

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 812 848**

51 Int. Cl.:

C07F 7/10 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.11.2015 PCT/US2015/062884**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016 WO16089718**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2015 E 15865871 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.07.2020 EP 3227306**

54 Título: **Proceso para la preparación de 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y análogos del mismo**

30 Prioridad:

02.12.2014 US 201462086420 P

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

18.03.2021

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US**

72 Inventor/es:

**LIU, ZHIJIAN;
YASUDA, NOBUYOSHI;
YANG, LU;
KLAPARS, ARTIS;
CAMPOS, KEVIN R. y
REIBARKH, MIKHAIL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 812 848 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

Proceso para la preparación de 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo y análogos del mismo

5

Campo de la invención

La invención se refiere a la preparación de (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas y análogos de las mismas. Estas carboxamidas son adecuadas para su uso como intermedios que conducen, a través de una serie de etapas de proceso adicionales, a la preparación de los inhibidores de beta lactamasa, incluyendo (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

10

Antecedentes de la invención

Determinadas 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas son inhibidores de β -lactamasa y, cuando se usan junto con antibióticos de β -lactama, pueden ser eficaces para el tratamiento de infecciones bacterianas. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 8.487.093 que desvela 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas y sus síntesis a partir de un intermedio de iluro de cetosulfoxonio que contiene una cadena lateral de amida, donde el intermedio de iluro se cicla en una 5-oxo-piperidin-2-carboxamida usando un catalizador de Ir, Rh o Ru. De un modo similar, Baldwin *et al.* desvelan la transformación de iluros de β -cetosulfoxonio derivados de lactona en heterociclos de β -oxonitrógeno en presencia de un catalizador de rodio. Véase Baldwin *et al.*, 1993, J. Chem. Soc., Chem. Commun. 18 :1434-1435. Mangion *et al.* desvelan inserciones de X-H catalizadas por iridio (por ejemplo, inserciones de N-H) de iluros de sulfoxonio. Véase Mangion *et al.*, 2009, Org. Lett., 11:3566-3569 y Mangion *et al.*, 2011, Org. Lett. 13:5480-5483.

15

20

25

La Patente de Estados Unidos N.º 7.112.592 desvela compuestos heterocíclicos y sus sales, procesos para preparar los compuestos y métodos de uso de los compuestos como agentes antibacterianos. Uno de tales compuestos es sal sódica de 7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida. La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos N.º US2003/0199541 desvela métodos para preparar compuestos azabicyclicos que son útiles como medicamentos, en particular agentes antibacterianos. Las publicaciones de solicitud de patente internacional N.º WO 2002/10172, WO2008/039420 y WO2012/172368 desvelan métodos para preparar determinadas 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-2-carboxamidas o *trans*-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas que son útiles como inhibidores de β -lactamasa.

30

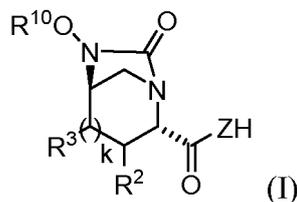
35

La publicación de solicitud de patente internacional N.º WO2010/126820 desvela la preparación de alquilo ésteres de ácidos oxo-azacicloalquilcarboxílicos N-protectados. Estos ésteres pueden usarse como intermedios en la síntesis de 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas y ésteres. Miller *et al.*, desvelan una ruta de fabricación para la síntesis de un inhibidor de β -lactamasa. Véase Miller *et al.*, 2014, Org. Lett. 16:174-177.

40

Sumario de la invención

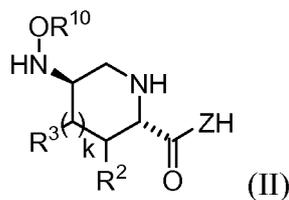
La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I:



45

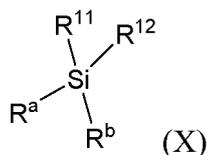
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):

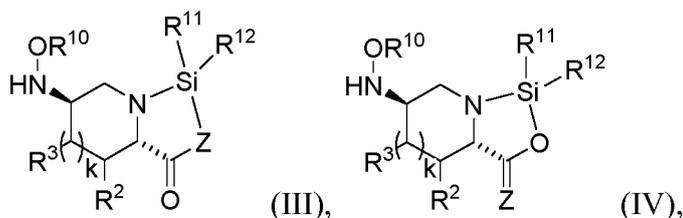


50

con un compuesto de fórmula (X)

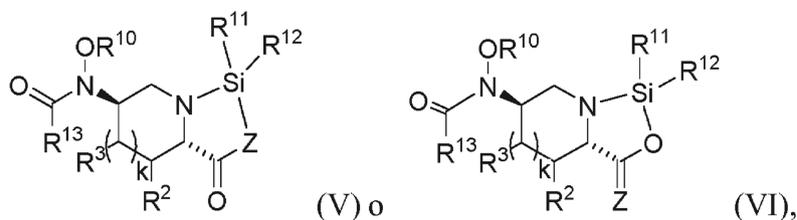


y una base para obtener un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una mezcla de los mismos;



