino-tetrahidrotiofeno, 4-aminopirrolidina, 4-aminopiperidina, 4-amino-tetrahidro-2H-pirano, 4-aminotetrahidro-2H-tiopirano, 4-amino-hexahidropiridazina, 4-amino-1,2-oxazolidina, 4-amino-1,2-oxazinano, 4-aminoazepano, 4-aminoazepano o 6-amino-1,4-diazepano. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos de heterociclilo sustituido con hidroxilo (HO-) como ejemplo representativo de ReO- incluyen un grupo derivado de 3-hidroxi-azetidina, 3-hidroxi-pirrolidina, 4-hidroxi-pirazolidina, 4-hidroxitetrahidrofurano, 4-hidroxitetrahidrotiofeno, 3-hidroxi-piperidina, 4-hidroxi-piperidina, 4-hidroxitetrahidro-2H-tiopirano, 4-hidroxi-hexahidropiridazina, 4-hidroxi-1,2-oxazolidina, 4-hidroxi-1,2-oxazinano, 4-hidroxi-azepano o 6-hidroxi-1,4-diazepano. Es natural que los ejemplos específicos anteriores incluyan aquellos en los que se protege el hidroxilo por triisopropilsililo, el heterociclilo se protege por terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Los ejemplos específicos de heteroarilo sustituido con metilo como ejemplo representativo de alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen un grupo derivado de 1-metilpirrol, 2-metilpirrol, 3-metilpirrol, 1-metilpirazol, 3-metilpirazol, 4-metilpirazol, 2-metilimidazol, 4-metilimidazol, 4-metil-1,2-oxazol, 5-metil-1,2-oxazol, 2-metil-1,3-oxazol, 4-metil-1,3-oxazol, 5-metil-1,3-oxazol, 1-metil-1,2,3-triazol, 4-metil-1,2,3-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 3-metil-1,2,4-triazol, 1-metiltetrazol, 5-metiltetrazol, 2-metil-1,3,4-oxadiazol, 2-metilpiridina, 3-metilpiridina, 4-metilpiridina, 3-metilpiridazina, 4-metilpiridazina, 2-metilpirimidina, 4-metilpirimidina, 2-metilpirazina, 3-metil-1,2,4-triazina, 5-metil-1,2,4-triazina, 6-metil-1,2,4-triazina o 2-metil-1,3,5-triazina. Es natural que los ejemplos específicos incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos de heteroarilo sustituido con amino (H<sub>2</sub>N-) como ejemplo representativo de Re(Rf)N- incluyen un grupo derivado de 2-aminopirrol, 3-aminopirrol, 2-aminofurano, 3-aminofurano, 3-aminopirazol, 4-aminopirazol, 2-aminoimidazol, 3-amino-1,2-oxazol, 2-amino-1,3-oxazol, 2-aminotiazol, 4-amino-1,2,3-triazol, 3-amino-1,2,4-triazol, 2-amino-1,3,4-tiadiazol, 5-aminotetrazol, 2-amino-1,3,4-oxadiazol, 2-aminopiridina, 3-aminopiridazina, 2-aminopirimidina, 3-amino-1,2,4-triazina o 2-amino-1,3,5-triazina. Es natural que los ejemplos específicos incluyan aquellos a los que se une terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo como grupo protector.

Los ejemplos específicos de heteroarilo sustituido con hidroxilo (OH-) como ejemplo representativo de ReO- incluyen un grupo derivado de 2-hidroxipirrol, 3-hidroxipirrol, 2-hidroxifurano, 3-hidroxifurano, 3-hidroxipirazol, 4-hidroxipirazol, 2-hidroxiimidazol, 3-hidroxi-1,2-oxazol, 2-hidroxi-1,3-oxazol, 2-hidroxitiazol, 4-hidroxi-1,2,3-triazol, 3-hidroxi-1,2,4-triazol, 5-hidroxitetrazol, 2-hidroxi-1,3,4-oxadiazol, 2-hidroxi-piridina, 3-hidroxi-piridazina, 2-hidroxi-pirimidina, 3-hidroxi-1,2,4-triazina o 2-hidroxi-1,3,5-triazina. Es natural que los ejemplos específicos incluyan aquellos en los que se protege hidroxilo por triisopropilsililo, y heteroarilo se protege por terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

Como ejemplos específicos de Ra(Rb)N- que comprende el alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo anterior, se prefieren amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, fenilamino, acetilamino, propanoilamino, butanoilamino, 2-metilpropanoilamino, 2,2-dimetilpropanoilamino, 2-aminoacetilamino, 3-aminopropanoilamino, 2-metoxiacetilamino, fenilacetilamino, 2-(4-aminofenil)acetilamino, 2-(4-aminometilfenil)acetilamino, benzoilamino, 4-aminobenzoilamino, 4-aminometilbenzoilamino, [(azetidín-2-il)carbonil]amino, [(pirrolidín-2-il)carbonil]amino, [(pirrolidín-3-il)carbonil]amino, [(piperidín-2-il)carbonil]amino, [(piperidín-3-il)carbonil]amino, [(piperidín-4-il)carbonil]amino, [(4-ciclopentilmetilpiperidín-2-il)carbonil]amino, [(tetrahidro-2H-piran-4-il)carbonil]amino, [(5-oxopirrolidín-2-il)carbonil]amino, furano-2-il-carbonilamino, 1,3-oxazol-4-il-carbonilamino, piridin-2-il-carbonilamino, piridin-3-il-carbonilamino, piridin-4-il-carbonilamino, metanosulfonilamino, dimetilaminocarbonilamino, dietilaminocarbonilamino, fenilaminocarbonilamino, morfolín-4-il-carbonilamino, metoxicarbonilamino, etoxicarbonilamino y terc-butoxicarbonilamino. Además, los ejemplos específicos en el caso en el que entre Ra(Rb)N-, Ra y Rb sustituidos con Fn1 se unen para formar un heterociclilo incluyen azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, morfolín-4-ilo, tiomorfolín-4-ilo, azepán-1-ilo, 1,4-diazepán-1-ilo, 2-oxoazetidín-1-ilo, 2-oxopirrolidín-1-ilo, 2-oxopiperidín-1-ilo, 2-oxo-piperazín-1-ilo, 3-oxo-morfolín-4-ilo, 2-oxoazepán-1-ilo y 2-oxo-1,4-diazepán-1-ilo. Es natural que se incluya NH o HO libre sustituido con un grupo protector tal como terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o triisopropilsililo en el Ra(Rb)N- anterior, si es necesario.

Además, los ejemplos específicos de RcO- que comprenden el alcoxilo C<sub>1-6</sub> y heterocicliloxilo anteriores incluyen

preferiblemente metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, ciclobutilmetoxilo, azetidín-3-iloilo, pirrolidín-3-iloilo, tetrahidrofuran-3-iloilo, tetrahidrotiofen-3-iloilo, pirazolidín-4-iloilo, piperidín-3-iloilo, piperidín-4-iloilo, tetrahidro-2H-piran-4-iloilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-iloilo, 1,2-oxazolidín-4-iloilo, 1,2-oxazinan-4-iloilo, 1,2-oxazinan-5-iloilo, azepán-3-iloilo, azepán-4-iloilo, 1,4-diazepán-6-iloilo, 1,4-oxazepán-6-iloilo, 2-aminoetoxilo, 2-(metilamino)etoxilo, 2-(propilamino)etoxilo, 2-(isopropilamino)etoxilo, 2-(dimetilamino)etoxilo, 2-hidroxietoxilo, 2-metoxietoxilo, 2-aminopropoxilo, 3-aminopropoxilo, 2-amino-1-metiletoxilo, 2-amino-2-oxo-etoxilo, 2-(dimetilamino)-2-oxo-etoxilo, 2-(metilsulfonil)etoxilo, (azetidín-2-il)metoxilo, (azetidín-3-il)metoxilo, (pirrolidín-2-il)metoxilo, (pirrolidín-3-il)metoxilo, (piperidín-2-il)metoxilo, (piperidín-3-il)metoxilo, (piperidín-4-il)metoxilo, (4-oxoazetidín-2-il)metoxilo, (5-oxopirrolidín-2-il)metoxilo, (6-oxopiperidín-2-il)metoxilo, 2-(azetidín-1-il)etoxilo, 2-(pirrolidín-1-il)etoxilo, 2-(piperidín-1-il)etoxilo, 2-(morfolín-4-il)etoxilo, 2-(piperazín-1-il)etoxilo, 2-(1,4-diazepán-1-il)etoxilo, 2-(azetidín-1-il)-2-oxoetoxilo, 2-oxo-2-(pirrolidín-1-il)etoxilo, 2-oxo-2-(piperidín-1-il)etoxilo, 2-oxo-2-(piperazín-1-il)etoxilo, 2-(morfolín-4-il)-2-oxoetoxilo, 2-(1,4-diazepán-1-il)-2-oxoetoxilo, 2-(2-oxoazetidín-1-il)etoxilo, 2-(2-oxopirrolidín-1-il)etoxilo, 2-(2-oxopiperidín-1-il)etoxilo, 2-(2-oxoimidazolidín-1-il)etoxilo, 2-(2-oxo-1,3-oxazolidín-3-il)etoxilo, 2-(pirrol-1-il)etoxilo, 2-(imidazol-1-il)etoxilo y 2-(2-sulfonato-1H-imidazol-1-ilo-1-il)etoxilo. Además, los ejemplos específicos de heterociclijo formado por la unión de Rc y B o Rc y B sustituidos con Fn1 en RcO-B- incluyen 1,2-oxazolidín-2-ilo, 1,2-oxazinan-2-ilo, 1,2-oxazepán-2-ilo, 1,2,5-oxadiazepán-2-ilo y 1,5,2-dioxazepán-5-ilo. Es natural que se incluya NH o HO libre sustituido con un grupo protector tal como terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o triisopropilsililo en el RcO-anterior, si es necesario.

Más ejemplos específicos de compuestos proporcionados por la presente invención incluyen preferiblemente compuestos de la siguiente manera:

1-metil-2-{{(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il}carbonil}hidrazincarboxilato de terc-butilo y sodio,

2-{{(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il}carbonil}-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo,

2-{{(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il}carbonil}-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo,

2-{{(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il}carbonil}-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo y piridinio,

(2S,5R)-N',N'-dimetil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio,

(2S,5R)-6-benciloxi-N',N'-dimetil-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida,

(2S,5R)-N',N'-dimetil-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida,

(2S,5R)-N',N'-dimetil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de piridinio,

(2S,5R)-N'-acetil-N'-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio,

(2S,5R)-N'-acetil-6-benciloxi-N'-metil-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida,

(2S,5R)-N'-acetil-6-hidroxí-N'-metil-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida,

(2S,5R)-N'-acetil-N'-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de piridinio,

(2S,5R)-7-oxo-N-(2-oxopirrolidín-1-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,

(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-(2-oxopirrolidín-1-il)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,

(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-N-(2-oxopirrolidín-1-il)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,

(2S,5R)-7-oxo-N-(2-oxopirrolidín-1-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,

(2S,5R)-N-(morfolín-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,

(2S,5R)-6-benciloxi-N-(morfolín-4-il)-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,

(2S,5R)-6-hidroxí-N-(morfolín-4-il)-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,

(2S,5R)-N-(morfolín-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,

(2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,

(2S,5R)-6-benciloxi-N-metoxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,

- (2S,5R)-6-hidroxi-N-metoxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 5 (2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-etoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-etoxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 10 (2S,5R)-N-etoxi-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-etoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-N-(ciclobutilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- 15 (2S,5R)-6-benciloxi-N-(ciclobutilmetoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-(ciclobutilmetoxi)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 20 (2S,5R)-N-(ciclobutilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-N-(2-aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 25 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 30 {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y piridinio,
- {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y sodio,
- 35 (2S,5R)-N-[2-(metilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo,
- 40 {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 45 (2S,5R)-N-[2-(etilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}etilcarbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y etilo,
- 50 {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}etilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 55 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}propilcarbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}propilcarbamato de terc-butilo,
- 60 {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}propilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 65 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}propan-2-il-carbamato de terc-butilo,

- {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil]propan-2-il-carbamato de terc-butilo,
- 5 {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propan-2-il-carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 10 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 15 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-N-[[2-(aminopropil)oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- {(2S)-1-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- 20 {(2S)-1-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- {(2S)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 25 (2S,5R)-N-[[2-(aminopropil)oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- 30 {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- {(2R)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 35 (2S,5R)-N-[[2-(aminopropan-2-il)oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- {(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo,
- 40 {(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo,
- {(2S)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 45 (2S,5R)-N-(3-aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- {3-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo,
- 50 {3-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo,
- {3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 55 (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-7-ona de sodio,
- (2S,5R)-6-benciloxi-2-(1,2-oxazolidin-2-ilcarbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
- 60 (2S,5R)-6-hidroxi-2-(1,2-oxazolidin-2-ilcarbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
- (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octan-7-ona de piridinio,
- (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-7-ona de sodio,
- 65 (2S,5R)-6-benciloxi-2-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,

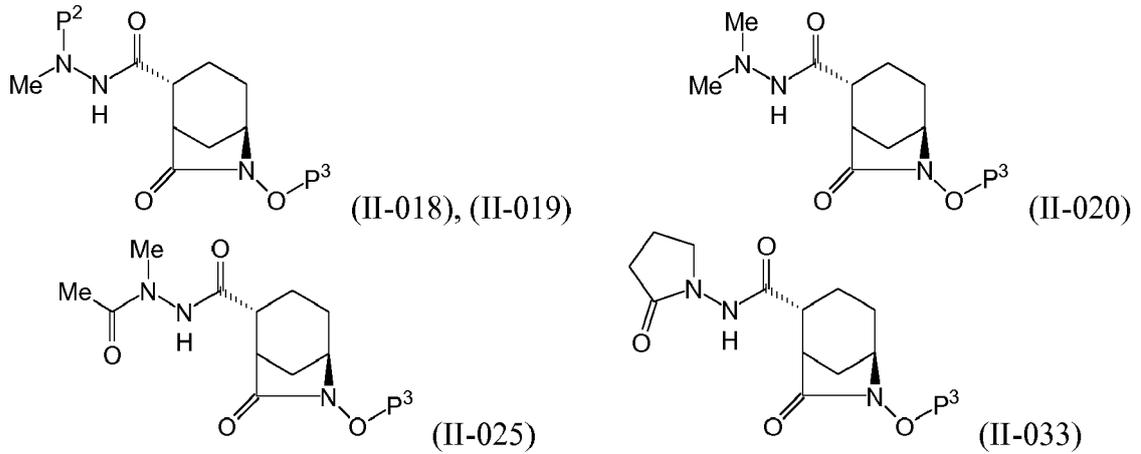
- (2S,5R)-6-hidroxi-2-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona,
- 5 (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3,2.1]octan-7-ona de piridinio,
- (2S,5R)-N-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 10 (2S,5R)-6-hidroxi-N-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- 15 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(piperazin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 4-{2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}piperazina-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 20 4-{2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}piperazina-1-carboxilato de terc-  
butilo,
- 4-{2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}piperazina-1-carboxilato de  
terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 25 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1,4-diazepan-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 4-{2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 30 4-{2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 4-{2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de  
terc-butilo y piridinio,
- 35 (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-il-metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}azetidina-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 40 (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}azetidina-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- (2S)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}azetidina-1-carboxilato  
de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 45 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pirrolidin-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 50 (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 55 (2S)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de  
terc-butilo y piridinio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 60 (2R)-2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- (2R)-2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 65 (2R)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}pirrolidin-1-carboxilato de

- terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 5 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de  
10 terc-butilo,
- (2S)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de  
terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-(azetidin-3-iloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 15 3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo,  
3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo,
- 20 3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo  
y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 25 (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-  
butilo,
- (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-  
30 butilo,
- (3R)-3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-  
butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 35 (3S)-3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-  
butilo,
- (3S)-3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-  
40 butilo,
- (3S)-3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-  
butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-(azetidin-3-il-metoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 45 3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-  
butilo,
- 50 3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-  
butilo,
- 3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidina-1-carboxilato de  
terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 55 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-piperidin-3-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- 60 (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de  
terc-butilo,
- (3R)-3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de  
65 terc-butilo y tetrabutilamonio,

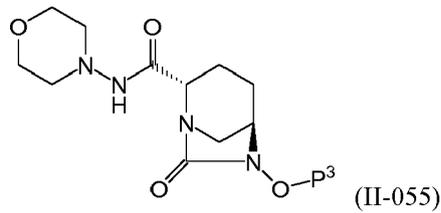
## ES 2 758 507 T3

- (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-iloxi)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 4-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 5 4-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,  
 4-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutylamonio,
- 10 (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-il-metoxi)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 4-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 15 4-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo,  
 4-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutylamonio,
- 20 (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,  
 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 25 (2S,5R)-6-hidroxi-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- 30 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,  
 (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 35 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,  
 1-{2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfonato-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1H-imidazol-2-sulfonato de disodio,
- 40 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-6-hidroxi-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 45 1-{2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfonato-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1H-imidazol-1-io-2-sulfonato de piridinio,  
 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- 50 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- 55 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-oxo-2-(piperazin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 4-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]acetil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,
- 60 4-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]acetil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo,  
 4-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutylamonio,
- 65 (2S,5R)-N-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,

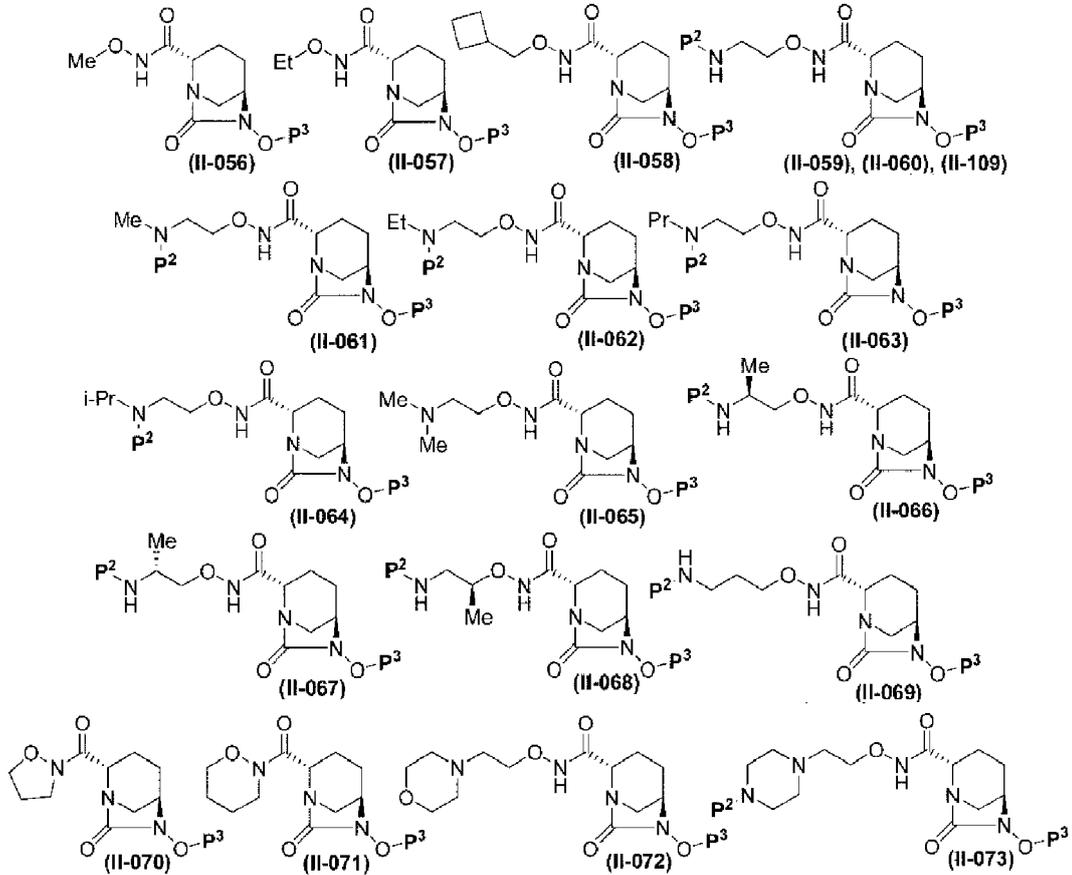
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- 5 (2S,5R)-6-hidroxi-N-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-N-[2-(1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- 10 4-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]acetil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo,
- 4-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]acetil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de
- 15 4-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- 20 (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 25 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- 30 (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- 35 (2S,5R)-N-(2-hidroxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio,
- (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-(2-triisopropilsililoxietoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-N-(2-triisopropilsililoxietoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 40 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-N-(2-triisopropilsililoxietoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida de sodio,
- 45 (2S,5R)-6-benciloxi-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-6-hidroxi-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 50 (2S,5R)-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-N-[2-(metilsulfonil)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo-[3,2,1]octano-2-carboxamida de sodio,
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(metilsulfonil)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 55 (2S,5R)-6-hidroxi-N-[2-(metilsulfonil)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[2-(metilsulfonil)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- 60 {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}carbamato de bencilo y
- {2-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo.
- Además, como ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención, se mencionan preferiblemente los
- 65 siguientes grupos de compuestos.



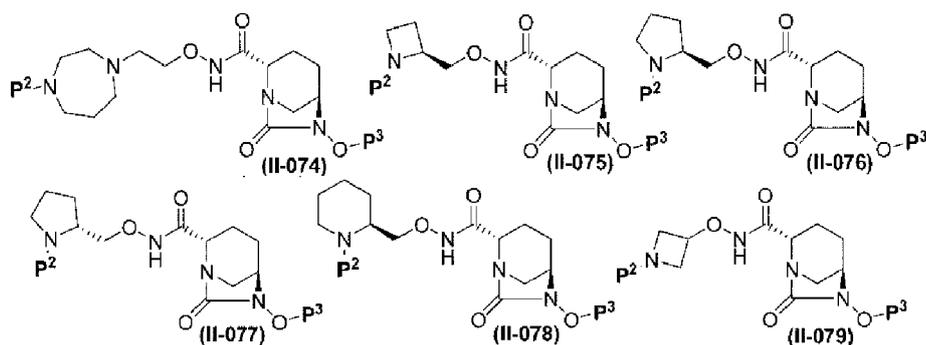
5 en las fórmulas anteriores, P<sup>2</sup> es terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz); P<sup>3</sup> es bencilo (Bn), H o SO<sub>3</sub>M; en la que M es H, sodio, piridinio o tetrabutilamonio.



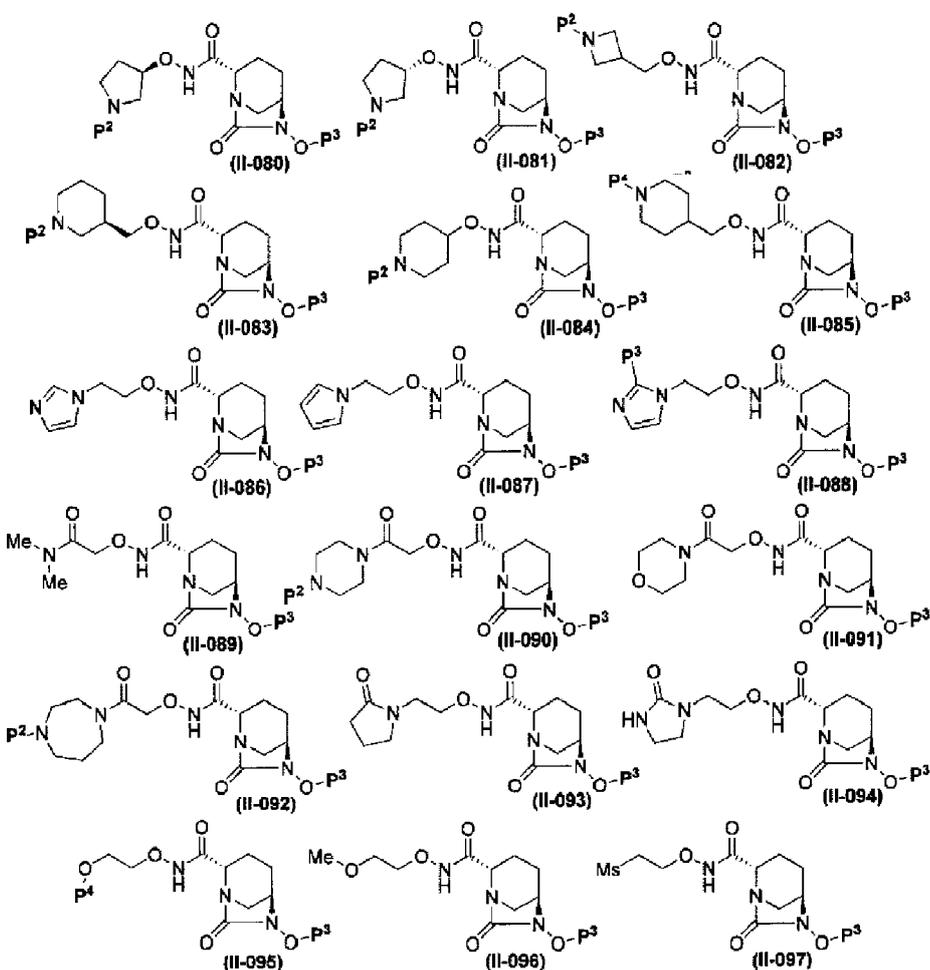
10 en la que P<sup>3</sup> es bencilo (Bn), H o SO<sub>3</sub>M; en la que M es H, sodio, piridinio o tetrabutilamonio.



15



5 en las fórmulas anteriores, P<sup>2</sup> es terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz) o H; P<sup>3</sup> es bencilo (Bn), H o SO<sub>3</sub>M; en la que M es H, sodio, piridinio o tetrabutilamonio.



10 en las fórmulas anteriores, P<sup>2</sup> es terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz) o H; P<sup>3</sup> es bencilo (Bn), H o SO<sub>3</sub>M; en la que M es H, sodio, piridinio o tetrabutilamonio; y P<sup>4</sup> es trisopropilsililo o H.

15

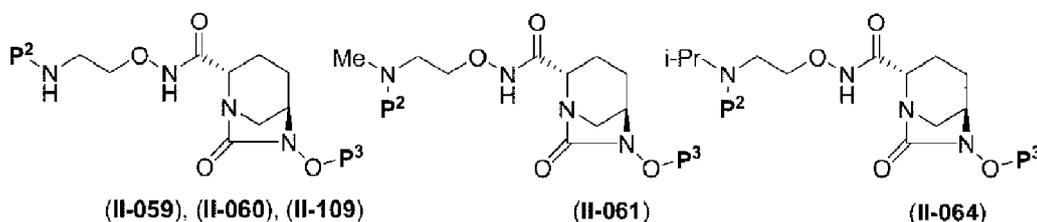
Más preferiblemente, los ejemplos específicos incluyen:

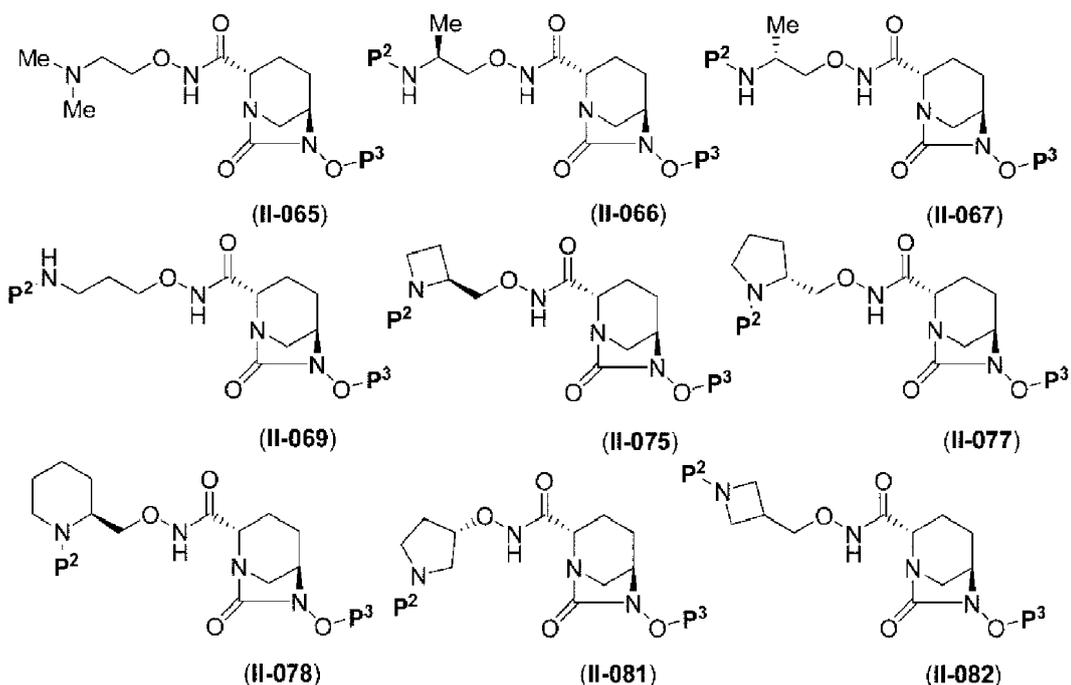
- 20 {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil]carbamato de terc-butilo,
- {2-[[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil]carbamato de terc-butilo,
- 25 {2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]carbamato de terc-butilo y piridinio,
- {2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]carbamato de terc-butilo y sodio,

- {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- 5 (2S,5R)-N-(2-aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}carbamato de bencilo,
- (2S,5R)-N-[2-(metilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 10 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo,
- 15 {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 20 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}propan-2-il-carbamato de terc-butilo,
- {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]etil}propan-2-il-carbamato de terc-butilo,
- 25 {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}propan-2-il-carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 30 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 35 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio,
- (2S,5R)-N-[[2-(2S)-2-aminopropil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 40 {(2S)-1-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- {(2S)-1-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- 45 {(2S)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-[[2-(2R)-2-aminopropil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 50 {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo,
- 55 {(2R)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,
- (2S,5R)-N-(3-aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 60 {3-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo,
- {3-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo,
- 65 {3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio,

- (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-il-metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 5 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- 10 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diaza-bíciclo[3,2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutílamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 15 (2R)-2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- (2R)-2-[[[[(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- 20 (2R)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutílamonio,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida,
- 25 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- 30 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diaza-bíciclo[3,2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutílamonio,
- 35 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidín-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (3S)-3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- 40 (3S)-3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- (3S)-3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo-[3,2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutílamonio,
- 45 (2S,5R)-N-(azetidín-3-il-metoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo,
- 50 3-[[[[(2S,5R)-6-hidroxí-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y
- 55 3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo-[3,2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutílamonio,

y puede mencionarse el siguiente grupo de compuestos.





- 5 en las fórmulas anteriores, P<sup>2</sup> es terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz) o H; P<sup>3</sup> es bencilo (Bn), H o SO<sub>3</sub>M; en la que M es H, sodio, piridinio o tetrabutilamonio.

Lo más preferiblemente, se mencionan

- 10 (2S,5R)-N-(2-aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-[2-(metilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 15 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-[[2S]-2-aminopropil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 20 (2S,5R)-N-[[2R]-2-aminopropil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-(3-aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-il-metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 25 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,  
 30 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidín-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, y  
 (2S,5R)-N-(azetidín-3-il-metoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

35 El medicamento proporcionado por la presente invención comprende una sustancia seleccionada de los compuestos de fórmula (I) (tal como un compuesto de fórmula (IIa), (IIb) o (III)) y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un hidrato de los mismos o un solvato de los mismos como un componente eficaz, se administra por vía oral o por vía parenteral, y se administra preferiblemente por vía parenteral. El compuesto de la presente invención y un antibiótico betalactámico pueden administrarse mediante un método en el que sendos medicamentos preparados individualmente en el momento del uso se administran simultáneamente o por separado en combinación, o un  
 40 método en el que ambos medicamentos se mezclan de manera previa generalmente usando uno o más aditivos (portador) para la preparación para preparar una composición farmacéutica y administrar la misma.

Los ejemplos específicos de la composición farmacéutica para administración oral pueden incluir un comprimido, una cápsula, un gránulo, polvo, una píldora, una disolución acuosa o no acuosa para administración oral y una

suspensión.

Como vía de administración para la administración parenteral, puede mencionarse la vía intranasal, colirio, gotas óticas, vía percutánea, traqueobronquial, endorrectal, en aparato urinario, vía subcutánea, intramuscular e intravenosa.

Los ejemplos específicos de la composición farmacéutica para la administración parenteral como administración intravenosa pueden incluir una disolución de inyección para la administración intravenosa en la que una forma en polvo de la composición farmacéutica se disuelve en un disolvente aceptable. Como disolvente aceptable puede mencionarse, por ejemplo, agua estéril para inyección, solución salina fisiológica, líquido de glucosa, disolución de Ringer, agua bacteriostática para inyección que contiene metilparabeno y propilparabeno, o agua bacteriostática para inyección que contiene alcohol bencílico.

La composición farmacéutica en forma de polvo para la administración parenteral puede fabricarse sometiendo a un procedimiento de esterilización el compuesto de la presente invención que es un cuerpo activo y un antibiótico betalactámico, que se dispensa en una vial sellado y que se somete a liofilización, o dispensando la composición farmacéutica en el estado de polvo esterilizado en un vial sellado. Pueden mencionarse preferiblemente métodos específicos para el procedimiento de esterilización:

un método en el que una disolución individual o mixta se somete a eliminación de endotoxinas, filtración de materia insoluble, luego, cristalización, llenado en un vial sellado e irradiación de rayos gamma;

un método en el que una disolución individual o mixta se somete a eliminación de endotoxinas, filtración aséptica, esterilización final tal como esterilización por vapor a presión y radiación de luz pulsada y liofilización;

un método en el que una disolución individual se somete a eliminación de endotoxinas, filtración aséptica bajo atmósfera aséptica, llenado de manera sucesiva en un vial sellado, congelación y superposición, y luego, liofilización;

un método en el que cada disolución del compuesto se somete de manera individual a eliminación de endotoxinas, filtración aséptica y cristalización bajo atmósfera aséptica;

un método en el que cualquiera del medicamento en el estado de polvo esterilizado cristalizado bajo atmósfera aséptica se superpone bajo atmósfera aséptica sobre otro medicamento en el estado de polvo esterilizado que se ha liofilizado en un vial sellado; y

un método en el que cualquiera del medicamento en el estado de polvo esterilizado liofilizado y el otro medicamento en el estado de polvo esterilizado cristalizado bajo atmósfera aséptica se mezclan bajo atmósfera aséptica.

Más preferidos son los métodos en los que una disolución individual se somete a eliminación de endotoxinas, filtración aséptica bajo atmósfera aséptica, llenado de manera sucesiva en un vial sellado, congelación y superposición, y luego, liofilización, o el método en el que cada disolución del compuesto se somete de manera individual a eliminación de endotoxinas, filtración aséptica y cristalización bajo atmósfera aséptica.

La composición farmacéutica mencionada anteriormente puede almacenarse a temperatura ambiente o menor hasta que se prepare como disolución de inyección intravenosa, y se usa disolviéndola en la misma en el momento de uso. La concentración del compuesto de la presente invención en la disolución de inyección intravenosa reconstituida está en el intervalo de, por ejemplo, 1-50 mg/ml.

La dosis de administración y el número de administración de la composición farmacéutica de la presente invención no están específicamente limitados, y la dosis de administración y el número de administración pueden determinarse opcionalmente dependiendo de diversas condiciones tales como el propósito del tratamiento o profilaxis, el tipo de las enfermedades, edad, peso corporal y síntomas del paciente. La concentración en sangre efectiva del compuesto de la presente invención que va a usarse en combinación con el antibiótico betalactámico se ajusta de modo que mantiene preferiblemente 1 µg/ml o más durante la administración del antibiótico betalactámico. La dosis de administración del compuesto según la presente invención para administración intravenosa es preferiblemente de 2-75 mg/kg por cada vez, y para administración oral es preferiblemente de 4-300 mg/kg, en varias veces al día dependiendo del número de veces de administración del antibiótico betalactámico, preferiblemente administrado 2-6 veces.

En este caso, como antibiótico betalactámico que puede usarse en combinación con el compuesto de la presente invención pueden mencionarse penicilina, cefema y carbapenemo.

Los ejemplos específicos de penicilinas incluyen bencilpenicilina, feneticilina, cloxacilina, dicloxacilina, ampicilina, ciclacilina, amoxicilina, talampicilina, becampicilina, lenampicilina, aspoxicilina, piperacilina, sulbenicilina, pivmecillinam, sultamicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, epicilina, ticarcilina,

pirbenicilina, azlocilina, mezlocilina, y otras penicilinas conocidas.

Los ejemplos específicos de cefemas incluyen cefaclor, cefazolina, cefatrizina, cefadroxil, cefapirina, nafato de cefamandol, cefradina, cefalexina, cefalotina, cefepima, cefoxitina, cefixima, ceftazidima, cefditoreno, cefdinir, cefsulodina, cefoselís, cefozoprán, cefotaxima, ceftazidima, ceftarolina, cefotiam, ceftizoxima, ceftibuteno, ceftazol, ceftoram, ceftriaxona, cefonicid, cefpiramida, cefpiroma, cefbuperazona, cefprozil, cefoperazona, cefpodoxima, cefminox, cefmetazol, cefmenoxima, cefradina, cefroxadina, cefuroxima, ceftolozano (CXA101, hidrogenosulfato del ácido (6R,7R)-3-[5-amino-4-[3-(2-aminoetil)ureido]-1-metil-1H-pirazol-2-ilo-2-ilmetil]-7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(Z)-1-carboxi-1-metiletoxiimino]acetamida]-3-cefema-4-carboxílico) y otras cefemas conocidas.

Como ejemplos del carbapenemo pueden mencionarse imipenem, panipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem y tebipenem, y puede usarse un inhibidor de DHP-1 tal como cilastatina de sodio en combinación, si es necesario.

Como ejemplos de los antibióticos betalactámicos distintos de los carbapenemos, penicilinas y cefemas, puede mencionarse un antibiótico betalactámico tal como aztreonam, carumonam, latamoxef, flomoxef, loracarbef, faropenem y ritipenem.

Como ejemplos de las penicilinas que son particularmente adecuadas para su uso en combinación con el compuesto de la presente invención pueden mencionarse ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina y ticarcilina. Tales penicilinas pueden usarse, por ejemplo, en forma de una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal de sodio. Como otra realización, puede usarse ampicilina o amoxicilina en combinación con el compuesto de fórmula (I) en forma de una suspensión para inyección o partículas finas de tipo ion anfótero (ampicilina trihidratada o amoxicilina trihidratada) para una suspensión para inyección.

Las cefemas particularmente adecuadas para administración combinada con el compuesto de la presente invención incluyen cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima y cefepima, y estas pueden usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal de sodio.

Carbapenemos particularmente adecuados para administración combinada con el compuesto de la presente invención son imipenem, meropenem, biapenem, doripenem y ertapenem.

Un ejemplo del antibiótico betalactámico particularmente adecuado para administración combinada con el compuesto de la presente invención distinto de los carbapenemos, penicilinas y cefemas es aztreonam.

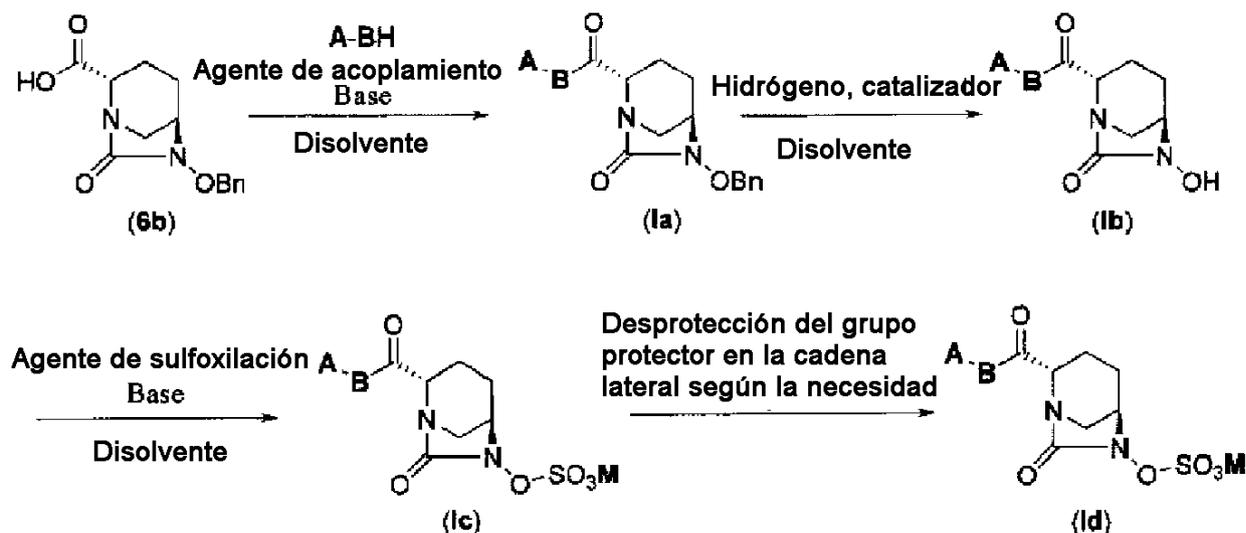
Usando el compuesto de la presente invención y un antibiótico betalactámico en combinación, puede usarse para el tratamiento de enfermedades infecciosas provocadas por cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de clase A y clase C, y cepas productoras de carbapenemasa BLEA y KPC2, además de infecciones bacterianas incluidas en el espectro antimicrobiano de los antibióticos.

