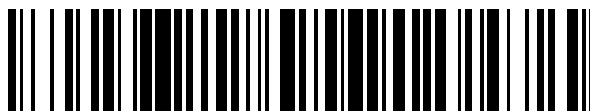


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 793 201**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/08** (2006.01)

**C07D 401/12** (2006.01)

**C07D 211/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.09.2014 PCT/JP2014/075203**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015 WO15046207**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2014 E 14847854 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 3050883**

54 Título: **Procedimiento de producción de derivados y productos intermedios de diazabicyclooctano**

30 Prioridad:

**24.09.2013 JP 2013197110**

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

**13.11.2020**

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 y  
MITSUHASHI, NAKAKO**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 793 201 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

Procedimiento de producción de derivados y productos intermedios de diazabicyclooctano

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un procedimiento para producir un derivado de diazabicyclooctano representado por la fórmula (IV) y productos intermedios del mismo.

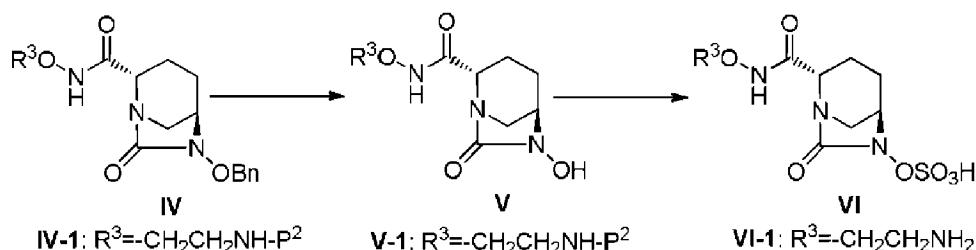
10 **Antecedentes de la técnica**

El documento JP-B-4515704 indica un nuevo compuesto heterocíclico, un procedimiento de producción del mismo y el uso medicinal del mismo, y divulga como un ejemplo típico de un compuesto del mismo trans-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (NXL104). Los procedimientos de producción de un producto intermedio en la forma de un derivado de piperidina específico también se indican en los documentos JP-A-2010-138206 y JP-A-2010-539147 (traducción de la solicitud PCT), mientras que un procedimiento de producción de NXL104 y formas cristalinas de la misma se divulga en el documento WO 2011/042560.

Además, el documento JP-B-5038509 indica (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-il)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (MK-7655), mientras que un procedimiento de producción de un derivado de piperidina específico y MK7655 se divulgan en los documentos JP-A-2011-207900 y WO 2010/126820.

Los inventores de la presente invención también divulgan nuevos derivados de diazabicyclooctano representados por las fórmulas (IV), (V) y (VI) y un procedimiento de producción de los mismos, y particularmente un procedimiento para producir un compuesto de la siguiente fórmula (VI-1) en el siguiente esquema 1 en el documento JP-A-2012-122603:

Esquema 1

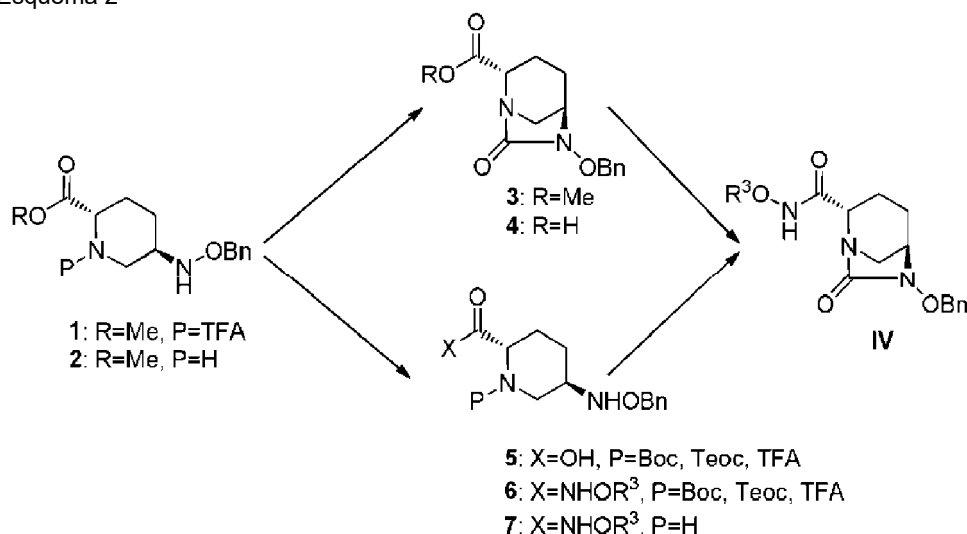


30 (en el que OBn es benciloxilo,  $P^2$  es terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz) y  $R^3$  es igual que tal como se describirá posteriormente).

**Sumario de la invención**35 **Problemas que van a resolverse mediante la invención**

Los inventores de la presente invención divulgaron previamente un procedimiento que tiene lugar a partir de un compuesto de fórmula (3) a través de un compuesto de fórmula (4) y un procedimiento que tiene lugar a partir de un compuesto de fórmula (5) a través de un compuesto de fórmula (6) y un compuesto de fórmula (7) en el siguiente esquema 2 como un procedimiento para producir el compuesto de fórmula (IV) mencionado anteriormente, y particularmente un compuesto de fórmula (IV-1), pero durante el transcurso del estudio de un procedimiento para aumentar la escala de producción del candidato en desarrollo, se mostró que los procedimientos no eran necesariamente un procedimiento industrialmente óptimo por motivos que, además de que el primero sólo tiene un rendimiento moderado cuando tiene lugar a partir de un compuesto de fórmula (2) para dar el compuesto de fórmula (3) y a partir del compuesto de fórmula (3) para dar el compuesto de fórmula (4), la síntesis del compuesto de fórmula (IV) a partir del compuesto de fórmula (4) no tenía un rendimiento satisfactorio debido a la baja reactividad atribuida al impedimento estérico del entorno que rodea al grupo carboxilo así como a la pérdida de purificación durante la retirada de subproductos, mientras que este último tuvo un bajo rendimiento desde el compuesto de fórmula (7) hasta el compuesto de fórmula (IV), y da como resultado costes de producción aumentados debido a la introducción de una cadena lateral de  $R^3O-NH$  al principio del procedimiento:

Esquema 2

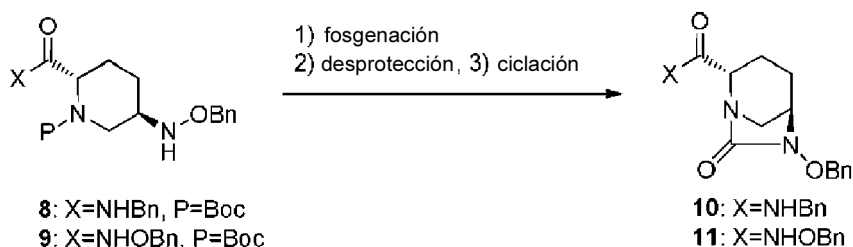


(en el que OBn es benciloxilo, TFA es 2,2,2-trifluoroacetilo, Boc es terc-butoxicarbonilo, Teoc es 2-trimetilsililetoxicarbonilo y R<sup>3</sup> es igual que tal como se describirá posteriormente).

Si bien se intentó la ureación intramolecular después del uso de un grupo activo como X del compuesto de la fórmula (5) mencionada anteriormente y la desprotección, el grupo activo también terminó retirándose en las condiciones usadas para la desprotección, o sólo se obtuvo una mezcla compleja debido a la aparición de descomposición provocada por una reacción intermolecular que se produjo en las condiciones de fosgenación. Además, aunque se intentó aislar un producto intermedio introducido con un grupo activo a partir del compuesto de la fórmula (4) mencionada anteriormente, pudo obtenerse el compuesto deseado solamente con un rendimiento moderado debido a la baja reactividad del compuesto de fórmula (4). A continuación, se intentaron fosgenación, desprotección y luego reacción de ciclación en un compuesto de fórmula (8) o un compuesto de fórmula (9) en el siguiente esquema 3 como un estudio preliminar llevado a cabo con el fin de obtener el compuesto de fórmula (IV) sin tener lugar a partir del compuesto de la fórmula (6) mencionada anteriormente a través del compuesto de fórmula (7). Como resultado, aunque un compuesto de fórmula (10) pudo derivarse a partir del compuesto de fórmula (8) sin ningún problema sin tener que añadir un agente de activación tal como 4-dimetilaminopiridina durante la reacción de ciclación, se indicó que no podía obtenerse en absoluto el compuesto deseado de fórmula (11) a partir del compuesto de fórmula (9).

Teniendo en cuenta lo anterior, los inventores de la presente invención llevaron a cabo estudios extensivos sobre un procedimiento nuevo y eficiente para producir un compuesto de la fórmula (IV) mencionada anteriormente con el objetivo de desarrollar un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (VI) industrialmente.

Esquema 3



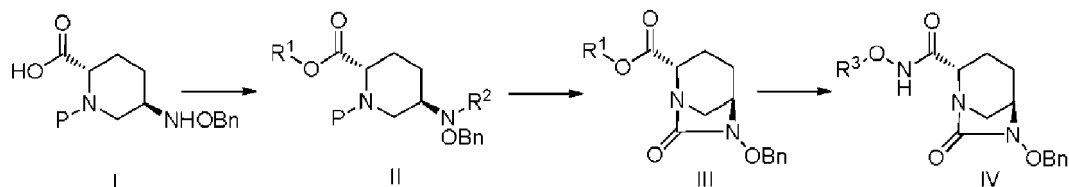
(En las fórmulas anteriores, OBn es benciloxilo y Boc es terc-butoxicarbonilo).

### Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores introdujeron diversos grupos activos empleados en la síntesis de péptidos para R<sup>1</sup> en el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula (I) del siguiente esquema 4 en lugar de la activación directa del grupo carboxilo menos reactivo del compuesto de la fórmula (4) mencionada anteriormente, y examinaron un procedimiento de síntesis que tiene lugar a través de un compuesto de fórmula (III) para dar un compuesto de fórmula (IV). En particular, en el caso de un compuesto que tiene un grupo 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo como R<sup>1</sup> de la fórmula (II), los presentes inventores encontraron que un grupo protector P se desprotege selectivamente sin

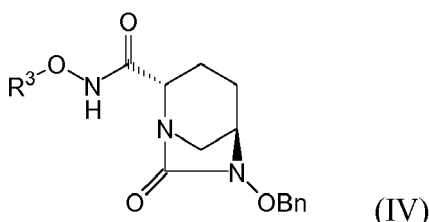
tener un efecto sobre el grupo activo en condiciones levemente ácidas tras la fosgenación, que la reacción tiene lugar posteriormente de manera continua a través de la reacción de ciclación mediante el tratamiento de la disolución de reacción con una base y que se obtiene un compuesto de fórmula (III) con un rendimiento satisfactorio. Además, los presentes inventores lograron derivar el compuesto de fórmula (IV) sin producir subproductos y con alto rendimiento haciendo reaccionar directamente el compuesto de fórmula (III) resultante con  $R^3ONH_2$  que el procedimiento que tiene lugar a través del compuesto de la fórmula (4) mencionada anteriormente:

Esquema 4



(en el que P es un grupo protector de NH que puede retirarse con un ácido,  $R^1$  es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,  $R^2$  es hidrógeno, ClCO- o Cl<sub>3</sub>COCO- y  $R^3$  es igual que tal como se describirá posteriormente).

Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (IV):



en la que

OBn es benciloxilo, y

$R^3$  es alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo, o forma un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros junto con el -O-NH- adyacente,

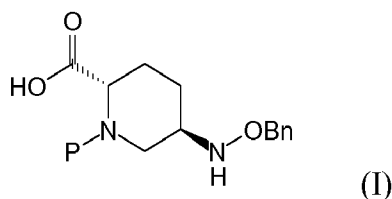
$R^3$  puede estar modificado con 0-5 grupos  $R^4$  seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, heterociclilcarbonilo,  $R^5(R^6)N$ - y un grupo protector; y  $R^4$  puede estar consecutivamente sustituido;

$R^5$  y  $R^6$  es cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, o juntos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

y además,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden someterse a cierre de anillo en una posición arbitraria;

que comprende:

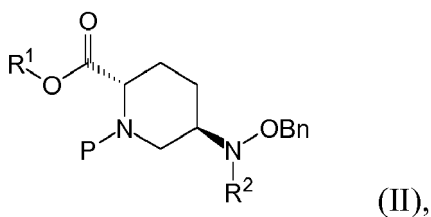
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido:



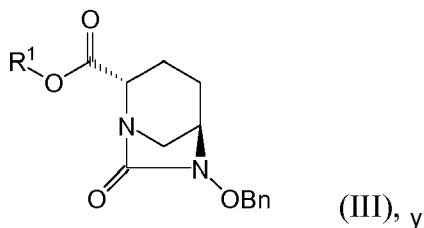
con  $R^1OH$ , en el que

$R^1$  es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo, seguido de

(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre el mismo para obtener un compuesto de fórmula (II), en la que  $R^2$  es ClCO- o Cl<sub>3</sub>COCO-,

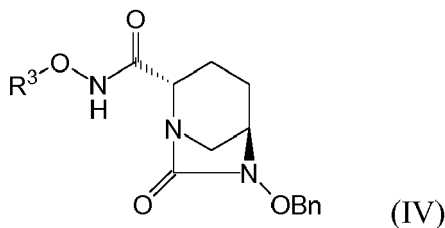


(iii) retirar el grupo protector P y someter a tratamiento con una base para obtener un compuesto de fórmula (III):



5 (iv) hacer reaccionar con un compuesto  $R^3ONH_2$ , en el que  $R^3$  es tal como se definió anteriormente, para producir el compuesto (IV).

10 En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (IV):



15 en la que

OBn es benciloxilo, y

$R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  o heterociclilo, o forma un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros junto con el -O-NH- adyacente,

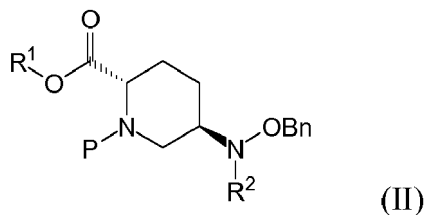
20  $R^3$  puede estar modificado con 0-5 grupos  $R^4$  seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , heterociclilo, heterociclicarbonilo,  $R^5(R^6)N$ - y un grupo protector; y  $R^4$  puede estar consecutivamente sustituido;

$R^5$  y  $R^6$  es cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ , o juntos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

25 y además,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden someterse a cierre de anillo en una posición arbitraria;

que comprende:

30 (ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre un compuesto de fórmula (II),



35 en la que

$R^1$  es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

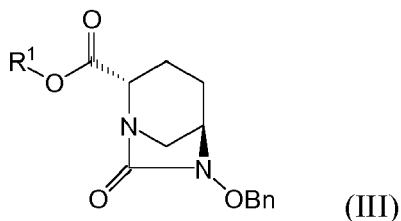
R<sup>2</sup> es H, y

P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido;

5 seguido de

(iii) retirar el grupo protector P, someter a tratamiento con una base y hacer reaccionar adicionalmente con un compuesto R<sup>3</sup>ONH<sub>2</sub>, en el que R<sup>3</sup> es tal como se definió anteriormente, para producir el compuesto de fórmula (IV).