5

(b) tratar el compuesto de fórmula (III) o (IV), o una mezcla de los mismos, con un equivalente de fosgeno para obtener un compuesto de fórmula (V) o (VI), o una mezcla de los mismos,



10

y

(c) tratar el compuesto de fórmula (V) o (VI), o la mezcla de los mismos, con un reactivo de hidrólisis para obtener el compuesto de fórmula (I); en la que

15

Z es O o -NR⁵
k es un número entero igual a 0, 1 o 2;
R² y R³ se definen de la siguiente manera:

20

(a) R² es H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o

25

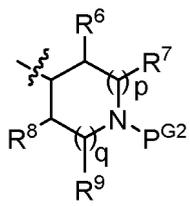
-O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂, y
cada R³ es H o alquilo C₁₋₆; o

(b) como alternativa y con la condición de que k sea 1 o 2, R² y el R³ adyacente a R², junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido, forman cicloalquilo C₅₋₇ que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o -O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂; y cualquier otro R³ es H o alquilo C₁₋₆;

30

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, alquil C₁₋₆-arilo, heteroarilo, alquil C₁₋₆-heteroarilo, o

35



R⁶ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃ o -N-(alquilo C₁₋₃)₂;
cada R⁷ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

40

P^{G2} es un grupo protector de amina seleccionado entre carbamatos, benzilaminas, sulfonamidas y amidas; R¹⁰

es bencilo o alilo, en el que el bencilo o alilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, flúor o -NO₂;

R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ o arilo; o

R¹¹ y R¹², junto con el silano al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N y O, que está opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos aromáticos, conteniendo cada uno opcionalmente 0 o 1 heteroátomo seleccionados entre N y O;

R¹³ es imidazolilo;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

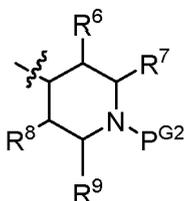
p + q = 0, 1, 2 o 3; y

R^a y R^b son halo;

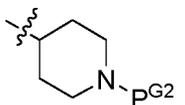
en el que el reactivo de hidrólisis es un disolvente prótico y el la expresión "disolvente prótico" se refiere a cualquier disolvente que tiene un átomo de hidrógeno enlazado a un oxígeno como en un grupo hidroxilo o un nitrógeno como en un grupo amina, ácido o una fuente de fluoruro;

en el que el equivalente de fosgeno es carbonildiimidazol.

En una realización de la invención, Z es -NR⁵. En una realización de la invención, k es 1. En una realización de la invención, R² y R³ son H. En una realización de la invención, R⁵ es H o



En un aspecto de esta realización, R⁵ es



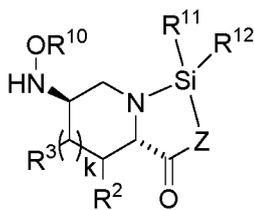
En una realización de la invención, P^{G2} es t-Boc.

En la etapa (a) de la invención, en una realización, el compuesto de Fórmula X es un dihalodialquilsilano, dihalodiarilsilano o dihaloalquilarilsilano. En un aspecto de la realización, el compuesto de Fórmula X es diclorodimetilsilano. En una realización, la base es base de Hunig.

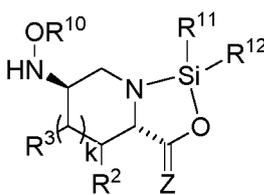
En la etapa (c) de la invención, en una realización, el reactivo de hidrólisis es un disolvente prótico, que puede ser alcohol isopropílico.

En determinadas realizaciones de la invención, el compuesto de Fórmula (I) es 4-((2S,5R)-7-oxo-6-benciloxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

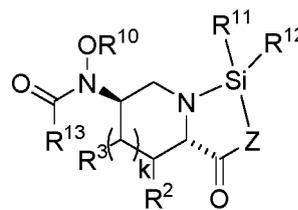
La presente invención también se refiere a un compuesto que es:



(III),



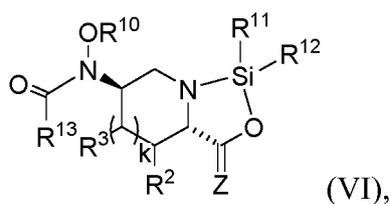
(IV),



(V)

o

45



o una sal del mismo
en la que

5

Z es O o -NR⁵
k es un número entero igual a 0, 1 o 2;
R² y R³ se definen de la siguiente manera:

10

(a) R² es H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o

-O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂, y
cada R³ es H o alquilo C₁₋₆; o

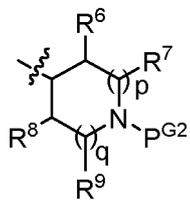
15

(b) como alternativa y con la condición de que k sea 1 o 2, R² y el R³ adyacente a R², junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido, forman cicloalquilo C₅₋₇ que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o

20

-O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂; y cualquier otro R³ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, alquil C₁₋₆-arilo, heteroarilo,
alquil C₁₋₆-heteroarilo, o



25

R⁶ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃ o -N-(alquilo C₁₋₃)₂;

cada R⁷ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

PG² es bencilo o alilo, en el que el bencilo o alilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,