Las cepas productoras de  $\beta$ -lactamasa de clase A y clase C, y cepas productoras de carbapenemasa BLEA y KPC2 incluyen *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter croacare*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*.

En lo siguiente, se explicará el procedimiento general de preparación del compuesto de la presente solicitud.

Los compuestos aplicados a investigación y evaluación de la presente invención pueden sintetizarse usando el compuesto formador de cadena lateral (A-BH) y el ácido carboxílico de fórmula (6b) según el siguiente esquema 1:

## Esquema 1

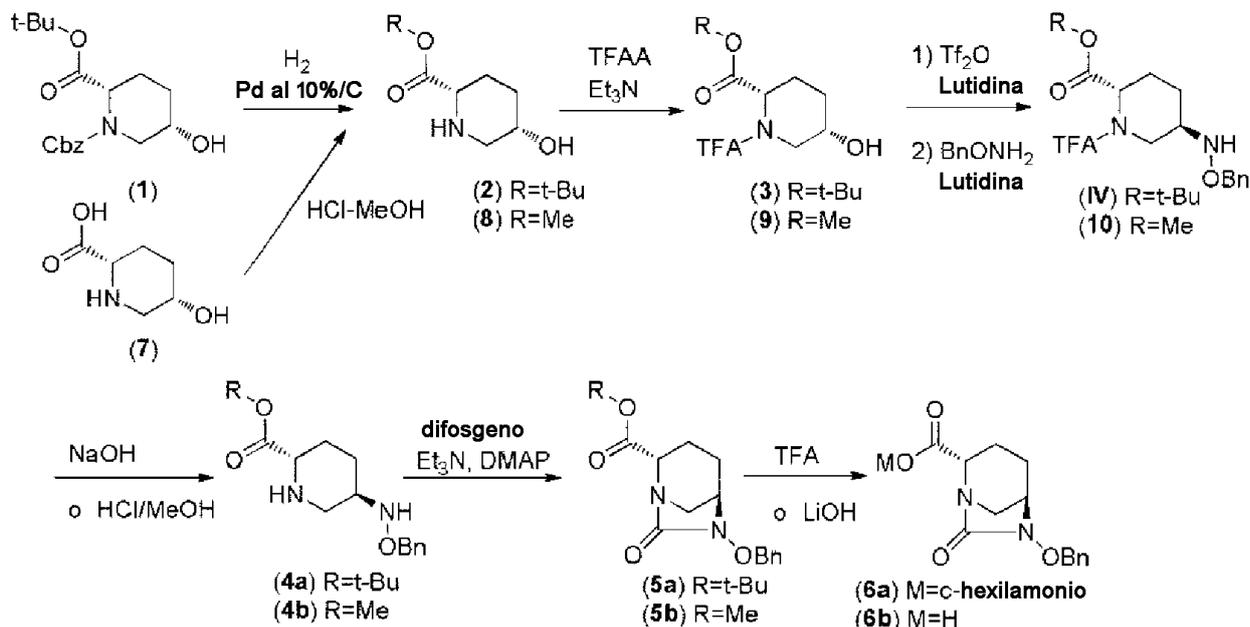


en el esquema anterior, OBn es benciloxilo, incluyendo el método divulgado en el documento US 7.112.592, llevando a cabo modificación y mejora de las condiciones de reacción, etapa de tratamiento posterior y purificación en vista de la reactividad específica para los respectivos grupos funcionales o la estabilidad específica para los respectivos compuestos.

Es decir, un ácido carboxílico ópticamente activo de fórmula (6b) y el compuesto formador de cadena lateral (A-BH) se tratan mediante un método seleccionado del método de anhídridos de ácido mixtos, el método de esterificación activo, el método de amidación activo o el agente de deshidratación-condensación en presencia de una base para preparar un compuesto de fórmula (1a), el bencilo del benciloxilo de fórmula (1a) se somete a reacción de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador seleccionado de óxido de platino, óxido de paladio, negro de paladio y paladio-carbono, y si es necesario, en presencia de di-terc-butoxicarbonato, para preparar un compuesto de fórmula (1b), el grupo hidroxilo de fórmula (1b) se sulfata mediante un agente de sulfatación seleccionado de complejo de trióxido de azufre-piridina, complejo de trióxido de azufre-dimetilformamida y ácido clorosulfónico en presencia de una base seleccionada de piridina, 2-picolina, 2,6-lutidina y 2,4,6-colidina para preparar un compuesto de fórmula (1c), y si es necesario, el grupo protector para el grupo amino (por ejemplo, grupo terc-butoxicarbonilo (Boc)) en la cadena lateral se trata suavemente con un ácido (por ejemplo, seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido tetrafluorobórico) para desprotegerlo, y luego, el compuesto de fórmula (1d) se purifica mediante, por ejemplo, cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo, cromatografía en columna usando una resina sintética tal como DIAION HP21 (disponible de Mitsubishi Chemical Corporation), SEPABEADS SP207 (disponible de Mitsubishi Chemical Corporation) o HPLC preparativa, a un pH adecuado, mediante lo cual puede sintetizarse el compuesto objetivo.

El ácido carboxílico ópticamente activo de fórmula (6b) puede sintetizarse mediante el siguiente esquema 2:

## Esquema 2

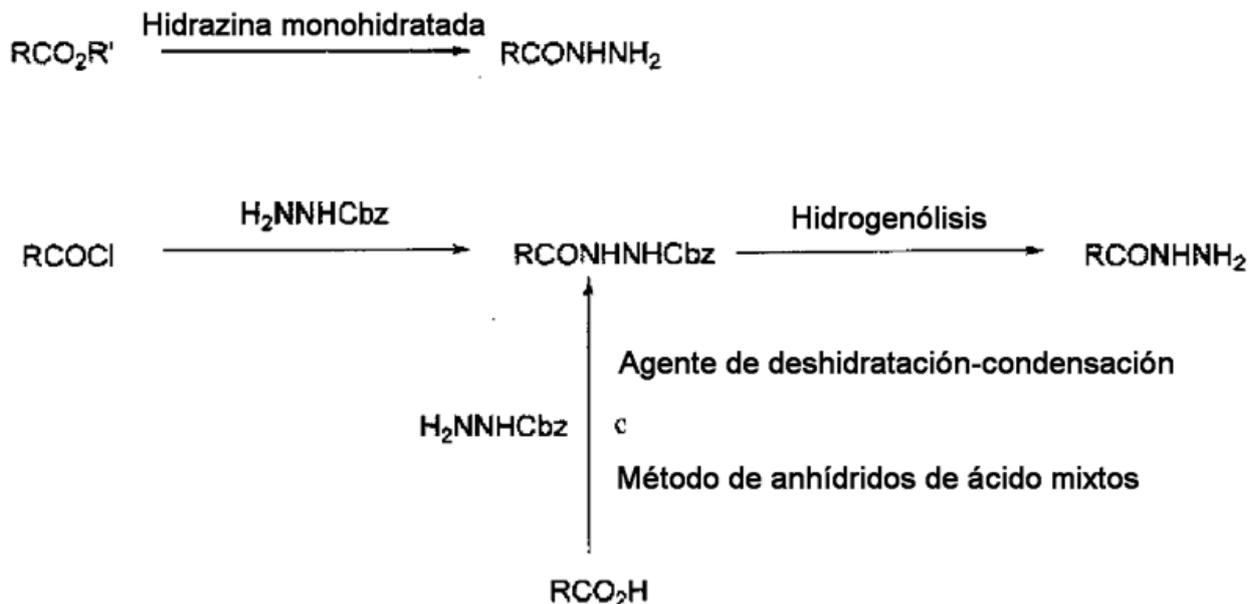


en el esquema anterior, Cbz es benciloxicarbonilo, t-Bu es un terc-butilo, TFAA es anhídrido de ácido trifluoroacético, TFA unido al compuesto es trifluoroacetilo,  $\text{Tf}_2\text{O}$  es anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico, BnONH<sub>2</sub> es benciloxiamina, DMAP es 4-dimetilaminopiridina, TFA descrito solamente en el esquema es ácido trifluoroacético, OBn es benciloxilo y LiOH es hidróxido de litio, y el método mostrado en los ejemplos de la presente invención.

Es decir, el benciloxicarbonilo del compuesto conocido de fórmula (1) se elimina mediante la reacción de hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono bajo una atmósfera de hidrógeno para preparar un compuesto de fórmula (2); convertirlo haciendo reaccionar con anhídrido de ácido trifluoroacético en presencia de trietilamina para preparar un compuesto de fórmula (3); hacer reaccionar el grupo hidroxilo en la posición 5 del mismo con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de 2,6-lutidina, posteriormente con benciloxiamina para preparar un compuesto de fórmula (IV); eliminar el trifluoroacetilo usando hidróxido de sodio para preparar un compuesto de fórmula (4a), o someter a eliminación del trifluoroacetilo usando cloruro de hidrógeno-metanol y una reacción de intercambio de éster simultáneamente para preparar un compuesto de fórmula (4b); hacerlos reaccionar con difosgeno o fosgeno en presencia de trietilamina o 4-dimetilaminopiridina para preparar un compuesto de fórmula (5a) o (5b); y escindir el éster en la posición 2 mediante un tratamiento con ácido usando, por ejemplo, ácido trifluoroacético, o un tratamiento de base usando, por ejemplo, hidróxido de litio, para preparar ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico de fórmula (6b). O de lo contrario, ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico comercialmente disponible de fórmula (7) o se deriva un clorhidrato del mismo al compuesto de fórmula (10) o (4b) según el método similar tal como se mencionó anteriormente sin purificación, y asilado como un clorhidrato del mismo, y además el procedimiento se lleva a cabo para obtener ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico de fórmula (6b).

Entre el compuesto formador de cadena lateral A-BH, el derivado de hidrazina específico representado por Ra(Rb)N-BH puede sintetizarse mediante el siguiente esquema 3:

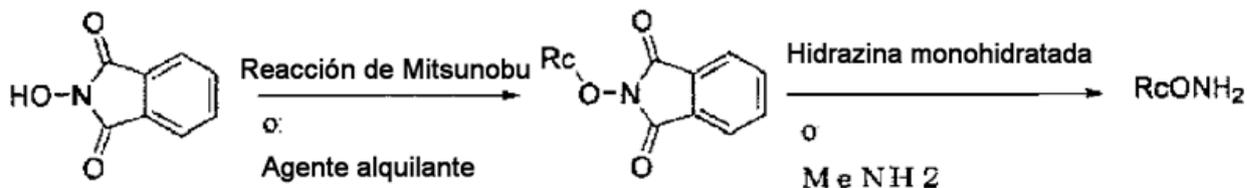
**Esquema 3**



en el esquema anterior, Cbz es benciloxycarbonilo. Es decir, puede sintetizarse fácilmente sometiendo la reacción de un éster e hidrazina-monohidratada, amidando un cloruro de ácido y N-benciloxycarbonil hidrazina en presencia de una base adecuada, o amidando un ácido carboxílico y N-benciloxycarbonil hidrazina mediante un agente de deshidratación-condensación o mediante el método de anhídridos de ácido mixtos, y luego, sometiendo el grupo benciloxycarbonilo a hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono.

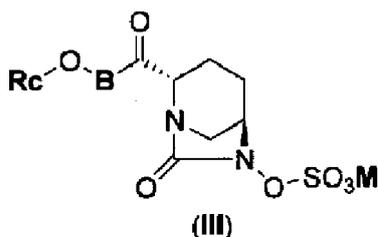
Además, una alcoxiamina representada por  $\text{RcOBH}$  se sintetiza mediante el método mostrado en el siguiente esquema 4:

**Esquema 4**



Es decir, puede sintetizarse fácilmente sometiendo N-hidroxi-ftalimida y un derivado de alcohol adecuado a acoplamiento según la reacción de Mitsunobu, o reaccionando con un agente alquilante que tiene un grupo saliente tal como haluro de alquilo y un grupo metilsulfoniloxilo, luego, desprotegiendo la ftalimida mediante una base orgánica tal como hidrazina-monohidratada o metilamina.

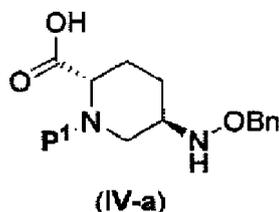
En lo siguiente, un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula (III):



en la que Rc es un alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o un heterociclilo; B es NH o N-alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; M es H, un catión inorgánico o un catión orgánico; Rc puede sustituirse con de 0 a 4 sustituyentes  $\text{Fn1}$ , en donde el sustituyente  $\text{Fn1}$  puede sustituirse adicionalmente;  $\text{Fn1}$  es alquilo  $\text{C}_{1-6}$ , O= o  $\text{Rg}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ , en donde Rg es un heterociclilo, fenilo, heteroarilo, acilo,  $\text{RdO}_2\text{S}$ -,  $\text{Re(Rf)N}$ -,  $\text{Re(Rf)NCO}$ -,  $\text{ReO}$ -,  $\text{ReOCO}$ - o un grupo protector, en donde Rd es alquilo  $\text{C}_{1-6}$  o  $\text{MO}$ -; Re y Rf son cada uno independientemente H o alquilo  $\text{C}_{1-6}$ ; y entre Rc-B, y entre Re-Rf pueden estar cerrados por la unión

para formar un heterociclilo que tiene al menos un átomo de nitrógeno, que va a proporcionarse en la presente invención se explicará en más detalle.

5 En el procedimiento de preparación de la presente invención, como grupo protector adecuado representado por P<sup>1</sup> en un material de partida de fórmula (IV-a):

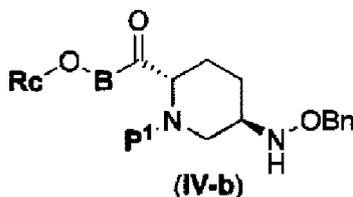


10 en la fórmula anterior (IV-a), P<sup>1</sup> es un grupo protector que puede retirarse mediante ácido, una base o un agente nucleófilo; y OBn es benciloxilo,

15 puede emplearse el grupo protector para un grupo amino capaz de desprotección mediante un ácido, una base o un agente nucleófilo descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene *et al.*, Wiley, Nueva York (1999)). Más específicamente, pueden mencionarse terc-butoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropinil-oxicarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonilo, 1-metilciclobutoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetil-2-cianoetoxicarbonilo, formilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, benceno-sulfenilo, 2-nitrobencenosulfenilo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, 2-nitrobencenosulfonilo, 4-nitrobencenosulfonilo, 2,4-dinitrobencenosulfonilo, 2-naftalenosulfonilo, 9-antratenosulfonilo y bencenotiazol sulfonilo, preferiblemente terc-butoxicarbonilo, 2-trimetilsililetoxicarbonilo, trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, 2-nitrobencenosulfonilo y 4-nitrobencenosulfonilo.

20

La etapa de obtener un compuesto de fórmula (IV-b):



25 en la fórmula anterior (IV-b), P<sup>1</sup> es un grupo protector que puede retirarse mediante un ácido, una base o un agente nucleófilo, Rc y B tienen el mismo significado que se definió para el compuesto de fórmula (III), y OBn es benciloxilo,

30 acoplado el compuesto de fórmula (IV-a) con el compuesto formador de cadena lateral: RcOBH, puede llevarse a cabo mediante el método en el que el compuesto de fórmula (IV-a) se trata usando un éster activo, una amida activa o el agente de deshidratación-condensación en un disolvente adecuado.

35 Se lleva a cabo acoplamiento usando el agente de deshidratación-condensación en muchos casos añadiendo un grupo éster activo o un grupo amida activo como catalizador para formar un éster activo o una amida activa en el sistema de reacción, y los ejemplos específicos se mencionan y se explican a continuación.

40 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para el agente de deshidratación-condensación pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, dimetilformamida y dimetilacetamida, preferiblemente acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

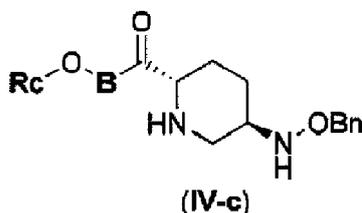
45 Cuando se usa el agente de esterificación activo o el agente de amidación activo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, si es necesario. Como base que va a usarse en la reacción pueden mencionarse trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina, preferiblemente trietilamina, y se usa en el intervalo de 1-3 equivalentes según la necesidad basándose en el compuesto de fórmula (IV-a), preferiblemente 1-1,5 equivalentes.

50 Como agente de deshidratación-condensación, puede usarse carbodiimida sola tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, o en combinación con un grupo amida activo o un grupo éster activo tal como imidazol, 1-hidroxibenzotriazol monohidratado, N-hidroxisuccinimida y 2-hidroxipiridina-N-óxido, y además puede mencionarse un agente de esterificación activo o un agente de amidación activo tal como carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-

triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, preferiblemente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en combinación con 1-hidroxibenzotriazol-monohidratado, o seleccionarse yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, y el agente se usa en el intervalo de 1,0-2,0 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-a), más preferiblemente 1,0-1,5 equivalentes. La temperatura de reacción está en el intervalo de -40°C a temperatura ambiente, preferiblemente en el intervalo de -20°C a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 30 minutos a 1 día, preferiblemente en el intervalo de 2-16 horas.

El compuesto de fórmula (IV-b) puede aislarse diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente adecuado después de la finalización de la reacción, lavando sucesivamente con agua, un ácido diluido, una disolución de base acuosa (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido, monohidrogenosulfato de potasio, ácido cítrico, o una disolución de bicarbonato de sodio acuosa, solución salina saturada), y evaporando el disolvente para concentrar la mezcla de reacción. Como disolvente orgánico que va a usarse para dilución puede mencionarse dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, preferiblemente acetato de etilo.

Posteriormente, la etapa de desproteger el compuesto de fórmula (IV-b) para preparar un compuesto de fórmula (IV-c):



en la fórmula anterior (IV-c), R<sub>c</sub> y B tienen el mismo significado que se definió para el compuesto de fórmula (III), y OBn es benciloxilo, puede llevarse a cabo tal como sigue.

Como ejemplos del disolvente que va a usarse para desprotección en las condiciones ácidas pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y 2,2,2-trifluoroetanol, preferiblemente agua, metanol, etanol, acetato de etilo, dioxano y diclorometano, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

Como ejemplos del ácido que va a usarse para desprotección en las condiciones ácidas pueden mencionarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorometanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. Se usa el ácido en el intervalo de 1 equivalente a una cantidad de disolvente basándose en el compuesto de fórmula (IV-b), preferiblemente de 5 veces la cantidad a una cantidad de disolvente. La temperatura de reacción está en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente en el intervalo de -10 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 30 minutos a 16 horas, preferiblemente en el intervalo de 30 minutos a 5 horas.

Como ejemplos del disolvente que va a usarse para desprotección en condiciones básicas o mediante el agente nucleófilo pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida y 2,2,2-trifluoroetanol, preferiblemente agua, metanol, tetrahidrofurano y dioxano, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

Como ejemplos de la base que va a usarse para desprotección en condiciones básicas pueden mencionarse hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, y se usa en el intervalo de 2-5 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-b), preferiblemente en el intervalo de 2-4 equivalentes. La temperatura de reacción está en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente 0-10°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 30 minutos a 16 horas, preferiblemente en el intervalo de 30 minutos a 5 horas.

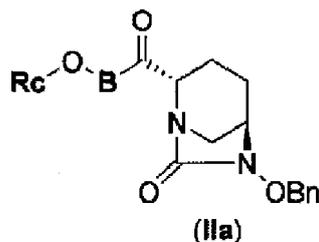
Como ejemplos del agente nucleófilo que va a usarse para desprotección mediante el agente nucleófilo puede mencionarse un tiol tal como etanotiol, ácido tioglicólico y tiofenol; y un fluoruro tal como fluoruro de hidrógenopiridina, fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio y fluoruro de tetrabutilamonio, preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio, y se usa en el intervalo de 2-4 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-b), preferiblemente 2-3 equivalentes. La temperatura de reacción se selecciona del intervalo de 0-100°C, preferiblemente 25-60°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 2-48 horas, preferiblemente 8-24 horas.

El compuesto de fórmula (IV-c) que tiene el grupo R<sub>c</sub>ONHCO con una propiedad ácida débil es una sustancia

anfótera, de modo que hay un intervalo de pH óptimo para obtener el compuesto como una base libre. El pH óptimo está en el intervalo de pH 6-9, preferiblemente en el intervalo de pH 6-8.

5 El compuesto de fórmula (IV-c) puede aislarse diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, ajustando el pH óptimo tal como se mencionó anteriormente y extrayendo con un disolvente. Como disolvente orgánico que va a usarse para diluir la mezcla de reacción básica puede mencionarse dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, preferiblemente acetato de etilo o diclorometano.

10 Posteriormente, la etapa de sililar el compuesto de fórmula (IV-c) en el sistema de reacción, y someter continuamente a reacción de formación de urea intramolecular para obtener un compuesto de fórmula (IIa):



15 en la fórmula anterior (IIa), R<sub>c</sub> y B tienen el mismo significado que se definió para el compuesto de fórmula (III), y OBn es benciloxilo, puede llevarse a cabo tal como sigue.

20 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para la reacción pueden mencionarse acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida, preferiblemente se selecciona acetonitrilo.

25 Como base que va a usarse para la reacción pueden mencionarse trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina y N-metilmorfolina, preferiblemente trietilamina, y se usa en el intervalo de 3-6 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c), preferiblemente 3-4 equivalentes.

30 Como agente de sililación que va a usarse para la reacción puede mencionarse un clorotrialkilsilano tal como clorotrimetilsilano, clortrietilsilano, clortriisopropilsilano y cloro-terc-butildimetilsilano; trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo, preferiblemente un clorotrialkilsilano tal como clorotrimetilsilano, y se usa en el intervalo de 1-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c), preferiblemente 1-1,5 equivalentes.

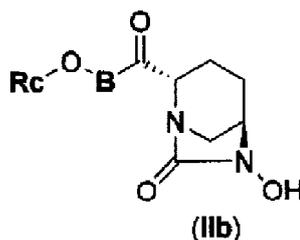
35 Como agente formador de urea que va a usarse para la reacción pueden mencionarse fosgeno, difosgeno, trifosgeno y carbonildiimidazol, preferiblemente fosgeno y difosgeno, y se usa en el intervalo de 0,5-2 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c), preferiblemente 0,5-1,0 equivalentes. En ese momento, para completar la formación de urea, se usa una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en el intervalo de 0,1-1 equivalente basándose en el compuesto de fórmula (IV-c), preferiblemente 0,1-0,2 equivalentes.

La temperatura de reacción está en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente de -15 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente 1-16 horas.

40 El compuesto formado de fórmula (V-2) puede aislarse mediante el tratamiento posterior convencional tal como evaporando el disolvente orgánico de la mezcla de reacción para concentrarlo, diluyendo con un disolvente, lavando con un ácido y una base, secando, evaporando el disolvente para concentrarlo, y precipitación.

Posteriormente, la etapa de preparar un compuesto de fórmula (IIb):

45 [Fórmula química 67]



50 en la fórmula anterior (IIb), R<sub>c</sub> y B tienen el mismo significado que se definió para el compuesto de fórmula (III), escindiendo el grupo bencilo del grupo benciloxilo en la posición 6 del compuesto de fórmula (IIa) usando un

catalizador de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno puede llevarse a cabo tal como sigue.

5 Como disolvente que va a usarse para la reacción puede mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano y dioxano, preferiblemente metanol o tetrahidrofurano, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

Como catalizador de hidrogenólisis pueden mencionarse óxido de platino, hidróxido de paladio, negro de paladio o paladio-carbono, preferiblemente paladio-carbono.

10 Una cantidad del catalizador se emplea en el intervalo del 5-100% en peso basándose en el compuesto de fórmula (IIa), preferiblemente del 5-30% en peso.

15 Una fuente de suministro del hidrógeno que va a usarse para la hidrogenólisis es un gas hidrógeno, y se selecciona una presión de hidrógeno en el intervalo de presión atmosférica a 1 MPa, preferiblemente de presión atmosférica a 0,5 MPa. Como fuente de suministro del hidrógeno, puede usarse formiato de amonio, ciclohexeno o ciclohexadieno como el otro método. Como cantidad del hidrógeno que a suministrarse se usa al menos una cantidad estequiométrica.

20 La temperatura de reacción de la hidrogenólisis está en el intervalo de 10-50°C, preferiblemente en el intervalo de 15-30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 0,5-3 horas, preferiblemente en el intervalo de 0,5-2 horas.

25 Cuando el grupo amino y el grupo benciloxicarbonilo como el grupo protector para el mismo están presentes en la cadena lateral Rc del compuesto de fórmula (IIa), pueden protegerse de nuevo mediante el grupo terc-butoxicarbonilo en presencia de di-terc-butoxicarbonildicarbonato simultáneamente con la reacción de hidrogenólisis mencionada anteriormente.

30 Una cantidad del di-terc-butoxicarbonildicarbonato que va a añadirse es de 1-2 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IIa), preferiblemente 1-1,2 equivalentes.

Después de la finalización de la reacción, el compuesto de fórmula (IIb) puede aislarse mediante las operaciones habituales tales como filtración del catalizador, y evaporación del disolvente para concentrar la mezcla.

35 Posteriormente, la etapa de conducir al compuesto de fórmula (III) sulfatando el grupo hidroxilo en la posición 6 del compuesto de fórmula (IIb) en presencia de una base, y desproteger el grupo protector en la cadena lateral (RcO), si es necesario, puede llevarse a cabo tal como sigue.

40 Como disolvente que va a usarse para sulfatación pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, piridina, acetonitrilo y dimetilformamida, preferiblemente diclorometano, piridina y acetonitrilo, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

45 Como base que va a usarse para la reacción pueden mencionarse trietilamina, tributilamina, diisopropilamina, N-metilmorfolina, piridina, 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiperidina y N-metilimidazol, preferiblemente piridina, 2-picolina y 2,6-lutidina, y se usa en el intervalo de 1,0 a una cantidad de disolvente basándose en el compuesto de fórmula (IIb), preferiblemente en el intervalo de 3,0 a una cantidad de disolvente.

50 Como material que va a usarse como agente de sulfatación pueden mencionarse ácido clorosulfónico, complejo de trióxido de azufre-piridina, complejo de trióxido de azufre-dimetilformamida, complejo de trióxido de azufre-trimetilamina y complejo de trióxido de azufre-trietilamina, preferiblemente complejo de trióxido de azufre-piridina o complejo de trióxido de azufre-dimetilformamida, y se usa en el intervalo de 1-4 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IIb), preferiblemente 2-3 equivalentes. La temperatura de reacción está en el intervalo de 0-50°C, preferiblemente 10-30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 12-48 horas, preferiblemente en el intervalo de 12-24 horas.

55 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de fórmula (III) puede obtenerse como sal de piridinio de ácido sulfónico mediante filtración y evaporación del disolvente para concentrar la mezcla de reacción, y realizando un tratamiento con una disolución de base inorgánica acuosa que contiene sodio tal como una disolución de bicarbonato de sodio acuosa para dar una sal de sodio, añadiendo 1-3 equivalentes en mol de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio a la disolución acuosa de la sal de sodio, y extrayendo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo para dar una sal de tetrabutilamonio, y la disolución acuosa mencionada anteriormente se ajusta al pH óptimo para dar una sal intramolecular, para proporcionar a la siguiente etapa o el producto se purifica para preparar un compuesto de fórmula (III) como forma final.

65 En este caso, el pH óptimo significa el intervalo de pH en el que el compuesto de fórmula (III) puede estar presente de manera estable como sal intramolecular. El intervalo de pH 4-7 se selecciona para aislar el compuesto como una sal intramolecular, más preferiblemente en el intervalo de pH 5-6.

Cuando el grupo protector (por ejemplo, un grupo terc-butoxicarbonilo) está presente en la cadena lateral (RcO) de fórmula (III), se aplica adicionalmente a la etapa de desprotección.

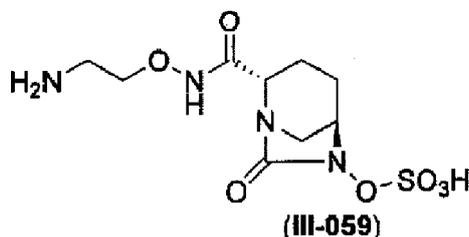
- 5 Como la etapa de desproteger el grupo terc-butoxicarbonilo en la cadena lateral (RcO), se emplea desprotección en condiciones ácidas.

10 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para la reacción pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y 2,2,2-trifluoroetanol, preferiblemente diclorometano, acetato de etilo o 2,2,2-trifluoroetanol.

15 Como ejemplos del ácido que va a usarse para desprotección en condiciones ácidas pueden mencionarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorometanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, más preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido trifluoroacético. El ácido se usa en el intervalo de 1 equivalente a una cantidad de disolvente basándose en el compuesto de fórmula (III), preferiblemente de 3 veces la cantidad a una cantidad de disolvente. La temperatura de reacción está en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente de -10 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente en el intervalo de 30 minutos a 1 hora.

20 Después de la finalización de la desprotección, el disolvente de la mezcla de reacción se evapora para concentrar la mezcla o se añade un disolvente malo para precipitar el producto en bruto y luego la mezcla se prepara en una disolución acuosa con el pH óptimo en el intervalo de pH 5 a 6, y se somete a precipitación de nuevo, o purificación usando sílice de octadecilo (ODS), una resina sintética tal como DIAION HP-20 y SEPABEADS SP207, y una resina de intercambio iónico tal como DOWEX 50W-X8 (tipo Na), reprecipitación adicional o liofilización para obtener un compuesto de fórmula (III) como forma final.

30 Además, el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (III) y (2S,5R)-7-oxo-N-(2-aminoetoxi)-6-sulfooxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de fórmula (III-059):



35 se explicará en detalle.

La etapa de preparar (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (4b) o un clorhidrato del mismo puede llevarse a cabo tal como sigue.

40 La esterificación de metilo del ácido (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxílico comercialmente disponible de fórmula (7) o un clorhidrato del mismo se lleva a cabo en metanol con calentamiento en presencia de un ácido adecuado. Como ácido que va a usarse pueden mencionarse cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, preferiblemente cloruro de hidrógeno. Cuando se usa cloruro de hidrógeno, se usa en una cantidad de 3-6 equivalentes, preferiblemente 4-5 equivalentes basándose en una razón en número/peso molar de aminoácido obtenida a partir de una cantidad que consume ácido/base del compuesto de fórmula (7). La reacción se lleva a cabo a reflujo durante 2-4 horas, preferiblemente 3 horas. Después de la finalización de la reacción, el residuo obtenido al concentrar la mezcla de reacción se hace básico, y se extrae con un disolvente orgánico adecuado para aislar (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (8). Como base que va a usarse pueden mencionarse hidróxido de sodio, carbonato de sodio y carbonato de potasio, preferiblemente carbonato de potasio. Como disolvente que va a usarse para extracción pueden mencionarse dietil éter, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, preferiblemente acetato de etilo. El compuesto aislado de fórmula (8) puede aplicarse a la siguiente etapa sin purificación adicional.

55 La trifluoroacetilación de (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (8) se lleva a cabo mediante la reacción con anhídrido trifluoroacético en presencia de trietilamina. El anhídrido trifluoroacético se usa en una cantidad en el intervalo de 0,9-1,3 equivalentes, preferiblemente 1,0 equivalente basándose en la suma total de una razón en número/peso molar del compuesto de fórmula (8) obtenida mediante el método de HPLC marcado previamente y una razón en número/peso molar de aminoácido obtenida a partir de una cantidad que consume ácido. Además, se usa trietilamina en una cantidad que duplica la del anhídrido trifluoroacético. El disolvente de

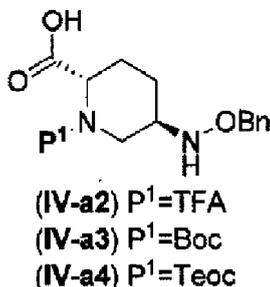
reacción se selecciona de diclorometano, cloroformo, dicloroetano, acetato de etilo y tetrahidrofurano, preferiblemente acetato de etilo. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de -70°C a 0°C, preferiblemente de -40°C a 0°C, y un tiempo de reacción en el intervalo de 60-120 minutos, preferiblemente 60-90 minutos. Puede aislarse (2S,5S)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (9) añadiendo agua a la mezcla de reacción para hidrolizar el grupo trifluoroacetoxilo en la posición 5 solo, luego lavando con ácido/base habitual y concentrando la mezcla a presión reducida. El compuesto aislado de fórmula (9) puede aplicarse a la siguiente etapa sin purificación adicional.

La etapa de benciloxiaminación del grupo hidroxilo en la posición 5 de (2S,5S)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (9) puede llevarse a cabo haciéndolo reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico en una cantidad de 1-1,1 equivalentes, preferiblemente 1 equivalente en presencia de 2,6-lutidina en una cantidad de 1-1,2 equivalentes, preferiblemente 1,1 equivalentes basándose en el título de HPLC del compuesto de fórmula (9) en el sistema de reacción para preparar un éster de ácido trifluorometanosulfónico, haciendo reaccionar posteriormente el compuesto resultante con benciloxiamina en una cantidad de 1-3 equivalentes, preferiblemente 2 equivalentes en presencia de 2,6-lutidina en una cantidad de 1-1,2 equivalentes, preferiblemente 1,1 equivalentes. El disolvente de reacción se selecciona de diclorometano, cloroformo, 1,2-diclorometano, tetrahidrofurano y acetonitrilo, preferiblemente acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de -50°C a 50°C, preferiblemente de -35°C a 0°C, y un tiempo de reacción en el intervalo de 1-5 días, preferiblemente 2-3 días. Puede aislarse (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (10) y purificarse concentrando la mezcla de reacción a presión reducida, diluyendo el residuo con un disolvente tal como acetato de etilo, lavando con ácido/base habitual, y concentrando la mezcla a presión reducida para preparar un compuesto en bruto de fórmula (10), luego, disolviendo el producto en bruto en acetato de etilo y añadiendo una disolución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo a lo mismo para obtener un clorhidrato del compuesto de fórmula (10).

La retirada del grupo 2,2,2-trifluoroacetilo de (2S,5R)-5-(benciloxi-amino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo de fórmula (10) puede llevarse a cabo en metanol con calentamiento en presencia de un ácido adecuado. El ácido que va a usarse es de manera adecuada cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido perclórico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, preferiblemente cloruro de hidrógeno. Una cantidad de cloruro de hidrógeno que va a usarse está en el intervalo de 10-20 equivalentes, preferiblemente 13-18 equivalentes basándose en la cantidad del compuesto de fórmula (10). El tiempo de reacción es de 1-4 días, preferiblemente 1-3 días. Cuando se usa un ácido distinto del cloruro de hidrógeno, el residuo obtenido al concentrar la mezcla de reacción a presión reducida se hace básico, se extrae una vez una base libre de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de fórmula (4b) con un disolvente orgánico adecuado, y luego, se añade un ácido seleccionado de ácido oxálico y cloruro de hidrógeno a lo mismo para aislar y purificar el compuesto objetivo como una sal. Cuando se usa cloruro de hidrógeno, la mezcla de reacción se concentra y se añade acetato de etilo como un disolvente malo para aislar y purificar un clorhidrato del compuesto de fórmula (4b).

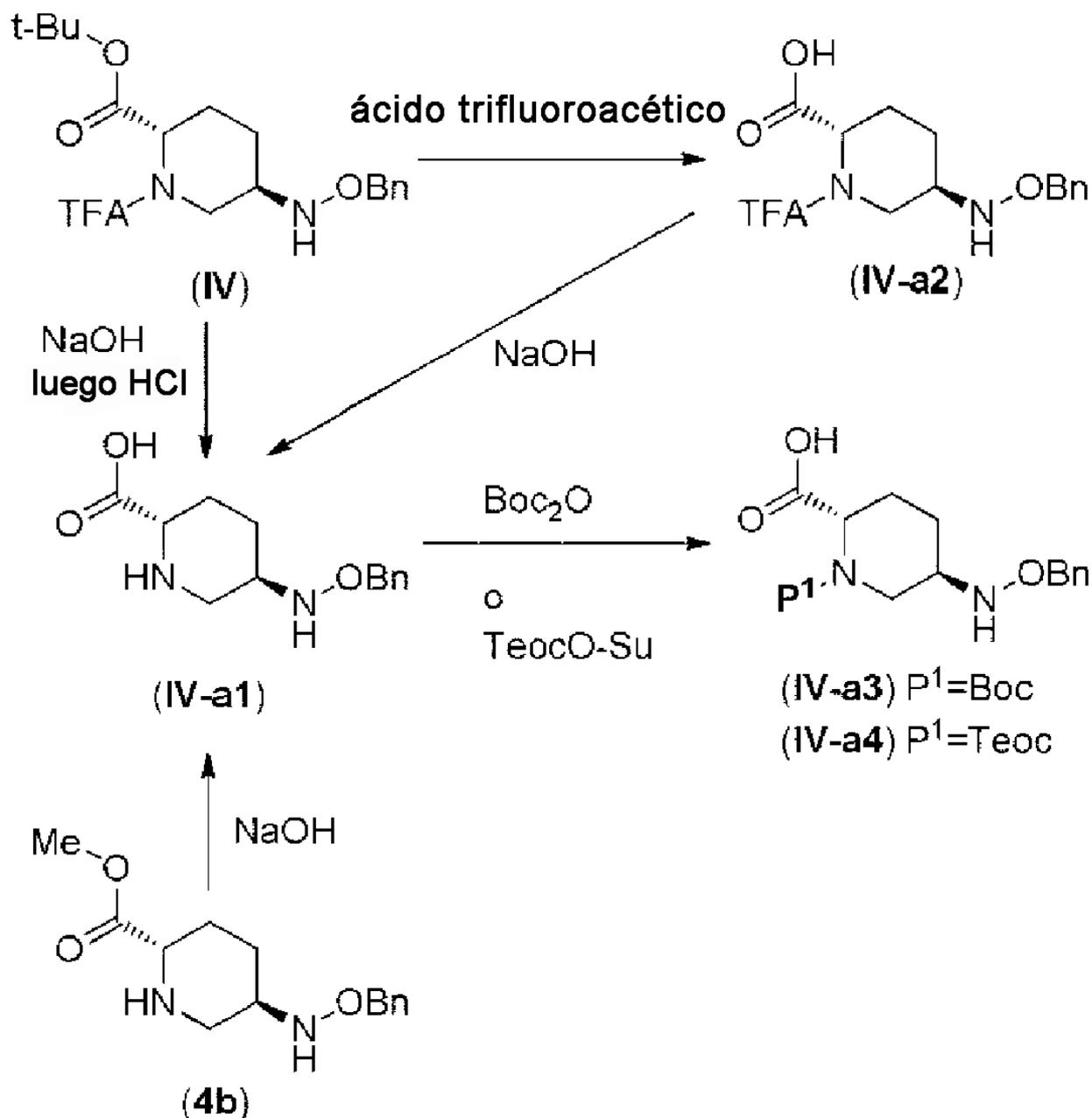
En este caso, el compuesto de fórmula (4b) puede aislarse fácilmente y purificarse como un clorhidrato mediante cristalización de modo que es un producto intermedio muy ventajoso a nivel industrial.

El compuesto de la siguiente fórmula (IV-a2), (IV-a3) o (IV-a4):



en la fórmula anterior (IV-a2), (IV-a3) o (IV-a4), TFA es trifluoroacetilo, Boc es terc-butoxicarbonilo, Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo y OBn es benciloxilo, puede prepararse el siguiente esquema 5:

## Esquema 5



en el esquema anterior, el TFA libre es ácido trifluoroacético, TFA unido a la fórmula química es trifluoroacetilo, t-Bu es terc-butilo, OBn es benciloxilo, Boc<sub>2</sub>O es di-terc-butoxidicarbonato, TeocO-Su es N-(2-trimetilsililetoxicarbonilo)succinimida, Boc es terc-butoxicarbonilo, y Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo, del compuesto de fórmula (IV) o la fórmula (4b) en el esquema de síntesis 2 del ácido carboxílico ópticamente activo (6b), y mediante el método mostrado en los ejemplos.