10 En aún otro aspecto la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (III)



en la que

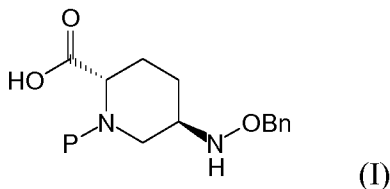
15 OBn es benciloxilo, y

R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

20 que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido:

25

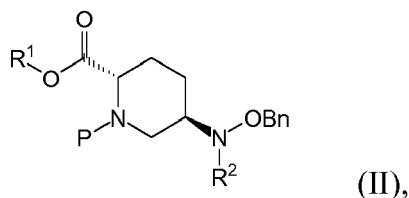


con R<sup>1</sup>OH, en el que

30 R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

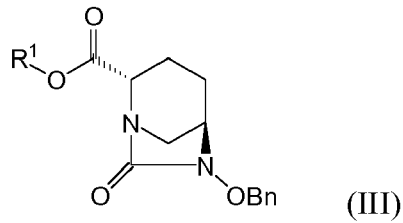
(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre el mismo para obtener un compuesto de fórmula (II), en la que R<sup>2</sup> es ClCO- o Cl<sub>3</sub>COCO-:

35



(iii) retirar el grupo protector P y someter a tratamiento con una base para producir el compuesto de fórmula (III).

40 En aún un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento para producir un compuesto de fórmula (III)



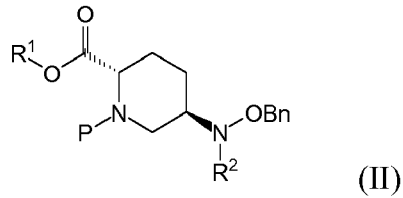
en la que

5 OBn es benciloxilo, y

R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

10 que comprende

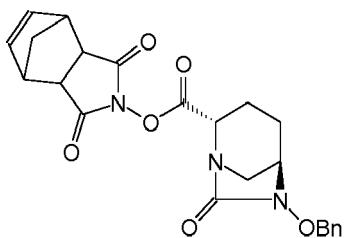
(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre un compuesto de fórmula (II), en la que R<sup>2</sup> es H y P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido:



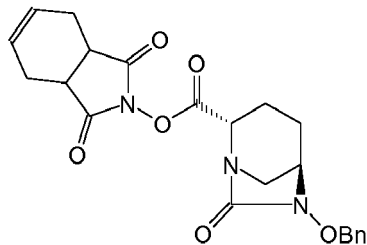
15

(iii) seguido de retirar el grupo protector P y someter a tratamiento con una base para producir el compuesto de fórmula (III).

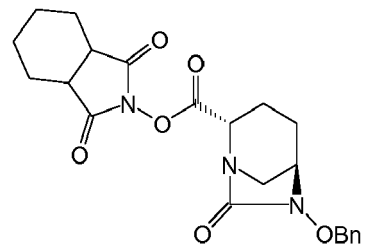
20 Además, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos de las fórmulas (III-58) a (III-60), en las que OBn es benciloxilo:



(III-58)

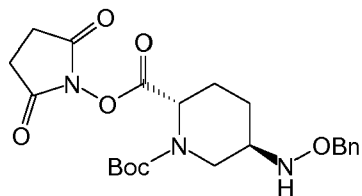


(III-59)

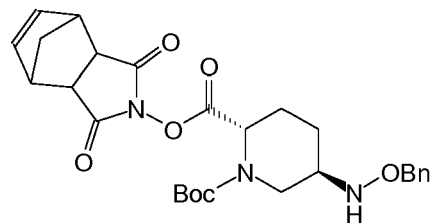


(III-60)

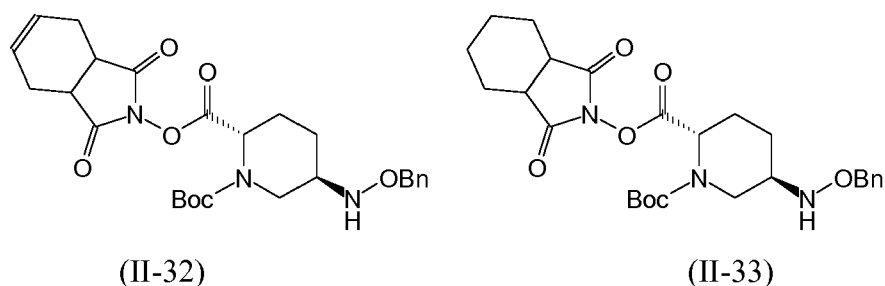
25 Aún más, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de los compuestos de las fórmulas (II-30) a (II-33), en las que Boc es terc-butoxicarbonilo y OBn es benciloxilo:



(II-30)



(II-31)



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

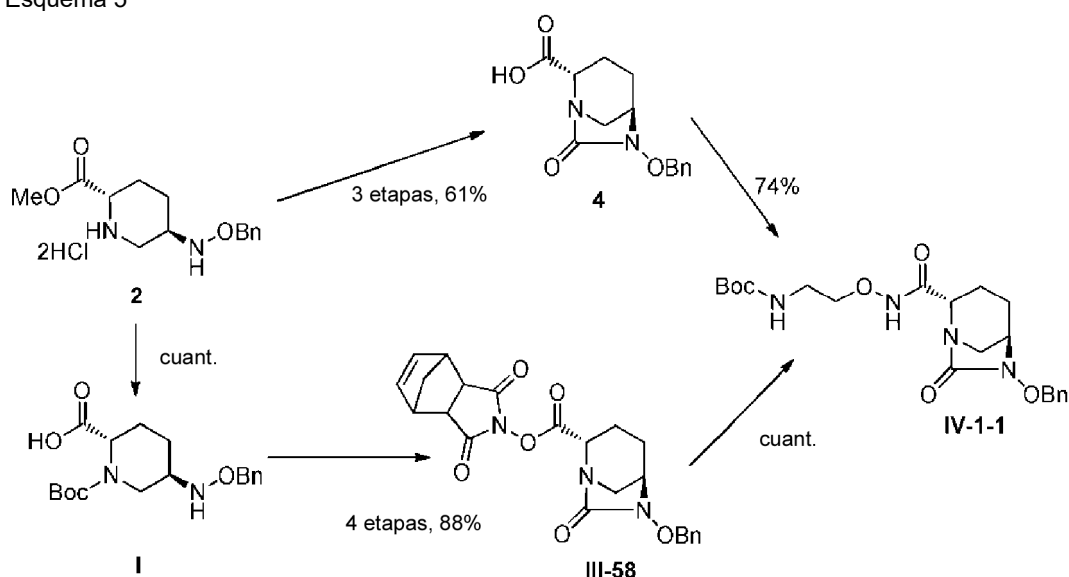
5

#### Efectos de la invención

El presente procedimiento de producción es un procedimiento para obtener de manera eficaz un compuesto de la fórmula (IV) mencionada anteriormente tanto de manera más fácil como con mayor rendimiento que teniendo lugar a través de un compuesto de fórmula (2) para dar un compuesto de fórmula (4) del esquema 2 mencionado anteriormente. El grupo carboxilo del compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente puede modificarse más fácilmente que el grupo carboxilo de un compuesto de fórmula (4). La ureación intramolecular de un compuesto de fórmula (II) tiene lugar fácilmente con mayor rendimiento que un compuesto de fórmula (2). En la reacción entre el grupo carboxilo del compuesto de la fórmula (4) mencionada anteriormente y el grupo  $R^3ONH_2$ , aunque se formaron un gran cantidad de subproductos y no pudo obtenerse un rendimiento satisfactorio debido al impedimento estérico del entorno que rodea al grupo carboxilo incluso si se lleva a cabo usando un agente de condensación de deshidratación empleado comúnmente o un método con anhídrido de ácido mixto, ya que un producto intermedio en la forma de un compuesto de la fórmula (III) mencionada anteriormente tiene un éster activo, es un compuesto muy versátil que permite que se derive el compuesto de la fórmula (IV) mencionada anteriormente de manera más selectiva y directa. En particular, en lugar de tener lugar a través del compuesto de fórmula (4), el compuesto de la fórmula (III-58) mencionada anteriormente puede obtenerse con alto rendimiento mediante la síntesis continua a partir del compuesto de fórmula (I) que se obtiene de manera cuantitativa a partir del compuesto de fórmula (2) sin aislar el compuesto de fórmula (II) tal como se indica en el siguiente esquema 5, demuestra una estabilidad de almacenamiento igual a la del compuesto de fórmula (4) y permite que el compuesto de fórmula (IV), y particularmente el compuesto de la siguiente fórmula (IV-1-1), se obtenga con alta pureza y alto rendimiento sin formar subproductos simplemente sometiendo a un tratamiento de extracción y lavado, ofreciendo de ese modo numerosas ventajas en cuanto a intentar llevar a cabo la industrialización. El procedimiento para producir el compuesto de fórmula (IV), y particularmente el compuesto de fórmula (IV-1-1), según la presente invención es muy útil como procedimiento de producción adecuado para la comercialización de compuestos de la fórmula (VI-1) mencionada anteriormente.

30

#### Esquema 5



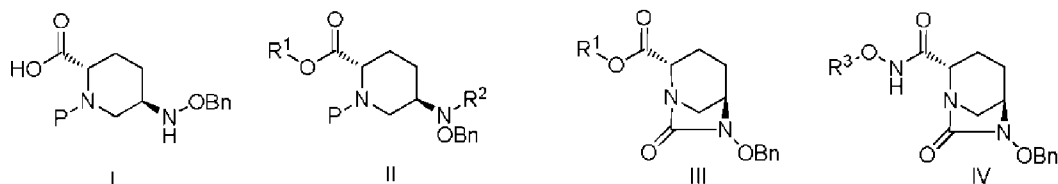
(En las fórmulas anteriores, Boc es terc-butoxicarbonilo y OBn es benciloxilo).

35

#### Modo para llevar a cabo la invención



Tal como se describió previamente, la presente invención proporciona un procedimiento para producir un derivado de diazabicyclooctano de la siguiente fórmula (IV) y productos intermedios del mismo:



(en las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, OBn es benciloxilo, P es un grupo protector de NH que puede retirarse con un ácido, R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo, R<sup>2</sup> es hidrógeno, ClCO- o Cl<sub>3</sub>COCO-, R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo, o forma un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros junto con el -O-NH-adyacente, R<sup>3</sup> puede estar modificado con de 0 a 5 R<sup>4</sup>, R<sup>4</sup> puede estar consecutivamente sustituido. En este caso, R<sup>4</sup> es alquilo, C<sub>1-6</sub>, alcoxilo, C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, heterociclicarbonilo, R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N- o un grupo protector. R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, o juntos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros. Además, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden someterse a cierre de anillo en una posición arbitraria).

Aunque lo siguiente proporciona una explicación detallada del procedimiento de la presente invención para producir un derivado de diazabicyclooctano de fórmula (IV) y productos intermedios del mismo, la presente invención no está limitada al alcance de los ejemplos específicos indicados de la misma.

Un “grupo activo” y “éster activo” se refieren a grupos funcionales que desempeñan el papel de mejorar el rendimiento de reacción y la selectividad del componente de amina mediante el acoplamiento con un grupo carboxilo.

“Alquilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser lineal, ramificado o cíclico. “Alcoxilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que puede ser lineal, ramificado o cíclico. “Alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>” se refiere a un grupo sulfonilo acoplado con un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que el resto alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico.

“Heterociclilo” se refiere a un anillo no aromático o anillo saturado heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros que tiene un total de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de un átomo de nitrógeno, átomo de oxígeno y átomo de azufre como constituyentes de anillo del mismo. “Heterociclicarbonilo” se refiere a un grupo carbonilo acoplado con el heterociclilo.

“R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N-” se refiere a un amino sustituido con R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup>, concretamente un amino, mono-alquil C<sub>1-6</sub>-amino o di-alquil C<sub>1-6</sub>-amino. Alternativamente, en “R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N-”, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros.

“Modificado” con respecto a R<sup>3</sup> se refiere a un hidrógeno en R<sup>3</sup> que está sustituido con o unido a R<sup>4</sup>.

“R<sup>3</sup> puede estar modificado con de 0 a 5 R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> puede estar consecutivamente sustituido” significa que R<sup>4</sup> que modifica a R<sup>3</sup> puede estar modificado adicionalmente con R<sup>4</sup>, y los ejemplos del mismo incluyen R<sup>3</sup>-(R<sup>4</sup>)<sub>0-5</sub>, R<sup>3</sup>-(R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup><sub>0-4</sub>), R<sup>3</sup>-(R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup><sub>0-3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>3</sup>-(R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup><sub>0-2</sub>)<sub>3</sub> y R<sup>3</sup>-(R<sup>4</sup>-R<sup>4</sup><sub>0-1</sub>)<sub>4</sub>.

Los ejemplos específicos de grupos protectores incluyen grupos protectores de tipo carbamato y grupos trialkilsililo que son grupos protectores de grupos amino y grupos hidroxilo tal como se describen en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene *et al.*, Wiley, Nueva York (1999)), y los ejemplos preferibles de los mismos incluyen triisopropilsililo (TIPS), terc-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), terc-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsiletoxicarbonilo (Teoc), 4-metoxibenciloxicarbonilo (PMZ, Moz), aliloxicarbonilo (Alloc), difenilmetoxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y benciloxicarbonilo (Cbz, Z).

Los ejemplos específicos de “alquilo C<sub>1-6</sub>” incluyen grupos alquilo C<sub>1-6</sub> tales como un grupo 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, grupos cicloalquilo C<sub>3-6</sub> tales como un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, y grupos metilo sustituidos con un grupo cicloalquilo C<sub>3-5</sub> tales como un grupo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo o ciclohexilmetilo, y preferiblemente incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilmetilo y ciclobutilmetilo.

Los ejemplos específicos de “alcoxilo C<sub>1-6</sub>” incluyen una variedad de alcoxilos que tienen “alquilo C<sub>1-6</sub>” específicamente ilustrado anteriormente.

Los ejemplos específicos de “alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>” incluyen una variedad de alquilsulfonilos que tienen “alquilo C<sub>1-6</sub>” específicamente ilustrado anteriormente.

Los ejemplos específicos de grupos “heterociclilo” incluyen aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetrahydrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, pirazolidina, piperidina, tetrahydro-2H-pirano, tetrahydro-2H-tiopirano, hexahidropiridazina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, 1,2-oxazolidina, 1,3-oxazolidina, 1,2-oxazinano, 1,3-oxazinano, 1,4-dioxano, 1,2-tiazolidina, 1,3-tiazolidina, 1,2-tiazinano, 1,3-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-tetrahidropirazina, 5,6-dihidro-4H-1,2-oxazina y 3,6-dihidro-2H-1,4-oxazina, y preferiblemente incluyen azetidina, pirrolidina, tetrahydrofurano, piperidina, tetrahydro-2H-pirano, imidazolidina, 1,3-oxazolidina, 1,3-tiazolidina, hexahidropiridazina, piperazina, morfolina, 1,2-oxazinano, azepano, 1,4-diazepano o 1,2-oxazepano.

Los ejemplos específicos de “heterociclicarbonilo” incluyen una variedad de heterociclicarbonilos que tienen “heterociclilo” específicamente ilustrado anteriormente.

Los ejemplos específicos de grupos “R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)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, y preferiblemente incluyen amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, N,N-dimetilamino y N,N-dietilamino.