30

flúor o -NO₂; R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ o arilo; o

R¹¹ y R¹², junto con el silano al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N y O, que está opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos aromáticos, conteniendo cada uno opcionalmente 0 o 1 heteroátomo seleccionados entre N y O;

35

R¹³ es un grupo saliente;

p es 0, 1 o 2;

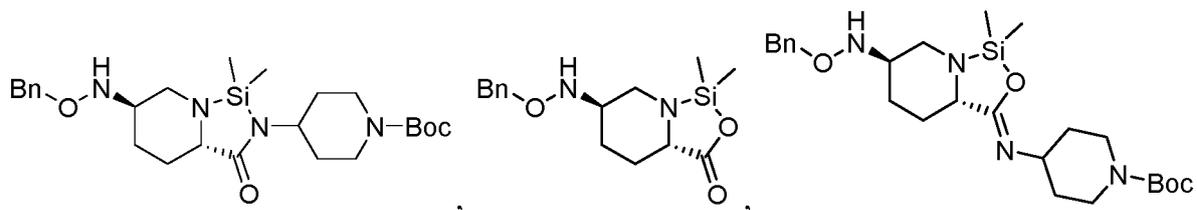
q es 0, 1 o 2;

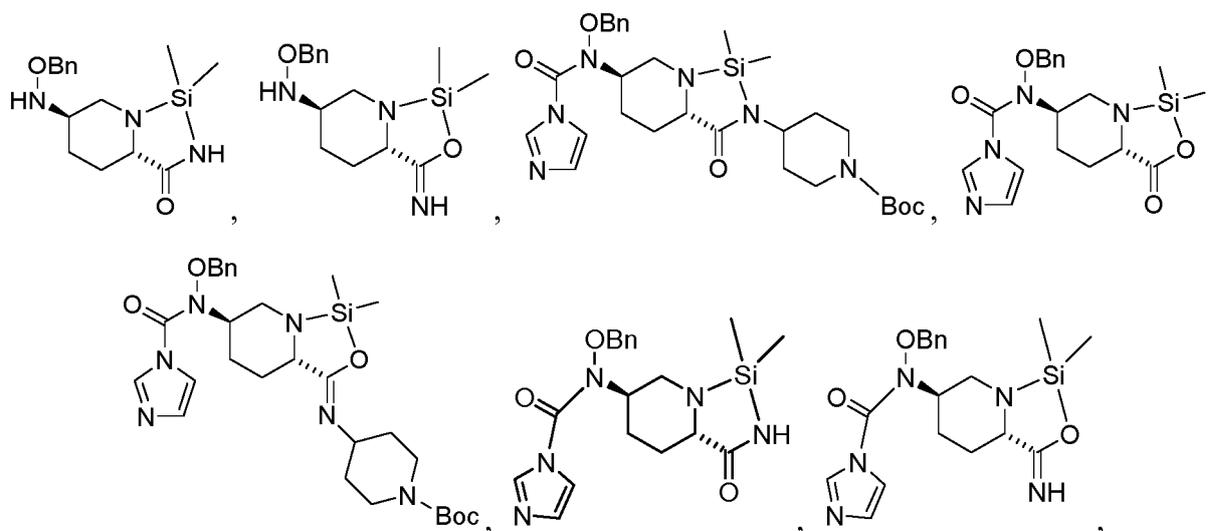
p + q = 0, 1, 2 o 3;

en el que el grupo saliente es imidazolilo.

40

En determinadas realizaciones, Z es -NR⁵. En determinados aspectos de la invención, el compuesto es un compuesto que es:





5 o una de sus sales.

Otras realizaciones, aspectos y características de la presente invención se describen adicionalmente o serán evidentes a partir de la siguiente descripción, ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

10 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un compuesto de Fórmula I, un intermedio de urea en la síntesis de 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas y sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, que emplean un compuesto que contiene silicio junto con un equivalente de fosgeno, carbonildiimidazol (CDI). El compuesto que contiene silicio puede reaccionar con la diamina de Fórmula II en presencia de una base, tal como una base de Hunig, para generar un nuevo intermedio de N-Si-N (III) o N-Si-O (IV) de 5 miembros en el caso en el que Z es -NR⁵, seguido de reacción con el equivalente de fosgeno (CDI) para generar un compuesto de Fórmula V o VI, o una mezcla de los mismos. Después, la urea deseada puede formarse a través de hidrólisis del grupo sililo con agua, un alcohol o ion fluoruro y ciclación espontánea. En la primera etapa de sililación, se observó sililación parcial en el nitrógeno en el resto hidroxilamina en los compuestos de Fórmula III y/o IV, pero tras la reacción con CDI los intermedios parcialmente sililados se convirtieron limpiamente en el compuesto de Fórmula V o VI, o una mezcla de los mismos. Una urea de alta calidad se aísla con un rendimiento entorno al 90 % después de un tratamiento convencional. Un compuesto de Fórmula I es útil como intermedio en el proceso para la síntesis del inhibidor de beta-lactamasa, (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida. Además, el material aislado da un rendimiento superior en la etapa sintética posterior - una desbencilación catalizada por paladio.