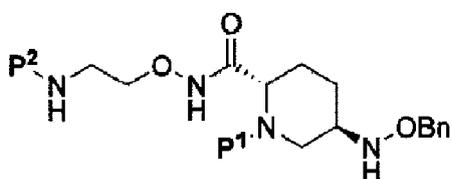
Es decir, el compuesto de fórmula (IV-a2) puede prepararse escindiendo el éster terc-butoxílico del compuesto de fórmula (IV) con una cantidad de disolvente de ácido trifluoroacético en un disolvente de la serie de halógenos tal como diclorometano y cloroformo.

Además, el compuesto de fórmula (IV-a1) puede obtenerse retirando el trifluoroacetilo del compuesto de fórmula (IV) con una base seleccionada de hidróxido de sodio e hidróxido de potasio en dioxano hidratado, escindiendo el éster terc-butoxílico mediante un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético o ácido metanosulfónico para preparar una sal del compuesto de fórmula (IV-a1), que puede usarse en la siguiente etapa después del aislamiento o sin aislamiento. Además, el éster metílico del clorhidrato del compuesto de fórmula (4b)

se escinde en condiciones básicas similares para preparar una disolución del compuesto de fórmula (IV-a1) y el compuesto puede usarse en la siguiente etapa sin aislamiento.

5 Los compuestos de las fórmulas (IV-a3) y (IV-a4) pueden prepararse disolviendo el compuesto de fórmula (IVa1) en dioxano acuoso o tetrahidrofurano acuoso, y haciendo reaccionar con un agente de terc-butoxicarbonilación seleccionado de Boc<sub>2</sub>O (di-terc-butoxidicarbonato), Boc-ON (2-(terc-butoxicarboniloxiimino)-2-fenilacetoneitrilo) y Boc-OSu (N-(terc-butoxicarboniloxi)succinimida), o con N-(2-trimetilsililetoxicarboniloxi)succinimida en presencia de una base seleccionada de hidróxido de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y trietilamina. Ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxílico, ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxílico, ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico y ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperidin-2-carboxílico, que son las fórmulas (IV-a1), (IV-a2), (IV-a3) y (IV-a4), respectivamente, en el esquema anterior 5 son cada uno un compuesto nuevo, y tienen utilidad no sólo en el campo de la presente invención sino como materiales de partida generales.

15 Entre las fórmulas anteriores (IV-a2), (IV-a3) y (IV-a4), la etapa de obtener el compuesto de fórmula (IV-b2-Boc-059), (IV-b3-Cbz-059), (IV-b4-Boc-059):



(IV-b2-Boc-059) P<sup>1</sup>=TFA, P<sup>2</sup>=Boc  
 (IV-b3-Cbz-059) P<sup>1</sup>=Boc, P<sup>2</sup>=Cbz  
 (IV-b4-Boc-059) P<sup>1</sup>=Teoc, P<sup>2</sup>=Boc

20 en la fórmula anterior (IV-b2-Boc-059), (IV-b3-Cbz-059), (IV-b4-Boc-059), TFA es trifluoroacetilo, Boc es terc-butoxicarbonilo, Cbz es benciloxycarbonilo, Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo y OBn es benciloxilo, sometiendo a acoplamiento los compuestos de las fórmulas (IV-a2) y (IV-a4) mediante el método de usar 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo y un éster activo, una amida activa o un agente de deshidratación-condensación, y sometiendo a acoplamiento el compuesto de fórmula (IV-a3) mediante el método de usar 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo y un éster activo, una amida activa o un agente de deshidratación-condensación puede llevarse a cabo tal como sigue.

30 Una cantidad del 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo o 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo que va a usarse es de 1 a 2 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-a2), (IV-a3) o (IV-a4), preferiblemente de 1,0 a 1,5 equivalentes.

35 Se lleva a cabo acoplamiento usando el agente de deshidratación-condensación en muchos casos añadiendo un grupo éster activo o un grupo amida activo como catalizador para formar un éster activo o una amida activa en el sistema de reacción, y los ejemplos específicos se mencionan y se explican a continuación.

40 Como ejemplos del disolvente que va a usarse cuando se usa el agente de deshidratación-condensación pueden mencionarse acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, dimetilformamida y dimetilacetamida, preferiblemente acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida.

45 Cuando se usa un agente de esterificación activo o un agente de amidación activo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, si es necesario. Como base que va a usarse para la reacción pueden mencionarse trietilamina, diisopropilamina, tributilamina, N-metilmorfolina y 4-dimetilaminopiridina, preferiblemente trietilamina, y se usa en el intervalo de 1-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-b2-Boc-059), (IV-b3-Cbz-059) o (IV-b4-Boc-059) según la necesidad, preferiblemente 1-1,5 equivalentes.

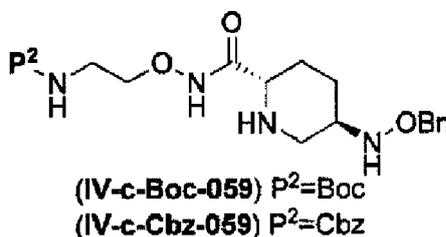
50 Como agente de deshidratación-condensación puede usarse carbodiimida sola tal como N,N'-diisopropilcarbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, o una combinación con un grupo éster activo tal como 1-hidroxibenzotriazol·monohidratado, N-hidroxisuccinimida y 2-hidroxipiridine-N-óxido, y además un agente de amidación activo o un agente de esterificación activo tal como carbonildiimidazol, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio, yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, preferiblemente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en combinación con 1-hidroxibenzotriazol·monohidratado, o seleccionarse yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, y se usa clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida en el intervalo de 1-2 equivalentes en mol y 1-hidroxibenzotriazol·monohidratado en el intervalo de 1-2 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-a2), (IV-a3) o (IVa4), preferiblemente 1-1,3 equivalentes de clorhidrato de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida y 0,1-0,3 equivalentes de 1-hidroxibenzotriazol-monohidratado. La temperatura de reacción está en el intervalo de -40°C a temperatura ambiente, preferiblemente en el intervalo de -20°C a temperatura ambiente. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 30 minutos a 1 día, preferiblemente 2-16 horas.

5 El compuesto de fórmula (IV-b2-Boc-059), (IV-b3-Cbz-059) o (IV-b4-Boc-059) que es un producto de acoplamiento puede aislarse después de la finalización de la reacción, diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente adecuado, lavando sucesivamente con agua, un ácido diluido, una disolución de base acuosa (por ejemplo, ácido clorhídrico diluido, monohidrogenosulfato de potasio, ácido cítrico, o una disolución de bicarbonato de sodio  
10 acuosa), y evaporando el disolvente para concentrar la mezcla de reacción. Como disolvente orgánico que va a usarse para dilución pueden mencionarse dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, preferiblemente acetato de etilo.

15 Entonces, la etapa de retirar el grupo trifluoroacetilo del compuesto de fórmula (IV-b2-Boc-059) mediante un tratamiento de base para preparar un compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059):

[Fórmula química 72]



20 en la fórmula anterior (IV-c-Boc-059) o (IV-c-Cbz-059), Boc es terc-butoxicarbonilo, Cbz es benciloxycarbonilo, y OBn es benciloxilo, puede llevarse a cabo tal como sigue.

25 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para la retirada del grupo trifluoroacetilo pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano, preferiblemente agua, metanol, tetrahidrofurano y dioxano, que pueden usarse de manera individual o en mezcla, más preferiblemente dioxano acuoso o tetrahidrofurano.

30 Como ejemplos de la base que va a usarse pueden mencionarse hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de cesio, carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio y carbonato de cesio, preferiblemente hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio, más preferiblemente hidróxido de sodio, y se usa en el intervalo de 2 a 4 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-b2), preferiblemente de 2 a 3 equivalentes.

35 La temperatura de reacción está en el intervalo de -20 a 30°C, preferiblemente en el intervalo de 0 a 10°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 1-16 horas, preferiblemente en el intervalo de 1-3 horas.

40 El compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) que tiene el grupo R<sub>c</sub>ONHCO que muestra una propiedad ácida débil es una sustancia anfótera, de modo que hay un intervalo de pH óptimo para obtener el compuesto como una base libre. El pH óptimo está en el intervalo de pH 6-9, preferiblemente en el intervalo de pH 6-8.

45 El compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) puede aislarse diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, ajustando la mezcla al pH óptimo, y extrayendo la mezcla con un disolvente. Como disolvente orgánico que va a usarse para diluir la mezcla de reacción básica pueden mencionarse dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, preferiblemente acetato de etilo o diclorometano.

Además, la etapa de retirar el grupo terc-butoxicarbonilo del compuesto de fórmula (IV-b3-Cbz-059) mediante un tratamiento con ácido para preparar un compuesto de fórmula (IV-c-Cbz-059) puede llevarse a cabo tal como sigue.

50 Como disolvente que va a usarse para la retirada del grupo terc-butoxicarbonilo pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y 2,2,2-trifluoroetanol, preferiblemente metanol, etanol, acetato de etilo, dioxano y diclorometano, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

55 Como ácido que va a usarse para la reacción pueden mencionarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorometanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético, más preferiblemente ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético. El ácido se

usa en el intervalo de 1 equivalente a una cantidad de disolvente basándose en el compuesto de fórmula (IV-b3-Cbz-059), preferiblemente de 5 veces la cantidad a una cantidad de disolvente.

5 La temperatura de reacción está en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente en el intervalo de -10 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 1-6 horas, preferiblemente en el intervalo de 1-3 horas.

10 El compuesto de fórmula (IV-c-Cbz-059) que tiene el grupo R<sub>c</sub>ONHCO que muestra una propiedad ácida débil es una sustancia anfótera, de modo que hay un intervalo de pH óptimo para obtener el compuesto como una base libre. El pH óptimo está en el intervalo de pH 6-9, preferiblemente en el intervalo de pH 6-8.

15 El compuesto de fórmula (IV-c-Cbz-059) puede aislarse diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, ajustando la mezcla al pH óptimo, y extrayendo la mezcla con un disolvente. Como disolvente orgánico que va a usarse para diluir la mezcla de reacción básica pueden mencionarse dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, preferiblemente acetato de etilo o diclorometano.

La etapa de retirar el 2-trimetilsililetoxicarbonilo del compuesto de fórmula (IV-b4-Boc-059) mediante un fluoruro para preparar un compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) puede llevarse a cabo tal como sigue.

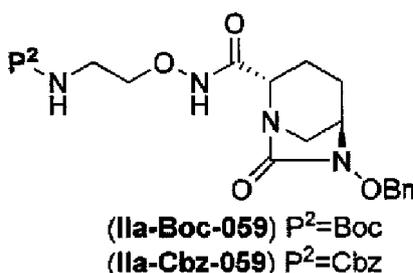
20 Como disolvente que va a usarse para la retirada del 2-trimetilsililetoxicarbonilo pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, dioxano, tetrahydrofurano, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida, preferiblemente dioxano, tetrahydrofurano y acetonitrilo.

25 Como fluoruro que va a usarse para la reacción pueden mencionarse fluoruro de sodio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, ácido fluorhídrico, fluoruro de hidrógeno-piridina, fluoruro de tetrabutilamonio, preferiblemente fluoruro de tetrabutilamonio, y se usan 2-6 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-b4-Boc-059), preferiblemente 2-3 equivalentes.

30 La temperatura de reacción está en el intervalo de 0-100°C, preferiblemente en el intervalo de 25-60°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 1-48 horas, preferiblemente en el intervalo de 12-24 horas.

35 El compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) puede aislarse diluyendo la mezcla de reacción con un disolvente orgánico, ajustando la mezcla al pH óptimo, y extrayendo la mezcla con un disolvente de la misma manera que en la fórmula (IV-b2-Boc-059). Como disolvente orgánico que va a usarse para diluir la mezcla de reacción básica pueden mencionarse dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, preferiblemente acetato de etilo.

40 A continuación, la etapa de preparar un compuesto de fórmula (IIa-Boc-059) o (IIa-Cbz-059):



45 en la fórmula anterior (IIa-Boc-059) o (IIa-Cbz-059), Boc es terc-butoxicarbonilo, Cbz es benciloxicarbonilo y OBn es benciloxilo,

sililando el compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) o (IV-c-Cbz-059) en el sistema de reacción, sometiendo continuamente a reacción de formación de urea intramolecular puede llevarse a cabo tal como sigue.

50 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para la reacción pueden mencionarse acetato de etilo, tetrahydrofurano, dioxano, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, diclorometano, cloroformo y 1,2-dicloroetano, preferiblemente acetonitrilo.

55 Como ejemplos de la base orgánica que va a usarse para la reacción pueden mencionarse trietilamina, diisopropiletilamina, tributilamina y N-metilmorfolina, preferiblemente trietilamina, y se usa en el intervalo de 3-6 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) o la fórmula (IV-c-Cbz-059), preferiblemente 3-4 equivalentes.

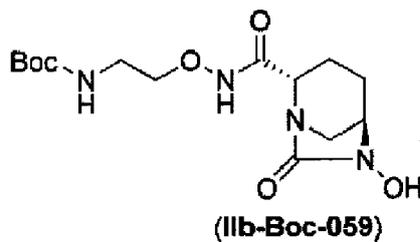
Como agente de siliación que va a usarse para la reacción puede mencionarse un clorotrialkilsilano tal como clorotrimetilsilano, clortriethylsilano, clortriisopropilsilano y cloro-terc-butildimetilsilano; trifluorometanosulfonato de trimetilsililo y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo, preferiblemente clorotrimetilsilano, y se usa en el intervalo de 1-3 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) o la fórmula (IV-c-Cbz-059), preferiblemente 1-2 equivalentes.

Como agente formador de urea que va a usarse para la reacción pueden mencionarse fosgeno, difosgeno, trifosgeno y carbonildiimidazol, preferiblemente fosgeno y difosgeno, y se usa en el intervalo de 0,5-2 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059) o la fórmula (IV-c-Cbz-059), preferiblemente 0,5-1,0 equivalentes. En ese momento, para completar la formación de urea, se usa una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en el intervalo de 0,1-1 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IV-c), preferiblemente 0,1-0,2 equivalentes. La temperatura de reacción está en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente de -15 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 10 minutos a 24 horas, preferiblemente en el intervalo de 10 minutos a 16 horas.

El compuesto formado de fórmula (IIa-Boc-059) o (IIa-Cbz-059) puede aislarse mediante el tratamiento posterior convencional tal como evaporando el disolvente orgánico de la mezcla de reacción para concentrarlo, diluyendo con un disolvente, lavando con un ácido y una base, secando, y evaporando el disolvente para concentrarlo.

A continuación, la etapa de preparar un compuesto de fórmula (IIb-Boc-059):

[Fórmula química 74]



en la fórmula anterior (IIb-Boc-059), Boc es terc-butoxicarbonilo, escindiendo el bencilo del benciloxilo en la posición 6 del compuesto de fórmula (IIa-Boc-059) usando un catalizador de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno, o retirando el bencilo del benciloxilo en la posición 6 del compuesto de fórmula (IIa-Cbz-059) usando catalizador de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno, y simultáneamente sometiendo a terc-butoxicarbonilación puede llevarse a cabo tal como sigue.

Como disolvente que va a usarse para la reacción pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahydrofurano y dioxano, preferiblemente metanol o tetrahydrofurano, que pueden usarse de manera individual o en mezcla.

Como catalizador de hidrogenólisis pueden mencionarse óxido de platino, hidróxido de paladio, negro de paladio o paladio-carbono, preferiblemente paladio-carbono.

Se emplea una cantidad del catalizador en el intervalo del 5 al 50% en peso en el peso seco basándose en el compuesto de fórmula (V-2), preferiblemente del 5 al 20% en peso.

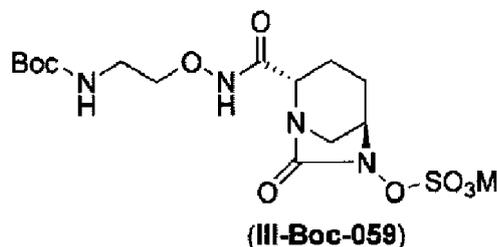
Una fuente de suministro del hidrógeno que va a usarse para la hidrogenólisis es un gas hidrógeno, y una presión de hidrógeno se selecciona en el intervalo de presión atmosférica a 1 MPa, más preferiblemente de presión atmosférica a 0,5 MPa. Como fuente de suministro del hidrógeno, pueden usarse formiato de amonio, ciclohexeno o ciclohexadieno como otro método. Como cantidad del hidrógeno que va a suministrarse se usa al menos una cantidad estequiométrica.

La temperatura de reacción de la hidrogenólisis está en el intervalo de 10 a 50°C, preferiblemente en el intervalo de 15 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 0,5 a 3 horas, preferiblemente en el intervalo de 0,5 a 2 horas. Como en el compuesto de fórmula (IIa-Cbz-059), cuando el compuesto tiene benciloxicarbonilo que se separa del benciloxilo en la posición 6, puede protegerse de nuevo mediante el terc-butoxicarbonilo en presencia de di-terc-butoxicarbonildicarbonato simultáneamente con la reacción de hidrogenólisis mencionada anteriormente.

Una cantidad del di-terc-butoxicarbonildicarbonato que va a añadirse es de 1 a 2 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IIa-Cbz-059), preferiblemente de 1 a 1,2 equivalentes. Después de la finalización de la reacción, el compuesto de fórmula (IIb-Boc-059) formado en el sistema de reacción puede aislarse mediante las operaciones habituales tales como filtración del catalizador, y evaporación del disolvente para concentrar la mezcla.

A continuación, la etapa de preparar un compuesto de fórmula (III-Boc-059):

[Fórmula química 75]



5 en la fórmula anterior (III-Boc-059), Boc es terc-butoxicarbonilo, y M es H, piridinio, sodio o tetrabutilamonio, sulfatando el grupo hidroxilo en la posición 6 del compuesto de fórmula (IIb-Boc-059) en presencia de una base orgánica puede llevarse a cabo tal como sigue.

10 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para sulfatación pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, piridina, acetonitrilo y dimetilformamida, preferiblemente diclorometano, piridina o acetonitrilo.

15 Como base orgánica que va a usarse para la reacción pueden mencionarse trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, 2-picolina, 3-picolina, 2,6-lutidina, 2,4,6-colidina, 4-dimetilaminopiperidina y N-metilimidazol, preferiblemente piridina, 2-picolina y 2,6-lutidina, y se usa en el intervalo de 1,0 a una cantidad de disolvente basándose en el compuesto de fórmula (IIb-Boc-059), preferiblemente en el intervalo de 3,0 a una cantidad de disolvente.

20 Como material que va a usarse como reactivo de sulfatación pueden mencionarse ácido clorosulfónico, complejo de trióxido de azufre-piridina, complejo de trióxido de azufre-dimetilformamida, complejo de trióxido de azufre-trimetilamina y complejo de trióxido de azufre-trietilamina preferiblemente complejo de trióxido de azufre-piridina, y se usa en el intervalo de 1-4 equivalentes basándose en el compuesto de fórmula (IIb-Boc-059), preferiblemente 1-3 equivalentes.

25 La temperatura de reacción está en el intervalo de 0-50°C, preferiblemente 10-30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 12-48 horas, preferiblemente en el intervalo de 12-24 horas.

30 Después de la finalización de la reacción, el compuesto de fórmula (III-Boc-059) puede obtenerse como una sal de piridinio de ácido sulfónico mediante filtración y evaporación del disolvente para concentrar la mezcla de reacción, y tratándolo con una disolución de base inorgánica acuosa que contiene sodio tal como una disolución de bicarbonato de sodio acuosa para dar una sal de sodio, retirando una base orgánica en exceso mediante lavado con un disolvente y añadiendo 1-3 equivalentes en mol, preferiblemente 1-2 equivalentes de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, y extrayendo con un disolvente orgánico tal como acetato de etilo para dar una sal de tetrabutilamonio, que puede aplicarse a la siguiente etapa sin purificación.

35 A continuación, la etapa de preparar el (III-059) mencionado anteriormente mediante desprotección del terc-butoxicarbonilo del compuesto de fórmula (III-Boc-059) con un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido tetrafluorobórico puede llevarse a cabo tal como sigue.

40 Como ejemplos del disolvente que va a usarse para la reacción pueden mencionarse agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y 2,2,2-trifluoroetanol, preferiblemente diclorometano o 2,2,2-trifluoroetanol.

45 Como ejemplos del ácido que va a usarse para desprotección en condiciones ácidas pueden mencionarse ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorometanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, preferiblemente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido tetrafluorobórico. El ácido se usa en el intervalo de 1 equivalente a una cantidad de disolvente basándose en el compuesto de fórmula (III-Boc-059), preferiblemente de 5 veces la cantidad a una cantidad de disolvente. La reacción se lleva a cabo en el intervalo de -25 a 50°C, preferiblemente de -10 a 30°C. La reacción se lleva a cabo con un periodo de tiempo en el intervalo de 30 minutos a 5 horas, preferiblemente en el intervalo de 30 minutos a 1 hora.

55 Después de la finalización de la desprotección, el disolvente de la mezcla de reacción se evapora para concentrar la mezcla, el residuo obtenido se hace una disolución acuosa con un pH óptimo, y se somete a purificación con sílice de octadecilo (ODS), una resina sintética tal como HP-20 y SP207, o una resina de intercambio iónico tal como

DOWEX 50W-X8 (tipo Na), evaporación del disolvente para concentrar la mezcla y reprecipitación o liofilización para dar el compuesto de fórmula (III-059).

- 5 En este caso, el pH óptimo significa el intervalo de pH en el que el compuesto de fórmula (III-059) es capaz de existir de manera estable como una sal intramolecular. El intervalo de pH 4-7 se selecciona para aislar el compuesto como una sal intramolecular, más preferiblemente en el intervalo de pH 5-6.

### Ejemplos

- 10 A continuación en el presente documento, la presente invención se ilustrará en más detalle mediante los ejemplos, pero no se pretende que la presente invención esté limitada por los ejemplos, siendo posibles diversas modificaciones.

Ejemplo de referencia 1

- 15 (2S,5S)-5-Hidroxipiperidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-terc-butilo (1)

Etapa 1: (S)-5-Oxopirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-terc-butilo

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

- 30  $[\alpha]_D^{20}$  -43,3° (c 0,52 en CHCl<sub>3</sub>), según E.K.Dolence *et al.*, Journal of Medicinal Chemistry 1991, 34(3), 956-968: "Synthesis and siderophore activity of albomycin-like peptides derived from N5-acetyl-N5-hydroxy-L-ornithine" -41,8° (c 6,71, CHCl<sub>3</sub>);

- 35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,39 (s, 9H), 2,04 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,51 (ddd, J = 17,6, 9,5, 3,2 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 17,6, 10,5, 9,5 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 9,5, 2,7 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 5H); EM m/z 320 (M+H).

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

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

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

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

- 55 Se disolvió (S)-2-(benciloxicarbonilamino)-5-oxo-6-dimetilsulfoxoniohexanoato de terc-butilo (24,8 g) en 1,2-dicloroetano (774 ml), y, después de la desaireación, se añadió di-μ-clorobis-[(η-cicloocta-1,5-dieno)]diiridio (I) (388,5 mg) bajo una atmósfera de argón, seguido por la elevación de la temperatura y dejando reaccionar a +70°C durante 2 horas. Se eliminó por destilación el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida, y se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 14,55 g del compuesto del título como un aceite rojo (rendimiento del 76%).

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

## Etapa 4: (2S,5S)-5-Hidroxi piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-terc-butilo (1)

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

15  $[\alpha]_D^{20}$  -29,7° (c 1,3, CHCl<sub>3</sub>), según J.C. Jung *et al.*, Tetrahedron Asymmetry 2006, 17(17), 2479-2486: "Diastereoselective synthesis of (2S,5S)-and (2S,5R)-N-benzyloxycarbonyl-5-hydroxypiperidic acids from trans-4-hydroxy-L-proline" -27,9° (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>);

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,42 (s, 4,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,66-1,75 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,74-2,80 (m, 0,5H), 2,84-2,90 (m, 0,5H), 3,64 (s, 1H), 4,15-4,20 (m, 0,5H), 4,23-4,27 (m, 0,5H), 4,65 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 4,78 (d, J = 4,6 Hz, 0,5H), 5,07 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 5H); EM m/z 334 (M+H).

## Síntesis secuencial de (2S,5S)-5-Hidroxi piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-terc-butilo (1)

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

40 Ejemplo de referencia 2

## Tetrahidro-2H-piran-4-carbohidrazida

45 Se agitó una disolución de tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo (1,44 g, 10,0 mmol) en metanol (50 ml) a 50°C. A la mezcla de reacción, se le añadió hidrazina monohidratada (0,675 g), seguido por agitación a la misma temperatura durante 2 horas, tras la finalización de la reacción, se concentró la mezcla de reacción y se diluyó con cloruro de metileno, luego se lavó la disolución con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 952 mg del compuesto del título (rendimiento del 66,1%).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,59-1,83 (m, 4H), 2,37-2,60 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 2H), 3,87-3,96 (m, 2H); EM m/z 145 [M+H]<sup>+</sup>.

55 Ejemplo de referencia 3

## 2-(Furan-2-carbonil)hidrazincarboxilato de bencilo

60 Se disolvió hidrazincarboxilato de bencilo (1,66 g, 10,0 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y agua (20 ml) y se añadió hidrogenocarbonato de sodio (1,68 g) al mismo. Enfriando con hielo, se añadió de manera gradual cloruro de furan-2-carbonilo (1,30 g, 10 mmol), seguido por agitación durante 1 hora. Tras la finalización de la reacción, a la disolución de reacción se le añadieron 300 ml de acetato de etilo, seguido por el lavado con disolución saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, y se disolvieron 5 ml de acetato de etilo en el residuo resultante, seguido por la adición de manera gradual de hexano (100 ml) para proporcionar 2,30 g del compuesto del título como un sólido (rendimiento del 88,4%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,18 (s, 2H), 6,51 (m, 1H), 6,91(s a, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,33 (m, 5H), 7,47 (m, 1H), 8,17 (s a, 1H); EM m/z 261  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

5 Ejemplo de referencia 4

(R)-2-(2-((Benciloxi)carbonil)hidrazincarbonil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se enfrió una disolución de ácido (R)-1-(terc-butoxicarbonil)-5-oxopirrolidin-2-carboxílico (1,146 g, 5,00 mmol) en cloruro de metileno deshidratado (25 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de argón y se añadió de manera gradual gota a gota cloroforniato de isobutilo (0,682 g) de manera que la temperatura no excedía de  $0^\circ\text{C}$ . Luego, se añadió de manera gradual trietilamina (0,505 g) de manera que la temperatura no excedía de  $0^\circ\text{C}$ , seguido por agitación 30 minutos, preparándose así un anhídrido de ácido mixto en el sistema de reacción. A esta mezcla de reacción se le añadió de manera gradual hidrazincarbonilato de bencilo (0,830 g), después de la adición, seguido por la 15 elevación de la temperatura hasta temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. Se lavó esta mezcla de reacción con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y luego se separó por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1  $\rightarrow$  0/1  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol = 30/1) para proporcionar 1,53 g del compuesto del título (rendimiento del 80,1%).

20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 2,20 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 4,59 (s a, 1H), 5,16 (m, 2H), 6,84 (s a, 1H), 7,33 (m, 5H), 8,17 (s a, 1H); EM m/z 378  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Ejemplo de referencia 5

(S)-2-(2-((Benciloxi)carbonil)hidrazincarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se agitó ácido (S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-carboxílico (1,076 g, 5,00 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente con cloruro de metileno deshidratado (16 ml). Luego, se añadieron clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC, 1,15 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (HOBt· $\text{H}_2\text{O}$ , 0,918 g) y trietilamina (1,01 g), seguido por agitación durante 10 minutos. Se añadió hidrazincarbonilato de bencilo (1,66 g), seguido por agitación durante 18 horas. Tras la finalización de la reacción, se lavó la disolución de reacción con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada, luego se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, después de eso, se sometió el residuo resultante a cromatografía en 35 columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1  $\rightarrow$  0/1  $\rightarrow$  acetato de etilo/metanol = 30/1) para proporcionar 1,48 g del compuesto del título (rendimiento del 81,6%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,64 (m, 1H), 1,87-2,16 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 3,31-3,45 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 5,14-5,19 (m, 2H), 6,68 (s a, 1H), 7,34-7,40 (m, 5H), 8,76 (s a, 1H); EM m/z 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo de referencia 6

(S)-2-(2-((Benciloxi)carbonil)hidrazincarbonil)-5-oxopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se disolvió (S)-2-(2-((benciloxi)carbonil)hidrazincarbonil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,089 g, 3,00 mmol) descrito en el ejemplo de referencia 5 en metanol (15 ml), se añadió paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 200 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 595,5 mg del compuesto del título (rendimiento del 86,6%).

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,41-1,45 (m, 9H), 1,80-1,99 (m, 3H), 2,15-2,22 (m, 1H), 2,26-3,50 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H); EM m/z 230  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

55 Ejemplo de referencia 7

(2-((1,3-Dioxisoindolin-2-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo

60 Se agitó (2-hidroxi)etil)carbamato de terc-butilo (1,61 g, 10,0 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente con tetrahidrofurano deshidratado (50 ml). Luego, se añadieron trifetilfosfina (2,75 g) y N-hidroxi)ftalimida (Pht-OH, 1,71 g). Después de que la mezcla de reacción se enfriara con hielo, se añadió gota a gota de manera gradual azodicarbonilato de dietilo (DEAD, 1,82 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Tras la finalización de la reacción, se sometió el residuo resultante de la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1  $\rightarrow$  1/1) para proporcionar 2,61 g del compuesto del título (rendimiento del 85,2%).

65

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 3,40-3,44 (m, 2H), 4,22-4,24 (m, 2H), 5,62 (s a, 1H), 7,73-7,85 (m, 4H); EM m/z 307  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo de referencia 8

5

(2-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo

Se agitó (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo (5,00 g, 23,5 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente con acetonitrilo (74 ml). Luego, se añadieron N-hidroxifalimida (Pht-OH, 3,83 g) y trietilamina (5,64 g), seguido por agitación de la mezcla de reacción a 70°C durante 24 horas. Tras la finalización de la reacción, se concentró la disolución de reacción, seguido por la dilución con acetato de etilo y el lavado con ácido clorhídrico 0,5 M y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, al residuo resultante de la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida se le añadió acetato de etilo (10 ml), seguido por la adición de hexano, proporcionándose así 4,72 g del compuesto del título (rendimiento del 65,7%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del compuesto del ejemplo de referencia 7.

15

Ejemplo de referencia 9

20

2-(Aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo

A una disolución de (2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)etil)carbamato de terc-butilo (1,83 g, 6,00 mmol) descrita en el ejemplo de referencia 7 en cloruro de metileno (11 ml), se le añadió de manera gradual disolución en metanol de metilamina 9,8 M (1,83 ml), seguido por agitación durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción y se separó por destilación el filtrado a presión reducida, seguido por la extracción con ácido clorhídrico 0,5 M (24 ml). A la fase acuosa resultante se le añadieron cloruro de metileno e hidróxido de sodio 1 M (18 ml), extrayéndose así el objetivo con cloruro de etileno. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se proporcionaron 1,038 g del compuesto del título como producto en bruto (rendimiento del 98%).

25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (m, 9H), 3,35-3,36 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 4,91 (s a, 1H), 5,47 (s a, 2H); EM m/z 177  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30

Ejemplo de referencia 10

35

(2-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)oxi)etil)carbamato de bencilo

Se agitó (2-hidroxi)etilcarbamato de bencilo (5,857 g, 30,0 mmol) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente con tetrahidrofurano deshidratado (150 ml). Luego, se añadieron trifenilfosfina (7,90 g) y N-hidroxifalimida (Pht-OH, 4,89 g). Después de que la mezcla de reacción se enfriara con hielo, se añadió gota a gota de manera gradual disolución en tolueno de azodicarboxilato de dietilo 2,2 M (13,7 ml), seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Tras la finalización de la reacción, se sometió el residuo resultante de la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 9,36 g del compuesto del título (rendimiento del 92%).

40

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,50-3,54 (m, 2H), 4,26-4,34 (m, 2H), 5,14 (s a, 2H), 5,98 (s a, 1H), 7,18-7,40 (m, 5H), 7,75-8,06 (m, 4H); EM m/z 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

45

Ejemplo de referencia 11

50

2-(Aminooxi)etilcarbamato de bencilo

A una disolución de (2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)etil)carbamato de bencilo (9,36 g, 27,50 mmol) descrita en el ejemplo de referencia 10 en cloruro de metileno (51 ml) se le añadió de manera gradual disolución en metanol de metilamina 9,8 M (8,50 ml), seguido por agitación durante 2 horas. Se separó por destilación la disolución de reacción a presión reducida, y se añadieron cloruro de metileno (50 ml) y agua (80 ml), seguido por el ajuste a pH 1 con ácido clorhídrico 5 M, la separación de la fase acuosa y el lavado adicional con cloruro de metileno (50 ml). A la fase acuosa resultante se le añadió cloruro de metileno (50 ml), seguido por el ajuste a pH 11 con hidróxido de sodio 5 M, la separación de la fase orgánica y la extracción adicional de la fase acuosa con cloruro de metileno (50 ml) dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de carbonato de potasio al 50%, seguido por el secado sobre carbonato de potasio anhidro y la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 5,61 g del compuesto del título (rendimiento del 97%).

55

60

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,42-3,46 (m, 2H), 3,72-3,74 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,15 (s a, 1H), 7,29-7,39 (m, 5H); EM m/z 211  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

65

## Ejemplo de referencia 12

## 2-(2-((Triisopropilsilil)oxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona

## 5 Etapa 1

## 2-(2-Hidroxietoxi)isoindolin-1,3-diona

10 A una disolución de N-hidroxiftalimida (2,20 g, 13,5 mmol) y acetato de sodio (3,30 g) en dimetilsulfóxido (40 ml) se le añadió 2-bromoetanol (2,88 ml) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 70°C durante 5 horas, seguido por el enfriamiento hasta temperatura ambiente, la adición de agua (40 ml) y la extracción con cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica resultante con agua, ácido clorhídrico 2,5 M y salmuera saturada. Se secó la fase orgánica lavada sobre sulfato de magnesio, se recristalizó el residuo resultante de la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida con etanol y agua para proporcionar 1,86 g del compuesto del título (rendimiento del 66%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,84 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,26 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 7,89-7,80 (m, 4H); EM m/z 208  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 20 Etapa 2

## 2-(2-((Triisopropilsilil)oxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona

25 A una disolución de 2-(2-hidroxietoxi)isoindolin-1,3-diona (622 mg, 3,00 mmol) en cloruro de metileno deshidratado (6 ml), se le añadieron imidazol (306 mg) y clortriisopropilsilano (TIPSCI, 963  $\mu\text{l}$ ) bajo una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Después se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche, se añadió ácido clorhídrico 2 M para parar la reacción, seguido por la eliminación por destilación de cloruro de metileno a presión reducida. Se extrajo la fase acuosa resultante con acetato de etilo, seguido por el lavado de la fase orgánica con salmuera saturada y luego el secado sobre sulfato de magnesio. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1  $\rightarrow$  2/1) para proporcionar 1,04 g del compuesto del título (rendimiento del 95%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93-1,06 (m, 21H), 4,09 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 7,70-7,76 (m, 2H), 7,80-7,86 (m, 2H); EM m/z 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 35 Ejemplo de referencia 13

## (R)-3-(Aminooxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 A (R)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,73 g, 8,21 mmol) preparado siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 a partir de (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en metanol (43 ml), se le añadió de manera gradual hidrazina monohidratada (1,54 g), seguido por agitación durante 2 horas. Se filtró la disolución de reacción, y se sometió el residuo resultante de la separación por destilación del filtrado a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1  $\rightarrow$  0/1) para proporcionar 1,30 g del compuesto del título (rendimiento del 78,3%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (m, 9H), 1,86-1,88 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 3,26-3,60 (m, 4H), 4,42 (s a, 1H); EM m/z 203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 50 Ejemplo de referencia 14

## 4-(2-((1,3-Dioxoisindolin-2-il)oxi)acetil)-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo

55 Se agitó 1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 10,0 mmol) bajo una atmósfera de argón enfriando con hielo con tetrahidrofurano deshidratado (50 ml). Después, se añadió trietilamina (1,01 g), se añadió de manera gradual cloruro de cloroacetilo (1,01 g). Tras la finalización de la reacción, se añadieron N-hidroxiftalimida (1,95 g) y trietilamina (2,22 g). Se agitó la mezcla de reacción a 60°C durante 22 horas. Tras la finalización de la reacción, se concentró la disolución de reacción, seguido por la dilución con acetato de etilo, el lavado con ácido cítrico al 8% y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, el secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio. Se sometió el residuo resultante de la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1  $\rightarrow$  0/1) para proporcionar 3,74 g del compuesto del título (rendimiento del 93,0%).

65  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (m, 9H), 1,85-1,99 (m, 2H), 3,37-4,11 (m, 8H), 4,84 (s a, 2H), 7,71-7,84 (m, 4H); EM m/z 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 15

## 4-(2-(Aminooxi)acetil)-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo

5 A 4-(2-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)acetil)-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo (2,14 g, 5,30 mmol) descrito en el ejemplo de referencia 14 en metanol (16 ml) se le añadió de manera gradual disolución en metanol de metilamina 9,8 M (1,62 ml), seguido por agitación durante 2 horas. Se disolvió el residuo resultante de la separación por destilación de la disolución de reacción a presión reducida en acetato de etilo (50ml), seguido por la extracción con ácido clorhídrico 0,25 M (20 ml). A la fase acuosa resultante se le añadieron cloruro de metileno e hidróxido de sodio 10 0,3 M (40 ml) y se extrajo el objetivo con cloruro de metileno. Se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de magnesio y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se proporcionaron 1,298 g del compuesto del título como producto en bruto (rendimiento del 89,6%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (m, 9H), 1,85-1,99 (m, 2H), 3,36-3,63 (m, 8H), 4,37 (m, 2H), 5,92 (s a, 2H); EM m/z 274  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 16

## 2-(Aminooxi)etil(metil)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-hidroxietil(metil)carbamato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13.

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 2,88 (s a, 3H), 3,36-3,53 (m, 2H), 3,75 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,30-5,75 (m, 2H); EM m/z 191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 17

## (2-(Aminooxi)etil)(isopropil)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 2-hidroxietil(isopropil)carbamato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15.

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,47 (s, 9H), 3,22-3,44 (m, 2H), 3,72 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,82-4,45 (m, 1H), 5,30-5,71 (m, 2H); EM m/z 219  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 18

## Diclorhidrato de 2-(aminooxi)-N,N-dimetiletanamina

Se preparó el compuesto del título según J. Med. Chem., 2000, 43 (15), págs. 2332-2349.

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,80 (s, 6H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 4,44 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 11,2 (s a, 2H); EM m/z 105  $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 19

## (S)-(1-(Aminooxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-1-hidroxipropan-2-il-carbamato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15.

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,43-3,54 (m, 1H), 3,64 (dd, J = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 4,00 (s a, 1H), 4,64 (s a, 1H), 5,57 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H); EM m/z 191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 20

## 3-(Aminooxi)propilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 3-hidroxipropilcarbamato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13.

65  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,44 (s, 9H), 1,68-1,82 (m, 2H), 3,14-3,27 (m, 2H), 3,73 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,77 (s a, 1H), 5,40 (s a, 2H); EM m/z 191  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 21

## (S)-2-((Aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-2-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,97-2,11 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 4H), 4,42 (s a, 1H), 5,62 (s a, 1H); EM m/z 203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 22

## (R)-2-(Aminooximetil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de (R)-2-(hidroximetil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,68-1,97 (m, 4H) 3,33 (s a, 2H), 3,56 (s a, 1H), 3,61-3,82 (m, 1H), 3,88-4,26 (m, 1H), 5,37-5,74 (m, 2H); EM m/z 217  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 23

## (S)-2-((Aminooxi)metil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de (S)-2-(hidroximetil)piperidín-1-carboxilato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,32-1,76 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 2,71-2,84 (m, 1H), 3,56 (dd,  $J = 11,2, 5,2$  Hz, 1H), 3,86-4,04 (m, 2H), 4,59 (s a, 1H), 5,64 (s a, 2H); EM m/z 231  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 24

## (S)-3-(Aminooxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió de manera gradual (S)-3-((1,3-dioxoisindolin-2-il)oxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (2,91 g, 8,77 mmol) preparado a partir de (R)-3-hidroxipirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 a metanol (43 ml) e hidrazina monohidratada (1,54 g), seguido por agitación durante 3 horas. Se filtró la disolución de reacción y se sometió el residuo resultante de la separación por destilación del filtrado a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1  $\rightarrow$  0/1) para proporcionar 1,75 g del compuesto del título (rendimiento del 98,7%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42 (m, 9H), 1,86 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 3,28-3,60 (m, 4H), 4,23 (s a, 1H); EM m/z 203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 25

## 3-((Aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título a partir de 3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo, siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15.