Los ejemplos específicos de grupos formados en el caso de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> de R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N- que se unen para formar un grupo heterociclilo incluyen grupos azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo y azepán-1-ilo. No hace falta decir que los ejemplos específicos mencionados anteriormente incluyen aquellos unidos con un grupo protector en la forma de un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc) y benciloxicarbonilo (Cbz, Z).

Los ejemplos específicos de compuestos de fórmula química (II) proporcionados por la presente invención incluyen:

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidín-1-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidín-1-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidín-1-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo); y

(2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidín-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo).

Más preferiblemente, estos ejemplos específicos incluyen:

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo);

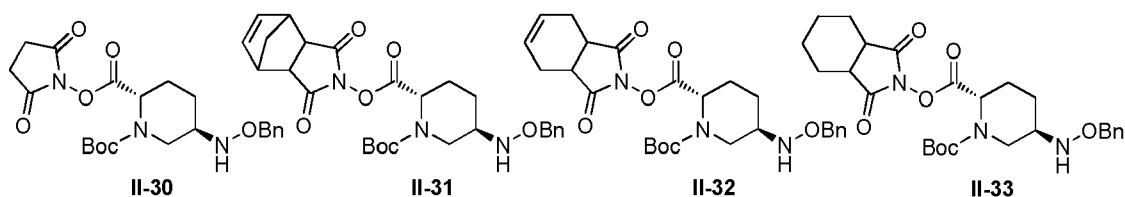
(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo);

y

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo);

y son de las siguientes fórmulas (II-30), (II-31), (II-32) y (II-33).



Los ejemplos específicos de compuestos de fórmula química (III) proporcionados por la presente invención incluyen:

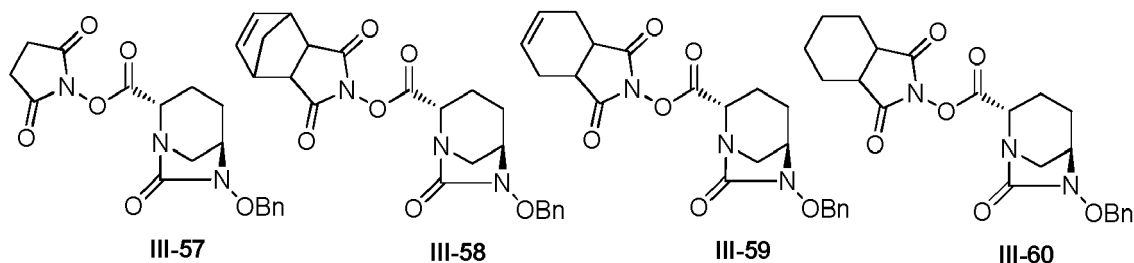
(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo;

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo;

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo; y

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo;

y son de las siguientes fórmulas (III-57), (III-58), (III-59) y (III-60):



(en las que OBn es benciloxilo).

Para continuar, los ejemplos específicos de compuestos formados en el caso de un sustituyente definido por R<sup>4</sup> que modifica un alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclo que forma R<sup>3</sup>O- se explican mediante la enumeración de ejemplos típicos incluso más específicos de los mismos, pero no hace falta decir que estos compuestos no están limitados al alcance de los ejemplos específicos indicados.

Los ejemplos específicos de un grupo amino (H<sub>2</sub>N-) de un ejemplo típico de R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N- que modifica un "alquilo C<sub>1-6</sub>" incluyen 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. En este caso, no hace falta decir que los ejemplos específicos mencionados anteriormente incluyen aquellos unidos con un grupo protector de terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz, Z) contenido en R<sup>5</sup>OCO-.

Los ejemplos específicos de un grupo metilo de un ejemplo típico de un alquilo C<sub>1-6</sub> que modifica un heterociclo 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. En este caso, no hace falta decir que los ejemplos específicos mencionados anteriormente incluyen aquellos unidos con un grupo protector de terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz, Z).

Los ejemplos específicos de un grupo amino (H<sub>2</sub>N-) de un ejemplo típico de R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N- que modifica un heterociclilo incluyen 3-aminoazetidina, 3-aminopirrolidina, 3-amino-tetrahidrofurano, 3-amino-tetrahidrotiofeno, 4-aminopirazolidina, 4-aminopiperidina, 4-amino-tetrahidro-2H-pirano, 4-amino-tetrahidro-2H-tiopirano, 4-amino-hexahidropiridazina, 4-amino-1,2-oxazolidina, 4-amino-1,2-oxazinano, 4-aminoazepano, 4-aminooxepano y 6-amino-1,4-diazepano. En este caso, no hace falta decir que los ejemplos específicos mencionados anteriormente incluyen aquellos unidos con un grupo protector de terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz, Z).

Los ejemplos específicos de un heterociclilo que modifica un metilo o etilo de un ejemplo típico de un alquilo C<sub>1-6</sub> incluyen azetidin-2-ilmetilo, azetidin-3-ilmetilo, pirrolidin-2-ilmetilo, pirrolidin-3-ilmetilo, tetrahidrofurano-3-ilmetilo, tetrahidrotiofen-3-ilmetilo, pirazolidin-4-ilmetilo, 1,2-oxazolidin-3-ilmetilo, piperidin-2-ilmetilo, piperidin-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilmetilo, tetrahidro-2H-tiopiran-4-ilmetilo, hexahidropiridazin-4-ilmetilo, piperazin-2-ilmetilo, 1,2-oxazinan-3-ilmetilo, morfolin-2-ilmetilo, morfolin-3-ilmetilo, tiomorfolin-2-ilmetilo, tiomorfolin-3-ilmetilo, azepan-2-ilmetilo, azepan-4-ilmetilo, oxepan-2-ilmetilo, oxepan-4-ilmetilo, 1,4-diazepan-2-ilmetilo, 1,4-diazepan-6-ilmetilo, 2-(azetidin-1-il)etilo, 2-(pirrolidin-1-il)etilo, 2-(pirazolidin-1-il)etilo, 2-(piperidin-1-il)etilo, 2-(hexahidropiridazin-1-il)etilo, 2-(piperazin-1-il)etilo, 2-(morfolin-4-il)etilo, 2-(tiomorfolin-4-il)etilo, 2-(1,2-oxazolidin-2-il)etilo, 2-(1,2-oxazinan-2-il)etilo, 2-(azepan-1-il)etilo y 2-(1,4-diazepan-1-il)etilo. En este caso, no hace falta decir que los ejemplos específicos mencionados anteriormente incluyen aquellos unidos con un grupo protector de terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz, Z).

Los ejemplos específicos de compuestos de fórmula química (IV) proporcionados por la presente invención incluyen preferiblemente:

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

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

(2S,5R)-6-benciloxi-N-(ciclobutilmetoxi)-7-oxo-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 terc-butilo;

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

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

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

{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;

(2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-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;

{(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;

{(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;

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

(2S,5R)-6-benciloxi-2-(1,2-oxazolidin-2-ilcarbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-6-benciloxi-2-(1,2-oxazinan-2-ilcarbonil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-7-oxo-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}piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;

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;

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

- (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;
- 5 (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;
- (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;
- 10 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;
- (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;
- 15 (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;
- 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;
- 20 (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;
- 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;
- 25 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;
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(1H-imidazol-1-il)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 (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-benciloxi-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 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;
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(morfolín-4-il)-2-oxoetoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 4-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]acetil]-1,4-diazepán-1-carboxilato de terc-butilo;
- (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 45 (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-[2-(2-oxoimidazolidín-1-il)etoxi]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-N-(2-triisopropilsililoxietoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-6-benciloxi-N-(2-metoxietoxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 50 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(metilsulfonil)etoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida; y
- {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo.
- 55 Más preferiblemente, estos ejemplos específicos incluyen:
- {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-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo;
- 60 {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}(metil)carbamato de terc-butilo;
- {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;
- 65 (2S,5R)-6-benciloxi-N-[2-(dimetilamino)etoxi]-7-oxo-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;

5 {(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;

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

10 (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;

(2R)-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;

15 (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}piperidín-1-carboxilato de terc-butilo;

20 (3S)-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; y

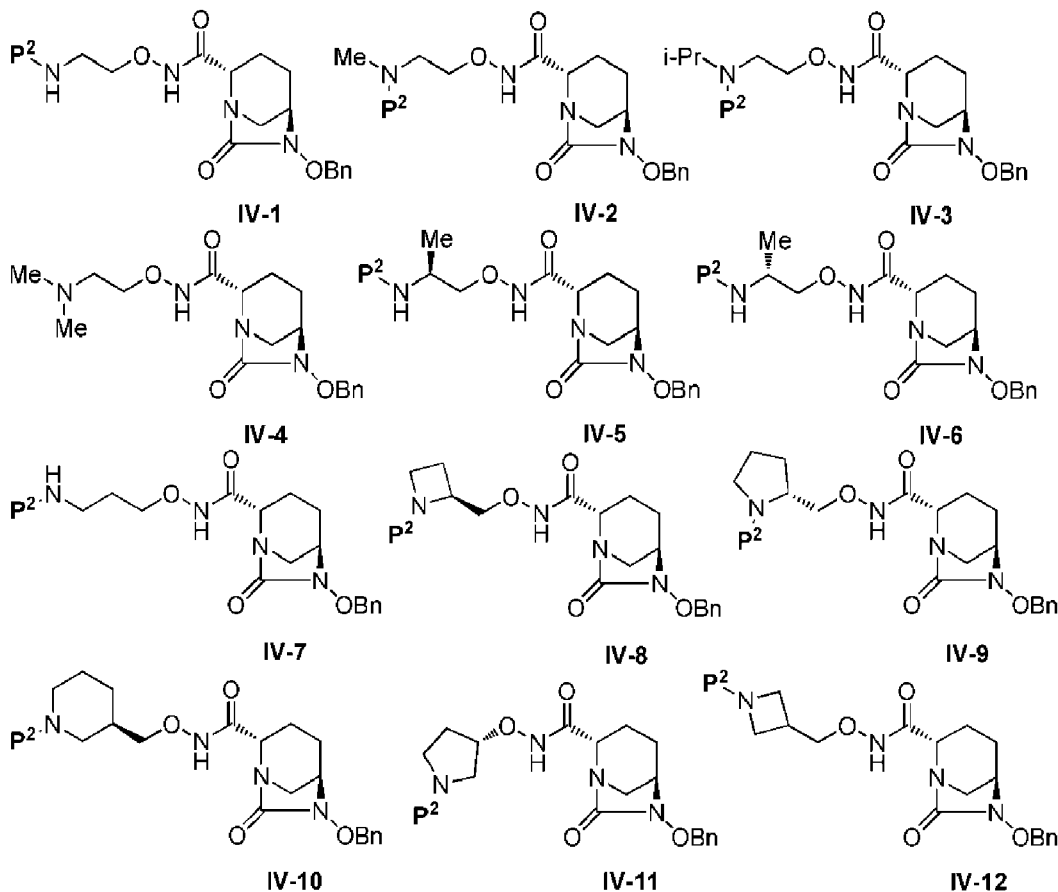
3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil}azetidín-1-carboxilato de terc-butilo;

25 y lo más preferiblemente incluyen compuestos seleccionados de

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

30 {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo;

y compuestos de las siguientes fórmulas químicas:

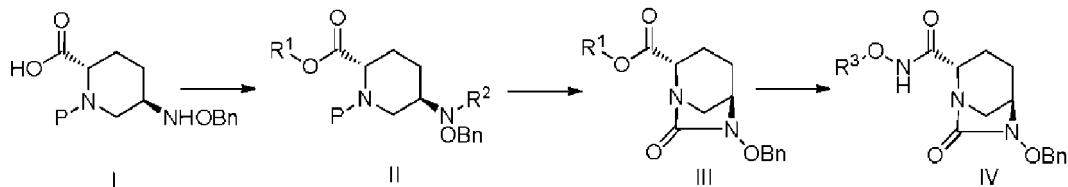


35

(en las que P<sup>2</sup> es terc-butoxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz) y OBn es benciloxilo).

Lo siguiente proporciona explicaciones secuenciales de los procedimientos para producir compuestos de las siguientes fórmulas (II), (III) y (IV) proporcionados por la presente invención.

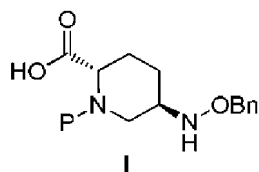
## 5 Esquema 6



(En las fórmulas (I), (II), (III) y (IV) mencionadas anteriormente, P, OBn, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son tal como se describieron anteriormente).

10 Un grupo protector de un grupo amino que puede retirarse con un ácido tal como se describe en Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene *et al.*, Wiley, Nueva York (1999)) puede emplearse como grupo protector adecuado representado por P en el material de partida de la siguiente fórmula (I) usado como material de partida en el procedimiento de producción de la presente invención:

15

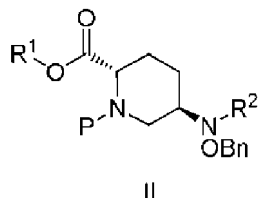


(en la que OBn es beniloxy y P es un grupo protector de NH que puede retirarse con un ácido). Los ejemplos específicos del mismo incluyen los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc), 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo, 1-metilciclobutoxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), cinnamiloxicarbonilo, 4-metoxibeniloxy-carbonilo (PMZ, Moz) y difenilmetoxicarbonilo, y se prefiere un grupo terc-butoxicarbonilo (Boc).

20

La etapa de obtención de un compuesto de la siguiente fórmula (II):

25



(en la fórmula (II), OBn, P y R<sup>1</sup> son tal como se describieron anteriormente), en la que R<sup>2</sup> es un hidrógeno, a partir del compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente, se lleva a cabo mediante esterificación del compuesto de la fórmula (I) mencionada anteriormente con R<sup>1</sup>OH seleccionado de 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, 2-hidroxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, 2-hidroxi-hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona o 4-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-diona.

30

La esterificación se lleva a cabo con un agente de condensación de deshidratación o mediante un método con anhídrido de ácido mixto en presencia de una base.

35

Los ejemplos del disolvente de reacción usado en la esterificación incluyen acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, dimetilformamida y dimetilacetamida, los ejemplos preferibles incluyen acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo, dimetilformamida y dimetilacetamida, y estos disolventes de reacción se usan solos o como una mezcla.

40

Los ejemplos de la base usada en la reacción de esterificación incluyen hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, diisopropilamina, dimetilbutilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina, los ejemplos preferibles incluyen trietilamina, diisopropilamina y 4-dimetilaminopiridina, y la base se usa según sea necesario dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes, y preferiblemente de 0,5 a 1,5 equivalentes, basándose en el compuesto de fórmula (I).

45

El R<sup>1</sup>OH seleccionado de 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona, 2-hidroxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, 2-hidroxi-hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona o 4-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-diona usado en la esterificación se usa según sea necesario dentro del intervalo de 1 a 3 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 2 equivalentes, basándose en el compuesto de fórmula (I).

Los ejemplos de reactivos usados para el agente de condensación de deshidratación y el método con anhídrido de ácido mixto usados en la reacción de esterificación incluyen carbodiimidas tales como clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, N,N'-diclohexilcarbodiimida o N,N'-diisopropilcarbodiimida, anhídrido de ácido propilfosfórico, cloruro de difenilfosfinilo, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 4-toluenosulfonilo, cloruro de dimetilsulfamóilo, carbonato de bis(2-piridilo) o carbonato de bis(2-fienilo), y los ejemplos preferibles incluyen cloroformiato de isobutilo y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. El reactivo usado para el agente de condensación de deshidratación y el método con anhídrido de ácido mixto se usa según sea necesario dentro del intervalo de 0,8 a 2 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes, basándose en el compuesto de fórmula (I).