El proceso original para la preparación de la urea de Fórmula I implicó tratar la diamina de Fórmula II con trifosgeno. Los primeros intentos para reemplazar trifosgeno por CDI, un reactivo más ecológico y seguro en comparación con el trifosgeno, no proporcionaron un rendimiento satisfactorio de la urea deseada debido a reacciones competitivas de los otros átomos de nitrógeno en la molécula. Los inventores de la presente invención han descubierto que a través del uso de un compuesto que contiene silicio pueden mejorarse los rendimientos del intermedio de urea deseado.

Como tal, la presente invención proporciona un proceso más seguro, altamente selectivo, más robusto y más ecológico para la formación de urea cíclica que utiliza un compuesto que contiene silicio, tal como diclorodimetilsilano para introducir un grupo protector temporal, en combinación con un equivalente de fosgeno, CDI, como un reactivo de carbonilación.

El término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente alifático saturado de cadena lineal o ramificada que tiene un número de átomos de carbono en el intervalo especificado. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" (o "alquilo C₁-C₆") se refiere a cualquiera de los isómeros de hexil y pentil alquilo, así como a n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e iso-propilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C₁₋₄" se refiere a cualquiera de n-, iso-, sec- y t-butilo, n- e isopropilo, etilo y metilo. Como otro ejemplo, "alquilo C₁₋₃" se refiere a cualquiera de n-propilo, isopropilo, etilo y metilo.

La expresión "alquilo ramificado" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, excepto porque se excluyen grupos alquilo de cadena lineal en el intervalo especificado. Como se define en el presente documento, alquilo ramificado incluye grupos alquilo en los que el alquilo se une al resto del compuesto mediante un carbono secundario o terciario; por ejemplo, isopropilo es un grupo alquilo ramificado.

El término "alilo" se refiere a un sustituyente con la fórmula estructural H₂C=CH-CH₂R, donde R es un sustituyente. Un alilo está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de carbono de dicho alquilo C₁₋₄ o arilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos, monocíclico o bicíclico, aromático que comprende de 5 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un arilo monocíclico comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un arilo bicíclico comprenderá de 8 a 11 átomos de carbono. Los grupos arilo adecuados incluyen fenilo, naftilo y antraceno. Un arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -CN o -NO₂.

El término "halógeno" (o "halo") se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo (como alternativa denominado flúor, cloro, bromo o yodo). En determinadas realizaciones de la invención, el halógeno es cloro o bromo. En un aspecto de estas realizaciones, el halógeno es cloro.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos, monocíclico o bicíclico, aromático que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre N, S y O y que comprende de 5 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, de 5 a 8 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un heteroarilo monocíclico comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. En determinadas realizaciones, un heteroarilo bicíclico comprenderá de 8 a 11 átomos de carbono. Los grupos heteroarilo adecuados incluyen, pero sin limitación, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, piridinilo, indolilo, quinolidinilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo y benzotiazolilo. Un heteroarilo está opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆ o -NO₂.

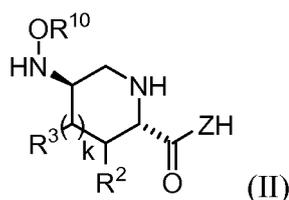
La expresión "grupo saliente" se refiere a un fragmento molecular que parte de un par de electrones en una escisión de enlace heterolítico. Los grupos salientes pueden ser aniones de moléculas neutras, pero en cualquier caso, es crucial que el grupo saliente sea capaz de estabilizar la densidad electrónica adicional que resulta de la heterólisis del enlace. Los grupos salientes aniónicos comunes son haluros, tales como Cl⁻, Br⁻ e I⁻, ésteres de sulfonato, tales como tosilato (TsO⁻), triflato (TfO⁻), mesilato (MsO⁻), grupos ariloxi, tales como p-nitrofenilo, o-nitrofenilo, o,p-dinitrofenilo y pentafluorofenilo, y grupos heterocicloxi, tales como 2-metil-2-piridiniloxi, 2-oxo-2-piridiniloxi, pirrolidin-2,5-diona-1-oxi, isoindolin-1,3-diona-2-oxi y 1H-benzo[d][1.2.3]triazol-1-oxi. Los grupos salientes adecuados incluyen, pero sin limitación, halógeno, imidazolilo, -O-alquilo C₁₋₆, -O-arilo y -O-heteroarilo.

La expresión "disolvente prótico" se refiere a cualquier disolvente que tiene un átomo de hidrógeno enlazado a un oxígeno (como en un grupo hidroxilo) o un nitrógeno (como en un grupo amina). En términos generales, cualquier disolvente que contiene H⁺ lábil se llama un disolvente prótico. Las moléculas de dichos disolventes donan protones fácilmente (H⁺) a reactivos. Los disolventes próticos incluyen, pero sin limitación, ácido fórmico, n-butanol, sec-butanol, *tert*-butanol, isopropanol, propanol, nitrometano, etanol, metanol, ácido acético y agua.