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 2,68-2,90 (m, 1H), 3,57-3,88 (m, 4H), 3,88-4,09 (m, 2H), 5,43 (s a, 2H); EM m/z 203  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 1

## (2S,5S)-5-Hidroxipiperidín-2-carboxilato de terc-butilo (2)

A una disolución de (2S,5S)-5-hidroxipiperidín-1,2-dicarboxilato de 1-bencilo y 2-terc-butilo (67,2 g) descrito en el ejemplo de referencia 1 en etanol (900 ml) se le añadió paladio al 10%-carbono (contenido en agua aproximadamente del 50%, 10,1 g), seguido por agitación de manera vigorosa bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el catalizador de la mezcla a través de Celite, seguido por concentración del filtrado, proporcionándose así 39,3 g del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento del 97%). Exceso enantiomérico del 99% de ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm,

dietilamina/hexano/etanol = 0,1/80/20, velocidad de flujo 1 ml/min., tiempo de retención 6,3 min.).

$[\alpha]_D^{20}$  -28,7° (c 1,01, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,63 (m, 1H), 1,79-1,84 (m, 3H), 2,82 (dd, J = 12,2, 2,2 Hz, 1H), 3,02 (ddd, J = 12,2, 3,7, 1,7 Hz, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,80 (m, 1H); EM m/z 202 [M+H]<sup>+</sup>.

5

#### Ejemplo 2

(2S,5S)-5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (3)

10 Se enfrió una disolución de (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (39,14 g, 194 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (450 ml) hasta una temperatura de entre -3 y -5°C bajo una atmósfera de argón, seguido por la adición de trietilamina (78,7 g) y la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (81,5 g) a lo largo de 30 minutos. Se dejó reaccionar la mezcla de reacción a una temperatura de entre -3 y -5°C durante 1 hora, seguido por la adición de agua (90 ml), la elevación de la temperatura hasta temperatura ambiente y agitación durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió agua (740 ml), seguido por la extracción con acetato de etilo (450 ml x tres veces) y el lavado de las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de ácido cítrico al 5% (450 ml), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% (450 ml) y agua (450 ml) de manera secuencial. Se sometió el residuo resultante de la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 50,06 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (rendimiento del 87%). Exceso enantiomérico del 99% de ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm, hexano/etanol = 4/1, velocidad de flujo 1 ml/min, tiempo de retención 4,2 min).

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

25

#### Ejemplo 3

30 (2S,5R)-5-(Benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (IV)

Se enfrió una disolución de (2S,5S)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (10,22 g, 34,38 mmol) en acetonitrilo deshidratado (113 ml) hasta una temperatura de entre -30 y -40°C bajo una atmósfera de argón, seguido por la adición de 2,6-lutidina (4,4 ml), luego la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (5,92 ml) a lo largo de 10 minutos y la reacción adicional a -30°C durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió benciloxiamina (8,46g) (lavada con acetonitrilo (5 ml)), seguido por la elevación de la temperatura hasta 0°C en un plazo de 30 minutos, la adición adicional de 2,6-lutidina (4,4 ml) y dejando reaccionar a una temperatura de entre 0 y 5°C durante 3,5 días. Se concentró esta mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (200 ml), seguido por el lavado con agua (200 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (200 ml x tres veces), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% (100 ml) y salmuera saturada (100 ml) de manera secuencial. Se volvió a extraer cada fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1) para proporcionar 11,69 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento del 85%). Exceso enantiomérico del 99,0% de ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm, hexano/etanol = 9/1, velocidad de flujo 1 ml/min., tiempo de retención 4,5 min.).

40

45

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

50

#### Ejemplo 4

(2S,5R)-5-(Benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (4a)

55

A una disolución de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (6,91 g, 17,17 mmol) en 1,4-dioxano (34 ml) se le añadió agua (9,2 ml), seguido por la adición gota a gota de hidróxido de sodio 2,5 M (13,7 ml) enfriando con hielo y dejando reaccionar a la misma temperatura durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (aproximadamente 1 ml), seguido por concentración a presión reducida, y se extrajo el residuo concentrado resultante con acetato de etilo (58 ml, 29 ml). Se lavó cada fase orgánica con disolución acuosa de carbonato de potasio al 50% y se deshidrataron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro para eliminar por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1 → 0/1 → acetato de etilo/metanol = 19/1) para proporcionar 4,74 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento del 90%). Exceso enantiomérico del 98,9% de ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, UV 210 nm, dietilamina/hexano/etanol = 0,1/80/20, velocidad de flujo 1 ml/min., tiempo de retención 5,5 min.).

65

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

5

## Ejemplo 5

## Síntesis secuencial de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (4a)

10 Se enfrió una disolución de (2S,5S)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (47,9 g, 161 mmol) en acetonitrilo deshidratado (318 ml) hasta una temperatura de entre -30 y -40°C bajo una atmósfera de argón, seguido por la adición de 2,6-lutidina (20,5 ml), luego la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (28,4 ml) a lo largo de 40 minutos y dejando reaccionar adicionalmente a -30°C durante 15 minutos. A esta mezcla de reacción se le añadió benciloxiamina (39,7 g) (lavada con acetonitrilo (11 ml)) en un plazo de 8 minutos, seguido por la elevación de la temperatura hasta 0°C en un plazo de 30 minutos, la adición adicional de 2,6-lutidina (20,5 ml) y dejando reaccionar a una temperatura de entre 0 y 5°C durante 2 días. Se concentró esta mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo (960 ml), y se lavó con agua (960 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (960 ml x tres veces), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% (480 ml) y salmuera saturada (480 ml) de manera secuencial. Se volvió a extraer cada fase acuosa con acetato de etilo (960 ml), se combinaron las fases orgánicas y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en disolución de 1,4-dioxano (320 ml) y agua (86 ml), seguido por la adición gota a gota de hidróxido de sodio 2,5 M (128 ml) enfriando con hielo, y dejando reaccionar a la misma temperatura durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió ácido acético (aproximadamente 9,3 ml), seguido por concentración a presión reducida, se extrajo el residuo concentrado resultante con acetato de etilo (580 ml, 290 ml). Se lavó cada fase orgánica con disolución acuosa de carbonato de potasio al 50% (580 ml), seguido por la combinación de las fases orgánicas y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1 → 0/1 → acetato de etilo/metanol = 100/1 → 19/1) para proporcionar 36,58 g del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento del 74%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 4.

30

## Ejemplo 6

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

35 A una disolución de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (4,14 g, 13,51 mmol) en acetonitrilo deshidratado (615 ml) se le añadió trietilamina (4,9 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C, seguido por la adición gota a gota de difosgeno (1,18 ml) durante 5 minutos y la agitación a la misma temperatura durante 10 minutos. A esta disolución se le añadió 4-dimetilaminopiridina (182 mg), seguido por la elevación de la temperatura hasta temperatura ambiente y dejando reaccionar durante 3 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta el volumen de una décima parte de la misma, se diluyó la disolución concentrada resultante con acetato de etilo, seguido por el lavado con agua, disolución acuosa de ácido cítrico al 5%, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada de manera secuencial, luego el secado sobre sulfato de magnesio anhidro y la eliminación por destilación del disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 3,09 g del compuesto del título (rendimiento del 69%). Se recristalizó el sólido resultante a partir de acetato de etilo-hexano, se separó por filtración el precipitado generado. Se lavó el cristal húmedo con hexano, seguido por el secado a temperatura ambiente a presión reducida, y se proporcionó el compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Exceso enantiomérico del 99,4% de ee (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min., tiempo de retención 8,0 min.).

50

Pf 83°;  $[\alpha]^{20}_D$  +5,9° (c 0,61, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,48 (s, 9H), 1,62 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 3H), 2,98 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 5H); EM m/z 333 [M+H]<sup>+</sup>.

55 En el diagrama de difracción de rayos X de polvo, el cristal del compuesto del título demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 1. Para la medición, se usó un dispositivo RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X de polvo, en el que se realizó la medición con CuKα1 como fuente de rayos X, una tensión de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de 4°/min., y un intervalo de barrido de 2θ = de 3 a 40°.

60

[Tabla 1] Difracción de rayos X de polvo del compuesto (5a)

Posición del pico		Intensidad relativa
2θ	Espaciado reticular	

	(d)	
(Cuka)	Å	I/I0
7,64	11,56	13
8,06	10,96	67
13,50	6,55	46
14,74	6,00	15
15,30	5,79	11
15,92	5,56	44
16,18	5,47	58
16,86	5,25	64
18,10	4,90	46
20,38	4,35	18
20,96	4,23	100
23,04	3,86	10

## Ejemplo 7

5 (2S,5R)-6-(Benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de terc-butilo (5a): Reacción mediante gas fosgeno

10 A una disolución de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 9,791 mmol) en acetonitrilo deshidratado (150 ml), bajo una atmósfera de argón, a temperatura ambiente, se le añadieron trietilamina (3,82 ml) y 4-dimetilaminopiridina (120 mg), y se introdujo gas fosgeno (generado añadiendo difosgeno (1,548 g) gota a gota sobre el carbono activado (1 g) calentado hasta 60°C en un plazo de 1,5 horas) por medio de una corriente de argón, seguido por agitación durante la noche. Se descompuso el fosgeno en exceso con agua amoniacal concentrada (0,6 ml) y se concentró el disolvente de la mezcla de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (50 ml), se lavó de manera secuencial con agua (50 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 5% (50 ml), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% (25 ml) y salmuera saturada, luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 2,25 g del compuesto del título (rendimiento del 69%). Se recrystalizó el sólido resultante a partir de acetato de etilo-hexano, se separó por filtración el precipitado generado. Se lavó el cristal húmedo con hexano y se secó posteriormente a presión reducida a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del compuesto del título del ejemplo 6.

## Ejemplo 8

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

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

40 Pf 175°C;  $[\alpha]_D^{20}$  -36,8° (c 0,50, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 1,00-1,30 (m, 5H), 1,53-1,95 (m, 8H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,80-2,93 (m, 1H), 3,19 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,33 (s a, 2H), 3,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,51 (s a, 1H), 4,87 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H), 8,04 (s a, 1H); EM m/z 100, 277 [M-C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>N+H]<sup>+</sup>.

En el diagrama de difracción de rayos X de polvo, el cristal del compuesto demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 2. Para la medición, se usó un dispositivo RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X de polvo, en el que se realizó la medición con CuKα1

como fuente de rayos X, una tensión de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de 4°/min., y un intervalo de barrido de  $2\theta =$  de 3 a 40°.

[Tabla 2] Difracción de rayos X de polvo del compuesto (6a)

5

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

#### Ejemplo 9

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

10

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

15

20

$[\alpha]_D^{20} +11,5^\circ$  (c 0,56,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,67 (m, 1H), 2,04-2,26 (m, 3H), 2,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,91 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H); EM m/z 277  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 10

25

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

30

35

Se disolvió sal de ciclohexilamina del ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (3,75 g, 10,0 mmol) en agua (50 ml). Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y ácido clorhídrico 1 M (20 ml). Se agitó la mezcla, seguido por la extracción con acetato de etilo (100 ml cada vez) tres veces. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró el disolvente hasta 10 ml a presión reducida. Se añadieron 120 ml de hexano de manera gradual mientras se agitaba enfriando con hielo y se separó por filtración el precipitado resultante. Se separó por filtración el precipitado generado. Después se lavó el cristal húmedo con hexano y se secó a temperatura ambiente a presión reducida para proporcionar 2,44 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro. Pf 116°C; los otros datos instrumentales fueron consecuentes con los del compuesto del título del ejemplo 9.

40

En el diagrama de difracción de rayos X de polvo, el cristal del compuesto demostró patrones de picos característicos tal como se muestra en la siguiente tabla 3. Para la medición, se usó un dispositivo RINT 2100 de Rigaku Corporation como dispositivo de difracción de rayos X de polvo, en el que se realizó la medición con  $\text{CuK}\alpha 1$

como fuente de rayos X, una tensión de tubo de 40 kV, una corriente de tubo de 40 mA, una velocidad de barrido de 4°/min., y un intervalo de barrido de  $2\theta =$  de 3 a 40°.

[Tabla 3] Difracción de rayos X de polvo del compuesto (6b)

5

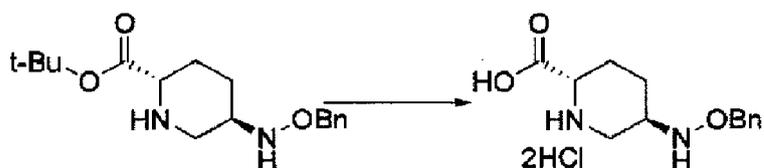
Posición del pico		Intensidad relativa
$2\theta$	Espaciado reticular (d)	
(Cuka)	Å	I/I <sub>0</sub>
10,80	8,19	10
12,38	7,14	14
13,32	6,64	11
14,06	6,29	81
15,82	5,60	33
17,02	5,21	92
18,04	4,91	12
19,28	4,60	37
21,06	4,21	100
24,08	3,69	42
25,80	3,45	16
28,52	3,13	33

Ejemplo 11

Diclorhidrato del ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxílico (IV-a1)

10

[Fórmula química 76]



15 A ácido clorhídrico 5 M (500 ml) se le añadió (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (46,69 g), seguido por agitación a 65°C durante 2 horas. Se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente, se disolvió el residuo resultante de la concentración del disolvente a presión reducida en agua (500 ml), seguido por la adición de carbono activado (2,7 g) y agitación durante 30 minutos. Se retiró el carbono activado mediante filtración, se concentró el filtrado hasta sequedad, seguido por el secado a vacío durante la noche, proporcionándose así 49,3 g del compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (cuantitativo).

20

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,39-1,49 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 1H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,78 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,48-3,52 (m, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,70 (dd, J = 3,4, 12,6 Hz), 4,68 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H); EM m/z 251  $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

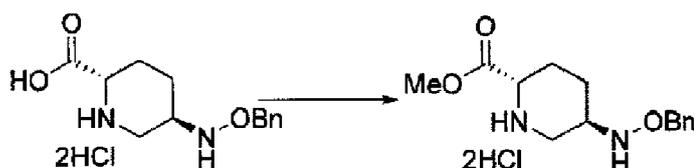
25

Ejemplo 12

Diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b)

30

[Fórmula química 77]



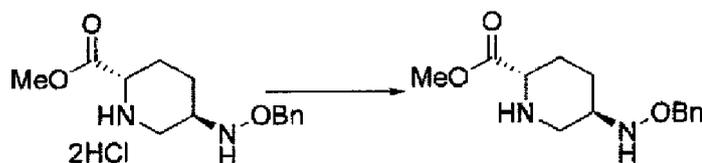
5 A cloruro de hidrógeno en metanol 2 M (7 ml) se le añadió diclorhidrato del ácido (2S,5R)-5-(benziloxi-amino)piperidin-2-carboxílico (176 mg), seguido por reflujo durante 3 horas, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se secó a vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (cuantitativo).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,40-1,51 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,80 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,27 (s, 5H); EM m/z 265  $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 13

15 (2S,5R)-5-(Benziloxi-amino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b)

[Fórmula química 78]



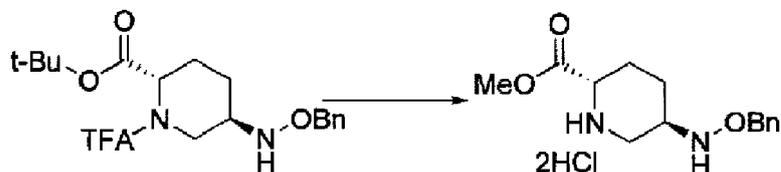
20 A diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benziloxi-amino)piperidin-2-carboxilato de metilo (1,319 g) se le añadieron acetato de etilo (20 ml) y disolución acuosa de carbonato de potasio al 50% (20 ml) para la separación de los líquidos, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (15 ml) tres veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró, se concentró posteriormente a presión reducida, y se secó a vacío durante la noche para proporcionar 975 mg del compuesto del título (rendimiento del 94%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,25-1,35 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,89-2,11 (m, 2H), 2,45 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,28-3,92 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H); EM m/z 265  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 14

30 Síntesis directa de diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benziloxi-amino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b)

[Fórmula química 79]

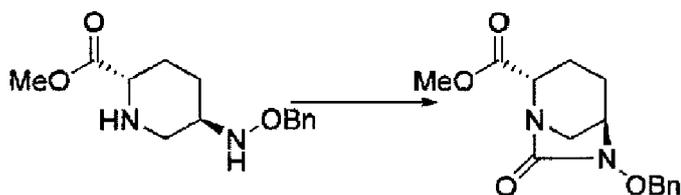


35 Se disolvió el material en bruto (507 mg, 1,26 mmol) de (2S,5R)-5-(benziloxi-amino)-1-(2,2,2-trifluoroacetyl)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo descrito en el ejemplo 3 en disolución de cloruro de hidrógeno en metanol 2 M (10,3 ml), seguido por reflujo durante 33 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida hasta el volumen de aproximadamente 3,6 ml, y se añadió acetato de etilo (10,3 ml) a la disolución concentrada para permitir la precipitación. Se recogió el precipitado resultante mediante filtración por succión, se lavó la torta del filtro con una pequeña cantidad de acetato de etilo, seguido por secado de flujo directo, proporcionándose así 290 mg del compuesto del título como un polvo blanco (rendimiento del 68%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 12.

Ejemplo 15

(2S,5R)-6-(Benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (5b)

[Fórmula química 80]



5 A (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (1,154 g, 4,37 mmol) se le añadió acetonitrilo deshidratado (198 ml), seguido por el enfriamiento con hielo. Se añadieron de manera secuencial gota a gota trietilamina (1,60 ml) y difosgeno (0,389 ml) a 5°C o menos, seguido por agitación a 2°C durante 20 minutos. Luego, a la disolución de reacción se le añadió 4-dimetilaminopiridina (70,0 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 10 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, seguido por la sustitución y concentración con acetato de etilo tres veces, y se concentró la disolución hasta 30 ml. Se añadieron a la misma acetato de etilo (20 ml) y agua (40 ml), seguido por la separación de líquidos, y se extrajo la fase acuosa separada con acetato de etilo (30 ml) dos veces. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución acuosa de ácido cítrico al 5% (40 ml), disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% (30 ml) y salmuera al 5% (30 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Se diluyeron 1,16 g del residuo resultante con acetato de etilo (5,5 ml) y se añadió n-hexano (11 ml), y se inoculó una varilla de cristal para la cristalización. Además, se añadió n-hexano (49 ml), seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Posteriormente, se filtraron los cristales, se lavaron con n-hexano (60 ml), y luego se secaron a vacío para proporcionar 882,3 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento del 71%).

20 Pf 86°C;  $[\alpha]_D^{20} +5,3^\circ$  (c 1,10,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,65-1,70 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 3H), 2,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 4,6, 4,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H); EM m/z 291  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

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

30 [Tabla 4] Difracción de rayos X de polvo del compuesto (5b)

Posición del pico		Intensidad relativa
2 $\theta$	Espaciado reticular (d)	
(Cuka)	Å	I/I <sub>0</sub>
8,50	10,39	92
15,10	5,86	9
15,56	5,69	66
16,60	5,34	11
18,42	4,81	28
19,98	4,44	100
22,30	3,98	9
23,50	3,78	66
28,64	3,11	13
29,44	3,03	19
30,52	2,93	13
32,28	2,77	11

Ejemplo 16

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

A (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de metilo (809,0 mg, 2,79 mmol) se le añadieron tetrahidrofurano (8 ml) y agua (3,6 ml), luego se añadió gota a gota disolución acuosa de hidróxido de litio 0,5 M (6,41 ml) a 4,9°C o menos a lo largo de 10 minutos. Se agitó la disolución de reacción a 2°C durante 2 horas, seguido por la adición de agua (30 ml) y el lavado con acetato de etilo (25 ml). A la fase acuosa separada se le añadió acetato de etilo (15 ml), se ajustó la fase acuosa a pH 4,0 con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo dos veces (acetato de etilo: volumen total de 65 ml). Se ajustó la fase acuosa separada a pH 3,4 con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo una vez, posteriormente se ajustó la fase acuosa a pH 2,4 y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Se lavó el líquido de extracción resultante de un total de cinco extracciones con acetato de etilo (175 ml) con salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtro y luego se concentró a presión reducida. Se diluyeron 759,1 mg del residuo resultante con acetato de etilo (5 ml) y se añadió n-hexano (3 ml), y se inoculó una varilla de cristal para la cristalización. Además, se añadió disolución de acetato de etilo/n-hexano (5/3) (8 ml) y se agitó, posteriormente se añadió n-hexano (20 ml) y se agitó a 4°C durante 14 horas. Se filtraron los cristales, seguido por el lavado con n-hexano (55 ml), posteriormente el secado a vacío para proporcionar 633,6 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento del 82%). Los datos instrumentales de éste fueron consecuentes con los del compuesto del ejemplo 9.

Ejemplo 17 (Referencia, no según la invención reivindicada)

(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

Etapa 1

2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazincarboxilato de terc-butilo

A una disolución del ácido carboxílico (6b, 371 mg, 1,34 mmol) del ejemplo 9 ó 16 en tetrahidrofurano (7 ml) se le añadieron trietilamina (0,227 ml) y cloroformiato de isobutilo (218 µl) enfriando con hielo, seguido por agitación a 0°C durante 15 minutos. A la disolución de reacción se le añadió carbazato de t-butilo (245 mg) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego concentración a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1) para proporcionar 583 mg del compuesto del título (rendimiento del 98%).

$[\alpha]_D^{20} +54,3^\circ$  (c 0,56, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,47 (s, 9H), 1,56-1,67 (m, 1H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 1H), 3,04-3,17 (m, 2H), 3,26-3,31 (m, 1H), 4,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,31 (s a, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1H); EM m/z 391 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazincarboxilato de terc-butilo

Se disolvió el compuesto (573 mg, 1,47 mmol) de la etapa 1 anterior en metanol (10 ml), y se añadió paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 126 mg), seguido por agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 55 minutos. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite, se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 423 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,48 (s, 9H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,27 (dd a, J = 14,6, 6,6 Hz, 1H), 3,11-3,25 (m, 2H), 3,70 (s a, 1H), 3,91 (d a, J = 7,2 Hz, 1H); EM m/z 301 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

A una disolución del compuesto (421 mg, 1,40 mmol) de la etapa 2 anterior en piridina (10 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (1,01 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, después filtración, seguido por concentración a presión reducida y el ajuste a pH 8 con disolución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio. Se lavó la fase acuosa con cloruro de metileno. Posteriormente, a la fase acuosa se le añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (564 mg) y cloruro de metileno, seguido por agitación durante 15 minutos. Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno, posteriormente se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, después filtración, seguido por concentración a presión reducida para proporcionar 841 mg de 2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazincarboxilato de tetrabutilamonio y terc-butilo.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,40-1,53 (m, 8H), 1,49 (s, 9H), 1,60-1,75 (m, 9H), 1,84-1,98 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 3,06-3,18 (m, 1H), 3,24-3,36 (m, 8H), 3,39 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,97 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,36 (s a, 1H), 6,31 (s a, 1H), 8,59-8,67 (m, 1H); EM m/z 381 [M-Bu<sub>4</sub>N+2H]<sup>+</sup>.

Se disolvió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior en cloruro de metileno (15 ml), seguido por la adición de ácido trifluoroacético (5 ml) y agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se lavó el residuo resultante con dietil éter y se secó. Se ajustó el producto en bruto resultante a pH 8 con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 227 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 58%).

$[\alpha]_D^{20}$  -52,9° (c 0,15, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,63-1,73 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 1H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,97 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,17 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04-4,08 (m, 1H); EM m/z 281 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18

1-Metil-2-[[[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazincarboxilato de terc-butilo y sodio

#### Etapa 1

2-[[[(2SR,5RS)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo

A una disolución de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (400 mg, 1,45 mmol) y 1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo (232 mg) en tetrahidrofurano (14 ml) se le añadieron trietilamina (972 μl) y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridin-1-io (554 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por extracción con cloroformo. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y luego se concentró. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 458 mg del compuesto del título (rendimiento del 78%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,29-1,40 (m, 10H), 1,53-1,60 (m, 2H), 2,24-2,30 (m, 1H), 2,96-3,24 (m, 6H), 3,87 (d, J = 1,7, 1H), 4,83 (d, J = 2,8, 1H), 4,97 (d, J = 2,8, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H).

#### Etapa 2

2-[[[(2SR,5RS)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo

A una disolución del compuesto (485 mg, 1,20 mmol) de la etapa 1 anterior en metanol (14 ml) se le añadió paladio al 50%-carbono (contenido en agua del 50%, 50 mg), seguido por agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separó por filtración el catalizador en la mezcla de reacción a través de una membrana de PTFE, seguido por concentración a presión reducida. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 359 mg del compuesto del título (rendimiento del 95%). EM m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 3

1-Metil-2-[[[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazincarboxilato de terc-butilo y sodio

A una disolución de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior en cloruro de metileno (10,0 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (842 μl) y complejo de trióxido de azufre-piridina (273 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloroformo, seguido por la separación de líquidos con agua. Se neutralizó el 2-[[[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]-1-metilhidrazincarboxilato de terc-butilo y piridinio resultante obtenido en la fase acuosa con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 114 mg del compuesto del título (rendimiento del 23%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,47 (s, 9H), 1,84 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 1H), 2,11-2,15 (m, 1H), 2,23-2,28 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 3,18 (d, J = 3,0, 1H), 3,41 (d, J = 2,7, 1H), 4,15 (d, J = 1,9, 1H), 4,25 (s a, 1H); EM m/z 393 [M-Na]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 20

(2SR,5RS)-N',N'-Dimetil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

#### Etapa 1

(2SR,5RS)-6-Benciloxi-N',N'-dimetil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (200 mg, 0,72 mmol) y 1,1-dimetilhidrazina (48 mg), se proporcionaron 150 mg del compuesto del título (rendimiento del 65%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,53 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 2,21-2,27 (m, 1H), 2,46 (s, 6H), 2,61 (d, J = 2,6, 1H), 2,89 (d, J = 2,6, 1H), 3,19-3,21 (m, 1H), 3,75 (d, J = 1,9, 1H), 4,78 (d, J = 2,9, 1H), 4,92 (d, J = 2,9, 1H), 7,16-7,31 (m, 5H).

Etapa 2

(2SR,5RS)-N',N'-dimetil-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 101 mg del compuesto del título (rendimiento del 94%). EM m/z 229 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

20 (2SR,5RS)-N',N'-Dimetil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, se neutralizó (2SR,5RS)-N',N'-dimetil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de piridinio obtenida a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 65 mg del compuesto del título (rendimiento del 44%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,80-1,98 (m, 2H), 2,07-2,20 (m, 2H), 2,59 (s, 6H), 3,11 (d, J = 3,0, 1H), 3,33 (d, J = 3,0, 1H), 4,01 (d, J = 1,3, 1H), 4,22 (s a, 1H); EM m/z 307 [M-Na]<sup>-</sup>.

30 Ejemplo 22 (Referencia, no según la invención reivindicada)

(2S,5R)-7-Oxo-N'-propanoil-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

Etapa 1

35 (2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-N'-propanoil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

40 A una disolución del ácido carboxílico del ejemplo 9 ó 16 (6b, 354 mg, 1,28 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadieron trietilamina (0,216 ml) y cloroformiato de isobutilo (208 μl) enfriando con hielo, seguido por agitación a 0°C durante 15 minutos. A la disolución de reacción se le añadieron una disolución de propionohidrazida (161 mg, preparada siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 3 y al ejemplo de referencia 6) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y luego concentración a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1-0/1) para proporcionar 425 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%).

45 [α]<sub>D</sub><sup>21</sup>+95,6° (c 0,46, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,25-2,40 (m, 3H), 3,09 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,17 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 4,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 7,58 (d a, J = 3,0 Hz, 1H), 8,50 (d a, J = 3,0 Hz, 1H); EM m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-N'-propanoil-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

55 Se disolvió el compuesto (417 mg, 1,20 mmol) de la etapa 1 anterior en metanol (10 ml), se añadió paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 110 mg), seguido por agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 297 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%).

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,17 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,24-2,32 (m, 1H), 2,28 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,16 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,26 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H); EM m/z 257 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

65

(2S,5R)-7-Oxo-N'-propanoil-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

A una disolución del compuesto (296 mg, 1,15 mmol) de la etapa 2 anterior en piridina (7,5 ml), se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (843 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Al residuo se le añadió tolueno, seguido por azeotropía. De ese modo, se proporcionó (2S,5R)-7-oxo-N'-propanoil-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de piridinio, seguido por la neutralización con disolución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio y luego la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 357 mg del compuesto del título (rendimiento del 86%).

$[\alpha]_D^{21} -46,7^\circ$  (c 0,28, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1,02 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 1H), 1,93-2,02 (m, 1H), 2,10 (dd a, J = 15,6, 7,2 Hz, 1H), 2,22 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,23 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H); EM m/z 337 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 25

(2SR,5RS)-N'-Acetil-N'-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

Etapa 1

(2SR,5RS)-N'-Acetil-6-benciloxi-N'-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (148 mg, 0,536 mmol) y N-metilacetohidrazida (64,0 mg, preparada a partir de metilhidrazina y anhídrido acético), se proporcionaron 221 mg del compuesto del título (rendimiento del 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,59-1,73 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,02 (s, 1,8H), 2,17 (s, 1,2H), 2,31-2,39 (m, 1H), 2,69 (d, J = 11,6 Hz, 0,6H), 3,07 (d a, J = 11,6 Hz, 0,4H), 3,11-3,38 (m, 2H), 3,13 (s, 1,8H), 3,30 (s, 1,2H), 4,01 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,6 Hz, 0,4H), 5,07 (d, J = 11,2 Hz, 0,6H), 7,31-7,53 (m, 5H), 8,49 (s a, 0,4H), 8,58 (s a, 0,6H); EM m/z 347 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

(2SR,5RS)-N'-Acetil-6-hidroxi-N'-metil-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (216 mg, 0,624 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 156 mg del compuesto del título (rendimiento del 98%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,74-1,83 (m, 1H), 1,89-2,04 (m, 1H), 2,01 (s, 2,5H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,17 (s, 0,5H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,96 (d, J = 11,6 Hz, 0,8H), 3,06-3,24 (m, 1,2H), 3,11 (s, 2,5H), 3,28 (s, 0,5H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,96 (d a, J = 7,6 Hz, 1H); EM m/z 257 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

(2SR,5RS)-N'-Acetil-N'-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, se proporcionó el compuesto (150 mg, 0,585 mmol) de la etapa 2 anterior, (2SR,5RS)-N'-acetil-N'-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de piridinio, se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de DIAION HP21 (MITSUBISHI CHEMICAL), se proporcionaron 148 mg del compuesto del título (rendimiento del 71%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1,67-1,80 (m, 1H), 1,80-2,04 (m, 2H), 1,93 (s, 2,4H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 0,6H), 2,98 (d, J = 12,0 Hz, 0,8H), 3,00 (s, 2,4H), 3,11 (d, J = 12,0 Hz, 0,2H), 3,18 (s, 0,6H), 3,20 (d a, J = 12,0 Hz, 0,2H), 3,28 (d a, J = 12,0 Hz, 0,8H), 4,01-4,15 (m, 2H); EM m/z 337 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 26 (Referencia, no según la invención reivindicada)

(2SR,5RS)-N'-(Aminoacetil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

Etapa 1

[2-(2-[[[(2SR,5RS)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazinil]-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

A una disolución de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (153 mg,

0,554 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) se le añadieron trietilamina (0,232 ml) y cloroformiato de isobutilo (89,1  $\mu$ l) enfriando con hielo, seguido por agitación a 0°C durante 45 minutos. A la disolución de reacción se le añadió una disolución de 2-hidrazinil-2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (129 mg, preparado siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 5 y al ejemplo de referencia 6) en tetrahidrofurano (3 ml) a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 2,5 horas y concentración a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 7/3-0/10) para proporcionar 179 mg del compuesto del título (rendimiento del 72%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,28-2,38 (m, 1H), 3,07 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,88 (dd, J = 16,3, 6,1 Hz, 1H), 3,92 (dd, J = 16,3, 6,1 Hz, 1H), 4,02 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,24 (t a, J = 6,1 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,42 (s a, 1H), 8,53 (s a, 1H); EM m/z 448 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2

[2-(2-[[[(2SR,5RS)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazinil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo

Se disolvió el compuesto (176 mg, 0,394 mmol) de la etapa 1 anterior en metanol (4 ml), seguido por la adición de paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 42,4 mg) y agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite, se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 140 mg del compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,45 (s, 9H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 2,27 (dd a, J = 15,0, 6,6 Hz, 1H), 3,16 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,95 (d a, J = 7,2 Hz, 1H); EM m/z 358 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 3

(2SR,5RS)-N'-(Aminoacetil)-7-oxo-6-(sulboxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

A una disolución del compuesto (137 mg, 0,382 mmol) de la etapa 2 anterior en piridina (4 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (276 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió tolueno, seguido por azeotropía. De ese modo, se proporcionaron 405 mg de [2-(2-[[[(2SR,5RS)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazinil)-2-oxoetil]carbamato de terc-butilo y piridinio. EM m/z 438 [M-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N+H]<sup>+</sup>.

Se disolvió toda la cantidad de la sal de piridinio en cloruro de metileno (5 ml), y se añadió ácido trifluoroacético (1,7 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Se lavó el residuo resultante con dietil éter, y se ajustó a pH 7 con disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se liofilizó. Se purificó el producto en bruto resultante mediante SEPABEADS SP207 (MITSUBISHI CHEMICAL) (acetónitrilo/agua = 0/100-10/90). Después de la liofilización, se proporcionaron 42,6 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 33%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1,63-1,74 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 3,08 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,23 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 4,06 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H); EM m/z 338 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 27 (Referencia, no según la invención reivindicada)

(2S,5R)-N'-(3-Aminopropanoil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

#### Etapa 1

[3-(2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazinil)-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo

A una disolución del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 en cloruro de metileno (14,1 ml), se le añadieron trietilamina (393  $\mu$ l), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (406 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (324,6 mg) y (3-hidrazinil-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo (430,8 mg, preparado siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 2), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 347,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 53,3%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1,32 (s, 9H), 1,55-1,63 (m, 1H), 1,75-1,91 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 2,31-2,34 (t, J =

6,4 Hz, 2H), 2,92-2,95 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09-3,12 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,20-3,26 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,47 (s a, 1H), 3,86-3,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,82-4,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,89-4,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 3H), 7,35-7,38 (m, 2H); EM m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 2

[3-(2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazinil]-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo

10 Se disolvió toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior en metanol (7,5 ml), seguido por la adición de paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 69 mg) y agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (cuantitativo).

15 Etapa 3

(2S,5R)-N<sup>1</sup>-(3-Aminopropanoil)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

20 A una disolución de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior en piridina (7,5 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (598,4 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió tolueno, seguido por azeotropía. De ese modo, se proporcionó [3-(2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]hidrazinil]-3-oxopropil]carbamato de terc-butilo y piridinio (cuantitativo). EM m/z 450 [M-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>N-H]<sup>-</sup>.

25 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de piridina anterior con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 191 mg del compuesto del título (rendimiento del 72,3%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,62-1,70 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,92-1,95 (m, 1H), 2,04-2,09 (m, 1H), 2,60-2,63 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04-3,07 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13-3,16 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,18-3,22 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,02-4,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,06 (s a, 1H); EM m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 33

35 (2SR,5RS)-7-Oxo-N-(2-oxopirrolidin-1-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

40 (2SR,5RS)-6-Benciloxi-7-oxo-N-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (164 mg, 0,594 mmol) y clorhidrato de 1-aminopirrolidin-2-ona (101 mg), se proporcionaron 128 mg del compuesto del título (rendimiento del 60%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57-1,70 (m, 1H), 1,88-2,22 (m, 4H), 2,30-2,52 (m, 3H), 3,09 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,46 (ddd, J = 8,5, 8,5, 4,8 Hz, 1H), 3,73 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 4,02 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 8,34 (s a, 1H); EM m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Etapa 2

(2SR,5RS)-6-Hidroxi-7-oxo-N-(2-oxopirrolidin-1-il)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (126 mg, 0,352 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,70-1,80 (m, 1H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 3H), 2,27 (dd a, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 3,16 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,21 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,52-3,65 (m, 2H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H); EM m/z 269 [M+H]<sup>+</sup>

Etapa 3

(2SR,5RS)-7-Oxo-N-(2-oxopirrolidin-1-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

65 A una disolución de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior en piridina (3,5 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (248 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la

disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió tolueno, seguido por azeotropía. De ese modo, se proporcionaron 178 mg de (2S,5R)-7-oxo-N-(2-oxopirrolidin-1-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio. EM m/z 349 [M-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NH]<sup>+</sup>.

5 Se añadió toda la cantidad de la sal de piridinio anterior a agua y disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y se ajustó a pH 7, seguido por liofilización. Se purificó el producto en bruto resultante mediante DIAION HP21 (MITSUBISHI CHEMICAL) (acetoniitrilo/agua = 100/0-90/10), seguido por liofilización, y se proporcionaron 103 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 79%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,65-1,74 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H), 1,92-2,14 (m, 2H), 2,03 (quint., J = 7,6 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,23 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 4,05 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 4,08 (dd a, J = 5,8, 3,0 Hz, 1H); EM m/z 349 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 45 (Referencia, no según la invención reivindicada)

(2S,5R)-7-Oxo-N'-(piridin-3-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

Etapa 1

20 (2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-N'-(piridin-3-il-carbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

25 Se enfrió una disolución del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 en cloruro de metileno deshidratado (14,1 ml) hasta 0°C bajo una atmósfera de argón, y se añadió de manera gradual cloroformiato de isobutilo (231,1 mg) de manera que la temperatura no excedía de 0°C. Luego, se añadió de manera gradual trietilamina (185 mg) de manera que la temperatura no excedía de 0°C seguido por agitación durante 30 minutos, preparándose así un anhídrido de ácido mixto en el sistema de reacción. A esta mezcla de reacción se le añadió de manera gradual hidrazida de ácido nicotínico (580 mg). Después de la adición, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante 1 hora. Se lavó esta mezcla de reacción con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada, y se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y luego se separó por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1-0/1, acetato de etilo/metanol = 30/1) para proporcionar 439,5 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento del 78,8%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,68-1,75 (m, 1H), 1,88-2,02 (m, 2H), 2,25-2,30 (m, 1H), 3,08-3,11 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,60 (s a, 1H), 4,03-4,08 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,33-7,41 (m, 3H), 7,45-7,48 (m, 2H), 7,54-7,58 (dd, J = 5,0, 8,0 Hz, 1H), 8,26-8,29 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 8,71-8,72 (dd, J = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 9,00-9,01 (dd, J = 0,8, 2,0 Hz, 1H); EM m/z 396 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Etapa 2

(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-N'-(piridin-3-il-carbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida

45 Se disolvió toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior en metanol (11 ml), y se añadió paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 80 mg), seguido por agitación bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el catalizador de la mezcla de reacción a través de Celite, y se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 319,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 94,3%). EM m/z 306 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Etapa 3

(2S,5R)-7-Oxo-N'-(piridin-3-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de sodio

55 A una disolución de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior en piridina (10,0 ml) se le añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (796 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, seguido por filtración y concentración a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió tolueno, seguido por azeotropía. De ese modo, se proporcionó (2S,5R)-7-oxo-N'-(piridin-3-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbohidrazida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 193,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 45,6%).

65 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,67-1,75 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 3,14-3,18 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,25-3,28 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 4,10 (m, 2H), 7,46-7,49 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1H), 8,12-8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,58-8,60 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); EM m/z 386 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 55

(2SR,5RS)-N-(Morfolin-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

5

(2SR,5RS)-6-Benciloxi-N-(morfolin-4-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

10 A una disolución de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (142 mg, 0,513 mmol) en cloruro de metileno (3,5 ml) se le añadieron trietilamina (226  $\mu$ l), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (125 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (100 mg) y morfolin-4-amina (62,7  $\mu$ l), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 149 mg del compuesto del título (rendimiento del 80%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,57-1,66 (m, 1H), 1,86-2,06 (m, 2H), 2,37 (dd a, J = 14,2, 6,8 Hz, 1H), 2,72 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,74-2,88 (m, 4H), 3,01 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,81 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,90 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,32-7,48 (m, 6H); EM m/z 361  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

20

(2SR,5RS)-6-Hidroxi-N-(morfolin-4-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (170 mg, 0,471 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

25

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,74-1,84 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,21 (dd a, J = 14,8, 7,2 Hz, 1H), 2,81 (t a, J = 4,4 Hz, 4H), 3,01 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,12 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,76 (t a, J = 4,4 Hz, 4H), 3,81 (d a, J = 7,6 Hz, 1H); EM m/z 271  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

30 Etapa 3

(2SR,5RS)-N-(Morfolin-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2SR,5RS)-N-(morfolin-4-il)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de SEPABEADS SP207 (MITSUBISHI CHEMICAL) para proporcionar 104 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 63%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,65-1,85 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,68-2,80 (m, 4H), 3,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,70 (t a, J = 4,6 Hz, 4H), 3,89 (d a, J = 7,0 Hz, 1H), 4,07 (dd a, J = 5,6, 2,8 Hz, 1H); EM m/z 351  $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ .

Ejemplo 56

45

(2S,5R)-N-Metoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

50 (2S,5R)-6-Benciloxi-N-metoxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

55 A una disolución del ácido carboxílico (6b, 965 mg, 3,49 mmol) del ejemplo 9 ó 16 en tetrahidrofurano (20 ml) se le añadieron trietilamina (1,95 ml), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (802 mg), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (658 mg) y clorhidrato O-metilhidroxilamina (363 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 9/1-0/10) para proporcionar 773 mg del compuesto del título (rendimiento del 72%).

60  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -19,8° (c 0,60,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,60-1,71 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,32 (dd a J = 14,2, 7,4 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,00 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,94 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 9,22 (s a, 1H); EM m/z 306  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

65 (2S,5R)-6-Hidroxi-N-metoxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (770 mg, 2,52 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 486 mg del compuesto del título (rendimiento del 90%).

5  $[\alpha]_D^{20}$  -76,8° (c 0,34, MeOH);  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,74-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,20 (dd a J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 3,05 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,12 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,82 (d a, J = 7,6 Hz, 1H); EM m/z 216  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

10

(2S,5R)-N-Metoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (483 mg, 2,24 mmol) de la etapa 2 anterior, se proporcionaron 963 mg de (2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de tetrabutilamonio.

15

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,93 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,37 (sex, J = 7,4 Hz, 8H), 1,53-1,72 (m, 9H), 1,77-1,90 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 2,27 (dd a, J = 14,8, 6,4 Hz, 1H), 2,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,14-3,31 (m, 9H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,25 (s a, 1H), 9,32 (s a, 1H); EM m/z 296  $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ .

20

Se sometió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio a intercambio iónico mediante DOWEX (tipo Na), y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 401 mg del compuesto del título (rendimiento del 56%).

25

$[-\alpha]_D^{20}$  -49,0° (c 0,85,  $\text{H}_2\text{O}$ );  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,66-1,87 (m, 2H), 1,91-2,07 (m, 2H), 3,02(d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,92 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 6,0, 2,8 Hz, 1H); EM m/z 296  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ; contenido de Na del 10,9%.

Ejemplo 57

30

(2SR,5RS)-N-Etoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

35

(2SR,5RS)-6-Benciloxi-N-etoxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir de ácido (2SR,5RS)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (150 mg, 0,58 mmol) y clorhidrato de O-etilhidroxilamina (85 mg), se proporcionaron 95 mg del compuesto del título (rendimiento del 39%). EM m/z 320  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40

Etapa 2

(2SR,5RS)-N-Etoxi 6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

45

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 88 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%).

Etapa 3

50

(2SR,5RS)-N-Etoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2SR,5RS)-N-etoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 30 mg del compuesto del título (rendimiento del 24%).

55

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,09 (t, J=1,7, 3H), 1,66-1,86 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 3,00 (d, J=3,0, 1H), 3,17 (d, J=2,9, 1H), 3,84 (q, J=1,7, 2H), 3,92 (d, J=1,7, 1H), 4,06 (m, 1H); EM m/z 308  $[\text{M}-\text{Na}]^+$ .

Ejemplo 58

(2S,5R)-N-(Ciclobutilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

65

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

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 379 mg, 1,37 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(ciclobutilmetil)hidroxilamina (274 mg, preparada siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 359,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 73%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55-2,15 (m, 9H), 2,28-2,39 (m, 1H), 2,59-2,72 (m, 1H), 2,77 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,00 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,90-3,97 (m, 2H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 8,98 (s, 1H); EM m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>.

10 Etapa 2

(2S,5R)-N-(Ciclobutilmetoxi)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 270 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

20 (2S,5R)-N-(Ciclobutilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

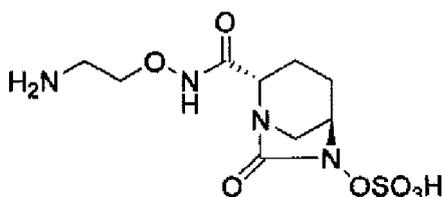
25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-(ciclobutilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 157,8 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 42%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,55-1,86 (m, 6H), 1,88-2,07 (m, 4H), 2,46-2,57 (m, 1H), 3,00 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,94 (m, 1H), 4,05-4,10 (m, 1H); EM m/z 350 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 59

(2S,5R)-N-(2-Aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-059)

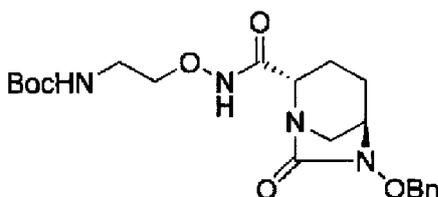
35 [Fórmula química 81]



40 Etapa 1

{2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo

[Fórmula química 82]



45 A una disolución del ácido carboxílico (6b, 1,34 g, 4,87 mmol) del ejemplo 9 ó 16 en cloruro de metileno (35 ml) se le añadieron trietilamina (2,71 ml), clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,41 g), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (1,15 g) y 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (1,12 g) descrito en el ejemplo de referencia 9, seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Al residuo resultante de la concentración de la disolución de reacción a presión reducida se le añadió agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica resultante con ácido clorhídrico 0,1 M, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

50

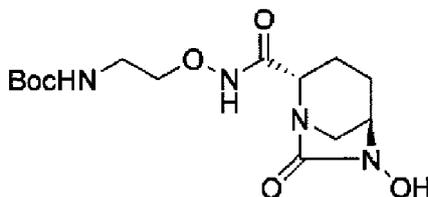
se filtró y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 8/2-0/10) para proporcionar 1,77 g del compuesto del título (rendimiento del 84%).

$[\alpha]_D^{20}$  -0,08° (c 0,29, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,90-2,09 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,24-3,47 (m, 3H), 3,84-4,01 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,44 (s a, 1H), 7,34-7,48 (m, 5H), 9,37 (s a, 1H); EM m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>; exceso enantiomérico del 99,9% de ee o más (CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, hexano/etanol = 2/1, UV 210 nm, velocidad de flujo 1 ml/min., tiempo de retención 4,95 min. (2R,5S), 6,70 min. (2S,5R)).

## 10 Etapa 2

{2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo

[Fórmula química 83]



A una disolución del compuesto (3,91 g, 9,01 mmol) de la etapa 1 anterior en metanol (80 ml) se le añadió catalizador de paladio al 10%-carbono (contenido en agua del 50%, 803 mg), seguido por agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 45 minutos. Se filtró la disolución de reacción a través de Celite y se concentró a presión reducida para proporcionar 3,11 g del compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,22 (dd a, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,12 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H); EM m/z 345 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

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

A una disolución del compuesto (3,09 g, 8,97 mmol) de la etapa 2 anterior en cloruro de metileno (80 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (3,20 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (3,58 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en disolución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio y se lavó la fase acuosa con cloroformo. A la fase acuosa se le añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,47 g) y cloroformo (30 ml), seguido por agitación durante 10 minutos. Se extrajo la fase acuosa con cloroformo, y se secó la fase orgánica resultante sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5,46 g de {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (rendimiento del 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,37-1,54 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,57-1,80 (m, 9H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,20-3,50 (m, 11H), 3,85-3,99 (m, 3H), 4,33-4,38 (m, 1H), 5,51 (s a, 1H), 9,44 (s a, 1H); EM m/z 425 [M-Bu<sub>4</sub>N+2H]<sup>+</sup>.

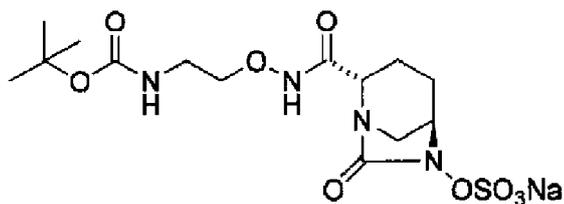
A una disolución de la sal de tetrabutilamonio (5,20 g, 7,82 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml) enfriando con hielo, seguido por agitación a 0°C durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida. Se lavó el residuo resultante con dietil éter y se ajustó a pH 7 con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo (agua), y luego se liofilizó para proporcionar 1,44 g del compuesto del título (rendimiento del 57%).

$[\alpha]_D^{24}$  -63,5° (c 0,83, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,66-1,76 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 6,4, 3,2 Hz, 1H); EM m/z 325 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 60

{2-[[[(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y sodio (II-060)

[Fórmula química 84]



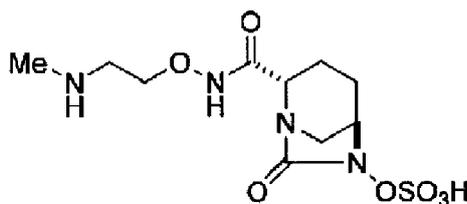
5 A partir del compuesto (1,700 g, 4,938 mmol) de la etapa 2 del ejemplo 59, se proporcionó {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 926,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 43,6%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,28 (s, 9H), 1,68-1,83 (m, 2H), 1,92-2,07 (m, 2H), 3,00-3,03 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,16-3,22 (m, 3H), 3,81-3,84 (d,  $J = 4,8$  Hz, 2H), 3,90-3,92 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 4,06-4,07 (s a, 1H); EM  $m/z$  423  $[\text{M-Na}]^-$ .

#### Ejemplo 61

15 (2S,5R)-N-[2-(Metilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-061)

[Fórmula química 85]

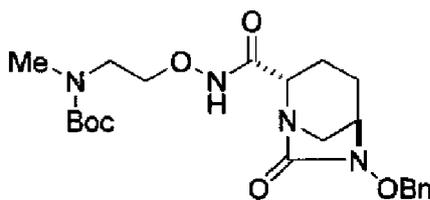


20 Etapa 1

{2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo

[Fórmula química 86]

25



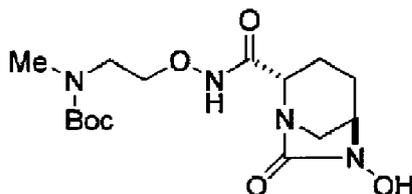
30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (2-(aminoxietil)(metil)carbamato de terc-butilo (436 mg) descrito en el ejemplo de referencia 16, se proporcionaron 347,8 mg del compuesto del título (rendimiento del 55%).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,70-3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,23-3,41 (m, 2H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,83-4,10 (m, 3H), 4,90 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 5,06 (d,  $J = 11,4$  Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 10,11 (s a, 1H); EM  $m/z$  449  $[\text{M+H}]^+$ .

Etapa 2

{2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il] carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo

40 [Fórmula química 87]



5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,04 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,92-4,05 (m, 2H); EM m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>.

### 10 Etapa 3

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

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}metilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,36-1,53 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,57-1,77 (m, 9H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 4H), 3,22-3,42 (m, 11H), 3,60-4,08 (m, 3H), 4,34 (s a, 1H), 10,15 (s a, 1H); EM m/z 437 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

25 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 149,4 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 57%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,73-1,97 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,21-3,32 (m, 3H), 4,04 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,10-4,23 (m, 3H); EM m/z 337 [M-H]<sup>-</sup>.

### 30 Ejemplo 62

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

#### Etapa 1

35 {2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}etilcarbamato de terc-butilo

40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (2-(aminooxi)etil) (etil)carbamato de terc-butilo (744 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se prepararon 541,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 78%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,11 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,58-1,74 (m, 1H), 1,89-2,08 (m, 2H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 1H), 2,92-3,11 (m, 1H), 3,12-3,42 (m, 4H), 3,43-3,66 (m, 1H), 3,85-4,05 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,33-7,47 (m, 5H), 10,18 (s a, 1H); EM m/z 463 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 2

{2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de etilo y terc-butilo

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,14-2,27 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,25-3,37 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H); EM m/z 373 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Etapa 3

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

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]etilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 451 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>.

Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 166,6 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 40%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,97-2,15 (m, 2H), 3,05-3,13 (m, 3H), 3,22-3,29 (m, 3H), 3,99-4,04 (m, 1H), 4,10-4,17 (m, 3H); EM m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 63

15 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(propilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

#### Etapa 1

20 {2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propilcarbamato de terc-butilo

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (2-(aminooxi)etil)(propil)carbamato de terc-butilo (801 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 552,2 mg del compuesto del título (rendimiento del 77%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,53 (sext., J = 7,2 Hz, 2H), 1,58-1,73 (m, 1H), 1,87-2,07 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 2,96-3,40 (m, 5H), 3,44-3,64 (m, 1H), 3,83-4,07 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,32-7,48 (m, 5H), 10,20 (s a, 1H); EM m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Etapa 2

{2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxio-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propilcarbamato de terc-butilo

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 436,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 97%).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,40-1,61 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,66-2,00 (m, 2H), 2,02-2,28 (m, 2H), 3,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,42-3,56 (m, 2H), 3,62-3,74 (m, 1H), 3,79-4,05 (m, 3H); EM m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 40 Etapa 3

(2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(propilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propilcarbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 465 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>.

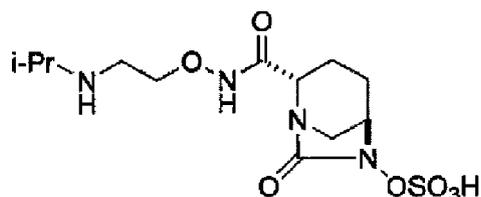
50 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 226,9 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 53%).

55 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,66 (sext, J = 7,5 Hz, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,83-1,94 (m, 1H), 1,97-2,13 (m, 2H), 3,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,21-3,29 (m, 3H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 3H); EM m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 64

60 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-064)

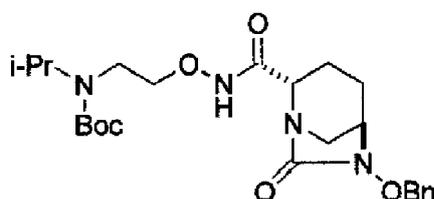
[Fórmula química 88]



## Etapa 1

5 {2-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propan-2-il-carbamato de terc-butilo

[Fórmula química 89]



10

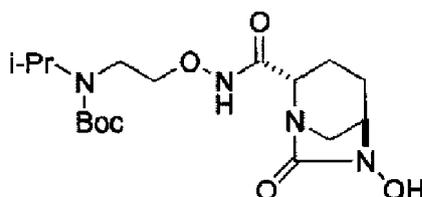
Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (2-(aminooxi)etil)(isopropil)carbamatato de terc-butilo (596 mg) descrito en el ejemplo de referencia 17, se proporcionaron 578,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 81%).

15

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,83-4,06 (m, 4H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 10,29 (s a, 1H); EM m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa 2

{2-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propan-2-il-carbamato de terc-butilo



25

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,09-1,23 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,73-2,27 (m, 4H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,08-3,50 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,79-3,98 (m, 3H); EM m/z 387 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

35 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil]propan-2-il-carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

40

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (d, J = 7,4 Hz, 12H), 1,10-1,20 (m, 6H), 1,33-1,77 (m, 17H), 1,46 (s, 9H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 1H), 3,17-3,45 (m, 9H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,80-4,07 (m, 5H), 4,34 (s a, 1H), 10,36 (s a, 1H); EM m/z 465 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

45 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 252,1 mg del compuesto del

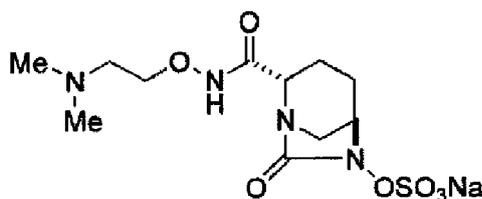
título (3 etapas, rendimiento del 57%).

$^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,28 (d,  $J = 6,5$  Hz, 6H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 2H), 3,11 (d,  $J = 12,5$  Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 3,40 (quint.,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 4,01 (d a,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,09-4,18 (m, 3H); EM  $m/z$  367  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 65

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

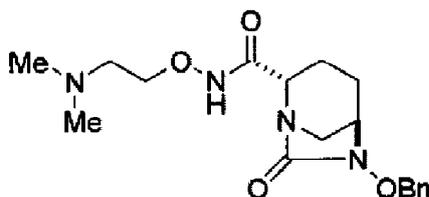
[Fórmula química 91]



15 Etapa 1

(2S,5R)-6-Benciloxi-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

[Fórmula química 92]



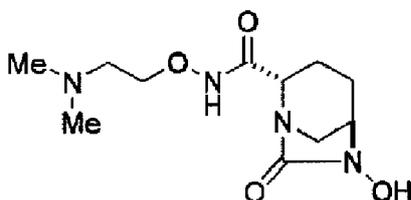
Se enfrió una disolución del ácido carboxílico (6b, 553 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 en cloruro de metileno deshidratado (10 ml) hasta  $0^\circ\text{C}$  bajo una atmósfera de argón, seguido por la adición gota a gota de cloroforniato de isobutilo (289  $\mu\text{l}$ , 2,20 mmol). Luego, se añadió trietilamina (293  $\mu\text{l}$ ), seguido por agitación durante 30 minutos. De ese modo, se preparó un anhídrido de ácido mixto en el sistema de reacción. A esta mezcla de reacción se le añadieron de manera gradual diclorhidrato de 2-(aminooxi)-N,N-dimetiletanamina (591 mg) descrita en el ejemplo de referencia 18 y trietilamina (930  $\mu\text{l}$ ) mientras se lavaba con cloruro de metileno deshidratado (7,0 ml), seguido por agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se filtró esta mezcla de reacción a través de papel de filtro Kiriya. Posteriormente, se lavó el residuo con metanol y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en cloruro de metileno y agua, y se secó la fase orgánica extraída con cloruro de metileno sobre sulfato de magnesio, seguido por la separación por destilación a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (sílice amino, cloroformo/metanol = 10/1) para proporcionar 291,1 mg del compuesto del título como un aceite incoloro (rendimiento del 40%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,45-1,85 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,60 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2H), 2,81 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,97 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,92-4,07 (m, 3H), 4,90 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H); EM  $m/z$  363  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

40 Etapa 2

(2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)etoxi]-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

[Fórmula química 93]



Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

- 5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,74-1,84 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,07 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,12 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,83 (d a,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H); EM  $m/z$  273  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

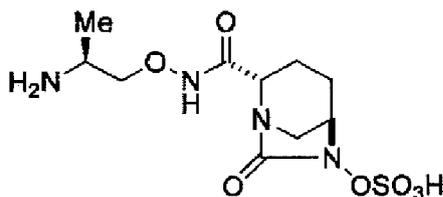
Etapa 3

- 10 (2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 130,7 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 43%).

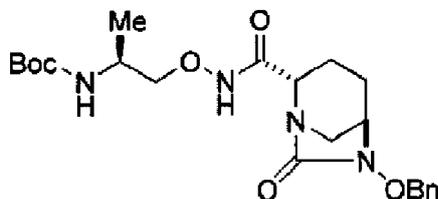
- 20  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,68-1,84 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 3H); EM  $m/z$  353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 66

- 25 (2S,5R)-N-[[2-(2-Aminopropil)oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-066)
- [Fórmula química 94]



- 30 Etapa 1
- {(2S)-1-[[[2-(2-Aminopropil)oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo
- 35 [Fórmula química 95]



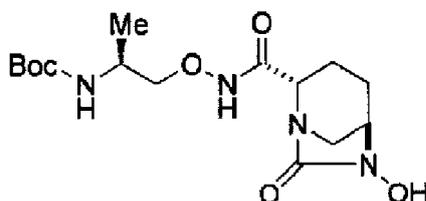
- 40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (S)-1-(1-(aminooxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (550 mg) descrito en el ejemplo de referencia 19, se proporcionaron 585,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 87%).

- 45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,17 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,80 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,06 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 3H), 4,81 (d a,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,90 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H), 9,68 (s a, 1H); EM  $m/z$  449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

- 50 {(2S)-1-[[[2-(2-Aminopropil)oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

[Fórmula química 96]



5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,16 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,21 (dd a,  $J = 15,2, 6,8$  Hz, 1H), 3,06 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,14 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 4H); EM  $m/z$  359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

15 (2S,5R)-N-(((2S)-2-Aminopropil)oxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó ((2S)-1-(((2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonil)amino)oxi]propan-2-il)carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM  $m/z$  437  $[\text{M-Bu}_4\text{N}]^+$ .

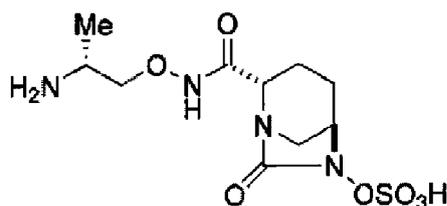
20 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 117,1 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 26%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,17 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H), 1,66-1,89 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 3,02 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,18 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,82 (dd,  $J = 11,8, 9,4$  Hz, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H); EM  $m/z$  339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 67

30 (2S,5R)-N-(((2R)-2-Aminopropil)oxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-067)

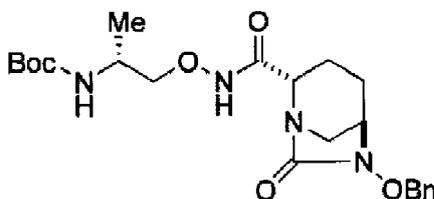
[Fórmula química 97]



35 Etapa 1

((2R)-1-(((2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonil)amino)oxi]propan-2-il)carbamato de terc-butilo

40 [Fórmula química 98]



45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del

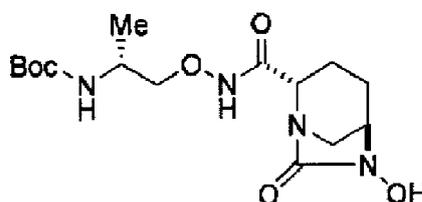
ejemplo 9 ó 16 y (R)-(1-(aminooxi)propan-2-il)carbamato de terc-butilo (569 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 625 mg del compuesto del título (rendimiento del 93%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,79 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,02 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,84 (dd, J = 11,2, 3,6 Hz, 1H), 3,92-4,04 (m, 2H), 4,66 (d a, J = 8,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,94 (s a, 1H); EM m/z 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

10 Etapa 2

{(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo

15 [Fórmula química 99]



20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,15 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,73-3,92 (m, 4H); EM m/z 359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

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

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {(2R)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]propan-2-il}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 437  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]$ .

35 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 212,6 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 45%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,66-1,78 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 3,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 11,8, 9,0 Hz, 1H), 3,94 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,8, 3,4 Hz, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H); EM m/z 339  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 68

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

45 Etapa 1

{(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]propil}carbamato de terc-butilo

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (S)-(2-(aminooxi)propil)carbamato de terc-butilo (597 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 626,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 93%).

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,22 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40-1,70 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,77 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,94-3,08 (m, 2H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 2H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,48-5,60 (m, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,25 (s a, 1H); EM m/z 449  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 2

{(2S)-2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,10-3,18 (m, 2H), 3,23-3,38 (m, 1H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,83-3,90 (m, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H); EM m/z 359 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

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

- 15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {(2S)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 437 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

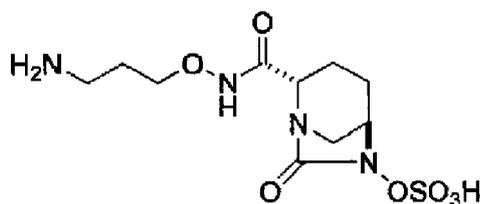
- 20 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 175,0 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 37%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,19 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,67-1,88 (m, 2H), 1,91-2,10 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 1H), 3,01-3,13 (m, 2H), 3,19 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 3,95 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,08 (s a, 1H), 4,11-4,20 (m, 1H); EM m/z 339 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 69

- 30 (2S,5R)-N-(3-Aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-069)

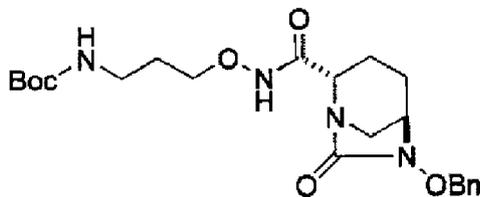
[Fórmula química 100]



- 35 Etapa 1

{3-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo

- 40 [Fórmula química 101]



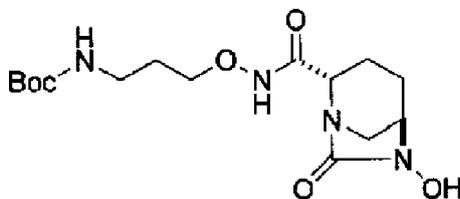
- 45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (3-(aminoxil)propil)carbamato de terc-butilo (730 mg) descrito en el ejemplo de referencia 20, se proporcionaron 398,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 63%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,67 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,01 (d a, J = 11,0 Hz, 1H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,89-4,04 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 9,21 (s a, 1H); EM m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

{3-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo

[Fórmula química 102]



5

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (392,8 mg, 876  $\mu$ mol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,73-1,99 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 3,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09-3,21 (m, 3H), 3,69 (s a, 1H), 3,80-3,96 (m, 3H); EM m/z 359  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

15 (2S,5R)-N-(3-Aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó {3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

20

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,33-1,53 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,96 (m, 12H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,85 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,15-3,42 (m, 11H), 3,88-4,07 (m, 3H), 4,35 (s a, 1H), 5,27 (s a, 1H), 9,26 (s a, 1H); EM m/z 437  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ .

25 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 138,4 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 47%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,67-2,05 (m, 6H), 3,00-3,19 (m, 4H), 3,82-3,94 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 1H); EM m/z 337  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Ejemplo 70

35 (2S,5R)-2-(1,2-Oxazolidin-2-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona de sodio

Etapa 1

(2S,5R)-6-Benciloxi-2-(1,2-oxazolidin-2-il-carbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona

40 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 550 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y clorhidrato de 1,2-oxazolidina (328,6 mg, comercialmente disponible), se proporcionaron 588 mg del compuesto del título (rendimiento del 88,7%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,26-2,34 (m, 6H), 2,95 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,98-4,42 (m, 3H), 4,92 (m, 1H), 5,03-5,06 (m, 1H), 7,26-7,52 (m, 5H); EM m/z 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

50 (2S,5R)-6-Hidroxi-2-(1,2-oxazolidin-2-il-carbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 242  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

55

(2S,5R)-2-(1,2-Oxazolidin-2-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona de sodio

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-2-(1,2-oxazolidin-2-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona de piridinio, y

se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 281,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 46,9%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,79-1,98 (m, 4H), 2,28-2,30 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,61-4,33 (m, 6H); EM m/z 322 [MNa+ 2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 71

(2S,5R)-2-(1,2-Oxazinan-2-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona de sodio

Etapa 1

(2S,5R)-6-Benciloxi-2-(1,2-oxazinan-2-il-carbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 552 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 1,2-oxazinanano (261 mg), se proporcionaron 679 mg del compuesto del título (rendimiento del 98,3%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,63-2,10 (m, 8H), 2,93-2,96 (d a, J = 9,2 Hz, 1H), 3,28-3,31 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,61 (s a, 1H), 3,93-4,14 (m, 3H), 4,47 (s a, 1H), 4,89-4,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,03-5,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,23-7,52 (m, 5H); EM m/z 346 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

(2S,5R)-6-Hidroxi-2-(1,2-oxazinan-2-il-carbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 256 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

(2S,5R)-2-(1,2-Oxazinan-2-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona de sodio

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-2-(1,2-oxazinan-2-il-carbonil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-7-ona de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 297 mg del compuesto del título (rendimiento del 42,4%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,64-1,97 (m, 8H), 2,99-3,16 (m, 1H), 3,21-3,24 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,54-4,37 (m, 6H); EM m/z 336 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 72

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

Etapa 1

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

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(2-morflinetil)hidroxilamina (306 mg, Huhu Technology), se proporcionaron 629,6 mg del compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60-1,73 (m, 1H), 1,85-2,06 (m, 2H), 2,33 (dd a, J = 14,4, 7,6 Hz, 1H), 2,46-2,60 (m, 4H), 2,62-2,74 (m, 2H), 2,80 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,98 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 4H), 3,93 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 3,97-4,11 (m, 2H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,93 (s a, 1H); EM m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

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

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 452,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,77-1,85 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 4H), 2,68 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,12 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,67-3,74 (m, 5H), 3,84 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,02-4,06 (m, 2H); EM m/z 315 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 3

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

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 30,9 mg del compuesto del título (4 etapas, rendimiento del 21%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,77-1,87 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 2,51-2,65 (m, 4H), 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,16 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,24 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,66-3,76 (m, 4H), 3,85 (d a, J = 5,0 Hz, 1H), 3,95 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,13 (s a, 1H); EM m/z 395 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 73

20

(2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(piperazin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Etapa 1

25 4-{2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 552 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 4-(2-(aminooxi)etil)piperazin-1-carboxilato terc-butilo (735 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 476,5 mg del compuesto del título (rendimiento del 47,3%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H), 1,64-2,06 (m, 3H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,58-2,66 (m, 4H), 2,68-2,69 (m, 2H), 2,77-2,80 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,96-2,99 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,79-3,82 (m, 4H), 3,92-3,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,99-4,09 (m, 2H), 4,88-4,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,04-5,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,34-7,42 (m, 5H); EM m/z 504 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

40 4-{2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 414 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(piperazin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó 4-{2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 492 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>+</sup>.

55 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 12,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 3,3%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,74 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,65-2,69 (m, 6H), 2,96 (m, 4H), 2,98-2,99 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,17-3,20 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,86-3,89 (m, 3H), 4,04 (s a, 1H); EM m/z 394 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 74

60

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

Etapa 1

65 4-{2-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del ácido carboxílico (6b, 548 mg, 1,98 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 4-(2-(aminoxietil)-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo (921 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 1,13 g del compuesto del título. EM m/z 518 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

10 4-{2-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 910 mg del compuesto del título. EM m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>.

## 15 Etapa 3

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

20 A una disolución de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior en cloruro de metileno (20 ml) se añadieron 2,6-lutidina (692  $\mu$ l) y complejo de trióxido de azufre-piridina (945 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se filtró esta mezcla de reacción, y se concentró el filtrado para proporcionar 1,67 g de 4-{2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo y piridinio. EM m/z 506 [M-C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NH]<sup>-</sup>.

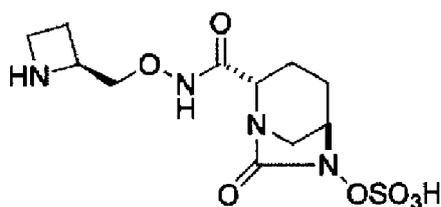
25 Se disolvió la sal de piridinio anterior (1,00 g, 1,19 mmol) en cloruro de metileno (2,0 ml), y a la que se le añadió ácido trifluoroacético (2,0 ml) enfriando con hielo y se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, y se lavó el residuo resultante con dietil éter, y se ajustó el pH con disolución acuosa de bicarbonato de sodio a pH 7, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo (metanol/agua = 0/10-5/5). Después de la liofilización, se proporcionaron 111 mg del compuesto del título (4 etapas, rendimiento del 23%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$  1,64-2,07 (m, 6H), 2,73-2,85 (m, 4H), 2,90-3,04 (m, 3H), 3,13-3,28 (m, 5H), 3,90-3,98 (m, 3H), 4,05-4,09 (m, 5H); EM m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

## 35 Ejemplo 75

(2S,5R)-N-[(2S)-Azetidín-2-il-metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-075)

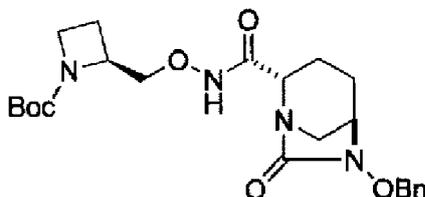
40 [Fórmula química 103]



## Etapa 1

45 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula química 104]



50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 553 mg, 2,00 mmol) del

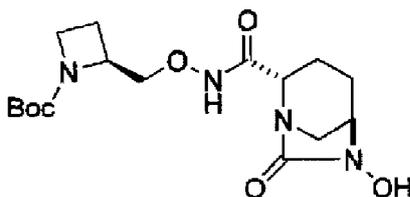
ejemplo 9 ó 16 y (S)-2-((aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (578 mg) descrito en el ejemplo de referencia 21, se proporcionaron 760,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 83%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,23-2,34 (m, 2H), 2,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,28 (s a, 1H), 3,77-4,03 (m, 4H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 4,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 10,63 (s a, 1H); EM m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

(2S)-2-[[(((2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula química 105]



Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (699 mg, 1,52 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,16-2,40 (m, 3H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 3H), 4,01 (dd, J = 10,6, 10,6 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 10,6, 10,6 Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H); EM m/z 371 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

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

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S)-2-[[(((2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil)amino)oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,30-2,10 (m, 19H), 1,46 (s, 9H), 2,12-2,39 (m, 3H), 2,89 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 9H), 3,76-3,93 (m, 3H), 3,95-4,06 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,33 (s a, 1H), 4,37-4,50 (m, 1H); EM m/z 449 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo, se proporcionaron 172,3 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 32%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,71-1,83 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,98-2,16 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 5H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,68-4,77 (m, 1H); EM m/z 351 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 76

(2S,5R)-7-Oxo-N-[(2S)-pirrolidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Etapa 1

(2S)-2-[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]metil]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (S)-2-((aminooxi)metil)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (649 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13), se proporcionaron 477 mg del compuesto del título (rendimiento del 71%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,62-1,77 (m, 1H), 1,70-2,07 (m, 6H), 2,21-2,37 (m, 1H), 2,88 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 3,25-3,38 (m, 3H), 3,65-4,05 (m, 3H), 4,08-4,24 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H),

5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H), 10,22 (s, 1H); EM m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

5 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,72-2,27 (m, 8H), 2,99-3,18 (m, 2H), 3,25-3,56 (m, 2H), 3,66-4,10 (m, 5H); EM m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

15 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(2S)-pirrolidin-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 26, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionaron 385,6 mg de (2S)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y piridinio (71%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H), 1,65-2,57 (m, 8H), 2,96-3,12 (m, 1H), 3,25-3,44 (m, 4H), 3,68-4,18 (m, 3H), 4,25 (s a, 1H), 7,92-8,00 (m, 2H), 8,45 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1H), 8,98-9,07 (m, 1H), 10,61 (s a, 1H); EM m/z 463 [MC<sub>5</sub>H<sub>5</sub>NH]<sup>-</sup>.

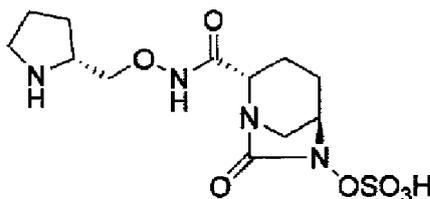
25 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de piridinio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 58,1 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 16%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,78-2,12 (m, 8H), 3,04 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (ddd, J = 8,2, 8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,89-3,97 (m, 2H), 4,04-4,11 (m, 2H); EM m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 77

35 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-077)

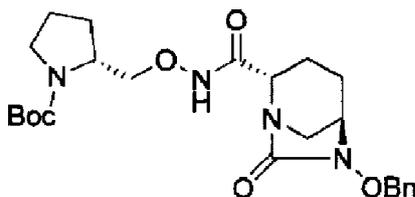
[Fórmula química 106]



Etapa 1

40 (2R)-2-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

45 [Fórmula química 107]



50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (R)-2-((aminooxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (796 mg) descrito en el ejemplo de referencia 22, se proporcionaron 336 mg del compuesto del título (rendimiento del 50%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (s, 9H), 1,52-1,72 (m, 1H), 1,80-2,09 (m, 6H), 2,27-2,39 (m, 1H), 2,84 (d a, J = 12,4 Hz, 1H), 2,96-3,08 (m, 1H), 3,28-3,44 (m, 3H), 3,60-3,86 (m, 2H), 3,89-4,06 (m, 1H), 4,14-4,29 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 10,56 (s, 1H); EM m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>.

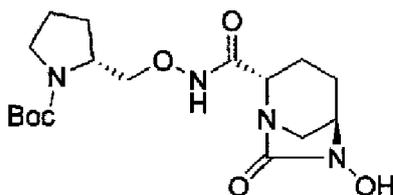
5

Etapa 2

(2R)-2-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

10

[Fórmula química 108]



15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,73-2,27 (m, 8H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 2H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,73-4,12 (m, 4H); EM m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Etapa 3

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

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2R)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,34-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,55-1,78 (m, 10H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,88 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,21-3,43 (m, 10H), 3,60-3,86 (m, 2H), 3,88-4,07 (m, 2H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,34 (s a, 1H), 10,62 (s a, 1H); EM m/z 463 [M-Bu<sub>4</sub>N+2H]<sup>+</sup>.

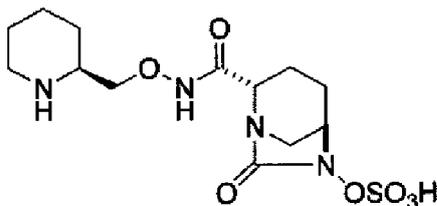
35 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 77,4 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 30%).

<sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,66-2,18 (m, 8H), 3,14 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,23 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 8,2, 8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 2H); EM m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 78

(2S,5R)-7-Oxo-N-[(2S)-piperidin-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-078)

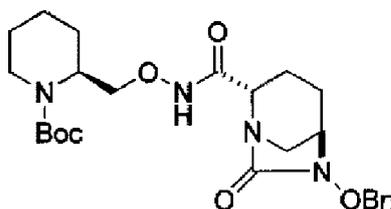
45 [Fórmula química 109]



Etapa 1

50 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula química 110]



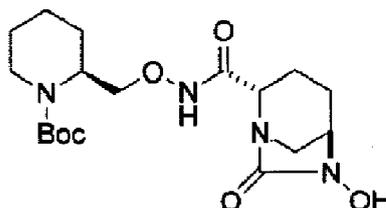
5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 276 mg, 1,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (S)-2-((aminooxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg) descrito en el ejemplo de referencia 23, se proporcionaron 353,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 72%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,30-1,75 (m, 7H), 1,46 (s, 9H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,72-2,90 (m, 1H), 2,85 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,09 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,68-3,84 (m, 1H), 3,90-4,01 (m, 2H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,44-4,58 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 10,14 (s a, 1H); EM m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>.

15 Etapa 2

(2S)-2-(((2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonylamino)oxilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 [Fórmula química 111]



25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,33-1,70 (m, 5H), 1,45 (s, 9H), 1,74-2,00 (m, 3H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,82-2,93 (m, 1H), 3,06 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,14 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,68-3,92 (m, 1H), 3,84 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 3,92-4,08 (m, 3H), 4,43-4,51 (m, 1H); EM m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

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

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S)-2-(((2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il)carbonylamino)oxilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,14-1,79 (m, 23H), 1,45 (s, 9H), 1,84-2,00 (m, 1H), 2,12-2,23 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,72-2,83 (m, 1H), 2,92 (d a, J = 12,8 Hz, 1H), 3,21-3,34 (m, 8H), 3,36-3,45 (m, 1H), 3,72-4,18 (m, 4H), 4,35 (s a, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H); EM m/z 477 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

45 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 52,8 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 19%).

50 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,31-1,60 (m, 3H), 1,68-1,89 (m, 5H), 1,92-2,10 (m, 2H), 2,82-2,91 (m, 1H), 3,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,26-3,40 (m, 2H), 3,87 (dd, J = 11,8, 9,0 Hz, 1H), 3,94 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,8, 3,4 Hz, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H); EM m/z 377 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo 79

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

Etapa 1

5 3-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 413 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 3-(aminooxi)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (375 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13), se proporcionaron 558 mg del compuesto del título (rendimiento del 84%).

15  $[\alpha]_D^{24} -17,0^\circ$  (c 0,30, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,84-2,07 (m, 2H), 2,31 (dd a, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,41 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,01 (d a, J = 11,4 Hz, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 2H), 4,05-4,16 (m, 2H), 4,69-4,76 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,33-7,45 (m, 5H), 8,18 (s a, 1H); EM m/z 447 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

20 3-[[[(2S,5R)-6-Hidroxí-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (543 mg, 1,22 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 428 mg del compuesto del título (99%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,72-1,84 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 3,00 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,11 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,85 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 3,88-4,00 (m, 2H), 4,03-4,17 (m, 2H), 4,67-4,76 (m, 1H); EM m/z 357 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

30 (2S,5R)-N-(Azetidin-3-iloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir del compuesto (424 mg, 1,19 mmol) de la etapa 2 anterior, se proporcionaron 739 mg de 3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (rendimiento del 91%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,37-1,53 (m, 8H), 1,44 (s, 9H), 1,57-1,78 (m, 9H), 1,83-1,96 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,34 (dd a, J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 2,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,23-3,40 (m, 9H), 3,93 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 3,95-4,15 (m, 4H), 4,33-4,38 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 1H), 9,24 (s a, 1H); EM m/z 435 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

40 Se desprotegió la sal de tetrabutilamonio (720 mg, 1,06 mmol) con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 144 mg del compuesto del título (rendimiento del 40%).