La temperatura de reacción está dentro del intervalo de -40°C a temperatura ambiente, y preferiblemente dentro del intervalo de -20°C a temperatura ambiente. El tiempo de reacción está dentro del intervalo de 30 minutos a 1 día, y preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 16 horas.

El compuesto de fórmula (II) puede aislarse tras la finalización de la reacción mediante dilución de la disolución de reacción con un disolvente adecuado y lavado secuencial con agua, ácido diluido y una disolución acuosa básica (tal como ácido clorhídrico diluido, hidrogenosulfato de potasio, ácido cítrico y bicarbonato de sodio acuoso o salmuera saturada) seguido de concentración mediante evaporación del disolvente. Los ejemplos de disolventes orgánicos usados para la dilución incluyen dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, y es preferible acetato de etilo.

La carbonilación de un compuesto obtenido mediante la esterificación mencionada anteriormente se lleva a cabo de la manera descrita a continuación.

Los ejemplos de disolventes usados en la reacción incluyen acetato de etilo, tolueno, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, dioxano, acetonitrilo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, dimetilformamida y dimetilacetamida, los ejemplos preferibles incluyen acetato de etilo, tetrahidrofurano, diclorometano, cloroformo y acetonitrilo, y los disolventes se usan solos o como una mezcla.

La carbonilación se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base. Los ejemplos de bases usadas en la reacción incluyen trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilbutilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina, los ejemplos preferibles incluyen trietilamina y diisopropiletilamina, y la base se usa dentro del intervalo de 1 a 6 equivalentes, y preferiblemente dentro del intervalo de 2 a 3 equivalentes, basándose en el compuesto obtenido mediante esterificación.

Los ejemplos de agentes de carbonilación usados en la reacción incluyen fosgeno, difosgeno y trifosgeno, es preferible trifosgeno, y el agente de carbonilación se usa dentro del intervalo de 0,33 a 2 equivalentes, y preferiblemente dentro del intervalo de 0,33 a 1 equivalente, basándose en el compuesto obtenido mediante esterificación.

La temperatura de reacción está dentro del intervalo de -25 a 50°C, y preferiblemente dentro del intervalo de -15 a 30°C. El tiempo de reacción es de 10 minutos a 24 horas, y preferiblemente de 1 a 4 horas. Tras la finalización de la reacción, el procedimiento de producción avanza a la siguiente etapa sin el aislamiento o la purificación del producto de reacción tras confirmarse la presencia del mismo en la forma de triclorometoxicarbamato o clorocarbamato y la finalización de la reacción mediante un medio analítico tal como CCF.

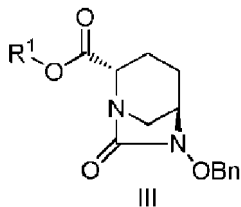
La desprotección del grupo protector P del compuesto de fórmula (II) obtenido mediante la etapa mencionada anteriormente en condiciones ácidas se lleva a cabo de la manera descrita a continuación.

Los ejemplos de disolventes usados incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y 2,2,2-trifluoroetanol, los ejemplos preferibles incluyen acetato de etilo, dioxano, diclorometano, cloroformo y dicloroetano, y los disolventes se usan solos o como una mezcla. Los ejemplos de ácidos usados para la desprotección incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido clorometanosulfónico y ácido tetrafluorobórico, y los ejemplos preferibles incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico y ácido tetrafluorobórico. Es más preferible ácido metanosulfónico. El ácido se usa dentro del intervalo de 1 equivalente basándose en el compuesto de fórmula (II) con respecto a la cantidad de disolvente, y preferiblemente dentro del intervalo de 5 a 20 equivalentes, basándose en el compuesto de fórmula (II). La temperatura de reacción está dentro del intervalo de -25 a 50°C, y preferiblemente dentro del intervalo de -10 a 30°C. El tiempo de reacción está dentro del intervalo de 1 minuto a 1 hora, y preferiblemente dentro del intervalo de 5 a 30 minutos. Tras la finalización de la reacción, el procedimiento de producción avanza a la siguiente etapa sin el aislamiento o la



purificación del producto de reacción tras confirmarse la presencia del mismo en la forma de una sal del ácido usado y la finalización de la reacción mediante un medio analítico tal como CCF.

Para continuar, una reacción de ciclación para obtener un compuesto de la siguiente fórmula (III):



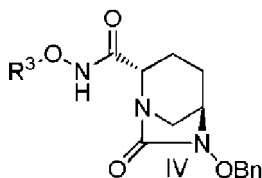
(en la que OBn y R<sup>1</sup> son tal como se describieron anteriormente) a partir de un compuesto de la fórmula (II) mencionada anteriormente tras la retirada del grupo protector P se lleva a cabo de la manera descrita a continuación.

10 La reacción se lleva a cabo mediante el tratamiento continuo de la disolución de reacción de un compuesto de la fórmula (II) mencionada anteriormente con una base.

15 Los ejemplos de la base usada en la reacción incluyen hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilbutilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina, los ejemplos preferibles incluyen hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, trietilamina y diisopropiletilamina, y puede usarse una disolución acuosa en el caso de usar una base inorgánica. La base se usa en un ligero exceso basándose en el ácido usado para desproteger la fórmula (II), y se usa preferiblemente a de 5 a 20 veces la cantidad del compuesto de fórmula (II). La temperatura de reacción está dentro del intervalo de -25 a 50°C, y preferiblemente dentro del intervalo de -10 a 10°C. El tiempo de reacción está dentro del intervalo de 0,5 a 3 horas, y preferiblemente dentro del intervalo de 0,5 a 1 hora.

25 El compuesto de fórmula (III) puede aislarse mediante dilución de la disolución de reacción con un disolvente adecuado tras la finalización de la reacción, y lavado secuencial con agua, ácido diluido y una disolución acuosa básica (tal como ácido clorhídrico diluido, hidrogenosulfato de potasio, ácido cítrico y bicarbonato de sodio acuoso o salmuera saturada) seguido de concentración mediante evaporación del disolvente. Los ejemplos de disolventes orgánicos usados para la dilución incluyen dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, y es preferible acetato de etilo. La purificación se lleva a cabo mediante un procedimiento habitual tal como cromatografía en columna de gel de sílice, precipitación o cristalización.

30 Para continuar, la síntesis de un compuesto de la siguiente fórmula (IV):



(en la que OBn y R<sup>3</sup> son tal como se describieron anteriormente) a partir de un compuesto de la fórmula (III) mencionada anteriormente se lleva a cabo de la manera descrita a continuación.

40 Los ejemplos de disolventes usados en la reacción incluyen agua, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, tetrahidrofurano, dioxano, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano y 2,2,2-trifluoroetanol, los ejemplos preferibles incluyen acetato de etilo, dioxano, diclorometano, cloroformo y dicloroetano, y los disolventes se usan solos o como una mezcla.

45 El compuesto R<sup>3</sup>ONH<sub>2</sub> usado en la reacción puede seleccionarse preferiblemente de aquellos enumerados en los ejemplos específicos de R<sup>3</sup>, y se usa dentro del intervalo de 1 a 2 equivalentes, y preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 1,3 equivalentes, basándose en un compuesto de fórmula (III).

50 Los ejemplos de la base usada en la reacción incluyen hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, trietilamina, diisopropiletilamina, dimetilbutilamina, tributilamina, N-metilmorfolina, piridina, N-metilimidazol y 4-dimetilaminopiridina, los ejemplos preferibles incluyen hidrogenocarbonato de sodio, hidrogenocarbonato de potasio, trietilamina y diisopropiletilamina, y puede usarse una disolución acuosa en el caso de usar una base inorgánica. La base se usa dentro del intervalo de 0 a 2 equivalentes, y preferiblemente dentro del intervalo de 0 a 1,5 equivalentes, basándose en un compuesto de fórmula (III). El R<sup>3</sup>ONH<sub>2</sub> se usa dentro del intervalo de 0 a 2 equivalentes, y

preferiblemente dentro del intervalo de 0 a 1,5 equivalentes, basándose en un compuesto de fórmula (III). La temperatura de reacción está dentro del intervalo de -25 a 50°C, y preferiblemente dentro del intervalo de -10 a 10°C. El tiempo de reacción está dentro del intervalo de 1 a 24 horas, y preferiblemente dentro del intervalo de 1 a 16 horas.

- 5 El compuesto de fórmula (IV) puede aislarse mediante dilución de la disolución de reacción con un disolvente adecuado tras la finalización de la reacción, y lavado secuencial con agua, ácido diluido y una disolución acuosa básica (tal como ácido clorhídrico diluido, hidrogenosulfato de potasio, ácido cítrico y bicarbonato de sodio acuoso o salmuera saturada) seguido de concentración mediante evaporación del disolvente. Los ejemplos de disolventes orgánicos usados para la dilución incluyen dietil éter, acetato de etilo, acetato de butilo, tolueno, diclorometano y cloroformo, y es preferible acetato de etilo. La purificación se lleva a cabo mediante un procedimiento habitual tal como cromatografía en columna de gel de sílice, precipitación o cristalización.

### Ejemplos

- 15 La presente invención se describirá a continuación con más detalle por medio de los ejemplos.

#### Ejemplo de referencia 1

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

- 20 *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 (IV-1-1)
- 25 Se enfrió una disolución de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (4,30 g, 15,56 mmol) en acetato de etilo deshidratado (47 ml) hasta -30°C, y se añadieron gota a gota secuencialmente cloroformiato de isobutilo (2,17 g, lavado con 1 ml de acetato de etilo deshidratado) y trietilamina (1,61 g, lavada con 1 ml de acetato de etilo deshidratado), seguido de agitación a -30°C durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadió una disolución de 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (3,21 g) en acetato de etilo deshidratado (4 ml) (lavado con 1 ml de acetato de etilo deshidratado), y se elevó la temperatura hasta 0°C a lo largo de 1,5 horas, seguido de agitación adicional durante la noche. Se lavó secuencialmente la mezcla con ácido cítrico al 8% (56 ml), bicarbonato de sodio saturado (40 ml) y salmuera saturada (40 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, posteriormente se filtró, se concentró hasta 5 ml, y se concentró por sustitución adicionalmente con etanol (10 ml) hasta 6 ml. A la disolución resultante se le añadieron etanol (3 ml) y hexano (8 ml), seguido de enfriamiento con hielo, siembra y agitación durante 15 minutos. A la mezcla se le añadió gota a gota hexano (75 ml) a lo largo de 2 horas, seguido de agitación durante la noche. Se filtró el sólido cristalino precipitado, se lavó con hexano y se secó a vacío para proporcionar 5,49 g del compuesto del título (4,98 g netos, rendimiento del 74%).

- 40  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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] $^+$ .

#### *Etapa 2*

- 45 {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (V-1)
- A una disolución de {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (3,91 g, 9,01 mmol) en metanol (80 ml) se le añadió un catalizador del 10% de paladio sobre carbono (50% húmedo, 803 mg), seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 45 minutos. Se filtró la disolución de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró a presión reducida, y entonces se proporcionaron 3,11 g del compuesto del título (cuantitativo).

- 55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  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] $^+$ .

#### *Etapa 3*

- 60 (2S,5R)-N-(2-aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-1)
- 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 (3,09 g, 8,97 mmol) en diclorometano (80 ml) se le añadieron 2,6-lutidina (3,20 ml) y complejo de trióxido de azufre-piridina (3,58 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la disolución de reacción en bicarbonato de sodio semisaturado, se lavó la fase acuosa con cloroformo, y posteriormente a la fase acuosa se le añadieron hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,47 g) y cloroformo (30 ml), seguido de agitación durante 10 minutos. Después de extraerse la fase acuosa con cloroformo, se secó la fase orgánica resultante sobre

sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego 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%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $[\text{M-Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$ .

10 A una disolución de esta sal de tetrabutilamonio (5,20 g, 7,82 mmol) en diclorometano (25 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (25 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a 0°C durante 1 hora. Se concentró la disolución de reacción a presión reducida, se lavó el residuo resultante con dietil éter, posteriormente se ajustó el pH a 7 con una disolución acuosa de bicarbonato de sodio y se llevó a cabo purificación mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-silice (agua). Tras la liofilización, se obtuvieron 1,44 g del compuesto del título (rendimiento del 57%).

15  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  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 y 3,2 Hz, 1H); EM m/z 325  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## 20 Ejemplo de referencia 2

Ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (I)

25 Se disolvió diclorhidrato de (2S,5R)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxilato de metilo (65,4 g, 200 mmol) en agua (400 ml) y 1,4-dioxano (270 ml), seguido de enfriamiento con hielo. Se añadió hidróxido de sodio 5 M (132 ml), seguido de agitación durante 1 hora. A la disolución de reacción se le añadieron ácido clorhídrico 5 M (12 ml), carbonato de potasio (27,6 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (48 g), y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. Se lavó la disolución acuosa obtenida mediante concentración de la disolución de reacción con acetato de etilo, se ajustó a pH 3,3 con ácido cítrico monohidratado, se extrajo dos veces con acetato de etilo (500 ml), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el disolvente a presión reducida, y se intercambió el disolvente adicionalmente por acetato de etilo produjo 68,7 g del compuesto del título (cuantitativo). Se usó este compuesto en la siguiente etapa sin purificación. Se cristalizó una porción del mismo a partir de acetato de etilo/hexano para confirmar la estructura.

35  $^1\text{H-RMN}$  (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), 4,70 (d, J = 11,5 Hz), 4,85-4,92 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 5H); EM m/z 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Ejemplo de referencia 3

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

### *Etapa 1*

(2S,5R)-N-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamida

45 Se disolvieron ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (1,879 g, 5,362 mmol), 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo (1,41 g, 6,707 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (220 mg) en diclorometano (20 ml), seguido de agitación con enfriamiento con hielo. Se le añadió a la misma clorhidrato de N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,29 g) y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (20 ml), se lavó secuencialmente con agua, ácido cítrico al 10%, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. Se concentró el disolvente a presión reducida para proporcionar 2,91 g del compuesto del título (cuantitativo).

55  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### *Etapa 2*

60 (2S,5R)-N-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxamida

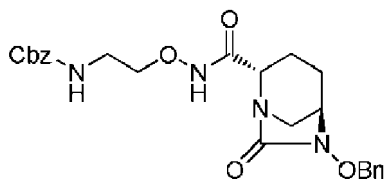
65 Se disolvió (2S,5R)-N-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxamida (2,91 g, 5,362 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (10 ml) con enfriamiento con hielo. Tras agitación durante 2 horas, se concentró la mezcla a presión reducida, se disolvió en agua (30 ml) y se lavó con éter. Se enfrió con hielo la fase acuosa y se ajustó el pH a aproximadamente 7 con hidróxido de sodio 5 M y ácido acético, seguido de extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera saturada

y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y 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%).