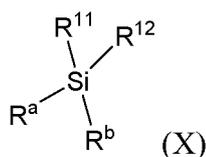
P^{G2} es un grupo protector de amina que, en combinación con el nitrógeno de amina al que está unido, es adecuadamente un carbamato, incluyendo alquil carbamato, aril carbamato, vinil carbamato, alil carbamato, bencilamina (opcionalmente sustituida) o amida incluyendo sulfonamida. Los grupos P^{G2} adecuados incluyen 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (CBz), aliloxicarbonilo (Alloc), metoxibencilo, nitrobencilo y bencilo. En algunas realizaciones, P^{G2} puede ser un grupo protector e incluye Fmoc, Boc, Cbz, etil- o metiloxicarbonilo, fenoxicarbonilo, Alloc y grupos equivalente conocidos para un experto en la materia con el beneficio de la presente divulgación. En realizaciones a modo de ejemplo, P^{G2} puede ser *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

A menos que se indique expresamente lo contrario, todos los intervalos citados en el presente documento son inclusivos; es decir, el intervalo incluye los valores para los límites superior e inferior del intervalo, así como todos los valores entre ellos. Por ejemplo, un anillo fenilo descrito como opcionalmente sustituido con "1 a 3 sustituyentes" pretende incluir como aspectos del mismo, un anillo sustituido con 0 a 3 sustituyentes, 1 a 3 sustituyentes, 2 a 3 sustituyentes, 3 sustituyentes, 1 a 2 sustituyentes, 2 sustituyentes, 1 sustituyente y 0 sustituyentes. Como otro ejemplo, los intervalos de temperatura, los intervalos de equivalentes y similares descritos en el presente documento incluyen los límites superior e inferior del intervalo y cualquier valor en el continuo entre ellos.

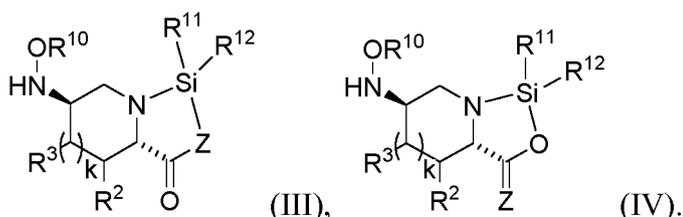
La etapa (a) implica:
hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):



55 con un compuesto de fórmula (X)



y una base para obtener un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una mezcla de los mismos;



5

Los compuestos de Fórmula II pueden obtenerse como se describe en la publicación de solicitud de patente internacional N.º WO2010/126820 y WO2012/172368, la solicitud de patente internacional N.º PCT/US14/040983, Mangion *et al.*, 2009, Org. Lett., 11:3566-3569, Mangion *et al.*, 2011, Org. Lett. 13:5480-5483 y Miller *et al.*, 2014, Org. Lett. 16:174.

10

En determinadas realizaciones, el Compuesto II incluye lo siguiente:

(1a) k es 0 o 1;

(1b) k es 0;

(1c) k es 1;

(2a) R² es H, alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -O-Si-(alquilo C₁₋₄)₃ u -O-Si-(alquil C₁₋₄)(fenilo)₂, y cada R³ es H o alquilo C₁₋₄;

(2b) R² es H, CH₃, -OCH₃, -O-trimetilsililo (TMS), -O-t-butildifenilsililo (TBDPS), -O-t-butildimetilsililo (TBS) u -O-triisopropilsililo (TIPS), y cada R³ es H o CH₃;

(2c) R² es H o CH₃, y cada R³ es H o CH₃;

(2d) R² es H, y cada R³ es H;

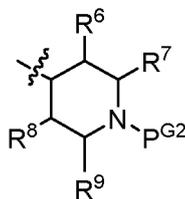
(2e) con la condición de que k sea 1 o 2, R² y el R³ adyacente a R², junto con los átomos de carbono a los que cada uno está nido, forman cicloalquilo C₅₋₆; y cualquier otro R³ es H.

25

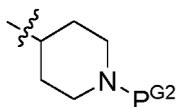
Una o más de estas realizaciones (1) a (2) pueden combinarse entre sí, en las que cada una de dichas combinaciones es una realización separada. En otras palabras, cualquier realización del grupo 1 (1a, 1b o 1c) pueden combinarse con cualquier realización del grupo 2 (2a, 2b, 2c, 2d o 2e).

30

En una realización de la invención, Z es -NR⁵. En una realización de la invención, k es 1. En una realización de la invención, R² y R³ son H. En una realización de la invención, R⁵ es H o



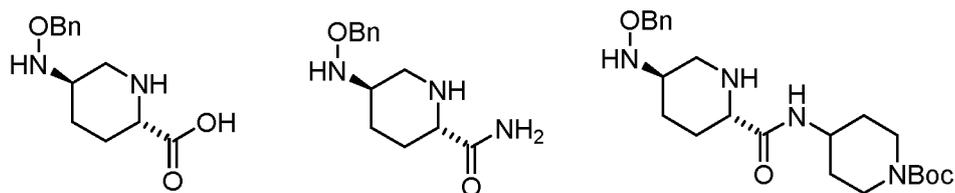
35 En un aspecto de esta realización, R⁵ es



40

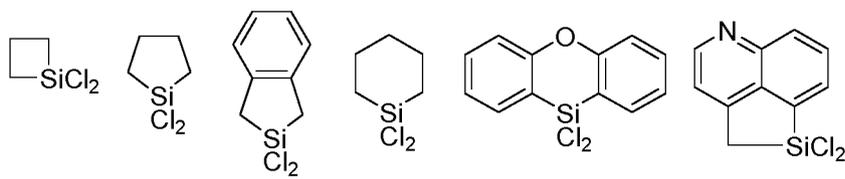
En una realización de la invención, P^{G2} es t-Boc.