45  $[\alpha]_D^{25} -69,2^\circ$  (c 0,32, H<sub>2</sub>O); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,67-1,78 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,92-2,09 (m, 2H), 3,00 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,20 (d a, J = 12,2 Hz, 1H), 3,97 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,04-4,14 (m, 3H), 4,25-4,33 (m, 2H), 4,76-4,84 (m, 1H); EM m/z 337 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 80

50 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-pirrolidín-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Etapa 1

55 (3R)-3-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo

60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 553 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (R)-3-(aminooxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (606 mg) descrito en el ejemplo de referencia 13, se proporcionaron 904,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 98,3%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,83-2,09 (m, 3H), 2,13-2,19 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,31-3,37 (m, 5H), 3,96 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,68 (s a, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 9,06-9,20 (m, 1H); EM m/z 461 [M+H]<sup>+</sup>.

65 Etapa 2

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

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (805 mg, 1,75 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,75-2,12 (m, 4H), 2,15-2,28 (m, 2H), 3,06 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,13 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,60 (d a,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,87 (d a,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H), 4,56-4,63 (m, 1H); EM  $m/z$  371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

15 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (3R)-3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM  $m/z$  449  $[\text{M-Bu}_4\text{N}]$ .

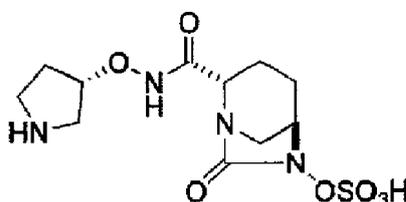
20 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 204,7 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 33%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,67-1,88 (m, 2H), 1,92-2,15 (m, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 3,02 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,20 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,27-3,44 (m, 3H), 3,48 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1H), 3,96 (d a,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H); EM  $m/z$  349  $[\text{M-H}]$ .

Ejemplo 81

30 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-081)

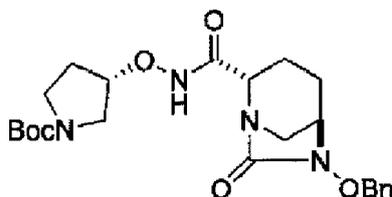
[Fórmula química 112]



35 Etapa 1

40 (3S)-3-[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula química 113]



45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 553 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (S)-3-(aminooxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (606 mg) descrito en el ejemplo de referencia 24, se proporcionaron 920,4 mg del compuesto del título (cuantitativo).

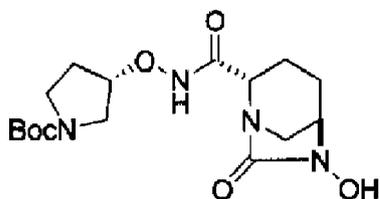
50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,75 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,35-3,68 (m, 4H), 3,97 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,60 (d a,  $J = 23,2$  Hz, 1H), 4,90 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 9,08 (d a,  $J = 23,2$  Hz, 1H); EM  $m/z$  461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 2

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

5

[Fórmula química 114]



10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (869 mg, 1,89 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,47 (s, 9H), 1,75-2,12 (m, 4H), 2,13-2,25 (m, 2H), 3,05 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,13 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,61 (d a,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,86 (d a,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H); EM  $m/z$  371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 3

20 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (3S)-3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM  $m/z$  449  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ .

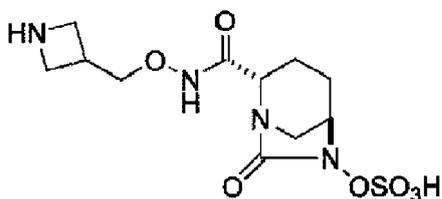
25 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 170,7 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 26%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,71-1,92 (m, 2H), 1,95-2,18 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 1H), 3,07 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 3,24 (d a,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 3,31-3,45 (m, 3H), 3,51 (d,  $J = 13,6$  Hz, 1H), 3,99 (d a,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,72-4,77 (m, 1H); EM  $m/z$  349  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

## Ejemplo 82

35 (2S,5R)-N-(Azetidín-3-il-metoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (II-082)

[Fórmula química 115]



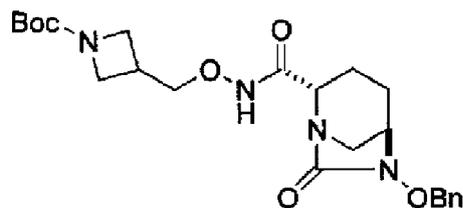
40

## Etapa 1

3-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

45

[Fórmula química 116]



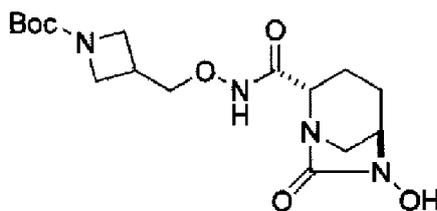
5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 553 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 3-((aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (564 mg) descrito en el ejemplo de referencia 25, se proporcionaron 699,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 76%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,75 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,01 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,32 (s a, 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,94 (d a,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 4H), 4,90 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 9,08 (s a, 1H); EM  $m/z$  461  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

15 3-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

[Fórmula química 117]



20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir del compuesto (642 mg, 1,39 mmol) de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,05 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,13 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,68-3,82 (m, 3H), 3,83 (d a,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 3,97-4,06 (m, 4H); EM  $m/z$  371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

30 (2S,5R)-N-(Azetidín-3-il-metoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó 3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (t,  $J = 7,2$  Hz, 12H), 1,37-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,54-1,75 (m, 9H), 1,82-1,97 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 9H), 3,64-4,16 (m, 7H), 4,36 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H); EM  $m/z$  449  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ .

40 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 164,7 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 34%).

45  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,65-1,89 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,06 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 5H), 4,07-4,14 (m, 3H); EM  $m/z$  351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 83

50 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-piperidín-3-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Etapa 1

(3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y (R)-3-((aminooxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (527 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13), se proporcionaron 333 mg del compuesto del título (rendimiento del 48%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,15-2,10 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,70-3,08 (m, 4H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 5H), 4,90 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 5,05 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 9,22 (s a, 1H); EM m/z 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

15 (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,24-1,37 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,65-2,95 (m, 2H), 3,06 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,13 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,67-3,91 (m, 5H), 4,01-4,08 (m, 1H); EM m/z 399  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Etapa 3

(2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-piperidin-3-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (3R)-3-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

35  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,01 (dd,  $J = 7,6, 6,8$  Hz, 12H), 1,11-1,99 (m, 23H), 1,46 (s, 9H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,67-2,96 (m, 3H), 3,19-3,38 (m, 9H), 3,70-3,99 (m, 5H), 4,35 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H); EM m/z 477  $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$ .

40 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 106 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 41%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,16-1,28 (m, 1H), 1,54-1,88 (m, 5H), 1,92-2,16 (m, 3H), 2,72 (t,  $J = 12,2$  Hz, 1H), 2,81 (ddd,  $J = 12,8, 12,8, 3,5$  Hz, 1H), 3,02 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,70 (dd,  $J = 10,3, 7,6$  Hz, 1H), 3,79 (dd,  $J = 10,3, 5,0$  Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H); EM m/z 377  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

45 Ejemplo 84

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

Etapa 1

50 4-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 552 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 4-(aminooxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,08 g, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13), se proporcionaron 688,5 mg del compuesto del título (rendimiento del 72,5%).

60  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,43 (s, 9H), 1,58-1,66 (m, 5H), 1,85-2,02 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,75-2,77 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,99-3,02 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,94-3,96 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 4,86-4,90 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 5,01-5,05 (d,  $J = 11,2$  Hz, 1H), 7,34-7,41 (m, 5H), 9,02 (s a, 1H); EM m/z 475  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

65 4-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>.

5 Etapa 3

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

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó 4-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 463 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

15 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 216,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 40,9%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,69-2,08 (m, 8H), 2,99-3,06 (m, 3H), 3,18-3,21 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,96-3,97 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,08-4,12 (m, 2H); EM m/z 365 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Ejemplo 85

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

25 Etapa 1

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

30 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 4-((aminooxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (749 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13), se proporcionaron 360,3 mg del compuesto del título (rendimiento del 52%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,12-1,30 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,55-1,69 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 2H), 1,80-2,07 (m, 3H), 2,27-2,38 (m, 1H), 2,60-2,80 (m, 2H), 2,76 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 3,01 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,68-3,83 (m, 2H), 3,94 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,02-4,20 (m, 2H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 9,04 (s a, 1H); EM m/z 489 [M+H]<sup>+</sup>.

40 Etapa 2

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

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,11-1,23 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,74-1,97 (m, 5H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,66-2,88 (m, 2H), 3,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 3H), 3,82 (d a, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (d a, J = 13,6 Hz, 2H); EM m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>.

50

Etapa 3

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

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionaron 504 mg de 4-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (rendimiento del 95%).

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,17-1,82 (m, 21H), 1,43 (s, 9H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,63-2,78 (m, 2H), 2,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,16-3,38 (m, 9H), 3,70-3,86 (m, 2H), 3,91 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,00-4,19 (m, 2H), 4,34 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H); EM m/z 477 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

65 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 103 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 37%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,30-1,46 (m, 2H), 1,68-2,11 (m, 7H), 2,85-2,95 (m, 2H), 3,03 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,19 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,34 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 2H), 3,73 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H), 3,93 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H); EM m/z 377  $[\text{M-H}]^-$ .

5 Ejemplo 86

(2S,5R)-N-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

10

(2S,5R)-6-Benciloxi-N-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 552 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(2-(1H-imidazol-1-il)etil)hidroxilamina (386 mg, preparada siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 13), se proporcionaron 770 mg del compuesto del título (cuantitativo).

20

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,70-1,71 (m, 1H), 1,81-1,96 (m, 2H), 2,09-2,14 (m, 1H), 2,90-2,93 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,80-3,85 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,22-4,35 (m, 2H), 4,85-4,96 (dd,  $J = 11,2$  Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,22-7,41 (m, 6H), 8,05 (s, 1H); EM m/z 386  $[\text{M+H}]^+$ .

Etapa 2

25

(2S,5R)-6-Hidroxil-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 296  $[\text{M+H}]^+$ .

Etapa 3

30

(2S,5R)-N-[2-(1H-Imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 63,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 8,00%).

40

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,66-1,85 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,94-2,97 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,14-3,17 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,87-3,89 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 4,13-4,15 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,86 (s, 1H); EM m/z 376  $[\text{M-Na}+2\text{H}]^+$ .

Ejemplo 87

45

(2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

50

(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 690 mg, 2,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(2-(1H-pirrol-1-il)etil)hidroxilamina (450,5 mg, preparada siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 506 mg del compuesto del título (rendimiento del 52,6%).

55

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,60-1,65 (m, 1H), 1,87-2,03 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,66-2,69 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 2,93-2,96 (d a,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 3,29 (s a, 1H), 3,88-3,90 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 4,09-4,23 (m, 4H), 4,87-4,90 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 5,02-5,05 (d,  $J = 11,6$  Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 5H); EM m/z 385  $[\text{M+H}]^+$ .

Etapa 2

60

(2S,5R)-6-Hidroxil-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

65 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto del ejemplo 17, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 295  $[\text{M+H}]^+$ .

## Etapa 3

(2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(1H-pirrol-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 153 mg del compuesto del título (rendimiento del 29,4%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,64-1,83 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 2,91-2,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13-3,16 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,87-3,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,05-4,09 (m, 5H), 6,17 (s, 2H), 6,74 (s, 2H); EM m/z 375  $[\text{M-Na}+2\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 88

15 1-{2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfonatooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}-1H-imidazol-2-sulfonato de disodio

20 Una fracción resultante de la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo en el ejemplo 86, etapa 3, proporcionó 71,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 7,16%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,66-1,73 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,92-2,08 (m, 2H), 2,96-2,99 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,17-3,20 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,92-3,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,07-4,08 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,41-4,44 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,61 (s, 1H); EM m/z 456  $[\text{M-2Na}+3\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 89

(2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

## Etapa 1

(2S,5R)-6-Benciloxi-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 428 mg, 1,55 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 2-(aminooxi)-N,N-dimetilacetamida (244 mg, Huhu Technology), se proporcionaron 269,2 mg del compuesto del título (rendimiento del 46%).

40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,70 (m, 1H), 1,87-2,10 (m, 2H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,78 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,03 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,26-3,32 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 4,50-4,67 (m, 2H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 10,04 (s a, 1H); EM m/z 377  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 2

(2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi]-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,73-1,84 (m, 1H), 1,85-1,99 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 3,02-3,15 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,85 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 4,57-4,68 (m, 2H); EM m/z 287  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Etapa 3

55 (2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 180,0 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 65%).

65  $^1\text{H-RMN}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,72-1,85 (m, 2H), 1,89-2,20 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,11 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,28 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,76-3,81 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,49 (s, 2H); EM m/z 367  $[\text{M-Na}+2\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 90

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

## 5 Etapa 1

4-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 552 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 4-(2-(aminooxi)acetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (686,2 mg, preparado siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 14 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 499,8 mg del compuesto del título (rendimiento del 48,3%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,43 (s, 9H), 1,67 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,75-2,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,01-3,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,33 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,58 (m, 2H), 3,92-3,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,53-4,56 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,60-4,63 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,88-4,92 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,02-5,07 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H); EM m/z 518 [M+H]<sup>+</sup>.

## 20 Etapa 2

4-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

## 30 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-oxo-2-(piperazin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó 4-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00 (m, 12H), 1,40 (m, 8H), 1,43 (s, 9H), 1,62 (m, 8H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,16-2,20 (m, 1H), 2,29-2,34 (m, 1H), 2,81-2,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,35-3,37 (m, 3H), 3,45 (m, 4H), 3,54 (m, 2H), 3,89-3,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,09-4,14 (m, 8H), 4,31 (s a, 1H), 4,51-4,59 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 4,61-4,65 (d, J = 14,4 Hz, 1H); EM m/z 508 [M-Bu<sub>4</sub>N+H]<sup>+</sup>.

40 Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 149,8 mg del compuesto del título (rendimiento del 38,1%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,17-1,89 (m, 2H), 1,96-2,12 (m, 2H), 3,05-3,08 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,19-3,26 (dt, J = 5,2, 16,8 Hz, 4H), 3,22 (m, 1H), 3,68-3,75 (dt, J = 5,2, 16,8 Hz, 4H), 3,94-3,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,11-4,12 (s a, 1H), 4,61-4,68 (m, 2H); EM m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 91

## 50 (2S,5R)-N-[2-(Morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

## Etapa 1

## 55 (2S,5R)-6-Benciloxi-N-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

60 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 690 mg, 2,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 2-(aminooxi)-1-morfolinoetanona (641 mg, preparada siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 14 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 941,9 mg del compuesto del título (rendimiento del 90,0%).

65 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,61-1,66 (m, 1H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,77-2,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,96-2,97 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 3,01-3,04 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,29-3,38 (m, 4H), 3,57-3,70 (m, 4H), 3,92-3,94 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,52-4,66 (dd, J = 11,6, 14,4 Hz, 2H), 4,87-4,91 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,02-5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,36-7,47 (m, 5H); EM m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

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

- 5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 329 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

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

15 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-[2-(morfolin-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 152 mg del compuesto del título (rendimiento del 15,7%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,67-1,85 (m, 2H), 1,92-2,04 (m, 2H), 3,00-3,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,15-3,18 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,37-3,47 (m, 4H), 3,60-3,62 (m, 4H), 3,90-3,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,6 (s a, 1H), 4,62-4,68 (m, 2H); EM m/z 409 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 92

- 25 (2S,5R)-N-[2-(1,4-Diazepan-1-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

## Etapa 1

30 4-[[[[(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 690 mg, 2,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 4-(2-(aminooxi)acetil)-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo (1,298 g) descrito en el ejemplo de referencia 15, se proporcionaron 517,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 38,9%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,83-1,96 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,99 (m, 1H), 3,30-3,80 (m, 9H), 3,90 (s a, 1H), 4,58 (m, 2H), 4,88 (m, 1H), 5,03 (m, 1H), 7,24-7,37 (m, 5H); EM m/z 532 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 2

40 4-[[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>.

## Etapa 3

50 (2S,5R)-N-[2-(1,4-Diazepan-1-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

50 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó 4-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]-1,4-diazepin-1-carboxilato de terc-butilo y tetrabutilamonio (cuantitativo). EM m/z 520 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

55 Se desprotegió la sal de tetrabutilamonio anterior (742,4 mg, 0,973 mmol) con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 153,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 37,3%).

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,71-1,89 (m, 2H), 1,97-2,16 (m, 4H), 3,06-3,10 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,19-3,22 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 3H), 3,36-3,39 (m, 2H), 3,50-3,60 (m, 2H), 3,73-3,75 (m, 2H), 3,94-3,95 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,62-4,69 (m, 2H); EM m/z 422 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 93

65 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

## Etapa 1

(2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

5 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 27, a partir del ácido carboxílico (6b, 550 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 1-(2-(aminooxi)etil)pirrolidin-2-ona (518,4 mg), se proporcionaron 699,5 mg del compuesto del título (rendimiento del 86,9%).

10  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,60-1,66 (m, 1H), 1,92-2,11 (m, 4H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,40-2,44 (m, 2H), 2,78-2,81 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,06-3,09 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,27 (s a, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,94-4,14 (m, 3H), 4,87-4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,02-5,04 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,26-7,42 (m, 5H), 10,10 (s a, 1H); EM m/z 403  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

15 (2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo). EM m/z 313  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

20 Etapa 3

(2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 22, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 460,6 mg del compuesto del título (rendimiento del 64,2%).

30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,67-1,73 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 4H), 2,30-2,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 3,01-3,08 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,19-3,22 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,38-3,50 (m, 4H), 3,93-3,99 (m, 3H), 4,09 (s a, 1H); EM m/z 393  $[\text{M}-\text{Na}+2\text{H}]^+$ .

Ejemplo 94

35 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

40 (2S,5R)-6-Benciloxi-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

45 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 390 mg, 1,41 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y 1-(2-(aminooxi)etil)imidazolidin-2-ona (512 mg, preparada siguiendo procedimientos análogos al ejemplo de referencia 7 y al ejemplo de referencia 15), se proporcionaron 347 mg del compuesto del título (rendimiento del 61%).

50  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,50-1,68 (m, 1H), 1,91-2,06 (m, 2H), 2,24-2,35 (m, 1H), 2,80 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,06 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,21-3,39 (m, 2H), 3,40-3,68 (m, 5H), 3,92-4,06 (m, 3H), 4,32 (s a, 1H), 4,89 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,33-7,44 (m, 5H), 10,10 (s a, 1H); EM m/z 404  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 2

(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

60  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,74-1,84 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 1H), 3,04 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,27-3,49 (m, 4H), 3,58-3,66 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 1H), 3,85 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 3,92-4,05 (m, 2H); EM m/z 314  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Etapa 3

65 (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

A una disolución de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior en cloruro de metileno (8,6 ml) se le

añadieron 2,6-lutidina (300 µl) y complejo de trióxido de azufre-piridina (410 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. A la disolución de reacción se le añadió cloruro de metileno, seguido por filtración y concentración a presión reducida. A los 486,7 mg resultantes de (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidin-1-il)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio se les añadió disolución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido por liofilización. De ese modo, se proporcionó el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 36,8 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 10%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,59-2,08 (m, 4H), 3,02 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,6 Hz, 1H), 3,27-3,49 (m, 4H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 1H); EM m/z 394 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 95

(2S,5R)-N-(2-Hidroxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

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

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 553 mg, 2,00 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(2-((triisopropilsilil)oxi)etil)hidroxilamina (630 mg, preparada siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo de referencia 15 a partir del compuesto del ejemplo de referencia 12), se proporcionaron 695,0 mg del compuesto del título (rendimiento del 71%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,00-1,20 (m, 21H), 1,57-1,70 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 1H), 2,78 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,98 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,31 (s a, 1H), 3,87-4,08 (m, 5H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,38 (s a, 1H); EM m/z 492 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

(2S,5R)-6-Hidroxil-7-oxo-N-(2-triisopropilsililoxietoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 530,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 94%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,00-1,20 (m, 21H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,15-2,25 (m, 1H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,12 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,69 (s a, 1H), 3,82 (d a, J = 7,2 Hz, 1H), 3,90-4,01 (m, 4H); EM m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 3

(2S,5R)-N-(2-Hidroxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 59, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-N-(2-triisopropilsililoxietoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de tetrabutilamonio (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,87-1,19 (m, 33H), 1,36-1,98 (m, 18H), 2,13-2,23 (m, 1H), 2,31-2,42 (m, 1H), 2,85 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,21-3,38 (m, 9H), 3,83-4,17 (m, 5H), 4,35 (s a, 1H), 9,37 (s a, 1H); EM m/z 480 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

Se desprotegió toda la cantidad de la sal de tetrabutilamonio con ácido trifluoroacético, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 140,2 mg del compuesto del título (3 etapas, rendimiento del 29%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,65-1,88 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 3,04 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,85-3,96 (m, 3H), 4,05-4,09 (m, 1H); EM m/z 324 [M-Na]<sup>-</sup>.

Ejemplo 96

(2S,5R)-N-(2-Metoxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

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

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(2-metoxietil)hidroxilamina (190 mg, Huhu Technology), se proporcionaron 386,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 74%).

5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,57-1,72 (m, 1H), 1,88-2,10 (m, 2H), 2,29-2,37 (m, 1H), 2,78 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 2,99 (d a, J = 11,8 Hz, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,63 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,01-4,15 (m, 2H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,32 (s a, 1H); EM m/z 350 [M+H]<sup>+</sup>.

Etapa 2

10

(2S,5R)-6-Hidroxi-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionaron 272,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 95%).

15

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 1H), 3,08 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,12 (d a, J = 11,6 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,61-3,65 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,82 (d a, J = 8,4 Hz, 1H), 3,99-4,03 (m, 2H); EM m/z 260 [M+H]<sup>+</sup>.

20 Etapa 3

(2S,5R)-N-(2-Metoxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

25 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 18, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 2 anterior, se proporcionó (2S,5R)-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio, y se neutralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 247,4 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 62%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,69-1,78 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,01-2,09 (m, 1H), 3,06 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 3,20 (d a, J = 12,3 Hz, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,94 (d a, J = 6,5 Hz, 1H), 3,94-3,99 (m, 2H), 4,08-4,13 (m, 1H); EM m/z 340 [M-Na+2H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 97

35

(2S,5R)-N-[2-(Metilsulfonyl)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

Etapa 1

40 (2S,5R)-6-Benciloxi-N-[2-(metilsulfonyl)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 45, a partir del ácido carboxílico (6b, 414 mg, 1,50 mmol) del ejemplo 9 ó 16 y O-(2-(metilsulfonyl)etil)hidroxilamina (279 mg, Huhu Technology), se proporcionaron 293 mg del compuesto del título (rendimiento del 49%).

45

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44-1,70 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 1H), 2,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,04 (d a, J = 12,0 Hz, 1H), 3,12 (s, 3H), 3,31-3,39 (m, 3H), 3,96 (d a, J = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (t a, J = 5,4 Hz, 2H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 9,31 (s a, 1H); EM m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Etapa 2

(2S,5R)-6-Hidroxi-N-[2-(metilsulfonyl)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

55 Siguiendo un procedimiento análogo al ejemplo 17, a partir de toda la cantidad del compuesto de la etapa 1 anterior, se proporcionó el compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,77-1,86 (m, 1H), 1,87-1,99 (m, 1H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,17-2,26 (m, 1H), 3,04 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07-3,18 (m, 4H), 3,46 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,86 (d a, J = 6,4 Hz, 1H), 4,30 (t, J = 5,6 Hz, 2H); EM m/z 308 [M+H]<sup>+</sup>.

60

Etapa 3

(2S,5R)-N-[2-(Metilsulfonyl)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de sodio

65 A una disolución de una cantidad total del compuesto de la etapa 2 anterior en cloruro de metileno (7,4 ml) se le

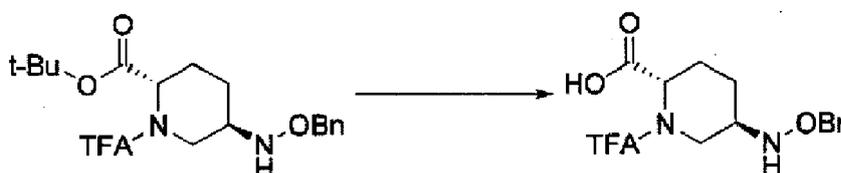
añadieron 2,6-lutidina (257  $\mu$ l) y complejo de trióxido de azufre-piridina (352 mg), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se neutralizó la (2S,5R)-N-[2-(metilsulfonil)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridinio resultante añadiendo disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se eliminó el disolvente orgánico por destilación a presión reducida, seguido por liofilización, proporcionándose así el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo para proporcionar 51,1 mg del compuesto del título (2 etapas, rendimiento del 17%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,65-1,86 (m, 2H), 1,90-2,06 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 3,06 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,15 (d a,  $J = 12,0$  Hz, 1H), 3,49 (t a,  $J = 5,6$  Hz, 2H), 3,86-3,93 (m, 1H), 4,05-4,09 (m, 1H), 4,22 (t a,  $J = 5,6$  Hz, 1H); EM  $m/z$  388  $[\text{M-Na}+2\text{H}]^+$ .

Ejemplo 98

Ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxílico (IV-a2)

[Fórmula química 118]



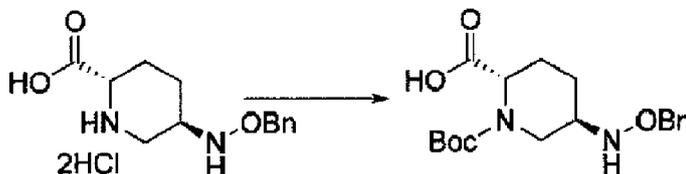
Se enfrió con hielo una disolución de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (1,50 g, 3,73 mmol) en cloruro de metileno (5,0 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5,0 ml), y se hizo reaccionar a la misma temperatura durante 30 min y luego a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, luego se añadió agua y disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% al residuo. Después de que el pH se ajustara a aproximadamente pH 8, se lavó la fase acuosa con acetato de etilo. A esta fase acuosa se le añadió disolución acuosa de hidrogenosulfato de potasio al 5%. Después de que el pH se ajustara a aproximadamente pH 5,6, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Después se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhidro y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para proporcionar 0,913 g del compuesto del título (rendimiento del 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  observado como una mezcla de 2 rotámeros (aprox. 6:4). 1,68-1,76 (m, 2H), 2,05-2,08 (m, 2H), 3,14 (d,  $J = 14,4$  Hz, 0,4H), 3,27 (m, 1H), 3,48 (m, 0,6H), 4,15 (m, 1H), 4,58-4,75 (m, 3H), 5,20 (m, 1H), 4,30-4,38 (m, 5H); EM  $m/z$  347  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 99

Ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (IV-a3)

[Fórmula química 119]



Se añadió ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxílico, diclorhidrato (2,00 g, 6,19 mmol) descrito en el ejemplo 11, a 1,4-dioxano (10 ml) y agua (15 ml), seguido por la adición de disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (3,7 ml), y se agitó enfriando con hielo. Además, se añadieron carbonato de potasio (854 mg) y dicarbonato de di-terc-butoxicarbonilo (1,69 g) a la mezcla, y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante la noche. Se concentró la disolución resultante, y la disolución acuosa de la cual se ajustó a pH 3,3 con ácido cítrico monohidratado, y luego se extrajo con acetato de etilo (20 ml) dos veces, y se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para proporcionar 1,879 g del compuesto del título (rendimiento del 87%).

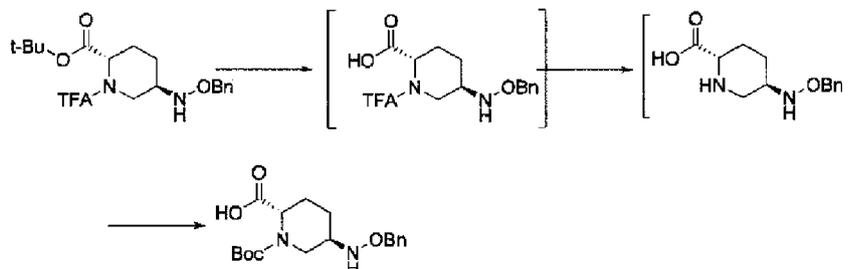
$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,50-1,72 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,76 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 4,70 (d,  $J = 11,5$  Hz, 1H), 4,85-4,92 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 5H); EM  $m/z$  351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo 100

Síntesis secuencial de ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (IV-a3)

5

[Fórmula química 120]



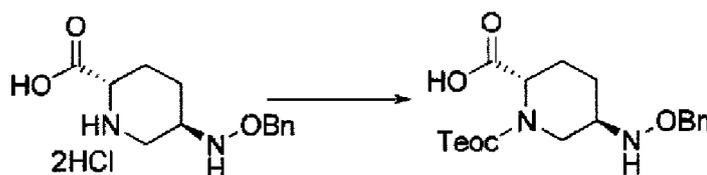
10 Se enfrió con hielo una disolución de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de  
terc-butilo (66,8 g, 166,0 mmol) descrito en el ejemplo 3 en cloruro de metileno (135 ml), y a la que se le añadió  
ácido trifluoroacético (135 ml), seguido por hacer reaccionar a la misma temperatura durante 30 min, y además a  
temperatura ambiente durante 2 h, y luego se concentró la mezcla de reacción a presión reducida. Se disolvió el  
residuo en acetato de etilo (500 ml) y se lavó con citrato de monosodio al 25% (200 ml) y salmuera saturada  
15 (200 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se eliminó el disolvente por destilación a presión  
reducida. Se disolvió el residuo en 1,4-dioxano (133 ml), y al que se le añadió hidróxido de sodio 5 M (133 ml)  
enfriando con hielo, seguido por agitación durante 1 h, y luego se concentró la mezcla a presión reducida. Después  
se lavó la fase acuosa con éter (200 ml), se ajustó el pH a pH 10 mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M (55  
20 ml), y a la que se le añadieron carbonato de potasio (23 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (44 g), seguido por  
agitación durante la noche. Se concentró el disolvente orgánico de la mezcla a presión reducida, y se lavó la mezcla  
concentrada con éter (200 ml). Se ajustó la fase acuosa a pH 3,9 con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo  
(500 ml, 250 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada (250 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro.  
Se concentró el disolvente orgánico a presión reducida para proporcionar 48,02 g del compuesto del título (rendimiento del  
83%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 99.

25

## Ejemplo 101

Ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (IV-a4)

30 [Fórmula química 121]



35 A ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxílico, diclorhidrato (3,23 g, 10 mmol) descrito en el ejemplo 11,  
se le añadieron 1,4-dioxano (10 ml), agua (15 ml) e hidróxido de sodio 5 M (6 ml), y se agitó enfriando con hielo. Se  
añadieron a la mezcla además carbonato de potasio (1,38 g), N-(trimetilsililetoxicarbonil)oxisuccinimida (2,85 g), y  
se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante la noche. Se ajustó la mezcla a  
pH 4 con ácido cítrico monohidratado y se extrajo con acetato de etilo (50 ml) dos veces. Se lavó la fase orgánica  
40 con agua y salmuera saturada, y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna  
de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:1 → 1:0) para proporcionar 3,41 g del compuesto del título (rendimiento  
del 86%).

1H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01 (s, 9H), 0,97 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,97-2,02 (m, 2H), 3,00-3,25  
(m, 2H), 4,08-4,19 (m, 3H), 4,65 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,72-4,89 (m, 1H), 7,23-7,32 (m, 5H);  
EM m/z 395 [M+H]<sup>+</sup>.

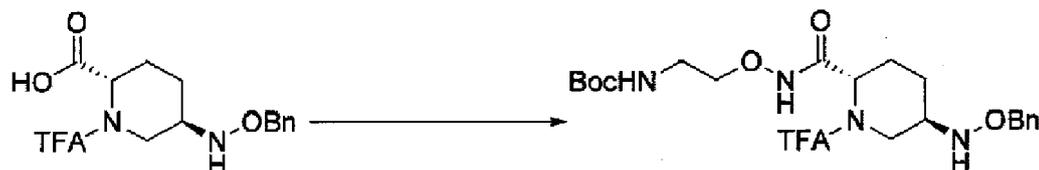
45

## Ejemplo 102

(2S,5R)-N-(2-terc-Butoxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxamida (IV-b2-Boc-059)

50

[Fórmula química 122]



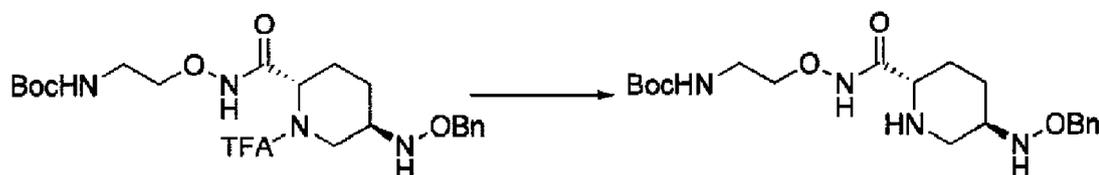
5 Se disolvieron ácido (2S,5R)-5-(benziloxi-amino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxílico (0,879 g, 2,54 mmol) descrito en el ejemplo 98 y 2-(aminoxio)etilcarbamatato de terc-butilo (0,559 g) del ejemplo de referencia 9 en N,N-dimetilformamida (11 ml), y a lo que se le añadió 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,489 g) seguido por enfriamiento con hielo. A esto se le añadió clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,613 g) y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por hacer reaccionar durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla reaccionada, y se extrajo con acetato de etilo. Después se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada de manera secuencial, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo de aceite resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 1,07 g del compuesto del título (rendimiento del 84%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ observado como una mezcla de 2 rotámeros (aprox. 7:3). 1,26 (m, 0,3H), 1,44 (s, 9H), 1,70 (m, 0,7H), 1,81-2,12 (m, 3H), 3,10 (d a, J = 14,4 Hz, 0,3H), 3,30 (m, 3H), 3,54 (d a, J = 12,4 Hz, 0,7H), 3,87 (m, 2H), 4,15 (d, J=13,2 Hz, 0,7H), 4,58-4,79 (m, 2,6H), 4,90 (m, 0,7H), 4,97 (m, 0,3H), 5,11 (m, 0,7H), 5,33 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H), 9,75 (s a, 0,7H), 10,48 (s a, 0,3H); EM m/z 505 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 103

(2S,5R)-N-(2-terc-Butoxicarbonilaminoetoxi)-5-(benziloxi-amino)piperidin-2-carboxamida (IV-c-Boc-059)

[Fórmula química 123]



30 Se disolvió (2S,5R)-N-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-5-(benziloxi-amino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxamida (1,07 g, 2,06 mmol) en 1,4-dioxano (4,2 ml), a lo que se le añadió agua (1,1 ml), y seguido por enfriamiento con hielo. A esto se le añadió disolución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (6,3 ml), y seguido por la reacción a la misma temperatura durante 2,5 h. Se ajustó el pH a aproximadamente pH 7 mediante la adición de ácido acético a la mezcla de reacción. Se eliminó el disolvente orgánico por destilación a presión reducida. Se extrajo la disolución acuosa resultante con acetato de etilo. Después se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se deshidrató con sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo de aceite resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 9/1) para proporcionar 0,80 g del compuesto del título (rendimiento del 93%).

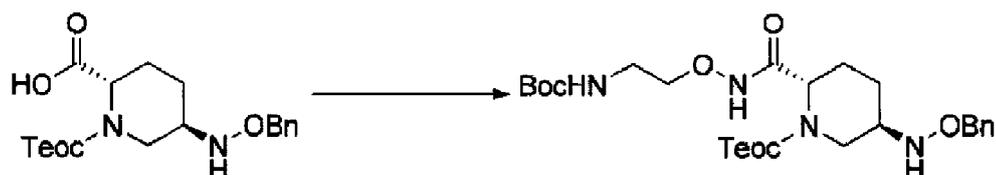
40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36-1,44 (m, 10H), 1,74 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,49 (m a, 1H), 7,29-7,37 (m, 5H); EM m/z 409 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 104

(2S,5R)-N-(2-terc-Butoxicarbonilaminoetoxi)-5-(benziloxi-amino)-1-[2-(trimetilsilil)etoxicarbonyl]piperidin-2-carboxamida (IV-b4-059)

[Fórmula química 124]

50



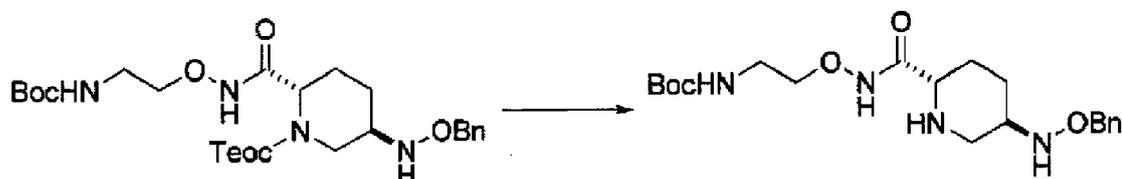
Se disolvieron ácido (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperidin-2-carboxílico (601 mg, 1,52 mmol) descrito en el ejemplo 101 y 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (303 mg, 1,72 mmol) del ejemplo de referencia 9 en N,N-dimetilformamida (5,8 ml), a lo que se le añadió 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (264 mg), seguido por enfriamiento con hielo. A esto se le añadió clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (330 mg), se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por la reacción durante 5 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Después se lavó la fase orgánica con disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, agua, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada de manera secuencial, se deshidrató la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y luego se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo de aceite resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 450 mg del compuesto del título (rendimiento del 54%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,01 (s, 9H), 0,98 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,58 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 3H), 3,04 (m, 1H), 3,18 (s a, 1H), 3,28 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,16-4,35 (m, 3H), 4,63-4,75 (m, 3H), 5,32-5,70 (m a, 2H), 4,26-4,33 (m, 5H), 9,44 (s a, 1H); EM m/z 553 [M+H]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 105

Síntesis a partir de 2-((2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxamideoxi)etilcarbamato de terc-butilo (IV-c-Boc-059): (IV-b4-Boc-059)

[Fórmula química 125]

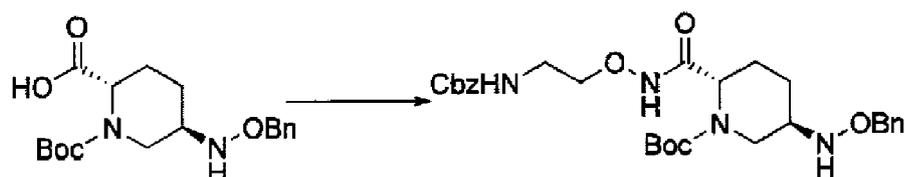


Se disolvió (2S,5R)-N-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)-1-[2-(trimetilsilil)etiloxicarbonil]piperidin-2-carboxamida (417 mg, 0,754 mmol) en tetrahidrofurano (5,5 ml), a lo que se le añadió disolución en tetrahidrofurano de fluorotetra-n-butilamonio 1,0 M (1,9 ml), seguido por la reacción a 50°C durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y se lavó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5%, agua y salmuera saturada de manera secuencial, después de ese tiempo, la fase orgánica se deshidrató sobre sulfato de sodio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo de aceite resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo → acetato de etilo/metanol = 9/1) para proporcionar 250 mg del compuesto del título (rendimiento del 81%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 103.