5  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Etapa 3

10 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo (IV-1-2)



IV-1-2

15 Se enfrió con hielo una disolución de (2S,5R)-N-(2-benciloxicarbonilaminoetoxi)-5-(benciloxiamino)piperidin-2-carboxamida (642 mg, 1,451 mmol) en acetonitrilo (66 ml) y se le añadieron trietilamina (709  $\mu\text{l}$ ) y clorotrimetilsilano (203  $\mu\text{l}$ ), seguido de agitación durante 1 hora. A esta disolución de reacción se le añadió difosgeno (105  $\mu\text{l}$ ), seguido de agitación a la misma temperatura durante 20 minutos. Entonces, a esta disolución de reacción se le añadió 4-(dimetilamino)piridina (18 mg) y se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se diluyó el residuo resultante con acetato de etilo y se lavó secuencialmente con agua, ácido cítrico al 5%, bicarbonato de sodio al 6,5% y salmuera saturada, se secó la fase orgánica 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%).

25  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Etapa 4

30 {2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (V-1)

35 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) y dicarbonato de di-terc-butoxicarbonilo (240 mg) en tetrahydrofurano (6,6 ml) y se añadió el 10% de Pd/C (93 mg, 50% húmedo), seguido de agitación vigorosa bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La CCF confirmó el punto final, y se filtró el catalizador a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida para proporcionar 403,7 mg del compuesto del título (cuantitativo). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 2.

### Ejemplo de referencia 4

45 (2S,5R)-N-[2-(metilamino)etoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2.1]octano-2-carboxamida (VI-2)

### Etapa 1

50 {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}(metil)carbamato de terc-butilo (IV-2)

De una manera similar al ejemplo de referencia 1, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (390 mg, 1,41 mmol) y (2-(aminooxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (436 mg) dieron 347,8 mg del compuesto del título (rendimiento del 55%).

55  $^1\text{H-RMN}$  (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  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

*Etapa 2*

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

5 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 1 anterior dio el compuesto del título (cuantitativo).

10 <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>.

*Etapa 3*

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

20 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 2 anterior dio {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}(metil)carbamato 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), 1,36-1,53 (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 la cantidad total de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-sílice, y entonces se proporcionaron 149,4 mg del compuesto del título (rendimiento de las 3 etapas del 57%).

30 <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>.

Ejemplo de referencia 5

35 (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-3)

*Etapa 1*

{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 (IV-3)

40 Se enfrió una disolución de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (414 mg, 1,50 mmol) en diclorometano deshidratado (14,1 ml) bajo una atmósfera de argón hasta 0°C, se añadió lentamente cloroformiato de isobutilo (245,9 mg) para no superar 0°C. Entonces se añadió lentamente trietilamina (197 mg) para no superar 0°C, seguido de agitación durante 30 minutos, y por tanto se preparó anhídrido de ácido mixto en el sistema de reacción. A esta mezcla de reacción se le añadió lentamente (2-(aminooxi)etil)(isopropil)carbamato de terc-butilo (596 mg). Después de finalizarse la introducción, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente, seguido de agitación durante 1 hora. Se lavó secuencialmente esta mezcla de reacción con ácido clorhídrico 0,5 M y salmuera saturada, se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y posteriormente se sometió el residuo resultado de la eliminación por destilación a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar 578,4 mg del compuesto del título (rendimiento del 81%).

55 <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>.

*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 (V-3)

60 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 1 anterior dio el compuesto del título (cuantitativo).

65 <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*

(2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-3)

5 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 2 anterior dio {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).

10 <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>.

15 Se desprotegió la cantidad total de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-sílice, y entonces se proporcionaron 252,1 mg del compuesto del título (rendimiento de las 3 etapas del 57%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo de referencia 6

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

25 *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 (IV-7)

30 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (390 mg, 1,41 mmol) y (3-(aminooxi)propil)carbamato de terc-butilo (730 mg) dieron 398,1 mg del compuesto del título (rendimiento del 63%).

35 <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*

40 {3-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)oxi]propil}carbamato de terc-butilo (V-7)

De una manera similar al ejemplo de referencia 1, el compuesto en la etapa 1 anterior (392,8 mg, 876 μmol) dio el compuesto del título (cuantitativo).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa 3*

50 (2S,5R)-N-(3-aminopropoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-7)

De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 2 anterior dio {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).

55 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

60 Se desprotegió la cantidad total de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-sílice, y entonces se proporcionaron 138,4 mg del compuesto del título (rendimiento de las 3 etapas del 47%).

65 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 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 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo de referencia 7

(2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-ilmetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-8)

*Etapa 1*

(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 (IV-8)

De una manera similar al ejemplo de referencia 5, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) y (S)-2-((aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (578 mg) dieron 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-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (V-8)

De una manera similar al ejemplo de referencia 1, el compuesto en la etapa 1 anterior (699 mg, 1,52 mmol) dio 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-ilmetoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-8)

De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 2 anterior dio (2S)-2-[[[(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 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 la cantidad total de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-sílice, y entonces se proporcionaron 172,3 mg del compuesto del título (rendimiento de las 3 etapas 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 de referencia 8

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidín-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-11)

*Etapa 1*

(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 (IV-11)

De una manera similar al ejemplo de referencia 1, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) y (S)-3-(aminooxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (606 mg) dieron 920,4 mg del compuesto del título (cuantitativo).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa 2*

5 (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 (V-11)

10 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, el compuesto en la etapa 1 anterior (869 mg, 1,89 mmol) dio el compuesto del título (cuantitativo).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa 3*

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-11)

20 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 2 anterior dio (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[M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

25 Se desprotegió la cantidad total de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-sílice, y entonces se proporcionaron 170,7 mg del compuesto del título (rendimiento de las 3 etapas del 26%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 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 [M-H]<sup>-</sup>.

Ejemplo de referencia 9

35 (2S,5R)-N-(azetidín-3-ilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-12)

*Etapa 1*

40 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 (IV-12)

De una manera similar al ejemplo de referencia 5, ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) y 3-((aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (564 mg) dieron 699,7 mg del compuesto del título (rendimiento del 76%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa 2*

50 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 (V-12)

55 De una manera similar al ejemplo de referencia 1, el compuesto en la etapa 1 anterior (642 mg, 1,39 mmol) dio el compuesto del título (cuantitativo).

60 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

*Etapa 3*

(2S,5R)-N-(azetidín-3-ilmetoxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-12)



De una manera similar al ejemplo de referencia 1, la cantidad total del compuesto en la etapa 2 anterior dio 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).

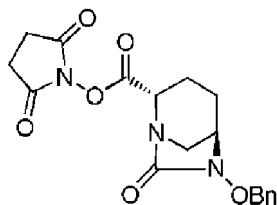
5 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,37-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,54-1,75 (m, 9H), 1,82-1,97 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 9H), 3,64-4,16 (m, 7H), 4,36 (s a, 1H), 9,16 (s a, 1H); EM m/z 449 [M-Bu<sub>4</sub>N]<sup>-</sup>.

10 Se desprotegió la cantidad total de la sal de tetrabutilamonio anterior con ácido trifluoroacético y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de octadecil-sílice, y entonces se proporcionaron 164,7 mg del compuesto del título (rendimiento de las 3 etapas del 34%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 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 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 10

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidín-1-ilo (III-57)



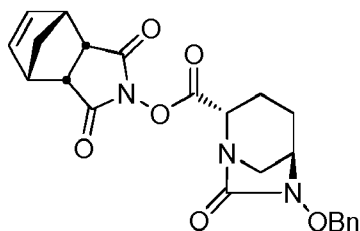
III-57

20 Se disolvió ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (201 mg, 0,758 mmol) en diclorometano deshidratado (3,6 ml) y se añadió N-metilmorfolina (162 mg), seguido de enfriamiento hasta 0°C. A la mezcla se le añadió cloroformiato de isobutilo (198,8 mg), seguido de agitación durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 1-hidroxipirrolidín-2,5-diona (167 mg), seguido de agitación durante otras 0,5 horas. Se lavó la mezcla de reacción con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 161 mg del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento del 57%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,77 (m, 1H), 2,04-2,27 (m, 3H), 2,80-2,90 (m, 4H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,35 (s a, 1H), 4,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H); EM m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 11

35 (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (III-58)



III-58

40 Se disolvió ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (529 mg, 1,918 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (5,5 ml), seguido de enfriamiento hasta -20°C. A la mezcla se le añadió N-metilmorfolina (445 mg) y cloroformiato de isobutilo (300 mg), seguido de agitación durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió (1R,2S,6R,7S)-4-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-diona (394 mg), seguido de agitación durante 0,5 horas y luego a temperatura ambiente durante otras 0,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (50 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en cloroformo (4 ml) y se añadió hexano (4 ml), seguido de agitación durante 5 minutos. Además, se añadió hexano (4 ml), seguido de agitación y envejecimiento durante 1,5 horas. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con una

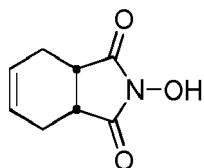
disolución mixta de cloroformo/hexano (2/3) y se secó a presión reducida para proporcionar 678 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento del 81%).

5 HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4,6X150 mm, 35°C, TFA 0,02 M/CH<sub>3</sub>CN = 50/50, 1,0 ml/min, UV 210 nm, TR 7,1 min; exceso enantiomérico del 99,9% de ee o más: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, 40°C, hexano/EtOH = 1/1, UV 210 nm, 1 ml/min, TR 37,3 min (cf. enantiómero 16,5 min); Pf 196°C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>26</sup> + 12,686° (c 0,885, CHCl<sub>3</sub>);

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,01-2,26 (m, 3H), 3,04-3,17 (m, 2H), 3,32 (m, 3H), 3,45 (s a, 2H), 4,41 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,19 (s a, 2H), 7,33-7,46 (m, 5H); EM m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo de referencia 12

15 (3aR,7aS)-2-hidroxi-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

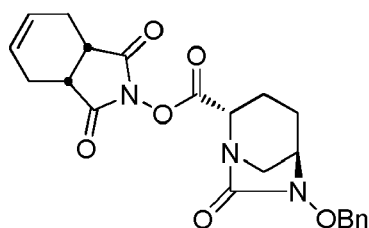


20 Se disolvió sulfato de hidroxilamina (24,975 g, 0,152 mol) en agua (100 ml) y se añadió (3aR,7aS)-3a,4,7,7a-tetrahidroisobenzofuran-1,3-diona (45,228 g). A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (50 g) a lo largo de 15 minutos en pequeñas porciones, seguido de agitación a 90°C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente y se filtró por succión el sólido cristalino precipitado, seguido de retirada del líquido durante 30 minutos. Se secaron los cristales húmedos a vacío a 50°C durante 2 días para proporcionar 42,87 g del compuesto del título (rendimiento del 87%).

25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,20-2,31 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 5,91 (dt, J = 0,9, 2,7 Hz, 2H); EM m/z 166 [M-H]<sup>-</sup>.

#### Ejemplo de referencia 13

30 (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (III-59)



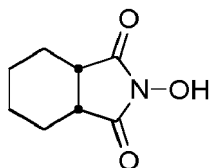
III-59

35 Se disolvió ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1,831 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (15 ml), seguido de enfriamiento hasta -20°C. A la mezcla se le añadieron cloroformiato de isobutilo (751 mg) y trietilamina (1,111 g), seguido de agitación durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió (3aR,7aS)-2-hidroxi-3a,4,7,7a-tetrahydro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ejemplo de referencia 12, 919 mg), seguido de agitación durante 0,5 horas y luego a temperatura ambiente durante otras 0,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (150 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (60 ml), bicarbonato de sodio saturado (60 ml) y salmuera saturada (60 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo resultante en cloroformo (4 ml) y se añadió hexano (4 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. Además, se añadió hexano (2 ml), seguido de agitación y envejecimiento durante 30 minutos. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con una disolución mixta de cloroformo/hexano (2/3) y se secó a presión reducida para proporcionar 1,419 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento del 67%).

40 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,67-1,77 (m, 1H), 2,08 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,14-2,26 (m, 2H), 2,30 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 2,55-2,66 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 4H), 3,34 (s a, 1H), 4,45 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,97 (s a, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H); EM m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>.

50 Ejemplo de referencia 14

(3aR,7aS)-2-hidroxihexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

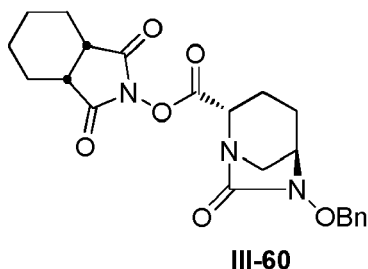


- 5 Se disolvió sulfato de hidroxilamina (24,975 g, 0,152 mol) en agua (75 ml) y se añadió (3aR,7aS)-hexahidroisobenzofuran-1,3-diona (48,000 g). A la mezcla se le añadió una disolución acuosa de hidróxido de sodio al 25% (50 g) a lo largo de 15 minutos en pequeñas porciones, seguido de agitación a 90°C durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se extrajo dos veces con 50 ml de cloroformo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a presión reducida, se disolvió el residuo en cloroformo, se filtró el material insoluble y se concentró el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo mediante la adición de acetato de etilo, se concentró el disolvente a presión reducida y se secó a vacío durante 2 días adicionales para proporcionar 49,35 g del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento del 94%).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,45 (dt, J = 3,0, 5,9 Hz, 4H), 1,71-1,90 (m, 4H), 2,84-2,92 (m, 2H), 6,01 (s a, 1H); EM m/z 168 [M-H]-.

#### Ejemplo de referencia 15

- 20 (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (III-60)

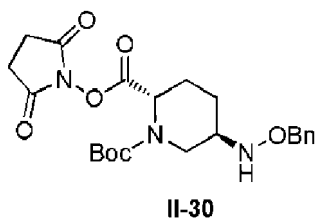


- 25 Se disolvió ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1,831 g, 5 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (15 ml), seguido de enfriamiento hasta -20°C. A la mezcla se le añadieron cloroformiato de isobutilo (751 mg) y trietilamina (1,111 g), seguido de agitación durante 15 minutos. Posteriormente, se añadió (3aR,7aS)-2-hidroxihexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ejemplo de referencia 14, 919 mg), seguido de agitación durante 0,5 horas y luego a temperatura ambiente durante otras 0,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con cloroformo (150 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (60 ml), bicarbonato de sodio saturado (60 ml) y salmuera saturada (60 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo resultante a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 6/1) para proporcionar 1,294 g del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento del 61%).