En realizaciones específicas, un compuesto de fórmula II se selecciona entre



Los compuestos de fórmula X son compuestos que contienen silicio. En determinadas realizaciones, R^a y R^b se seleccionan independientemente entre cloro o bromo. En un aspecto de esta realización, R^a y R^b son cloro. En determinadas realizaciones, R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ o arilo. En determinadas realizaciones, R¹¹ y R¹², junto con el átomo de silicio al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N y O, que está opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos aromáticos, conteniendo cada uno opcionalmente 0 o 1 heteroátomo seleccionado entre N, S y O. En algunas realizaciones, cuando 2 anillos aromáticos están condensados cada uno al anillo monocíclico saturado, los anillos aromáticos pueden separarse o condensarse entre sí.

Los ejemplos de compuestos que contienen silicio adecuados incluyen diclorodimetilsilano, diclorometiletilsilano, diclorodietilsilano, diclorometilisopropilsilano, dicloroetilisopropilsilano, diclorodiisopropilsilano, diclorometil-*tert*-butilsilano, diclorodifenilsilano y compuestos cuyas estructuras se exponen más adelante.



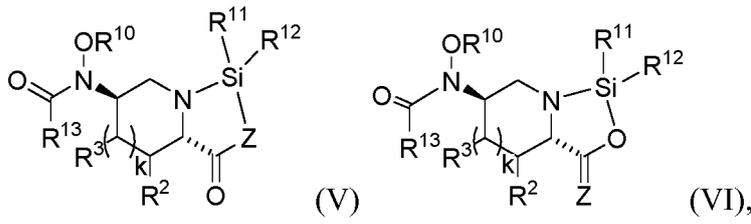
El compuesto que contiene silicio se emplea normalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 6 equivalentes por equivalente de compuesto de Fórmula II y se emplea más normalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1,25 equivalentes).

Las bases adecuadas incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, base de Hunig, trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, piridinas sustituidas, lutidina y colidina. Normalmente, la base se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes por equivalente del compuesto de Fórmula II y más normalmente se emplea en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 3,2 equivalentes).

La etapa (a) se realiza en cualquier disolvente orgánico adecuado, es decir, uno en el que los reactivos son solubles. Los disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, DCM y acetonitrilo. Un disolvente preferido es acetonitrilo.

La reacción de un compuesto de Fórmula II con un compuesto que contiene silicio puede realizarse adecuadamente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 40 °C y se realiza normalmente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente -5 °C a aproximadamente 20 °C (por ejemplo, aproximadamente 5 °C). En general, se genera una mezcla del compuesto de Fórmula III y el compuesto de Fórmula IV. Sin embargo, cuando Z es O, entonces los compuestos de Fórmula III y IV son idénticos. A una temperatura más baja, está presente una proporción mayor del compuesto de Fórmula IV y a temperaturas mayores, está presente una proporción mayor del compuesto de Fórmula III.

La etapa (b) implica tratar el compuesto de Fórmula (III) o (IV) con un equivalente de fosgeno para obtener un compuesto de Fórmula (V) o (VI), o una mezcla de los mismos



en el que el equivalente de fosgeno es carbonildiimidazol.

La especie predominante es el compuesto de Fórmula (V).

Un equivalente de fosgeno adecuado es un que proporciona una fuente adecuada para una reacción de carbonilación. Los ejemplos de equivalentes de fosgeno incluyen difosgeno, trifosgeno, carbodiimidazol y haloformiato, por ejemplo, cloroformiato de triclorometilo.

5 El equivalente de fosgeno se emplea normalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 equivalentes por equivalente de Compuesto II, y se emplea más normalmente en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes (por ejemplo, aproximadamente 1,5 equivalentes).

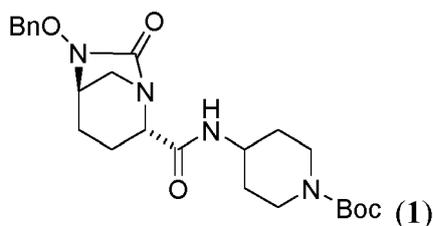
10 Poner en contacto compuestos de Fórmula III y/o IV con el equivalente de fosgeno puede realizarse adecuadamente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 15 °C a aproximadamente 80 °C y se realiza normalmente a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 55 °C.