## Ejemplo 106

(2S,5R)-N-(2-Benciloxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamida (IV-c-Cbz-059)

[Fórmula 126]



Se disolvieron ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (1,879 g, 5,362 mmol) descrito en el ejemplo 99 ó 100, 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo (1,41 g, 6,707 mmol) del ejemplo de referencia

11 y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (220 mg) en cloruro de metileno (20 ml), seguido por agitación con hielo. A esto se le añadió clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,29 g), y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla con cloruro de metileno (20 ml), y se lavó con agua, disolución acuosa de ácido cítrico al 10%, disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera saturada de manera secuencial, y luego se secó sobre sulfato de magnesio. Se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 2,91 g del compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,46 (s, 9H), 1,50-1,93 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 4,15-4,21 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,69 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 9,28 (s, 1H); EM m/z 543 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 107

(2S,5R)-N-(2-Benciloxycarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxamida IV-c-Cbz-059

[Fórmula 127]



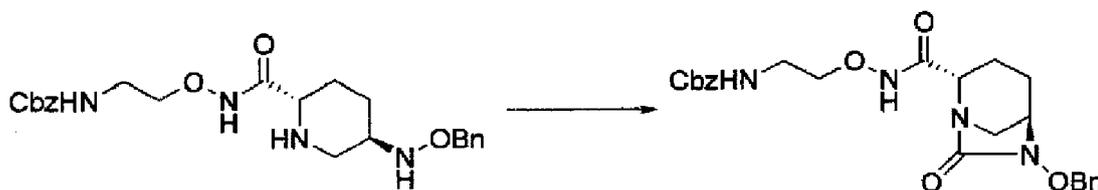
Se disolvió (2S,5R)-N-(2-benciloxycarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)-1-(terc-butoxycarbonyl)piperidin-2-carboxamida (2,91 g, 5,362 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), a lo que se le añadió enfriando con hielo disolución de dioxano-ácido clorhídrico 4 M (10 ml). Después de agitar durante 2 h, se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió en agua (30 ml) y se lavó con éter. Se enfrió la fase acuosa con hielo, y se estableció el pH a aproximadamente pH 7 con hidróxido de sodio 5 M y ácido acético, y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y luego se concentró el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo → cloroformo/metanol = 3:1) para proporcionar 2,27 g del compuesto del título (rendimiento del 95%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22-1,34 (m, 1H), 1,50-1,58 (m, 1H), 1,89-1,92 (m, 1H), 1,92-2,06 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,23-3,27 (m, 1H), 3,40-3,42 (m, 2H), 3,71-3,73 (m, 2H), 3,89-3,92 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 7,26-7,52 (m, 10H); EM m/z 443 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 108

{2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo (IIa-Cbz-059)

[Fórmula química 128]



Se enfrió con hielo una disolución de (2S,5R)-N-(2-benciloxycarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxamida (642 mg, 1,451 mmol) en acetonitrilo (66 ml), y a la que se le añadieron trietilamina (709 μl) y clorotrimetilsilano (203 μl), seguido por agitación durante 1 h. A esta disolución de reacción se le añadió cloroformiato de triclorometilo (105 μl), seguido por agitación a la misma temperatura durante 20 min. A esta disolución de reacción se le añadió luego 4-(dimetilamino)piridina (18 mg), se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por agitación durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo, y luego se lavó con agua, disolución acuosa de ácido cítrico al 5%, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada de manera secuencial. Posteriormente, la fase orgánica se deshidrató sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1/3) para proporcionar 407 mg del compuesto del título (rendimiento del 60%).

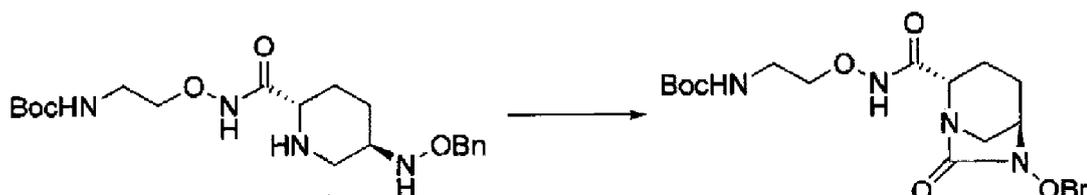
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,59-1,65 (m, 1H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 2,71-2,74 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,99-3,02 (d a, J = 11,2 Hz, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,46-3,49 (m, 1H), 3,88-3,97 (m, 3H), 4,88-4,91 (d,

J = 11,6 Hz, 1H), 5,03-5,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,83 (s a, 1H), 7,27-7,43 (m, 10H), 9,36 (s a, 1H); EM m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 109

(2S,5R)-N-(2-terc-Butoxicarbonilaminoetoxi)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (IIa-Boc-059)

[Fórmula química 129]

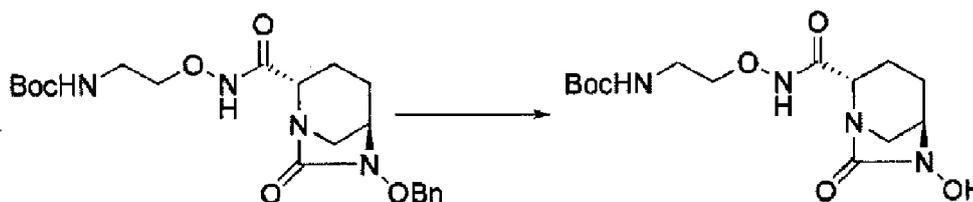


Se enfrió con hielo una disolución de (2S,5R)-N-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxamida (368 mg, 0,901 mmol) descrita en el ejemplo 103 ó 105 en acetonitrilo (40,9 ml), y a la que se le añadieron trietilamina (440  $\mu$ l) y clorotrimetilsilano (126  $\mu$ l), seguido por agitación durante 1 h. A esta disolución de reacción se le añadió cloroformiato de triclorometilo (66,0  $\mu$ l), seguido por agitación a la misma temperatura durante 30 min. A esta disolución de reacción se le añadió luego 4-(dimetilamino)piridina (10,2 mg), y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido por reacción durante 4 h. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, y se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo, y luego se lavó con agua, disolución acuosa de ácido cítrico al 5%, disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada de manera secuencial. Luego, se deshidrató la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se purificó el residuo de aceite resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 2/3) para proporcionar 202 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento del 52%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 59.

Ejemplo 110

{2-[[[(2S,5R)-6-Hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (IIb-Boc-059)

[Fórmula química 130]

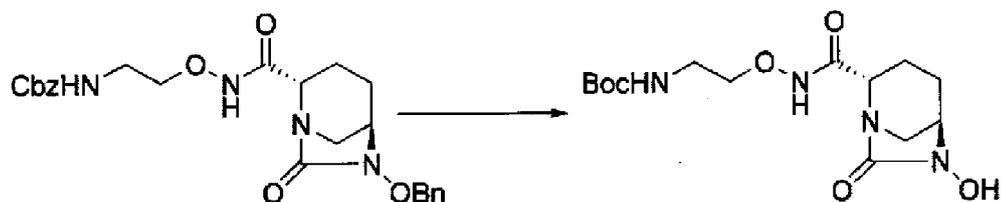


Se disolvió {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (43,4 g, 100 mmol) en tetrahidrofurano (475 ml). Después de que se confirmara la disolución, se añadió agua (25 ml) y se estableció bajo una atmósfera de argón. Se añadió Pd al 10%/C (8,68 g, el 50% húmedo), y se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se confirmó el punto final mediante CCF, y luego se filtró el catalizador a través de Celite. Se concentró el disolvente del filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo concentrado a desarrollo de sustitución y concentración con acetato de etilo (100 ml) dos veces y con cloruro de metileno (100 ml) una vez para proporcionar 34,5 g del compuesto del título (cuantitativo). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 59.

Ejemplo 111

{2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato (IIb-Boc-059) de terc-butilo: Síntesis a partir de (IIa-Cbz-059)

[Fórmula química 131]

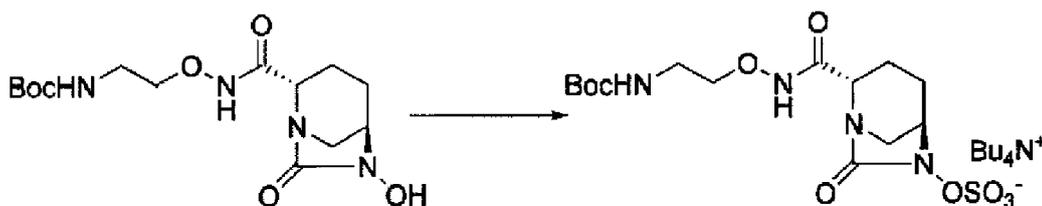


Se disolvieron {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo (468 mg, 1,00 mmol) descrito en el ejemplo 108 y di-terc-butoxicarbonildicarbonato (240 mg) en tetrahidrofurano (6,6 ml), y a lo que se le añadió Pd al 10%/C (93 mg, el 50% húmedo), seguido por agitación de manera vigorosa bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. Se confirmó el punto final mediante CCF, y luego se filtró el catalizador a través de Celite. Se concentró el disolvente del filtrado a presión reducida para proporcionar 403,7 mg del compuesto del título (cuantitativo). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 59.

## Ejemplo 112

{2-[[[(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (III-Boc-059)

[Fórmula 132]

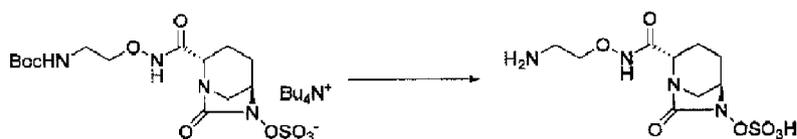


A una disolución de {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (34,5 g, 100 mmol) en cloruro de metileno (500 ml), se le añadieron 2,6-lutidina (32,8 g) y complejo de trióxido de azufre-piridina (51,9 g) de manera secuencial, y se agitó durante 24 horas. Se confirmó la finalización de la reacción mediante HPLC, se filtró la disolución de reacción, y se añadió el filtrado a una disolución acuosa de bicarbonato de sodio al 8% (1 l), y se lavó con cloruro de metileno (500 ml). A la fase acuosa se le añadió acetato de etilo (1 l), seguido por la adición de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (37,34 g) mientras que se prestaba atención a la efervescencia, y se agitó durante 30 min. Tras la separación de líquidos de la mezcla, se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (500 ml) dos veces. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, y se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 53,9 g del compuesto del título (rendimiento del 81,1%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 59.

## Ejemplo 113

(2S,5R)-N-(2-Aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (III-059)

[Fórmula química 133]



Se enfrió una disolución de {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (68,9 g, 104 mmol) en disolución de cloruro de metileno (170 ml) hasta  $-20^{\circ}\text{C}$ , y se añadió ácido trifluoroacético (170 ml) a  $-15^{\circ}\text{C}$  o menos a lo largo de 20 min, seguido por agitación a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 35 min. A la disolución de reacción se le añadió dietil éter (510 ml), y se siguió agitando a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 40 min. Se filtró el sólido precipitado a través de un embudo Kiriyaama, y se lavó con dietil éter (450 ml), posteriormente se secó a vacío para proporcionar un producto en bruto (39,5 g). Esto se añadió a tampón acetato de sodio/ácido acético 0,5 M (400 ml, pH 5,6), y además se ajustó el pH a pH 5,6 con disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M, y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de octadecilo (agua) para proporcionar 24,8 g del compuesto del título (rendimiento del 74%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 59.

## Ejemplo 114

5 Diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b); Síntesis a partir del compuesto (2) mediante clorhidrato del ácido (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxílico (7)

## Etapa 1

10 Clorhidrato del ácido (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxílico (7)

15 Se añadió (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxilato de terc-butilo (126,22 g, 0,63 mol) descrito en el ejemplo 1 de manera gradual a ácido clorhídrico 5 M (630 ml) a temperatura ambiente, seguido por el calentamiento hasta 65°C y agitación durante 2 horas. Posteriormente, se enfrió la disolución de reacción hasta temperatura ambiente y se concentró el disolvente de reacción a presión reducida. Se disolvió el residuo en agua (500 ml) y se añadió carbono activado (6,5 g), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se filtró el carbono activado a través de Celite. Se lavó la Celite dos veces con agua (100 ml) y se combinó el filtrado, seguido por concentración a presión reducida. Se enfrió con hielo el residuo (150 g), seguido por inoculación y agitación. A la mezcla se le añadió gota a gota acetona (650 ml) a lo largo de 30 minutos, seguido por agitación durante 30 minutos. Se eliminaron los cristales depositados por filtración bajo una corriente de argón, seguido por el lavado con acetona. Después de retirar el baño y secar a vacío durante la noche, se proporcionaron 108,79 g del compuesto del título como un cristal de polvo incoloro (rendimiento del 96%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,66-2,23 (m, 4H), 3,25 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 11,7, 3,7 Hz, 1H), 4,22 (s a, 1H); EM m/z: 146 (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 2

30 Sal de clorhidrato de (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxilato de metilo (8)

35 A la sal de clorhidrato del ácido (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxílico (26,46 g, 0,146 mol) se le añadió metanol-cloruro de hidrógeno 2 M (230 ml), seguido por calentamiento a reflujo. Después de 1,5 horas, se concentró la disolución de reacción, seguido por sustitución y concentración con metanol (200 ml) tres veces. Se secó el residuo a vacío para proporcionar 28,55 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento cuantitativo).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,74-2,06 (m, 4H), 3,12 (dd, J = 2,0, 13,2 Hz, 1H), 3,25-3,29 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,98 (dd, J = 3,8, 12,2 Hz, 1H), 4,09 (s a, 1H); EM m/z: 160 (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 3

45 (2S,5S)-5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (9)

50 A una suspensión de clorhidrato de (2S,5S)-5-hidroxi-piperidin-2-carboxilato de metilo (26,80 g, 0,137 mol) en tetrahidrofurano deshidratado (440 ml) se le añadió trietilamina (91,0 ml) en enfriamiento con hielo, seguido por la adición gota a gota de anhídrido trifluoroacético (39,5 ml) a 10°C o menos a lo largo de 1 hora. Se agitó la suspensión de reacción durante 70 minutos mientras la temperatura se elevaba de manera gradual hasta temperatura ambiente. A la disolución de reacción se le añadió agua (80 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió a agua (1000 ml) y se extrajo con acetato de etilo tres veces (500 ml + 2 x 250 ml). Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (300 ml), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y salmuera saturada (2 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró a presión reducida para proporcionar 34,65 g del compuesto del título como un aceite (rendimiento del 99%).

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ observado como una mezcla de 2 rotámeros (7:3). 1,34-1,44 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 2H), 2,39-2,45 (m, 1H), 2,75 (t, J = 11,5 Hz, 0,3H), 3,11 (dd, J = 5,7, 13,4 Hz, 0,7H), 3,79 (s, 2,1H), 3,81 (s, 0,9H), 4,00-4,06 (m, 0,7H), 4,58-4,67 (m, 0,3H), 4,62 (m, 0,3H), 5,20 (d, J = 5,9 Hz, 0,7H); EM m/z: 256 (M+H)<sup>+</sup>.

## Etapa 4

60 Clorhidrato de 5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de (2S,5R)-metilo (10)

65 Se enfrió una disolución de (2S,5S)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (32,71 g, 0,128 mol) en acetonitrilo deshidratado (250 ml) hasta -30°C, seguido por la adición de 2,6-lutidina (16,9 ml) y la adición gota a gota de anhídrido trifluorometanosulfónico (22,5 ml) a de -36 a -30°C a lo largo de 15 minutos. Después de agitar a -32°C durante 25 minutos, se añadió benciloxiamina (32,25 g) gota a gota a -32°C o menos,

seguido por el lavado con acetonitrilo (10 ml). Después de que la disolución de reacción se calentara de manera gradual hasta 0°C, se añadió 2,6-lutidina (16,9 ml) y se agitó a 4°C durante 2 días. Se concentró la disolución de reacción hasta 150 ml, seguido por la dilución con acetato de etilo (750 ml) y el lavado con agua (750 ml), disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (3 x 750 ml), una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (375 ml) y salmuera saturada (400 ml). Se volvió a extraer cada fase acuosa con acetato de etilo (400 ml) y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y luego se concentraron a presión reducida para proporcionar 46,93 g del residuo. Se sacaron 38,24 g del residuo resultante y se diluyeron con acetato de etilo (120 ml). A temperatura ambiente, se añadieron 160 ml de cloruro de hidrógeno - acetato de etilo 1 M (0,160 mol) para la cristalización, y se añadió hexano (560 ml). Después de agitar a 0°C durante 3 horas, se filtraron los cristales, se lavaron con hexano (400 ml), y luego se secaron a vacío para proporcionar 30,36 g del compuesto del título como un polvo cristalino (rendimiento del 73%).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  observado como una mezcla de 2 rotámeros. 2,00-2,09 (m, 3H), 2,23-2,24 (m, 1H), 3,33- 3,42 (m, 0,5H), 3,74 (dd, J = 3,2, 15,6 Hz, 0,5H), 3,79 (s, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,89 (s a, 1H), 4,29 (d, J = 15,9 Hz, 0,5H), 4,81 (d, J = 14,4Hz, 0,5H), 5,08-5,16 (m, 2,5H); EM m/z: 361 (M-HCl+H)<sup>+</sup>.

#### Etapa 5

Diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b)

A sal de clorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (1,951 g, 4,92 mmol) se le añadió metanol-cloruro de hidrógeno 2 M (40 ml), seguido por reflujo durante 3 días. Posteriormente, se concentró la disolución de reacción a 14 ml, y se añadió acetato de etilo (40 ml) para depositar un cristal. Se agitó la suspensión a temperatura ambiente durante 1,5 horas, luego se filtró a través de un embudo Kiriya, se lavó con acetato de etilo (80 ml), y se secó a vacío para proporcionar 1,439 g del compuesto del título como un polvo cristalino (rendimiento del 87%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 12.

#### Ejemplo 115

Diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato (4b); Síntesis a partir de ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico comercialmente disponible (7)

#### Etapa 1

Clorhidrato de (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo (8)

A metanol-cloruro de hidrógeno 2 M (12,8 l) se le añadió ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico comercialmente disponible (contenido del 84%, 912,22 g netos, lavado con 3,1 l de metanol-cloruro de hidrógeno 2 M), seguido por reflujo durante 3 horas (temperatura interna 63 - 67°C). Después de que se enfriara la disolución de reacción, se añadió 1,4-dioxano (12,8 l) y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Al residuo (4,1 kg) se le añadieron acetato de etilo (18,3 l) y disolución acuosa helada de carbonato de potasio al 44% (23,7 l), seguido por la separación de fases de la fase orgánica. Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 18,3 l). Se separó una disolución acuosa de carbonato de potasio al 50% (7,3 l) en cada fase orgánica, se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro (2,37 kg) y se filtraron, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en tolueno (9,1 l), y se añadió carbono activado (9,2 g), seguido por agitación durante 30 minutos y filtración, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sustituyó el residuo con acetato de etilo (9,1 l) y se concentró para proporcionar 1130 g del compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (contenido del 78,9%, 891,57 g netos, rendimiento del 89%).

#### Etapa 2

(2S,5S)-5-Hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (9)

Se enfrió una disolución de (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxilato de metilo (contenido del 78,8%, 459,48 g netos) en acetato de etilo deshidratado (7,4 l) hasta -40°C y se añadieron gota a gota trietilamina (1300 g) y luego anhídrido trifluoroacético (1349 g), lavados con acetato de etilo deshidratado (100 ml) a de -40 a -12°C durante 30 minutos. Se elevó la temperatura hasta -2°C en un plazo de 15 minutos después de la finalización de la adición gota a gota, seguido por agitación durante 75 minutos. Además, a la mezcla se le añadió agua (1277 ml), seguido por agitación a 25°C durante 1 hora. Se añadió la mezcla a agua (8,4 l) (lavada con acetato de etilo (4,5 l), seguido por la extracción adicional con acetato de etilo (2 x 9,8 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas de manera secuencial con ácido clorhídrico 1 M (8,5 l), disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (8,5 l) y salmuera saturada (8,5 l), seguido por el secado sobre sulfato de sodio anhidro (1,8 kg) y filtración. Después se eliminó por destilación el disolvente de la fase orgánica a presión reducida, al residuo se le añadió acetato de etilo (3,6 l), seguido por sustitución y concentración. Se secó el residuo a vacío para proporcionar 793,4 g del compuesto del título (contenido

del 81,5%, 648,66 g netos, rendimiento del 88%).

### Etapa 3

#### 5 (2S,5R)-5-(Benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (10)

Se enfrió una disolución de (2S,5S)-5-hidroxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (contenido del 81,5%, 556,23 g netos) en acetonitrilo deshidratado (4,0 l) hasta -40°C, se añadió 2,6-lutidina (259,24 g) (lavada con acetonitrilo (100 ml), y se añadió gota a gota anhídrido del ácido sulfónico de trifluorometano (645,72 g) a de -43 a -37°C a lo largo de 1 hora y 10 minutos (lavado con 100 ml de acetonitrilo). Después se agitó la disolución de reacción a -35°C durante 50 minutos, se añadió gota a gota benciloxiamina (550,27 g) a -35°C o menos, seguido por el lavado con acetonitrilo (500 ml). Después de que la disolución de reacción se calentara de manera gradual hasta 5°C, se añadió 2,6-lutidina (259,24 g), seguido por agitación a 5°C durante 40 horas. Se concentró la mezcla hasta 1,8 l, seguido por la dilución con acetato de etilo (12,4 l) y el lavado con agua (12,4 l), una disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (4 x 8 l + 4,7 l), disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (6,3 l) y salmuera saturada (7,2 l). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio anhidro, seguido por filtración y luego concentración a presión reducida. Se secó el residuo a vacío para proporcionar 867,73 g del compuesto del título (contenido del 71,56%, rendimiento del 79%).

### 20 Etapa 4

#### Clorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (10)

Se diluyó (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (contenido 70,13%, 673,20 g netos) con acetato de etilo (4,8 l) y se añadió carbono activado (48 g), seguido por agitación durante 1 hora. Se filtró la mezcla, seguido por el lavado con acetato de etilo (2 l). Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (4,7 l), y se añadió disolución de acetato de etilo-cloruro de hidrógeno 1 M (2,7 l) a temperatura ambiente, seguido por agitación durante 15 minutos. Luego, se añadieron 28,6 l de hexano, seguido por el enfriamiento hasta 0°C. Después de agitar y envejecer durante 3 horas, se filtraron los cristales, se lavaron con hexano/acetato de etilo = 4/1 (3 l), y luego se secaron a vacío para proporcionar 724,0 g del compuesto del título (contenido 91,72%, rendimiento del 90%).

### Etapa 5

#### 35 Diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b)

Se disolvió (2S,5R)-5-(benciloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-2-carboxilato de metilo (contenido 92,01%, 732,25 g netos) en una disolución de metanol-cloruro de hidrógeno 2 M (15 l), seguido por el calentamiento a reflujo durante 27 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se concentró hasta 3 l a presión reducida. A la mezcla se le añadió metanol (2,7 l), luego se añadió acetato de etilo (16,3 l), seguido por agitación durante 1 hora. Se filtraron los cristales depositados, se lavaron con acetato de etilo (3 x 1,1 l), y se secaron a vacío para proporcionar 572,0 g del compuesto del título (contenido del 98,06%, rendimiento del 92%). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 12.

### 45 Ejemplo 116

#### Ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (IV-a3)

Se disolvió diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (4b) descrito en el ejemplo 12 (6,64 g, 20 mmol) en agua (40 ml) y 1,4-dioxano (27 ml), seguido por el enfriamiento con hielo. Se añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (13,2 ml), seguido por agitación durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 5 M (1,2 ml), carbonato de potasio (2,76 g), dicarbonato de di-terc-butoxicarbonilo (4,8 g), seguido por la elevación de la temperatura hasta temperatura ambiente y agitación durante la noche. Se lavó la disolución acuosa resultante de la concentración de la disolución de reacción con éter, seguido por el ajuste a pH 3,3 con ácido cítrico monohidratado, la extracción con acetato de etilo (50 ml) dos veces, el lavado con salmuera saturada, el secado sobre sulfato de sodio anhidro, filtración y concentración del disolvente a presión reducida. De ese modo, se proporcionaron 6,87 g del compuesto del título (rendimiento cuantitativo). Los datos instrumentales fueron consecuentes con los del ejemplo 99.

### 60 Ejemplo 117

#### Preparación de enzima $\beta$ -lactamasa

Usando el genoma de *Pseudomonas aeruginosa* ATCCBAA-47, plásmido pBR322, *Klebsiella pneumoniae* ATCCBAA-1705 y *P. aeruginosa* MSC17696 como molde, se amplificó con PCR cada ADN para codificar  $\beta$ -lactamasa, AmpC, TEM-1, KPC-2 o dominio OXA-2 excluyendo el péptido señal. Cada producto de la PCR se

incorporó en el vector pET-28b(+) (Merck), introducido en *Escherichia coli* BL21 (DE3) (Merck) y, bajo la inducción de isopropil- $\beta$ -D-(-)-tiogalactopiranosido 1 mM (Nacalai Tesque), se cultivó durante la noche a 20°C para expresar AmpC, TEM-1, KPC-2 y OXA-2. Después de que se recogiera la célula bacteriana, se purificó AmpC del extracto celular obtenido mediante tratamiento ultrasónico, usando CM Sepharose Fast Flow (GE Healthcare) y HiTrap Heparin HP (GE Healthcare) a 4°C. Se purificó TEM-1 con HiTrap SPHP (GE Healthcare), HiTrap Q (GE Healthcare) y Mono Q (GE Healthcare), y se purificó KPC-2 con HiTrap SPHP. Se purificó OXA-2 con HiTrap SPHP y HiTrap Heparin HP.

## Ejemplo 118

Actividad inhibidora de  $\beta$ -lactamasa

Para la medición de la actividad inhibidora de  $\beta$ -lactamasa, se usó nitrocefina (Oxoid) 100  $\mu$ M (concentración final) como sustrato, y se usaron DMSO al 2,5%, albúmina derivada de suero bovino 10  $\mu$ g/ml (Sigma-Aldrich) y tampón fosfato 50 mM a pH 7,0 como disolución de reacción. A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se le añadieron compuestos de prueba, tazobactam (TAZ, LKT Laboratories), NXL104 (preparado por referencia al documento US 7.112.592, pureza del 99,5%, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) o MK-7655 (preparado por referencia al documento WO 2009/091856, pureza del 99,4%, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.) y AmpC, TEM-1, KPC-2 u OXA-2 (las concentraciones finales son 0,5 nM, 0,1 nM, 0,5 nM o 2 nM, respectivamente), seguido por incubación previa a 30°C durante 10 minutos. Se añadió nitrocefina a cada pocillo para mezclarse en el mismo, seguido por incubación a 30°C durante 20 minutos, y se usó Multiscan Ascent (Thermo Fisher Scientific) para medir la longitud de onda a 492 nm, midiéndose así la actividad hidrolítica de nitrocefina de  $\beta$ -lactamasa para determinar la actividad inhibidora enzimática. Como control, se preparó una disolución de reacción que excluía  $\beta$ -lactamasa, y se determinó que la concentración de un compuesto de prueba que muestra una inhibición del 50% era un valor de CI50. Como concentración de actividad inhibidora, menos de 0,1  $\mu$ M, menos de 1  $\mu$ M, menos de 3  $\mu$ M, menos de 10  $\mu$ M y 10  $\mu$ M o más se mostraron con A, B, C, D y E, respectivamente. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Clase A  $\beta$ -Lactamasa: KPC-2, TEM-1Clase C  $\beta$ -Lactamasa: AmpCClase D  $\beta$ -Lactamasa: OXA-2 (BLEA)

[Tabla 5]

Compuesto	Actividad inhibidora de $\beta$ -lactamasa			
	AmpC	TEM-1	KPC-2	OXA-2
TAZ	B	A	B	A
NXL104	B	A	B	B
MK-7655	B	A	B	B
Ejemplo 18	B	A	B	C
Ejemplo 20	B	B	C	D
Ejemplo 25	B	A	A	E
Ejemplo 33	B	A	B	D
Ejemplo 55	B	B	C	D
Ejemplo 56	B	A	B	C
Ejemplo 57	B	A	C	NT
Ejemplo 58	A	A	A	B
Ejemplo 59	B	A	B	C
Ejemplo 60	B	A	B	B
Ejemplo 61	B	A	C	C
Ejemplo 62	B	A	B	C
Ejemplo 63	B	A	B	C
Ejemplo 64	B	A	B	C

Ejemplo 65	B	B	C	C
Ejemplo 66	B	A	C	C
Ejemplo 67	B	A	C	C
Ejemplo 68	A	A	B	C
Ejemplo 69	B	A	C	B
Ejemplo 70	B	A	B	B
Ejemplo 71	B	A	B	NT
Ejemplo 72	A	A	B	B
Ejemplo 73	A	A	B	NT
Ejemplo 74	A	A	B	B
Ejemplo 75	B	A	B	C
Ejemplo 76	B	A	B	B
Ejemplo 77	B	A	B	B
Ejemplo 78	B	A	C	C
Ejemplo 79	B	A	C	C
Ejemplo 80	B	A	C	B
Ejemplo 81	A	A	B	C
Ejemplo 82	A	A	B	B
Ejemplo 83	A	A	B	B
Ejemplo 84	A	A	C	B
Ejemplo 85	A	A	B	B
Ejemplo 86	A	A	B	NT
Ejemplo 87	A	A	A	B
Ejemplo 88	B	A	B	B
Ejemplo 89	A	A	A	B
Ejemplo 90	A	A	B	B
Ejemplo 91	A	A	A	B
Ejemplo 92	A	A	B	B
Ejemplo 93	A	A	B	B
Ejemplo 94	A	A	B	B
Ejemplo 95	A	A	A	C
Ejemplo 96	A	A	B	C
Ejemplo 97	A	A	A	B

NT: no sometido a prueba; A: <0,1 µM, B: <1 µM, C: <3 µM, D: <10 µM, E: ≥10 µM

Ejemplo 119

5

Efecto sinérgico

Se evaluó el efecto sinérgico del compuesto de prueba con un agente betalactámico contra bacterias usando una cepa de expresión constitutiva de AmpC, *P. aeruginosa* ATCCBAA-47CR seleccionada de ATCCBAA-47 a través de la exposición del agente, cepa productora de KPC-2, *K. pneumoniae* ATCCBAA-1705, y CTX-M-15 (BLEA) y cepa productora de OXA-1, *E. coli* MSC19503. Usando piperacilina (PIPC, Sigma-Aldrich) como agente betalactámico, se midió la concentración inhibitoria mínima (CIM) de PIPC mediante un procedimiento de dilución en placa de agar basado en el Clinical & Laboratory Standards Institute (procedimiento de CLSI). Es decir, se elaboró una placa de agar que contenía PIPC a cada concentración ajustada en una razón común de 2 de series de dilución en agar de Mueller-Hinton (MHA, Becton, Dickinson and Company) y el compuesto de prueba que tenía 1/4 ó 1/8 de la

15

5 respectiva concentración de PIPC, y se ajustaron bacterias cultivadas durante la noche en caldo de Muller-Hinton  
ajustado con cationes (CAMHB, Becton, Dickinson and Company) en el mismo medio para tener  $10^4$  UFC/punto y se  
inocularon sobre una placa que contenía un agente. Se cultivó esta placa que contenía un agente durante la noche a  
35°C, y se determinó que la concentración mínima de agente en la que no se observó crecimiento de bacterias era la  
CIM. Las actividades antibacterianas de PIPC solo con respecto a *P. aeruginosa* que expresa de manera constitutiva  
AmpC, *K. pneumoniae* que produce KPC-2 y CTX-M-15 (BLEA) y *E. coli* que produce OXA-1 se mostraron en  
64 µg/ml, > 128 µg/ml, > 128 µg/ml respectivamente, y aquellas en las que las actividades antibacterianas de PIPC  
se recuperaron en menos de 1/16, menos de 1/4 y menos de 1/1 y no se recuperaron, mediante el efecto sinérgico  
10 de los compuestos de prueba se mostraron con A, B, C y D, respectivamente. Los resultados se muestran en la  
tabla 6.

Clase A β-Lactamasa: KPC-2, CTX-M-15 (BLEA)

Clase C β-Lactamasa: AmpC

15

Clase D β-Lactamasa: OXA-1

[Tabla 6]

	Organismo	<i>P. aeruginosa</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>
	Cepa bacteriana	ATCCBAA-47CR	ATCCBAA-1705	MSC19503
	Enzima productora	AmpC (++)	KPC-2	CTX-M-15, OXA-1
Compuesto	Razón de comp./PIPC	Actividad potenciadora		
TAZ	1/8	D	D	B
NXL104	1/8	B	B	A
Ejemplo 18	1/4	D	C	B
Ejemplo 20	1/4	C	B	A
Ejemplo 25	1/4	C	B	A
Ejemplo 33	NT	NT	NT	NT
Ejemplo 55	NT	NT	NT	NT
Ejemplo 56	1/8	C	B	A
Ejemplo 57	1/4	C	B	A
Ejemplo 58	1/8	C	C	A
Ejemplo 59	1/8	B	B	A
Ejemplo 60	1/8	D	C	B
Ejemplo 61	1/8	B	A	A
Ejemplo 62	1/8	C	B	A
Ejemplo 63	1/8	C	B	A
Ejemplo 64	1/8	C	A	A
Ejemplo 65	1/8	C	A	A
Ejemplo 66	1/8	B	B	A
Ejemplo 67	1/8	B	A	A
Ejemplo 68	1/8	B	B	B
Ejemplo 69	1/8	B	B	A
Ejemplo 70	1/8	C	B	A
Ejemplo 71	1/8	D	C	B
Ejemplo 72	1/8	C	B	A
Ejemplo 73	1/8	C	B	A
Ejemplo 74	1/8	C	B	A

Ejemplo 75	1/8	B	A	A
Ejemplo 76	1/8	C	A	A
Ejemplo 77	1/8	B	A	A
Ejemplo 78	1/8	C	A	A
Ejemplo 79	1/8	B	B	A
Ejemplo 80	1/8	C	B	A
Ejemplo 81	1/8	B	B	B
Ejemplo 82	1/8	B	B	A
Ejemplo 83	1/8	C	B	A
Ejemplo 84	1/8	B	B	A
Ejemplo 85	1/8	B	B	A
Ejemplo 86	1/8	C	B	A
Ejemplo 87	1/8	C	B	A
Ejemplo 88	1/8	D	B	A
Ejemplo 89	1/8	C	B	A
Ejemplo 90	1/8	C	B	A
Ejemplo 91	1/8	C	B	A
Ejemplo 92	1/8	B	B	A
Ejemplo 93	1/8	C	B	A
Ejemplo 94	1/8	D	C	A
Ejemplo 95	1/8	C	B	A
Ejemplo 96	1/8	C	B	A
Ejemplo 97	1/8	C	B	A

NT: no sometido a prueba; A: <1/16, B: <1/4, C: <1, D: ≥1

Ejemplo 120

- 5 Se evaluó el efecto sinérgico de los compuestos de prueba sintetizados en los ejemplos 59, 61 y 69 con un agente betalactámico contra bacterias usando una cepa productora de KPC-2, *K. pneumoniae* ATCCBAA-1705, CTX-M-15 (BLEA) y cepa productora de OXA-1, *E. coli* MSC 19503, y cepa que expresa de manera constitutiva AmpC, *P. aeruginosa* ATCCBAA-47CR. Usando ampicilina (ABPC, Sigma-Aldrich), amoxicilina (AMPC, Sigma-Aldrich), piperacilina (PIPC), ceftazidima (CAZ, Sigma-Aldrich), cefepima (CFPM, Convención de la Farmacopea de Estados Unidos), cefotaxima (CTX, Sigma-Aldrich), ceftriaxona (CTRX, Sigma-Aldrich), imipenem (IPM, Convención de la Farmacopea de Estados Unidos), biapenem (BIPM, Meiji Seika Pharma Co., Ltd.), meropenem (MEPM, Convención de la Farmacopea de Estados Unidos), doripenem (DRPM, Sequoia Research Products), cefminox (CMNX, Meiji Seika Pharma), flomoxef (FMOX, SHIONOGI & CO., Ltd.), aztreonam (AZT, Convención de la Farmacopea de Estados Unidos) como agentes betalactámicos, se midió la CIM de cada agente betalactámico mediante el método de microdilución de caldo basado en el procedimiento de CLSI. Es decir, se elaboró un medio líquido que contenía 4 µg/ml (concentración final) de compuesto de prueba, TAZ, NXL104 o MK-7655, y agente betalactámico y compuesto de prueba en cada concentración ajustada en una razón común de 2 de series de dilución en CAMHB, y se ajustaron bacterias cultivadas durante la noche en CAMHB en el mismo medio para tener 10<sup>5</sup> UFC/ml y se inocularon en un medio líquido que contenía un agente. Se cultivó este medio líquido que contenía un agente durante la noche a 35°C, y se determinó que la concentración mínima de agente en la que no se observó crecimiento de bacterias era la CIM. Los resultados son tal como se muestran en las tablas 7-9.

[Tabla 7]

CIM sinérgica (µg/ml)								
Organismo, cepa bacteriana (enzima productora)	Antibiótico	solo	Ejemplo 59	Ejemplo 61	Ejemplo 69	TAZ	NXL104	MK-7655

<i>P. aeruginosa</i> PAO1CR (AmpC)	ABPC	>64	64	>64	>64	>64	>64	>64
	AMPC	>64	64	64	64	>64	>64	64
	PIPC	>64	4	4	4	>64	8	8
	CAZ	64	2	2	2	32	2	2
	CFPM	16	2	2	2	16	2	2
	CTX	>64	16	16	16	>64	64	16
	CTRX	>64	16	16	8	>64	32	16
	IPM	1	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25
	BIPM	0,5	0,25	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25
	MEPM	1	0,5	0,5	1	1	0,5	0,5
	DRPM	1	0,25	0,5	0,5	1	0,25	0,25
	CMNX	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
	FMOX	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
AZT	32	4	4	8	32	8	4	

[Tabla 8]

CIM sinérgica (µg/ml)								
Organismo, cepa bacteriana (enzima productora)	Antibiótico	solo	Ejemplo 59	Ejemplo 61	Ejemplo 69	TAZ	NXL104	MK-7655
<i>K. pneumoniae</i> MSC 19408 (KPC-2)	ABPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	16	64
	AMPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	32	>64
	PIPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	8	32
	CAZ	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,5	2
	CFPM	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	≤0,031	0,25
	CTX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,063	0,5
	CTRX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,063	0,5
	IPM	8	≤0,031	≤0,031	≤0,031	4	0,125	0,063
	BIPM	16	≤0,031	≤0,031	≤0,031	8	0,125	0,063
	MEPM	16	≤0,031	≤0,031	≤0,031	4	≤0,031	≤0,031
	DRPM	8	≤0,031	≤0,031	≤0,031	4	≤0,031	≤0,031
	CMNX	16	≤0,031	≤0,031	≤0,031	16	0,25	2
	FMOX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	32	0,063	0,5
AZT	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	0,063	0,5	

5 [Tabla 9]

CIM sinérgica (µg/ml)								
Organismo, cepa bacteriana (enzima productora)	Antibiótico	solo	Ejemplo 59	Ejemplo 61	Ejemplo 69	TAZ	NXL104	MK-7655
<i>E. coli</i> MSC 19503 (CTX-M- 15, OXA-1)	ABPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	4	>64
	AMPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	4	>64
	PIPC	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	>64	4	>64

CAZ	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,5	0,25	1
CFPM	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,25	≤0,031	0,125
CTX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,25	≤0,031	1
CTRX	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,25	≤0,031	1
IPM	0,25	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,125	0,25	0,25
BIPM	0,25	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,125	0,25	0,25
MEPM	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031
DRPM	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031	≤0,031
CMNX	1	≤0,031	≤0,031	≤0,031	1	0,125	0,5
FMOX	0,25	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,25	≤0,031	0,125
AZT	>64	≤0,031	≤0,031	≤0,031	0,25	0,063	0,5

Ejemplo 121

5 Se evaluó el efecto sinérgico de los compuestos de prueba sintetizados en los ejemplos 59, 61 y 69 con un agente betalactámico contra bacterias usando 5 cepas de cada una de cepa productora de KPC-2 ó 3, *K. pneumoniae*, cepa que expresa de manera constitutiva AmpC, *P. aeruginosa*, cepa que expresa de manera constitutiva AmpC, *Enterobacteriaceae*, cepa productora de metalo-β-lactamasa de tipo IMP, *Enterobacteriaceae*, cepa productora de CTX-M-15 (BLEA), *E. coli*. Usando PIPC como agente betalactámico, se midió la CIM del agente betalactámico mediante un procedimiento de dilución en placa de agar basado en el procedimiento de CLSI. Es decir, se elaboró una placa de agar que contenía 4 µg/ml (concentración final) de compuesto de prueba, TAZ, NXL104 o MK-7655, y agente betalactámico y compuesto de prueba en cada concentración ajustada en una razón común de 2 de series de dilución en MHA, y se ajustaron las bacterias cultivadas durante la noche en CAMHB en el mismo medio para tener 10<sup>4</sup> UFC/punto y se inocularon en una placa que contenía un agente. Se cultivó esta placa que contenía un agente durante la noche a 35°C, y se determinó que la concentración mínima de agente en la que no se observó crecimiento de bacterias era la CIM. Los resultados son tal como se muestran en las tablas 1 a 5.