35 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 (s a, 4H), 1,62 (s a, 1H), 1,68-1,84 (m, 1H), 1,91 (s a, 4H), 2,04-2,27 (m, 2H), 3,02 (s a, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,35 (s a, 1H), 4,47 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H); EM m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1

- 40 (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (II-30)



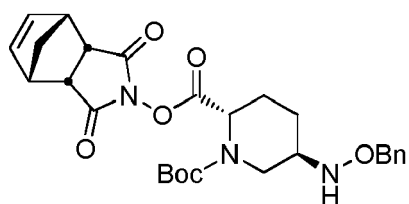
- 45 Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 6,75 g, 19,26 mmol) en diclorometano deshidratado (80 ml) y se añadió 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (6,65 g), seguido

de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (4,62 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,2 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó el residuo resultado de la concentración de la disolución de reacción a presión reducida con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 5,61 g del compuesto del título (rendimiento del 71%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,42-1,54 (m, 9H), 1,70-1,77 (m, 2H), 2,09-2,21 (m, 2H), 2,84 (s a, 4H), 3,13-3,26 (m, 1H), 3,29 (s a, 1H), 4,18-4,27 (m, 1H), 4,67-4,78 (m, 2H), 5,06 (s a, 0,5H), 5,35 (s a, 0,5H), 5,46 (s a, 1H), 7,28-7,39 (m, 5H); EM m/z 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 2

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo) (II-31)



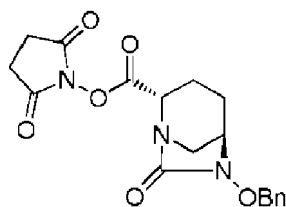
II-31

Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 1,40 g, 4,0 mmol) en diclorometano deshidratado (15 ml) y se añadió (1R,2S,6R,7S)-4-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-diona (859 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (920 mg) y 4-dimetilaminopiridina (244 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó el residuo resultado de la concentración de la disolución de reacción a presión reducida con acetato de etilo, se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 1,87 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento del 92%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,46 (s, 9H), 1,52 (m, 1H), 1,65-1,83 (m, 3H), 1,93-2,19 (m, 2H), 3,09-3,23 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,32 (s a, 2H), 3,44 (s a, 2H), 4,12-4,24 (m, 1H), 4,68 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,99 (s a, 0,5H), 5,28 (s a, 0,5H), 5,44 (s a, 1H), 6,20 (s a, 2H), 7,24-7,40 (m, 5H); EM m/z 512  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

### Ejemplo 3a

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (III-57)



III-57

#### Etapa 1

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) o (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo)

Se disolvió (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de terc-butilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (ejemplo 1, 447 mg, 1 mmol) en diclorometano deshidratado (8 ml) y se añadió diisopropiletilamina (259 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (169 mg), seguido de agitación durante 1,5 horas, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

*Etapa 2*

5 Metanosulfonato de (2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo o de (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo

10 A la mezcla en la etapa 1 anterior se le añadió ácido metanosulfónico (961 mg) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 5 minutos, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

*Etapa 3*

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

15 A la mezcla en la etapa 2 anterior se le añadió gota a gota diisopropiletamina (1,43 g), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se concentró el disolvente de reacción a presión reducida. Se diluyó el residuo con acetato de etilo (65 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se lavó secuencialmente el sólido en el residuo con hexano/acetato de etilo (1/1, 2 ml), hexano/acetato de etilo (2/1, 2 ml) y hexano (2 ml) y se secó a vacío para proporcionar 274 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento total a lo largo de las tres etapas: 73%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 10.

Ejemplo 3b

25 Síntesis secuencial 1 de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (III-57)

30 Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 354 mg, 1 mmol) en acetonitrilo deshidratado (8 ml) y se añadieron diisopropiletamina (194 mg) y 4-dimetilaminopiridina (12 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió carbonato de bis(2,5-dioxopirrolidin-1-ilo) (384 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se diluyó el residuo resultado de la concentración de la disolución de reacción a presión reducida con acetato de etilo (65 ml), se lavó con ácido cítrico al 10% (20 ml) y posteriormente se agitó con bicarbonato de sodio saturado (20 ml) durante 15 minutos.

35 Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar 436 mg del residuo (rendimiento de etapa del 98%). Se disolvió la cantidad total del residuo en diclorometano deshidratado (8 ml) y se añadió diisopropiletamina (259 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (169 mg), seguido de agitación durante 1 hora. Luego se añadió ácido metanosulfónico (961 mg), seguido de agitación durante 5 minutos. Se añadió gota a gota la mezcla a bicarbonato de potasio 1 M helado (1,1 g/9 ml), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo (65 ml) y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se lavó secuencialmente el sólido en el residuo con hexano/acetato de etilo (1/1, 2 ml), hexano/acetato de etilo (2/1, 2 ml) y hexano (2 ml) para proporcionar 260 mg del compuesto del título como un sólido cristalino (rendimiento total del 58%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 10.

Ejemplo 3c

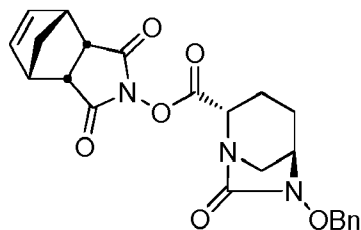
50 Síntesis secuencial 2 de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (III-57)

55 Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 700 mg, 2 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (10 ml), seguido de enfriamiento hasta -20°C. A la mezcla se le añadieron secuencialmente gota a gota cloroforniato de isobutilo (300 mg) y trietilamina (444 mg), seguido de agitación durante 15 minutos. A la disolución de reacción se le añadió 1-hidroxipirrolidin-2,5-diona (253 mg), seguido de agitación durante 30 minutos y agitación durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (35 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% (10 ml), bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró, y se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida para dar 985 mg del residuo. Se disolvió la cantidad total del residuo en cloroformo deshidratado (10 ml) y se añadió trietilamina (303 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (237 mg), seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió metanol (0,1 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. Luego se añadió gota a gota una disolución de ácido metanosulfónico (1,3 ml) en diclorometano (4,0 ml), seguido de agitación adicional durante 30 minutos. Se añadió gota a gota la mezcla a bicarbonato de potasio 1 M helado (2,4 g/20 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió cloroformo (10 ml) y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (10 ml), bicarbonato

de sodio saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se llevó a cabo una siembra para el residuo, y al sólido se le añadió hexano/acetato de etilo (1/2, 3 ml), se agitó, se filtró, se lavó secuencialmente con hexano/acetato de etilo (1/1, 3 ml) y hexano (3 ml) para proporcionar 556 mg del compuesto del título como cristales (rendimiento total del 75%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 10.

#### Ejemplo 4a

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (III-58)



III-58

#### Etapa 1

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo) o (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo)

Se disolvió (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo) (ejemplo 2, 512 mg, 1 mmol) en diclorometano deshidratado (8 ml) y se añadió diisopropiltilamina (260 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (169 mg), seguido de agitación durante 0,5 horas, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF (EM m/z 575 [M+H]<sup>+</sup>). Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

#### Etapa 2

Metanosulfonato de (2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo o de (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo

A la mezcla en la etapa 1 anterior se le añadió ácido metanosulfónico (0,65 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 5 minutos, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

#### Etapa 3

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo

Se añadió gota a gota la mezcla en la etapa 2 anterior a bicarbonato de potasio 1 M helado (1,1 g/9 ml), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo (65 ml) y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se lavó el sólido en el residuo con acetato de etilo/hexano (1:2) y se secó para proporcionar 346 mg del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento total a lo largo de las tres etapas: 79%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 11.

#### Ejemplo 4b

Síntesis secuencial 1 de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (III-58)

Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 368 mg, 1,05 mmol) en diclorometano deshidratado (4 ml) y se añadió (1R,2S,6R,7S)-4-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-diona (207 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadieron secuencialmente clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (221 mg) y 4-dimetilaminopiridina (13 mg),

seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó el residuo resultado de la concentración de la disolución de reacción a presión reducida con acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado (10 ml), bicarbonato de sodio saturado (10 ml) y salmuera saturada (10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se disolvió la cantidad total del residuo, 541 mg, obtenido mediante eliminación por destilación del disolvente a presión reducida, en diclorometano deshidratado (8 ml) y se añadió diisopropiletilamina (155 mg), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (119 mg), seguido de agitación durante 0,5 horas. Luego se añadió ácido metanosulfónico (0,52 ml), seguido de agitación durante 5 minutos. Se añadió gota a gota la mezcla a bicarbonato de potasio 1 M helado (801 mg/9 ml), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió acetato de etilo (65 ml) y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se lavó el sólido en el residuo resultado de la concentración del disolvente a presión reducida con hexano/acetato de etilo (1/3), se filtró y se secó para proporcionar 346 mg del compuesto del título (rendimiento total del 75%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 11.

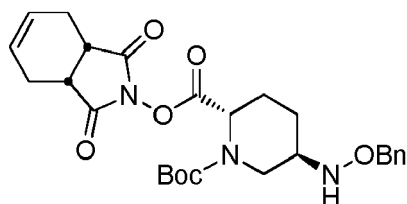
#### 15 Ejemplo 4c

Síntesis secuencial 2 de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (III-58)

20 Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 14,0 g, 41,09 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (200 ml), seguido de enfriamiento hasta alrededor de -20°C. A la mezcla se le añadieron gota a gota cloroformiato de isobutilo (6,11 g) y luego trietilamina (8,86 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Entonces, a la disolución de reacción se le añadió (1R,2S,6R,7S)-4-hidroxi-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-3,5-diona (7,87 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (700 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado (200 ml), bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y salmuera saturada (200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se eliminó por destilación el disolvente a presión reducida, se llevó a cabo de nuevo una concentración por sustitución con acetato de etilo, se disolvió la cantidad total del residuo resultante, 25,1 g (rendimiento neto del 92%), en cloroformo deshidratado (180 ml) y se añadió trietilamina (5,5 g), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (4,29 g), seguido de agitación durante 30 minutos. Luego se añadió metanol (1 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió gota a gota una disolución de ácido metanosulfónico (23,5 ml) en diclorometano (30 ml), seguido de agitación durante otros 30 minutos. Se añadió gota a gota la mezcla a bicarbonato de potasio 1 M helado (43,5 g/200 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió cloroformo (100 ml) y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (200 ml), bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y salmuera saturada (200 ml). Volvió a extraerse secuencialmente cada fase acuosa con cloroformo (100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se disolvió el residuo obtenido mediante concentración del disolvente a presión reducida en cloroformo (70 ml), se añadió hexano (100 ml), seguido de agitación durante 30 minutos para cristalización. Además, se añadió hexano (100 ml) para agitación y envejecimiento durante 1 hora. Se filtró el sólido cristalino y se secó para proporcionar 15,4 g del compuesto del título (contenido del 100%, rendimiento total del 88%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 11. Como resultado de la evaluación de la estabilidad de este producto, se mantuvo estable en una nevera durante un mes.

#### 45 Ejemplo 5

(2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo) (II-32)



50 **II-32**

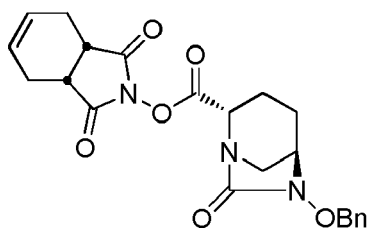
Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 3,504 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (50 ml), seguido de enfriamiento hasta alrededor de -20°C. A la mezcla se le añadieron gota a gota cloroformiato de isobutilo (1,51 g) y luego trietilamina (2,17 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Entonces, a la disolución de reacción se le añadió (3aR,7aS)-2-hidroxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ejemplo de referencia 12, 1,84 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (200 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado (60 ml), bicarbonato

de sodio saturado (60 ml) y salmuera saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se sometió el residuo obtenido mediante concentración del filtrado a presión reducida a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 4,689 g del compuesto del título como un sólido espumoso incoloro (rendimiento del 94%).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,47 (s a, 9H), 1,59-1,75 (m, 2H), 2,04-2,32 (m, 2H), 2,16-2,35 (m, 2H), 2,61 (d,  $J=15,2$  Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,71 (q,  $J=11,6$  Hz, 2H), 5,03 (s a, 1H), 5,97 (s a, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H); EM  $m/z$  500  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Ejemplo 6a

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (III-59)



III-59

#### Etapa 1

(2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo) o (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo)

Se disolvió (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo) (ejemplo 5, 4,689 g, 9,386 mmol) en cloroformo deshidratado (50 ml) y se añadió trietilamina (1,40 g), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (1,09 g), seguido de agitación durante 0,5 horas, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

#### Etapa 2

Metanosulfonato de (2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o de (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo

A la mezcla en la etapa 1 anterior se le añadió metanol (0,255 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió ácido metanosulfónico (8,89 g), seguido de agitación durante 30 minutos, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

#### Etapa 3

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo

Se añadió gota a gota la mezcla en la etapa 2 anterior a bicarbonato de potasio 1 M helado (11,1 g/100 ml), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió cloroformo (30 ml), se separaron las fases, se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (70 ml), bicarbonato de sodio saturado (70 ml) y salmuera saturada (70 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en cloroformo (16 ml), se añadió hexano (24 ml), seguido de agitación durante 15 minutos. Además, se añadió hexano (8 ml), seguido de agitación y envejecimiento durante 15 minutos. Se filtró el sólido precipitado, se lavó con una disolución mixta de cloroformo/hexano (2/3) y se secó a presión reducida para proporcionar 3,51 g del compuesto del título como un polvo cristalino incoloro (rendimiento total a lo largo de las tres etapas: 88%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 13.

#### Ejemplo 6b

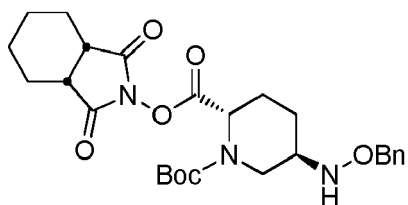


Síntesis secuencial de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (III-59)

5 Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 3,504 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (50 ml), seguido de enfriamiento hasta alrededor de -20°C. A la  
 10 mezcla se le añadieron gota a gota cloroforniato de isobutilo (1,157 g) y luego trietilamina (2,17 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Entonces, a la disolución de reacción se le añadió (3aR,7aS)-2-hidroxi-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ejemplo de referencia 12, 1,84 g), seguido de agitación a la  
 15 misma temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (200 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado (60 ml), bicarbonato de sodio saturado (60 ml) y salmuera saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se  
 20 disolvió la cantidad total del residuo, 5,21 g (cuantitativo), obtenido mediante concentración del filtrado a presión reducida, en cloroformo deshidratado (50 ml) y se añadió trietilamina (1,5 g), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (1,157 g), seguido de agitación durante 30 minutos. Luego se añadió metanol (0,27 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. A la disolución de reacción se le añadió gota a gota una disolución de  
 25 ácido metanosulfónico (9,47 g) en diclorometano (8 ml), seguido de agitación durante otros 30 minutos. Se añadió gota a gota la mezcla a bicarbonato de potasio 1 M helado (11,84 g/100 ml), seguido de agitación durante 30 minutos. Se añadió cloroformo (30 ml) y se separaron las fases. Se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (70 ml), bicarbonato de sodio saturado (70 ml) y salmuera saturada (70 ml). Volvió a extraerse secuencialmente  
 cada fase acuosa con cloroformo (33 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. Se disolvió la cantidad total del residuo obtenido mediante concentración del disolvente a presión reducida en cloroformo (16 ml), se añadió hexano (29 ml), seguido de agitación durante 15 minutos. Además, se  
 añadió hexano (5 ml), seguido de agitación y envejecimiento durante 15 minutos. Se lavó el sólido precipitado, se filtró y se secó para proporcionar 3,37 g del compuesto del título (rendimiento total del 79%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 13.

#### Ejemplo 7

30 (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo) (II-33)



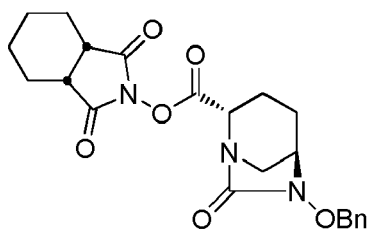
II-33

35 Se disolvió ácido (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (ejemplo de referencia 2, 3,504 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano deshidratado (50 ml), seguido de enfriamiento hasta alrededor de -20°C. A la  
 40 mezcla se le añadieron gota a gota cloroforniato de isobutilo (1,51 g) y luego trietilamina (2,17 g), seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 minutos. Entonces, a la disolución de reacción se le añadió (3aR,7aS)-2-hidroxi-hexahidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (ejemplo de referencia 14, 1,86 g), seguido de agitación a la misma  
 45 temperatura durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (200 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% helado (60 ml), bicarbonato de sodio saturado (60 ml) y salmuera saturada (60 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. Se sometió el residuo obtenido mediante concentración del filtrado a presión reducida a cromatografía en columna de gel  
 de sílice (hexano/acetato de etilo = 2/1) para proporcionar 4,521 g del compuesto del título como un sólido espumoso incoloro (rendimiento del 90%).