15 La etapa (c) implica tratar el compuesto de Fórmula (V) o (VI), o una mezcla de los mismos, con un reactivo de hidrólisis para obtener el compuesto de fórmula (I), en el que el reactivo de hidrólisis es un disolvente prótico, un ácido o una fuente de fluoruro. Un reactivo de hidrólisis es cualquier reactivo que proporciona hidrólisis selectiva de los enlaces Si-N en los compuestos de Fórmula (V) o (VI). Los ejemplos de reactivos de hidrólisis incluyen disolventes próticos, agua, ácidos, tales como ácido fluorhídrico, ácido fosfórico, ácido toluenosulfónico y fuentes de fluoruro. La adición de agua o diversos alcoholes (por ejemplo, alcoholes primarios, tales como MeOH, EtOH, n-PrOH, alcoholes secundarios, tales como IPA y alcoholes terciarios, tales como *tert*-BuOH) hidrolizarán los enlaces Si-N y/o Si-O. En una realización, el reactivo de hidrólisis es IPA. La cantidad de IPA utilizada tiene un impacto mínimo para el perfil de la reacción. La cantidad óptima de IPA es 2-6 equivalentes (del total de los compuestos de Fórmula (V) y (VI)).

25 El compuesto de Fórmula I obtenido a través de los procesos de la invención puede procesarse posteriormente como se describe en las solicitudes de patente internacional N.º WO2010/126820 y WO2012/172368, la solicitud de patente internacional N.º PCT/US14/040983, Mangion *et al.*, 2009, Org. Lett., 11:3566-3569, Mangion *et al.*, 2011, Org. Lett. 13:5480-5483 o y Miller *et al.*, 2014, Org. Lett. 16:174 para obtener un inhibidor de beta lactamasa, tal como (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

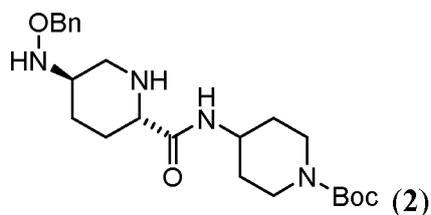
30 Los disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas de reacción, etc. descritos anteriormente para las Etapas (a) a (c) que conducen al compuesto de Fórmula I son aplicables a las etapas (a) a (c) expuestas en la subrealización precedente que conduce al compuesto 1, excepto donde se coloquen limitaciones expresas tras una o más de estas variables en las subrealizaciones.

35 En una realización particular, la presente invención proporciona un proceso para preparar el compuesto 1:

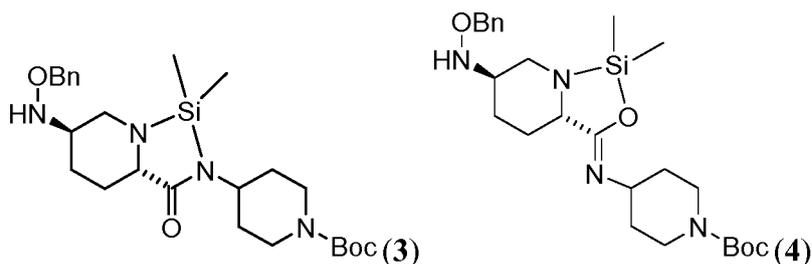


40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; que comprende:

(a) tratar un compuesto 2

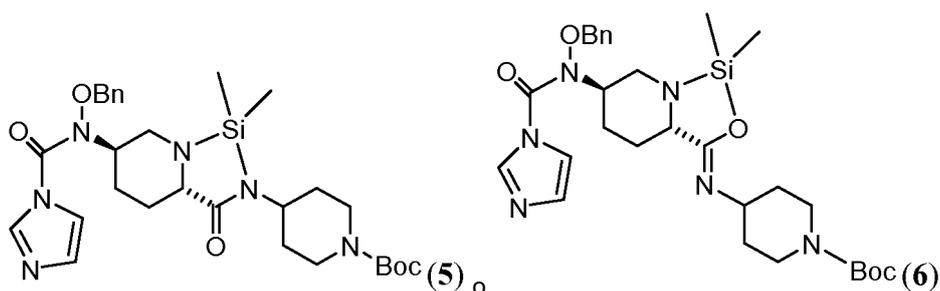


45 con diclorodimetilsilano y base de Hunig en presencia de un disolvente orgánico, tal como acetonitrilo, para obtener el compuesto 3 o 4 o una mezcla de los mismos,



(b) tratar el compuesto **3** o **4** o la mezcla de los mismos, con carbonildiimidazol para obtener el compuesto **5** o **6** o una mezcla de los mismos; y

5



(c) tratar el compuesto **5** o **6** o la mezcla de los mismos, con alcohol isopropílico para obtener el compuesto **1**.

10 Los compuestos, tales como (2*S*,*S**R*)-7-oxo-*N*-piperidin-4-il-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida pueden mostrar inhibición de β -lactamasa y por tanto pueden utilizarse como inhibidores de β -lactamasa junto con antibióticos de β -lactama (por ejemplo, imipenem, ceftazidima y piperacilina) para tratar infecciones bacterianas causada por microorganismos normalmente resistentes a antibióticos de β -lactama debido a la presencia de las β -lactamasas.