Ejemplo 122

Medición de la actividad del bacilo antituberculoso

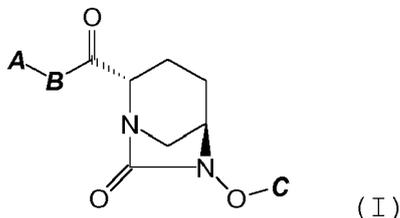
20 Se evaluó el efecto combinatorio del compuesto del ejemplo 59 con un agente betalactámico contra un bacilo tuberculoso usando aislados clínicos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), tuberculosis ampliamente resistente a fármacos (TB-XDR) y tuberculosis sensible (H37Rv). Usando meropenem (MEPM), biapenem (BIPM), tebipenem (TBPM, Meiji Seika Pharma), ampicilina (ABPC), amoxicilina (AMPC) como agentes betalactámicos, se midió la CIM de cada agente betalactámico mediante un método de dilución líquida del medio basado en un procedimiento del procedimiento BrothMIC MTB-I (Kyokuto Pharmaceutical Industrial Co., Ltd.). Es decir, se elaboró un medio líquido que contenía 4 µg/ml (concentración final) del compuesto del ejemplo 59 y el agente betalactámico en cada concentración ajustada en una razón común de 2 de series de dilución en un medio líquido Middlebrook 7H9 (Becton, Dichkinson and Company) que contenía albúmina sérica bovina al 5%, dextrosa al 2%, catalasa de hígado bovino al 0,005% y Tween-80 al 0,05%, y se inoculó la suspensión bacteriana ajustada a DO<sub>660</sub> = 0,16-0,2 mediante dilución de 200 veces. Esto se cultivó durante 7 días a 37°C en condiciones humidificadas, y se determinó que la concentración mínima de agente en la que no se observó crecimiento de bacterias era la CIM.

35 Como resultado, las actividades antibacterianas (µg/ml) del agente betalactámico solo con respecto a MDR-TB, XDR-TB, y H37Rv se mostraron en 16, 4 y 1 para MEPM, 16, 2 y 1 para BIPM, 4, 1 y 0,5 para TBPM, 128, 32 y 16 para ABPC, y 128, 64 y 16 para AMPC, y se mostraron las actividades antibacterianas en uso combinatorio con el compuesto del ejemplo 59 en 8, 1 y 0,5 para MEPM, 4, 1 y 1 para BIPM, 2, 0,5 y 0,25 para TBPM, 32, 16 y 2 para ABPC, y 64, 16 y 2 para AMPC.

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, que es un derivado de diazabicyclooctano de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo:



en la que

- A es -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>) o -OR<sub>c</sub>, en la que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son cada uno independientemente alquilo C<sub>1-6</sub> o acilo; y R<sub>c</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo;

A puede sustituirse con hasta 4 sustituyentes F<sub>n1</sub> seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, =O y -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>g</sub>, en la que

n es 0-3 y

R<sub>g</sub> es heterociclilo; fenilo; heteroarilo, acilo, R<sub>d</sub>O<sub>2</sub>S-; R<sub>e</sub>(R<sub>f</sub>)N-, R<sub>e</sub>(R<sub>f</sub>)NCO-, -OR<sub>e</sub>, -OCOR<sub>e</sub> o un grupo protector seleccionado de trialquilsililo y grupos protectores de tipo carbamato, en la que

R<sub>d</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> o -OM, y

R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> son cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>,

y F<sub>n1</sub> puede sustituirse adicionalmente;

B es -NH o -N(alquil C<sub>1-6</sub>);

C es H, bencilo o -SO<sub>3</sub>M, en la que M representa H, un catión inorgánico o un catión orgánico;

y además, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub> y B, y R<sub>e</sub> y R<sub>f</sub> pueden unirse juntos para formar un heterociclilo que tiene al menos un átomo de nitrógeno.

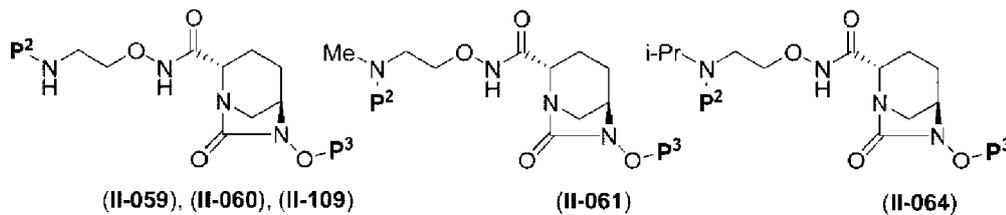
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que en la fórmula (I)

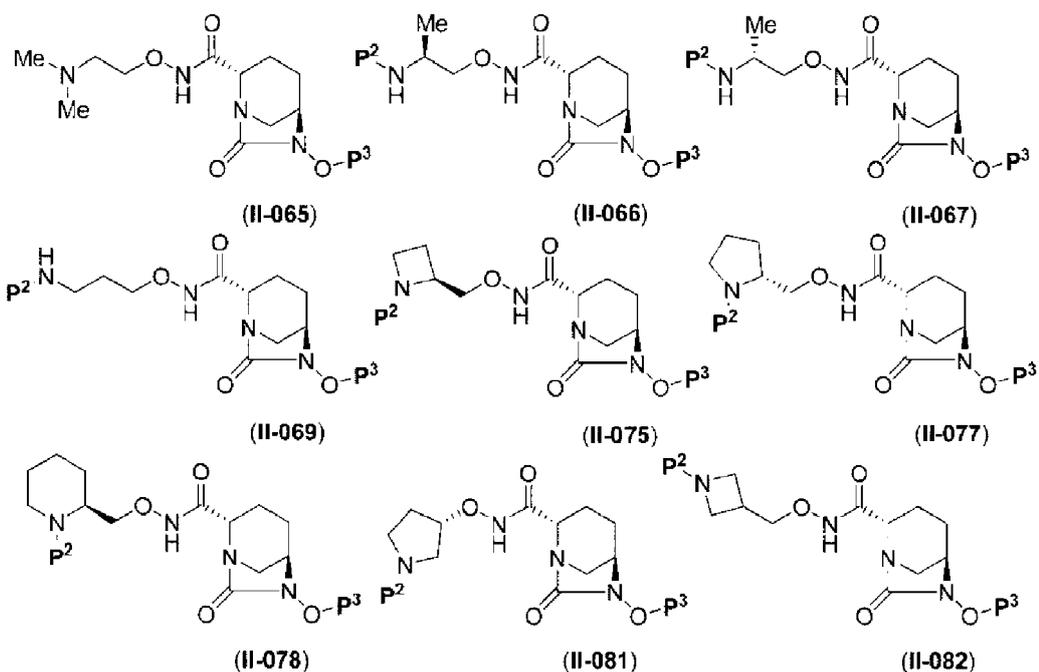
A es -OR<sub>c</sub> y C es bencilo (fórmula (IIa)), o

A es -OR<sub>c</sub> y C es H (fórmula (IIb)), o

A es -OR<sub>c</sub> y C es -SO<sub>3</sub>M (fórmula III).

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es un compuesto de cualquiera de las siguientes fórmulas o una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo:





5 en las que

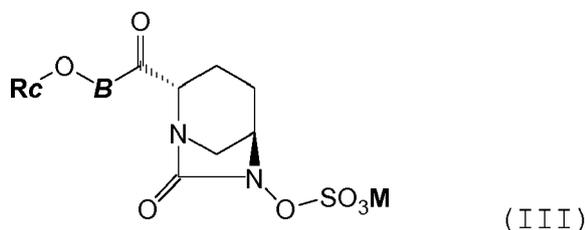
P<sup>2</sup> es t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) o H; y

P<sup>3</sup> es bencilo (Bn), H o SO<sub>3</sub>M (en la que M es H, Na, piridinio o tetrabutilamonio).

- 10 4. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, que es:
- (2S,5R)-N-(2-aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 15 (2S,5R)-N-[2-(metilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 20 (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[(2S)-2-aminopropil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[(2R)-2-aminopropil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 25 (2S,5R)-N-(3-aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-il-metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 30 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidín-2-il-metoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidín-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- 35 (2S,5R)-N-(azetidín-3-il-metoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,
- o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 5. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, que comprende además un antibiótico betalactámico, y preferiblemente un antibiótico betalactámico se selecciona de ampicilina, amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, flomoxef, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, ceftarolina, ceftolozano, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem y aztreonam.
- 45

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4 o composición farmacéutica según la reivindicación 5 ó 6, para su uso en un método para tratar una infección bacteriana.

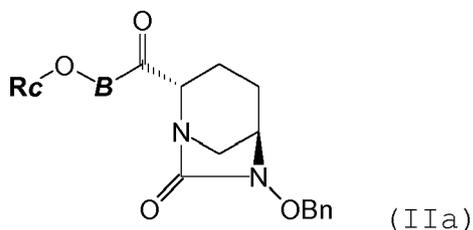
5 8. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (III):



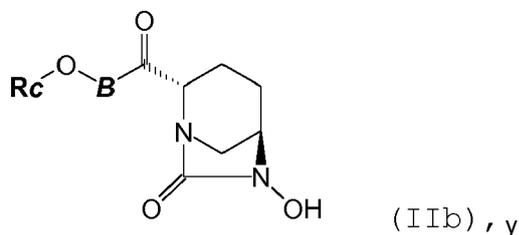
que comprende las etapas de

10

(iv) retirar el grupo bencilo Bn de un compuesto de fórmula (IIa):



15 usando un catalizador de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno para preparar un compuesto de fórmula (IIb):



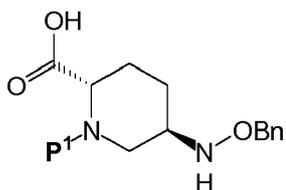
20 (v) sulfatar el grupo hidroxilo en la posición 6 en presencia de una base, y

(vi) si es necesario, desproteger un grupo protector presente en la cadena lateral -B-O-Rc,

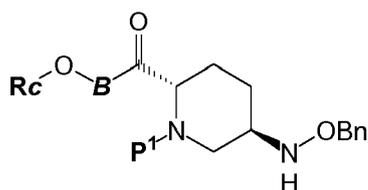
y opcionalmente las etapas (i)-(iii) que preceden a las etapas anteriores (iv)-(vi):

25

(i) acoplar un compuesto de fórmula (IV-a) con un compuesto de fórmula R<sub>c</sub>OBH, usando un éster activo, una amida activa o un agente de deshidratación-condensación para preparar un compuesto de fórmula (IV-b):



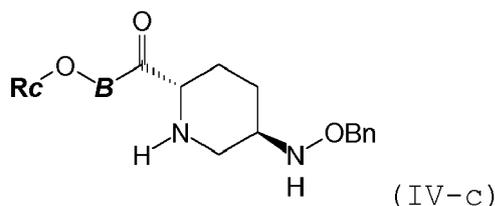
(IV-a)



(IV-b)

30

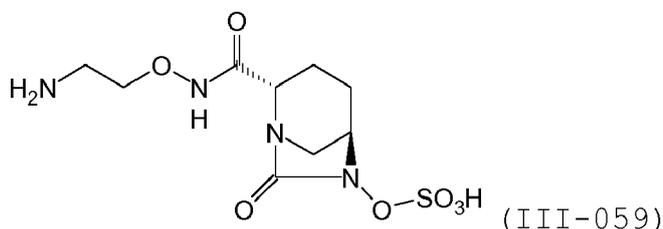
(ii) desproteger P<sup>1</sup> para preparar un compuesto de fórmula (IV-c):



(iii) sililar el compuesto en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular para preparar un compuesto de fórmula la fórmula anterior (IIa),

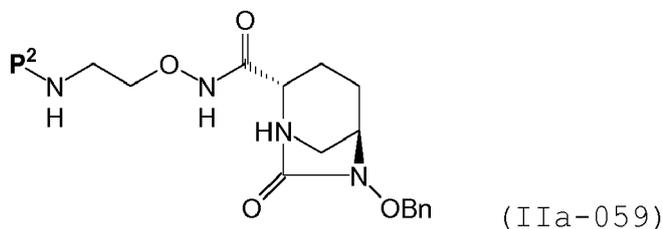
5 en las que en las fórmulas anteriores R<sub>c</sub>, B y M son tal como se definen según la reivindicación 1, OBn es benciloxilo y P<sup>1</sup> es un grupo protector que puede retirarse mediante un ácido, una base o un agente nucleófilo.

10 9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto que va a prepararse es un compuesto de fórmula (III-059):

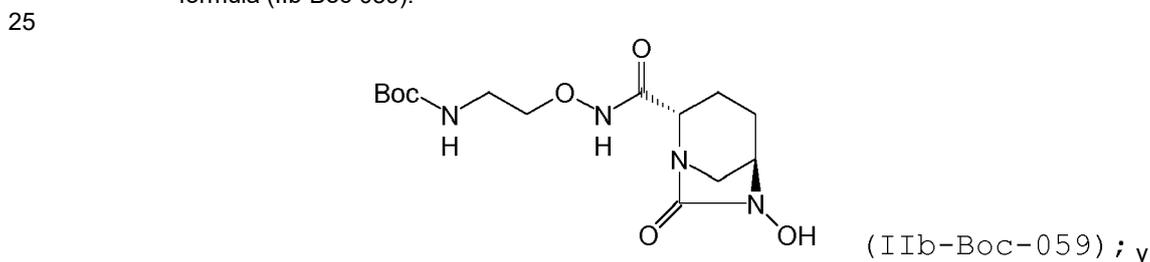


15 y que comprende las etapas (iv)-(vi) de

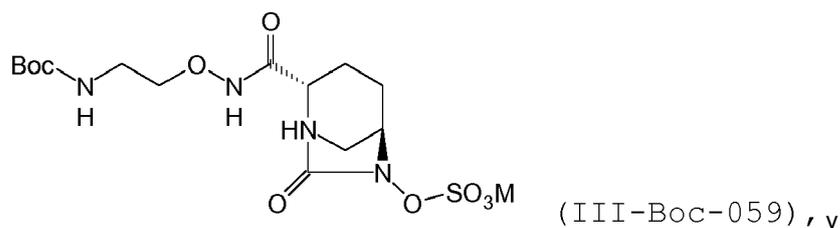
(iv) retirar el grupo bencilo Bn de un compuesto de fórmula (IIa-059) en la que P<sup>2</sup> es Boc o Cbz, y OBn es benciloxilo:



20 usando paladio-carbono bajo una atmósfera de hidrógeno y, si P<sup>2</sup> es Cbz, realizar simultáneamente la t-butoxicarbonilación del mismo en presencia de di-t-butoxidicarbonato, para preparar un compuesto de fórmula (IIb-Boc-059):

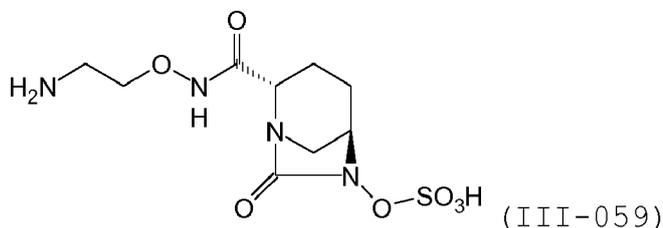


30 (v) sulfatar el grupo hidroxilo en la posición 6 mediante un complejo de trióxido de azufre-piridina en presencia de piridina, 2-picolina o 2,6-lutidina, para preparar un compuesto de fórmula (III-Boc-059), en la que M es H, Na, piridinio o tetrabutilamonio



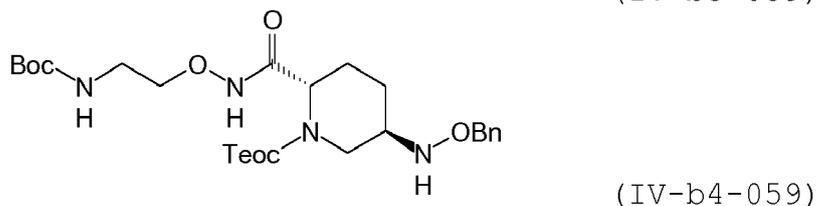
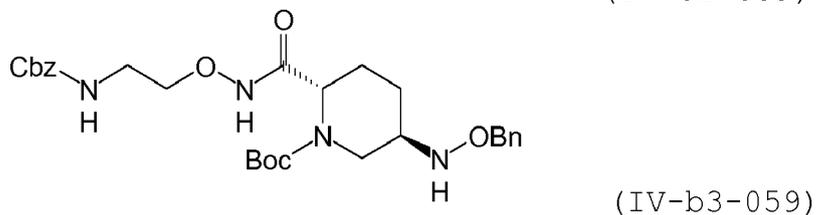
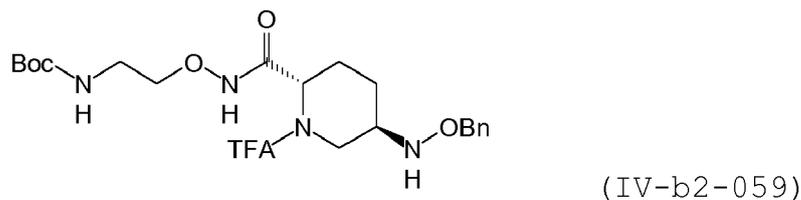
(vi) desproteger el Boc mediante un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético y ácido tetrafluorobórico.

- 5
10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que P<sup>2</sup> es Boc en el compuesto de fórmula (IIa-059) usado en la etapa (iv).
- 10 11. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que el compuesto que va a prepararse es un compuesto de fórmula (III-059):



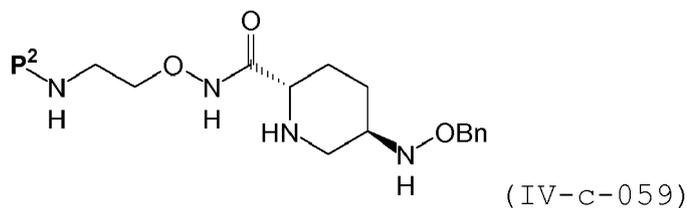
y que comprende las etapas (i)-(vi) de

- 15 (i) acoplar
- un compuesto de fórmula (IV-a) en la que P<sup>1</sup> es trifluoroacetilo (TFA) o 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) con 2-(aminooxi)etilcarbamato de t-butilo, o
- 20 un compuesto de fórmula (IV-a) en la que P<sup>1</sup> es t-butoxicarbonilo (Boc) con 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo
- 25 para preparar un compuesto de fórmula (IV-b2-059), (IV-b3-059) o (IV-b4-059):

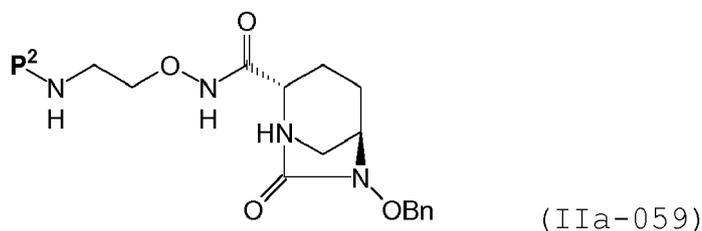


- 30 (ii) desproteger P<sup>1</sup>
- retirando TFA de la fórmula (IV-b2-059) mediante tratamiento con una base,

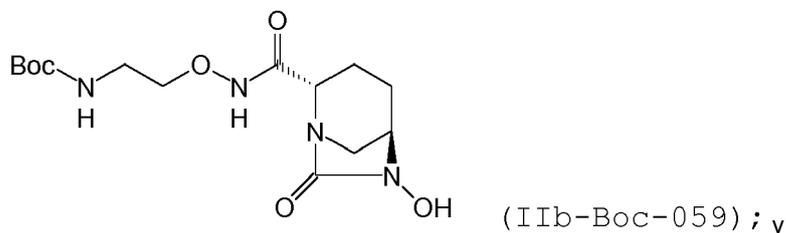
retirando Boc de la fórmula (IV-b3-059) mediante tratamiento con un ácido, o  
 retirando Teoc de la fórmula (IV-b4-059) mediante un fluoruro,  
 para preparar un compuesto de fórmula (IV-c-059), en la que P<sup>2</sup> es Boc o Cbz,



(iii) sililar el compuesto resultante de fórmula (IV-c-059) en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular para preparar un compuesto de fórmula (IIa-059) en la que P<sup>2</sup> es Boc o Cbz:



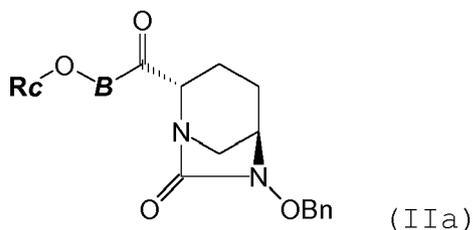
(iv) luego, retirar el grupo bencilo Bn usando un catalizador de hidrogenólisis bajo una atmósfera de hidrógeno y, si P<sup>2</sup> es Cbz, realizar simultáneamente la t-butoxicarbonilación del mismo en presencia de di-t-butoxidicarbonato, para preparar un compuesto de fórmula (IIb-Boc-059):



(v) sulfatar el grupo hidroxilo en la posición 6, y

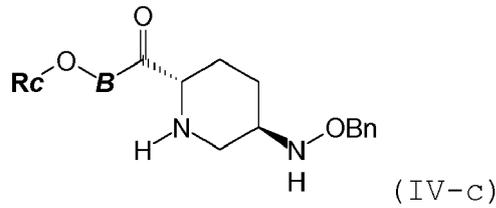
(vi) desproteger el Boc mediante un tratamiento con ácido.

12. Procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (IIa):



que comprende la etapa de

(iii) sililar un compuesto de fórmula (IV-c)

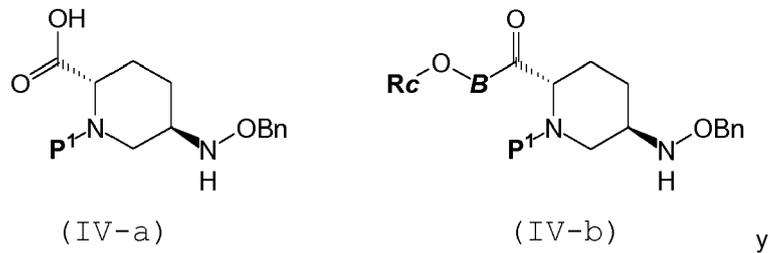


en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular,

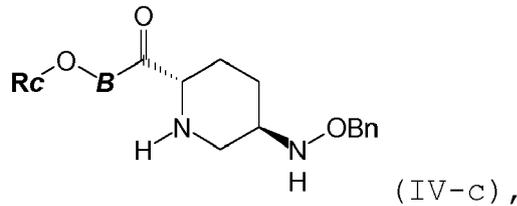
5 y opcionalmente las etapas (i) y (ii) que preceden la etapa anterior (iii):

(i) acoplar un compuesto de fórmula (IV-a) con un compuesto de fórmula  $R_cOBH$ , usando un éster activo, una amida activa o un agente de deshidratación-condensación para preparar un compuesto de fórmula (IV-b):

10



(ii) desproteger  $P^1$  para preparar un compuesto de fórmula (IV-c) anterior,

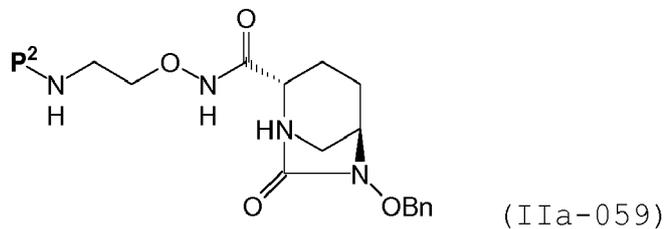


15

en la que en las fórmulas anteriores  $R_c$  y  $B$  son tal como se definen según la reivindicación 1, OBn es benciloxilo y  $P^1$  es un grupo protector que puede retirarse mediante un ácido, una base o un agente nucleófilo.

20

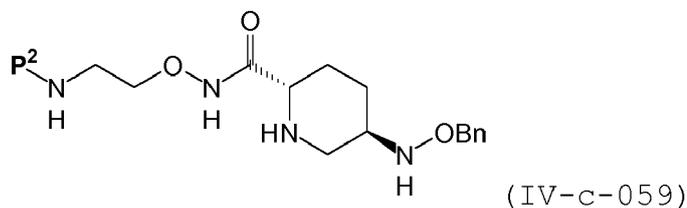
13. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto que va prepararse es un compuesto de fórmula (IIa-059) en la que  $P^2$  es Boc o Cbz, y OBn es benciloxilo:



25

y en el que la etapa (iii) comprende

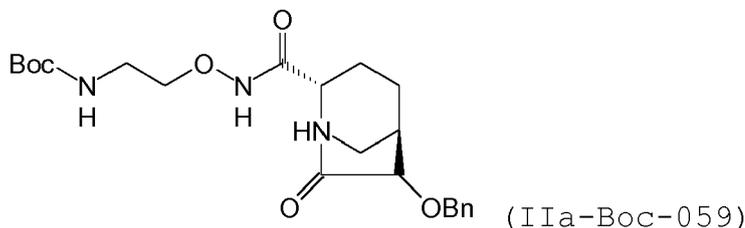
(iii) silar un compuesto de fórmula (IV-c-059)



30

usando clorotrialkilsilano en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular usando fosgeno o difosgeno.

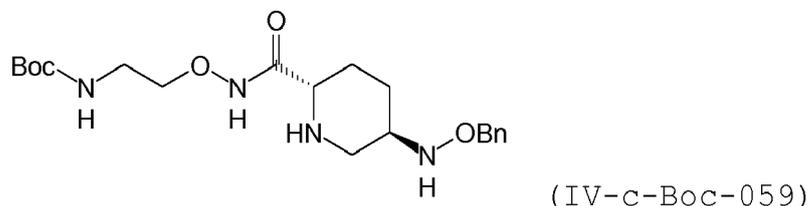
14. Procedimiento según la reivindicación 13, en el que el compuesto que va a prepararse es un compuesto de fórmula (IIa-Boc-059) en la que OBn es benciloxilo:



y en el que la etapa (iii) comprende

10

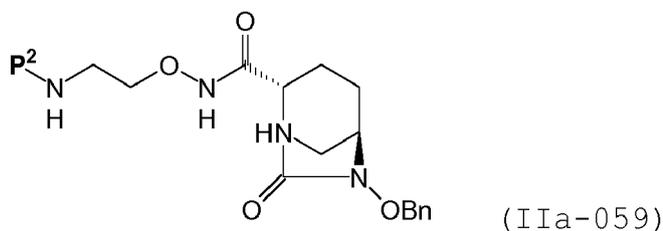
(iii) sililar un compuesto de fórmula (IV-c-Boc-059))



15. usando clorotrialkilsilano y trietilamina en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular usando fosgeno o difosgeno con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina.

15. Procedimiento según la reivindicación 12, en el que el compuesto que va a prepararse es un compuesto de fórmula (IIa-059) en la que P<sup>2</sup> es Boc o Cbz, y OBn es benciloxilo:

20



y en el que las etapas (i)-(iii) comprenden

25

(i) someter a acoplamiento

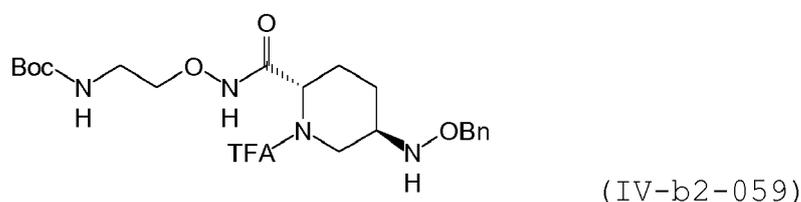
un compuesto de fórmula (IV-a) en la que P<sup>1</sup> es trifluoroacetilo (TFA) o 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc) usando 2-(aminooxi)etilcarbamato de t-butilo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en combinación, o

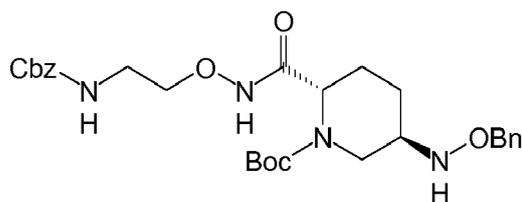
30

un compuesto de fórmula (IV-a) en la que P<sup>1</sup> es t-butoxicarbonilo (Boc) usando 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo, clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol en combinación,

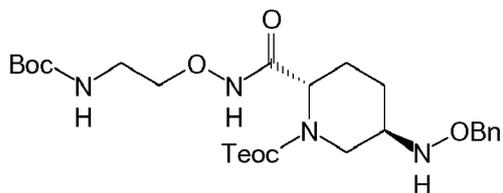
35

para preparar un compuesto de fórmula (IV-b2-059), (IV-b3-059) o (IV-b4-059):





(IV-b3-059)



(IV-b4-059)

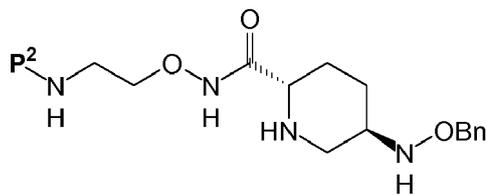
(ii) desproteger P<sup>1</sup>

5 retirando TFA de la fórmula (IV-b2-059) mediante tratamiento con una base seleccionada de LiOH, NaOH y KOH,

10 retirando Boc de la fórmula (IV-b3-059) mediante tratamiento con un ácido seleccionado de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico y ácido trifluoroacético, o

retirando Teoc de la fórmula (IV-b4-059) usando fluoruro de tetrabutilamonio,

15 para preparar un compuesto de fórmula (IV-c-059), en la que P<sup>2</sup> es Boc o Cbz,

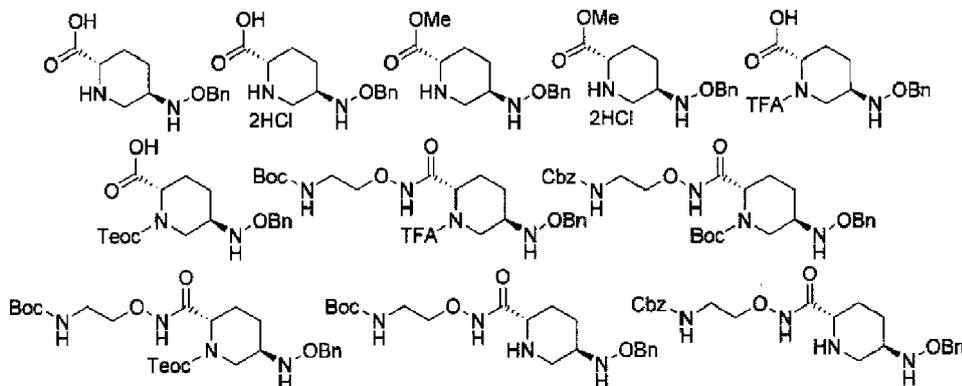


(IV-c-059)

(iii) sililar el compuesto resultante de fórmula (IV-c-059) usando clorotrialkilsilano en el sistema de reacción, y luego someterlo a reacción de formación de urea intramolecular usando fosgeno o difosgeno.

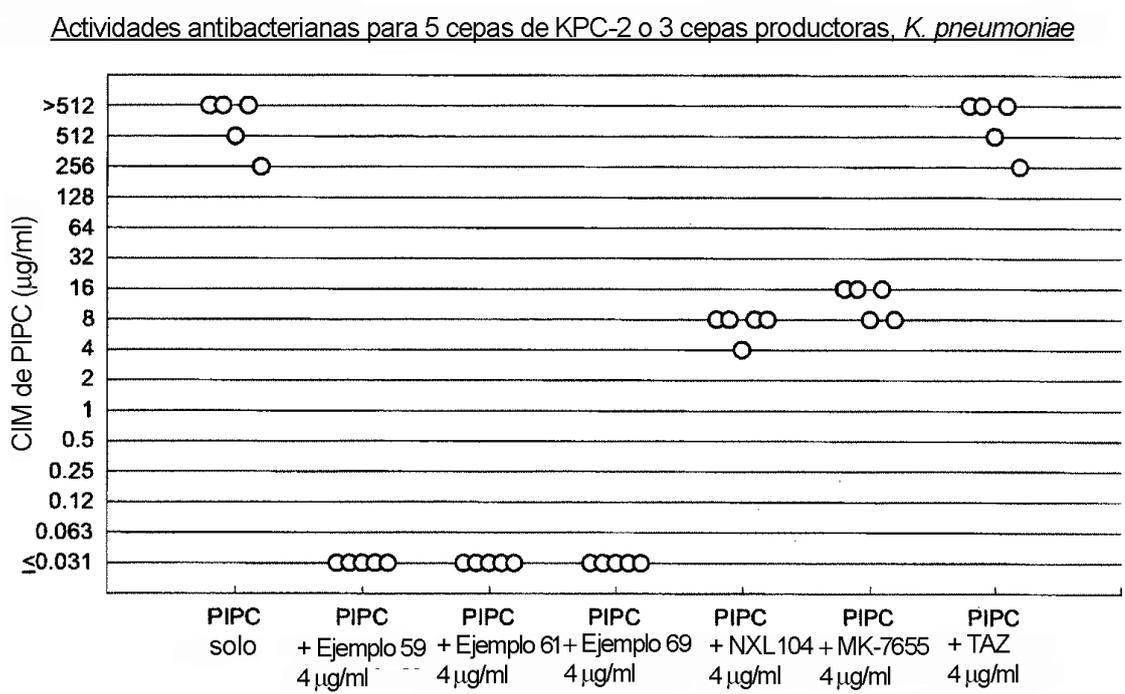
20 16. Procedimiento para preparar (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo y clorhidrato del mismo, que comprende someter a esterificación metílica ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidin-2-carboxílico o clorhidrato del mismo, someter a trifluoroacetilación, benciloxiaminación el grupo hidroxilo en la posición 5, y retirar el trifluoroacetilo.

25 17. Compuestos de las siguientes fórmulas:

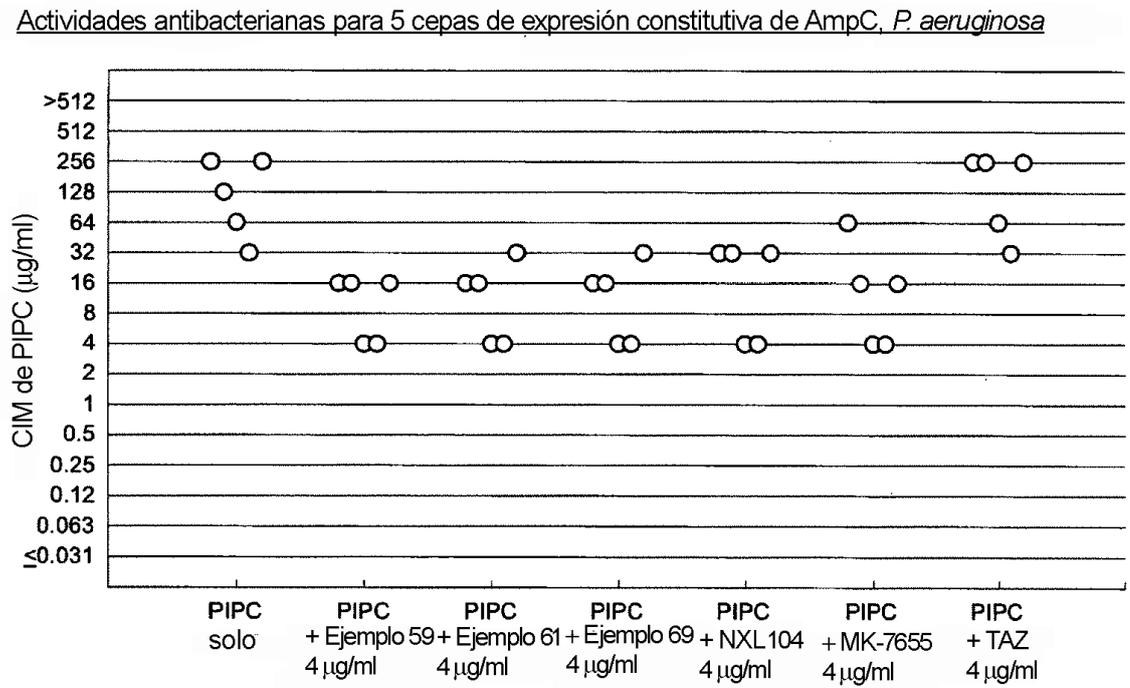


30 en las que TFA es trifluoroacetilo, OMe es metoxilo, Boc es terc-butoxicarbonilo, OBn es benciloxilo y Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo.

[Fig. 1]

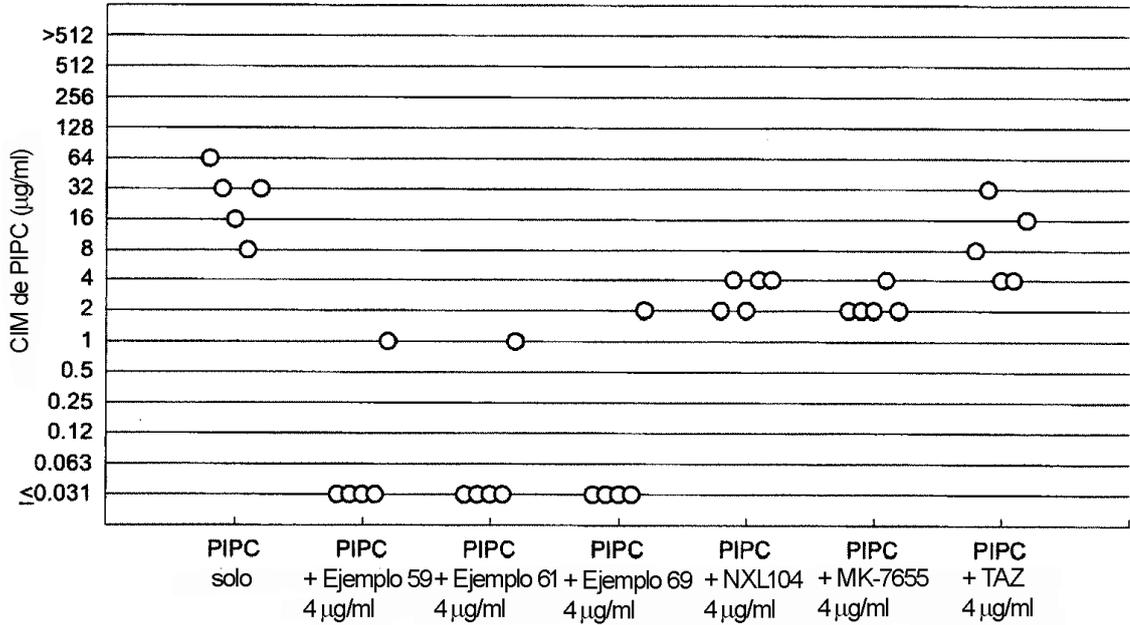


[Fig. 2]



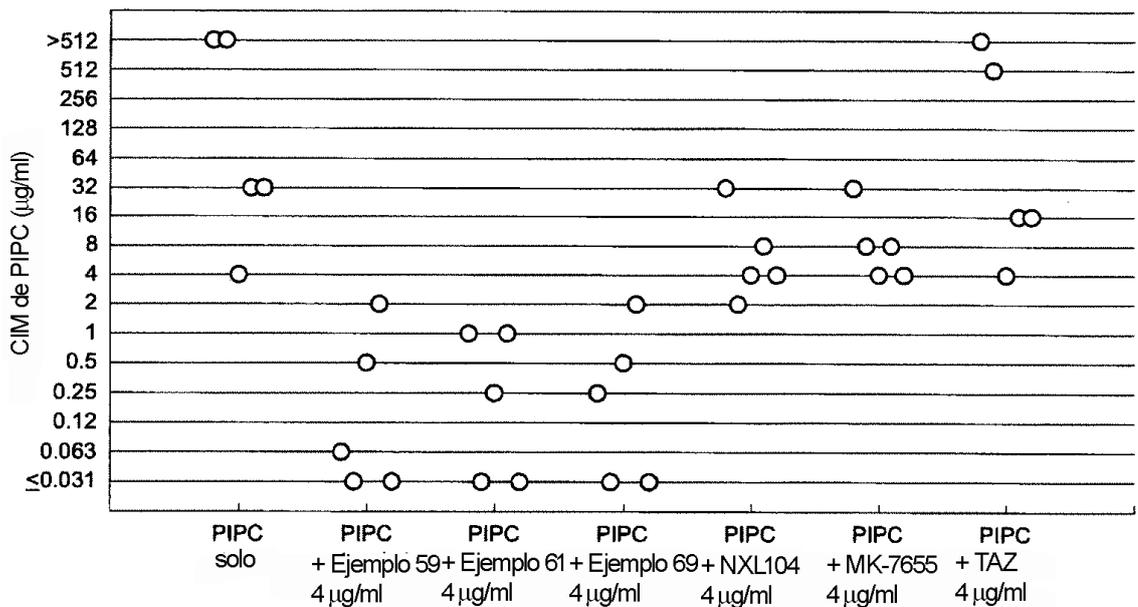
[Fig. 3]

Actividades antibacterianas para 5 cepas de expresión constitutiva de AmpC, *Enterobacteriaceae*



[Fig. 4]

Actividades antibacterianas para 5 cepas de cepa productora de metalo-β-lactamasa de tipo IMP, *Enterobacteriaceae*



[Fig. 5]

Actividades antibacterianas para 5 cepas de cepa productora de CTX-M-15 (BLEA), *E. coli*