45 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,35-1,58 (m, 13H), 1,62 (s a, 1H), 1,76 (s a, 2H), 1,90 (s a, 4H), 1,95-2,15 (m, 2H), 3,00 (s a, 2H), 3,15-3,30 (m, 2H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,72 (q, J = 11,6 Hz, 2H), 5,30-5,53 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H); EM m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 50 Ejemplo 8

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (III-60)



III-60

*Etapa 1*

5 (2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo) o (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo)

10 Se disolvió (2S,5R)-5-((benciloxi)amino)piperidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo) (ejemplo 7, 4,521 g, 9,01 mmol) en cloroformo deshidratado (50 ml) y se añadió trietilamina (1,350 g), seguido de enfriamiento con hielo. A la mezcla se le añadió trifosgeno (1,043 g), seguido de agitación durante 0,5 horas, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

15 *Etapa 2*

Metanosulfonato de (2S,5R)-5-((benciloxi)((triclorometoxi)carbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o de (2S,5R)-5-((benciloxi)(clorocarbonil)amino)piperidin-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo

20 A la mezcla en la etapa 1 anterior se le añadió metanol (0,245 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió ácido metanosulfónico (8,53 g), seguido de agitación durante 30 minutos, y se confirmó la finalización de la reacción para los compuestos del título mediante CCF. Se sometieron los compuestos a la siguiente etapa sin purificación ni aislamiento.

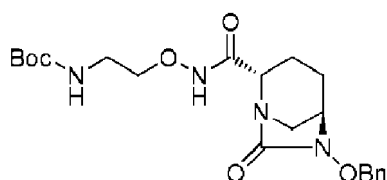
25 *Etapa 3*

(2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo

30 Se añadió gota a gota la mezcla en la etapa 2 anterior a bicarbonato de potasio 1 M helado (10,668 g/90 ml), seguido de agitación durante 0,5 horas. Se añadió cloroformo (33 ml), se separaron las fases, se lavó secuencialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (70 ml), bicarbonato de sodio saturado (70 ml) y salmuera saturada (70 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/acetato de etilo = 6/1) para proporcionar 3,106 g del compuesto del título como un sólido incoloro (rendimiento total a lo largo de las tres etapas: 81%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 15.

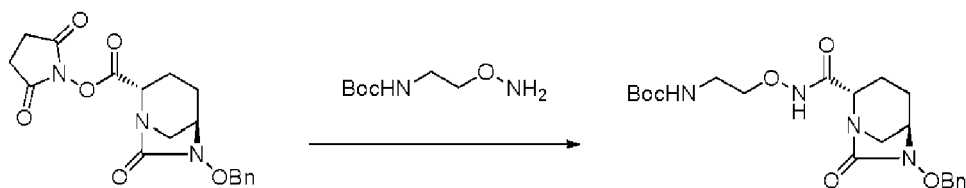
40 Ejemplo 9

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



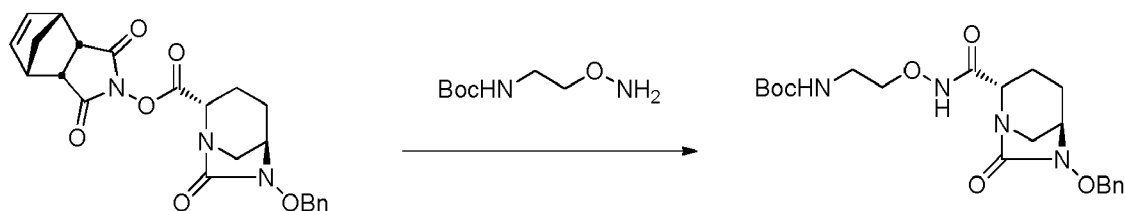
IV-1-1

45 Ejemplo 9a



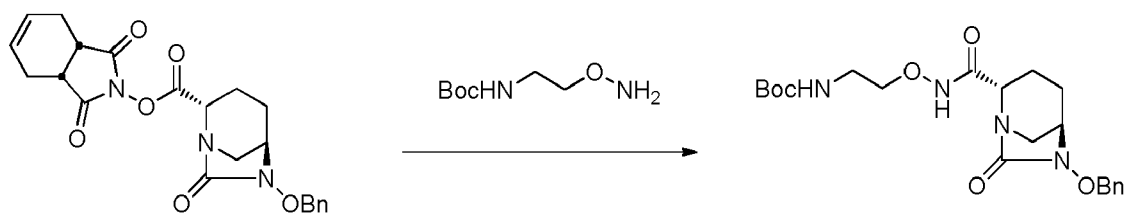
5 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (ejemplos 3a-c, 373 mg, 1 mmol) en diclorometano deshidratado (5 ml) y se añadió una disolución de 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (194 mg) en diclorometano deshidratado (2 ml, lavado con 1 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (65 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% (20 ml), bicarbonato de sodio saturado (20 ml) y salmuera saturada (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 362 mg del compuesto del título (rendimiento del 83%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 1.

#### Ejemplo 9b



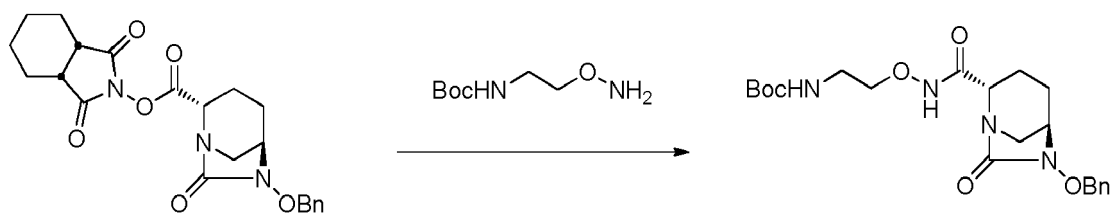
15 Se suspendió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (ejemplos 4a-c, 49,7 g, 113,6 mmol) en acetato de etilo deshidratado (650 ml) y se añadieron una disolución de 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (24,2 g) en acetato de etilo deshidratado (134 ml) y trietilamina (13,8 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2,5 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (0,8 l), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,25 M helado (1 l), bicarbonato de sodio saturado (1 l) y agua (1 l), y se concentró a presión reducida para proporcionar 50,67 g del compuesto del título (48,08 g netos, rendimiento del 98%, razón de área de HPLC del 99% o más). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 1.

#### Ejemplo 9c



30 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (ejemplos 6a-b, 425 mg, 1 mmol) en cloroformo deshidratado (5 ml) y se añadieron una disolución de 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (211 mg) en acetato de etilo deshidratado (1,41 g) y trietilamina (121 mg) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (75 ml), se lavó secuencialmente con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (35 ml), bicarbonato de sodio saturado (35 ml) y salmuera saturada (35 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 481 mg del compuesto del título (cuantitativo). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 1.

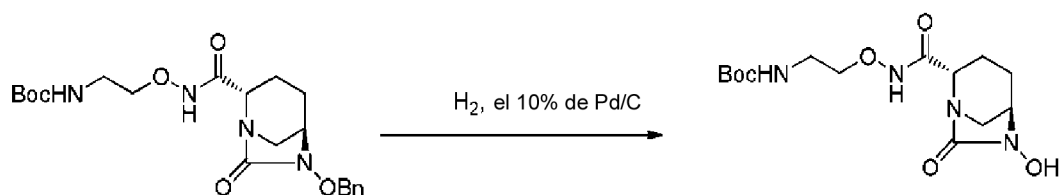
#### Ejemplo 9d



Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3aR,7aS)-1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo (ejemplo 8, 427 mg, 1 mmol) en cloroformo deshidratado (5 ml) y se añadieron una disolución de 2-(aminooxi)etilcarbamato de terc-butilo (211 mg) en acetato de etilo deshidratado (1,41 g) y trietilamina (121 mg) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (75 ml), se lavó secuencialmente con disolución acuosa de ácido cítrico al 10% (35 ml), bicarbonato de sodio saturado (35 ml) y salmuera saturada (35 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se concentró el filtrado a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2) para proporcionar 418 mg del compuesto del título (rendimiento del 96%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 1.

#### Ejemplo 10

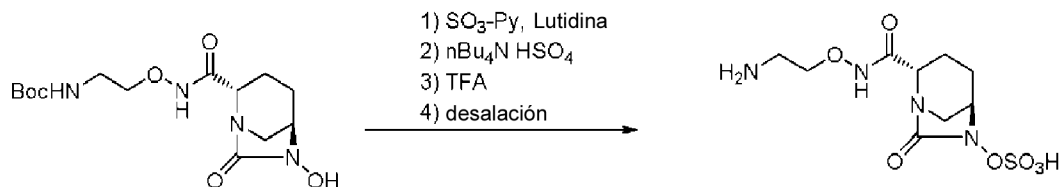
{2-[[[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (V-1)



A una disolución de {2-[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo (ejemplo 9b, 156,42 g netos, 360 mmol) en metanol (2,4 l) se le añadió un catalizador del 10% de paladio sobre carbono (contenido de agua del 50%, 15,64 g), seguido de agitación bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas. Se filtró el catalizador a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida hasta 450 ml, y posteriormente se añadió acetonitrilo (1,5 l), seguido de concentración hasta 450 ml. Se enfrió con hielo la mezcla y se agitó durante 30 minutos, y se filtró el sólido cristalino precipitado, se lavó con acetonitrilo y se secó a vacío para proporcionar 118,26 g del compuesto del título (117,90 g netos, rendimiento del 95%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 2.

#### Ejemplo 11

(2S,5R)-N-(2-aminoetoxi)-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VI-1)



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 (ejemplo 10, 537,61 g, 1,561 mol) en acetonitrilo (7,8 l) se le añadieron 2,6-lutidina (512,08 g) y complejo de trióxido de azufre-piridina (810,3 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla para retirar los materiales insolubles, y se concentró el filtrado hasta 2,5 l y se diluyó con acetato de etilo (15,1 l). Se extrajo la mezcla con dihidrogenofosfato de sodio al 20% (7,8 l), a la fase acuosa resultante se le añadieron acetato de etilo (15,1 l) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (567,87 g), seguido de agitación durante 20 minutos. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (425 g), se filtró, posteriormente se concentró a presión reducida y se intercambió el disolvente por diclorometano (3,1 l) para proporcionar 758 g de {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de terc-butilo y tetrabutilamonio (586,27 g netos, rendimiento del 84%).

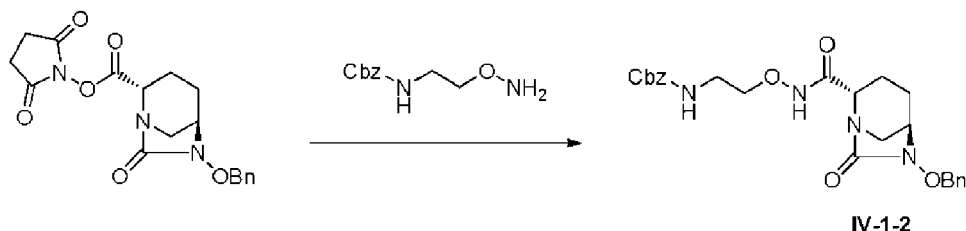
Se enfrió una disolución de 719 g de la sal de tetrabutilamonio (437,1 g netos, 0,656 mol) en diclorometano (874 ml) hasta -20°C, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (874 ml) durante 15 minutos y se elevó la temperatura hasta 0°C, seguido de agitación durante 1 hora. Se enfrió la disolución de reacción hasta -20°C, se añadió gota a gota diisopropil éter (3,25 l), se elevó la temperatura de la mezcla hasta 0°C, seguido de agitación durante 1 hora. Se filtró el precipitado, se lavó con diisopropil éter y se secó a vacío para proporcionar 335,36 g del compuesto del título en bruto (222,35 g netos, rendimiento del 99%).

Se mezclaron alternativamente el compuesto del título en bruto (212,99 g, 133,33 g netos) y un tampón fosfato 0,2 M helado (pH 6,5, 4,8 l) en pequeñas porciones para dar una disolución que tenía pH 5,3. Se concentró la disolución a presión reducida hasta 3,6 l y se ajustó de nuevo el pH a pH 5,5 usando un tampón fosfato 0,2 M (pH 6,5, 910 ml). Se sometió la disolución a purificación mediante resina (Mitsubishi Kasei, SP207, de agua a IPA al 10%-agua) y se

recogieron fracciones activas, se concentraron y se liofilizaron. Entonces se obtuvieron 128,3 g del compuesto del título (rendimiento del 96%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 1, etapa 3.

#### Ejemplo 12

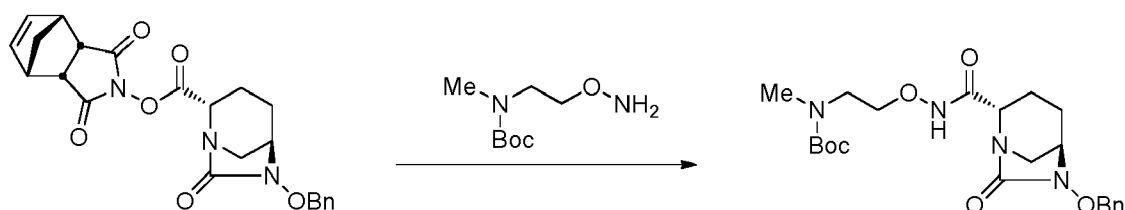
5 {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}carbamato de bencilo (IV-1-2)



10 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo (ejemplos 3a-c, 201 mg, 0,538 mmol) en diclorometano deshidratado (4 ml) y se añadió una disolución de 2-(aminooxi)etilcarbamato de bencilo (128 mg) en diclorometano deshidratado (0,5 ml, lavado con 0,5 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 1,5 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (30 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico al 10% (15 ml), bicarbonato de sodio saturado (15 ml) y salmuera saturada (15 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 222 mg del compuesto del título (rendimiento del 88%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 3, etapa 3.

#### Ejemplo 13

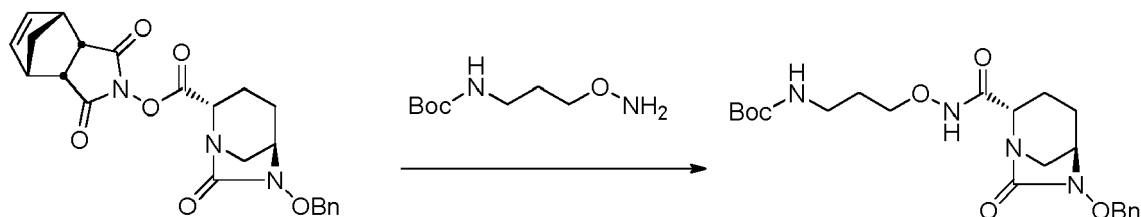
20 {2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]etil}(metil)carbamato de terc-butilo (IV-2)



25 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (ejemplos 4a-c, 144 mg, 0,329 mmol) en diclorometano deshidratado (2,5 ml) y se añadió una disolución de (2-(aminooxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (88,8 mg) en diclorometano deshidratado (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (10 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,25 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 132 mg del compuesto del título (rendimiento del 89%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 4, etapa 1.

#### Ejemplo 14

35 {3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]propil}carbamato de terc-butilo (IV-7)

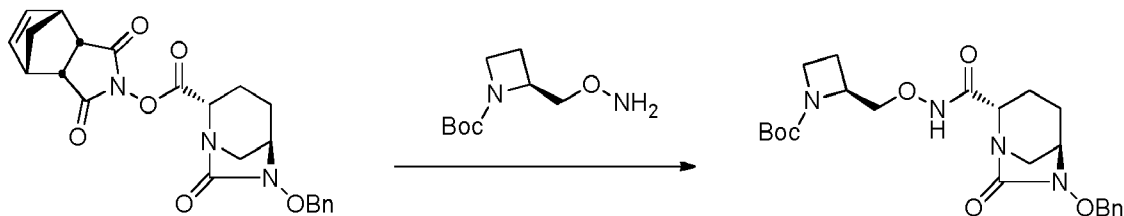


40 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (ejemplos 4a-c, 148 mg, 0,339 mmol) en diclorometano deshidratado (2,5 ml) y se añadió una disolución de 3-(aminooxi)propilcarbamato de terc-butilo (90,9 mg) en diclorometano deshidratado (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se diluyó la disolución de reacción con acetato de etilo (10 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,25 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 134 mg del

compuesto del título (rendimiento del 88%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 6, etapa 1.

#### Ejemplo 15

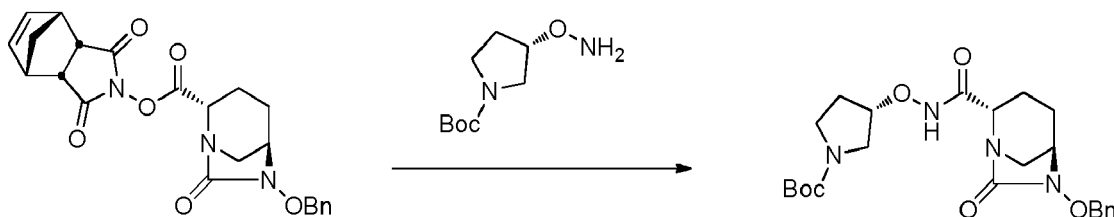
5 (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]metil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (IV-8)



10 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (ejemplos 4a-c, 145 mg, 0,331 mmol) en diclorometano deshidratado (2,5 ml) y se añadió una disolución de (S)-2-((aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (93,2 mg) en diclorometano deshidratado (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 21 horas. Se diluyó la disolución de  
15 reacción con acetato de etilo (10 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,25 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 127 mg del compuesto del título (rendimiento del 83%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 7, etapa 1.

#### Ejemplo 16

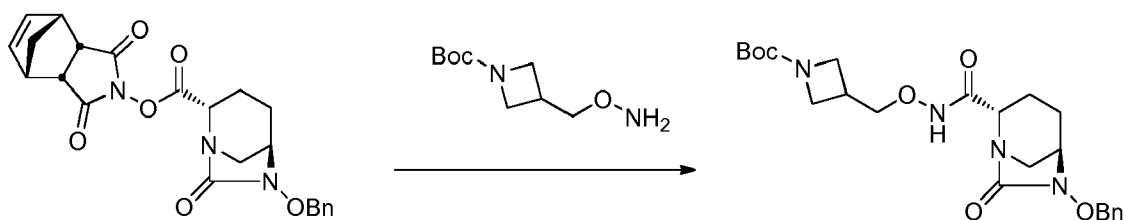
20 (3S)-3-[[[[(2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]oxi]pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (IV-11)



25 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (ejemplos 4a-c, 145 mg, 0,332 mmol) en diclorometano deshidratado (2,5 ml) y se añadió una disolución de (S)-3-((aminooxi)pirrolidín-1-carboxilato de terc-butilo (91,6 mg) en diclorometano deshidratado (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. Se diluyó la disolución de  
30 reacción con acetato de etilo (10 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,25 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 145 mg del compuesto del título (rendimiento del 95%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 8, etapa 1.

#### Ejemplo 17

40 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 (IV-12)



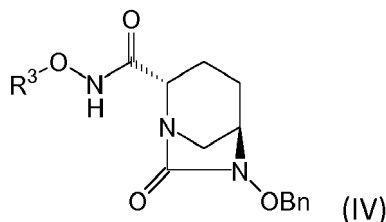
45 Se disolvió (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (1R,2S,6R,7S)-3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo (ejemplos 4a-c, 140 mg, 0,320 mmol) en diclorometano deshidratado (2,5 ml) y se añadió una disolución de 3-((aminooxi)metil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (91,5 mg) en diclorometano deshidratado (0,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. Se diluyó la disolución de

reacción con acetato de etilo (10 ml), se lavó secuencialmente con ácido clorhídrico 0,25 M, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 132 mg del compuesto del título (rendimiento del 90%). Los datos instrumentales concordaron con aquellos del ejemplo de referencia 9, etapa 1.

5

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula (IV):



en la que

OBn es benciloxilo, y

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o heterociclilo, o forma un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros junto con el -O-NH-adyacente,

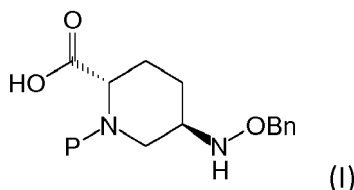
R<sup>3</sup> puede estar modificado con 0-5 grupos R<sup>4</sup> seleccionados de alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilo C<sub>1-6</sub>, alquilsulfonilo C<sub>1-6</sub>, heterociclilo, heterociclicarbonilo, R<sup>5</sup>(R<sup>6</sup>)N- y un grupo protector; y R<sup>4</sup> puede estar consecutivamente sustituido;

R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> es cada uno independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>, o juntos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

y además, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> pueden someterse a cierre de anillo en una posición arbitraria;

que comprende:

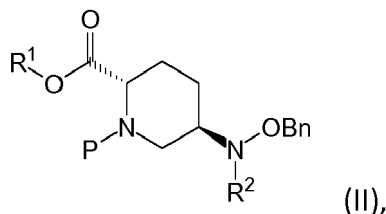
(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido:



con R<sup>1</sup>OH, en el que

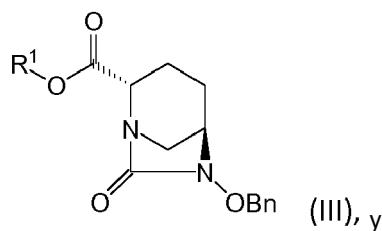
R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo, seguido de

(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre el mismo para obtener un compuesto de fórmula (II), en la que R<sup>2</sup> es ClCO- o Cl<sub>3</sub>COCO-,



(iii) retirar el grupo protector P y someter a tratamiento con una base para obtener un compuesto de fórmula (III):

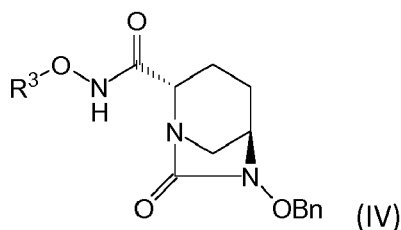




(iv) hacer reaccionar con un compuesto  $R^3ONH_2$ , en el que  $R^3$  es tal como se definió anteriormente, para producir el compuesto (IV).

5

2. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula (IV):



10

en la que

OBn es benciloxilo, y

15

$R^3$  es alquilo  $C_{1-6}$  o heterociclilo, o forma un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros junto con el -O-NH-adyacente,

20

$R^3$  puede estar modificado con 0-5 grupos  $R^4$  seleccionados de alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxilo  $C_{1-6}$ , alquilsulfonilo  $C_{1-6}$ , heterociclilo, heterociclicarbonilo,  $R^5(R^6)N$ - y un grupo protector; y  $R^4$  puede estar consecutivamente sustituido;

25

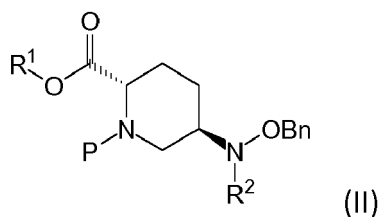
$R^5$  y  $R^6$  es cada uno independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ , o juntos forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros;

y además,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  pueden someterse a cierre de anillo en una posición arbitraria;

que comprende:

30

(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre un compuesto de fórmula (II),



en la que

35

$R^1$  es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

$R^2$  es H, y

40

P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido;

seguido de

45

(iii) retirar el grupo protector P, someter a tratamiento con una base y hacer reaccionar adicionalmente con un compuesto  $R^3ONH_2$ , en el que  $R^3$  es tal como se definió anteriormente, para producir el compuesto de

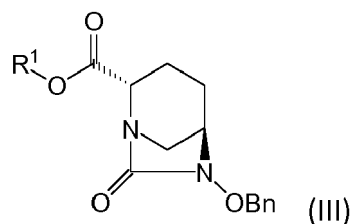
fórmula (IV).

3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que R<sup>3</sup> es

- 5 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo;  
 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etilo;  
 10 2-((terc-butoxicarbonil)(isopropil)amino)etilo;  
 2-(dimetilamino)etilo;  
 (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propilo;  
 15 (2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propilo;  
 3-((terc-butoxicarbonil)amino)propilo;  
 (2S)-terc-butoxicarbonilazetidín-2-ilmetilo;  
 20 (2R)-terc-butoxicarbonilpirrolidín-2-ilmetilo;  
 (3R)-terc-butoxicarbonilpiperidín-3-ilmetilo;  
 25 (3S)-terc-butoxicarbonilpirrolidín-3-ilo;  
 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-ilo;  
 2-(benciloxicarbonilamino)etilo;  
 30 2-((benciloxicarbonil)(metil)amino)etilo;  
 2-((benciloxicarbonil)(isopropil)amino)etilo;  
 35 2-(dimetilamino)etilo;  
 (2S)-2-((benciloxicarbonil)amino)propilo;  
 (2R)-2-((benciloxicarbonil)amino)propilo;  
 40 3-((benciloxicarbonil)amino)propilo;  
 (2S)-benciloxicarbonilazetidín-2-ilmetilo;  
 45 (2R)-benciloxicarbonilpirrolidín-2-ilmetilo;  
 (3R)-benciloxicarbonilpiperidín-3-ilmetilo;  
 (3S)-benciloxicarbonilpirrolidín-3-ilo; o  
 50 1-(benciloxicarbonil)azetidín-3-ilo;  
 preferiblemente 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo o  
 55 2-(benciloxicarbonilamino)etilo; y  
 más preferiblemente 2-(terc-butoxicarbonilamino)etilo.

4. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula (III)

60



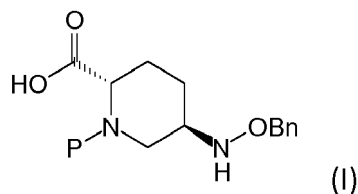
en la que

5 OBn es benciloxilo, y

R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

10 que comprende

(i) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (I), en la que P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido:

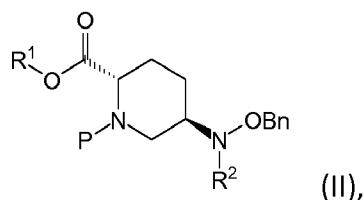


15

con R<sup>1</sup>OH, en el que

20 R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

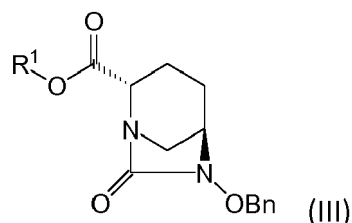
(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre el mismo para obtener un compuesto de fórmula (II), en la que R<sup>2</sup> es ClCO- o Cl<sub>3</sub>COCO-:



25

(iii) retirar el grupo protector P y someter a tratamiento con una base para producir el compuesto de fórmula (III).

30 5. Procedimiento para producir un compuesto de fórmula (III)



en la que

35 OBn es benciloxilo, y

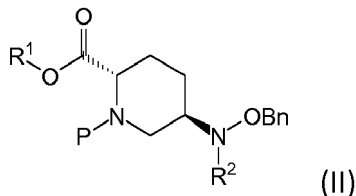
R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo, 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo o 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo,

40

que comprende

(ii) permitir que un agente de carbonilación seleccionado de fosgeno, difosgeno y trifosgeno actúe sobre un compuesto de fórmula (II), en la que R<sup>2</sup> es H y P es un grupo protector de NH que puede retirarse con ácido:

5



seguido de

10 (iii) retirar el grupo protector P y someter a tratamiento con una base para producir el compuesto de fórmula (III).

6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que P es terc-butoxicarbonilo (Boc).

15 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es 2,5-dioxopirrolidin-1-ilo.

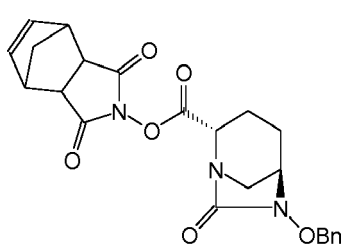
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo.

20 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es 1,3-dioxohexahidro-1H-isoindol-2(3H)-ilo.

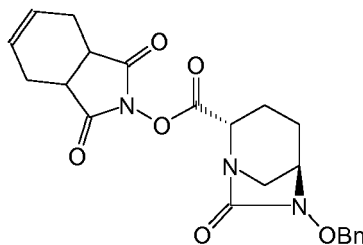
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R<sup>1</sup> es 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]dec-8-en-4-ilo.

25

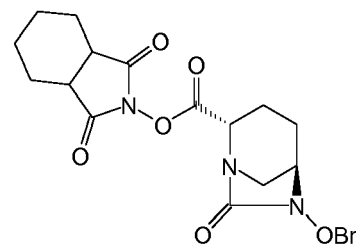
11. Compuesto seleccionado de los compuestos de las fórmulas (III-58) a (III-60), en el que OBn es benciloxilo:



(III-58)

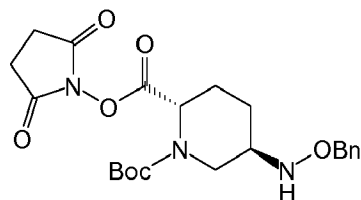


(III-59)

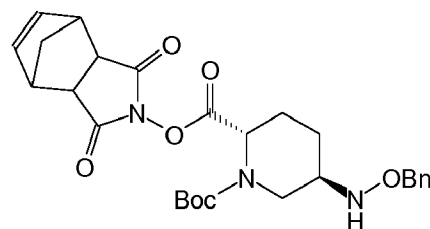


(III-60)

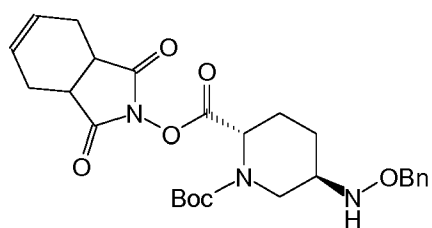
30 12. Compuesto seleccionado de los compuestos de las fórmulas (II-30) a (II-33), en el que Boc es terc-butoxicarbonilo y OBn es benciloxilo:



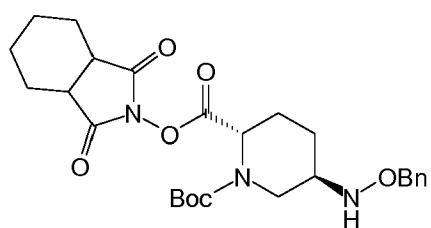
(II-30)



(II-31)



(II-32)



(II-33)