15

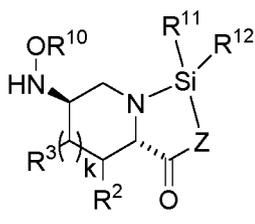
Debe apreciarse que los disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas de reacción, etc. descritos anteriormente con respecto a los procesos y sus realizaciones y subrealizaciones pretenden únicamente ilustrar, no limitar, el ámbito del proceso. Por ejemplo, el disolvente empleado en cualquiera de las Etapas (a) a (c) puede ser cualquier sustancia orgánica que, en las condiciones de reacción empleadas en la etapa de interés, está en la fase líquida, es químicamente inerte y disolverá, suspenderá y/o dispersará los reactantes y cualquier reactivo para poner en contacto los reactantes y los reactivos y para permitir que tenga lugar la reacción. Se aplican consideraciones similares a la elección de las bases, catalizadores y otros reactivos empleados en las etapas de proceso. Asimismo, cada una de las etapas puede realizarse a cualquier temperatura a la que pueda tener lugar de un modo detectable la reacción que forma el producto deseado. Los reactantes, catalizadores y reactivos en una etapa dada pueden emplearse en cualquier cantidad que dé como resultado la formación de al menos un poco del producto deseado. Por supuesto, una alta conversión (por ejemplo, al menos aproximadamente un 60 % y preferiblemente superior) de materiales de partida junto con un alto rendimiento (por ejemplo, al menos aproximadamente un 60 % y preferiblemente superior) de productos deseados es normalmente el objetivo en cada etapa y la elección de los disolventes, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas, etc. que pueden proporcionar conversiones y rendimientos de producto relativamente buenos son preferidos, y son más preferidas las elecciones que puedan proporcionar conversiones y rendimientos óptimos. Los disolventes particulares, agentes, catalizadores, cantidades de reacción, temperaturas de reacción, etc. descritos anteriormente con respecto a los procesos y sus realizaciones y subrealizaciones pueden proporcionar conversiones y rendimientos de buenos a óptimos.

35 Los tiempos de reacción para las etapas de proceso descritas anteriormente dependen de factores, tales como (i) la elección y proporciones relativas del sustrato de partida y otros reactivos, (ii) la elección del disolvente, (iii) la elección de la temperatura de reacción y (iv) el nivel de conversión deseado. Las reacciones se realizan normalmente durante un tiempo suficiente para alcanzar un 100 % o casi un 100 % de conversión (por ejemplo, 99,5 %, 99,0 %, 98,0 %, 97,0 % o 95 %).

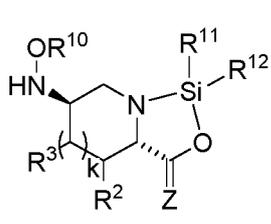
40

El progreso de cualquier etapa de reacción expuesta en el presente documento puede seguirse controlando la desaparición de un reactante y/o la aparición del producto deseado usando técnicas analíticas, tales como TLC, HPLC, IR, RMN o CG.

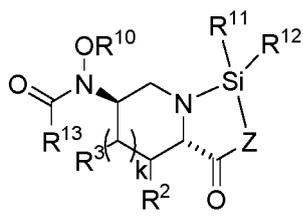
45 La presente invención también se refiere a un compuesto de Fórmula:



(III),

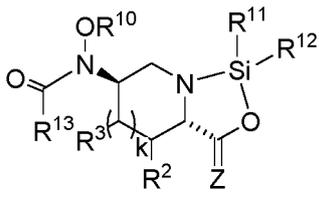


(IV),



(V)

o



(VI),

5

o una sal del mismo en la que:

10

Z es O o -NR⁵
 k es un número entero igual a 0, 1 o 2;
 R² y R³ se definen de la siguiente manera:

15

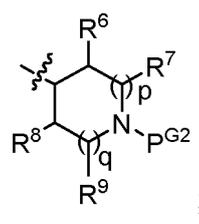
(a) R² es H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o
 -O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂, y
 cada R³ es H o alquilo C₁₋₆; o

20

(b) como alternativa y con la condición de que k sea 1 o 2, R² y el R³ adyacente a R², junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido, forman cicloalquilo C₅₋₇ que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o
 -O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂; y cualquier otro R³ es H o alquilo C₁₋₆;

25

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, alquil C₁₋₆-arilo, heteroarilo, alquil C₁₋₆-heteroarilo, o



30

R⁶ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃ o -N-(alquilo C₁₋₃)₂;
 cada R⁷ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

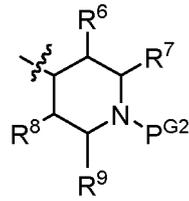
35

PG² es un grupo protector de amina seleccionado entre carbamatos, bencilaminas, sulfonilamida y amidas;
 R¹⁰ es bencilo o alilo, en el que el bencilo o alilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, flúor o -NO₂; R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ o arilo; o
 R¹¹ y R¹², junto con el silano al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N y O, que está opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos aromáticos, conteniendo cada uno opcionalmente 0 o 1 heteroátomo seleccionados entre N y O;
 R¹³ es imidazolilo;
 p es 0, 1 o 2;
 q es 0, 1 o 2;
 p + q = 0, 1, 2 o 3; y
 R^a y R^b son halo.

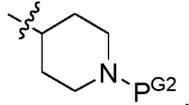
40

En una realización de la invención, Z es -NR⁵. En una realización de la invención, k es 1. En una realización de la invención, R² y R³ son H. En una realización de la invención, R⁵ es H o

45



En un aspecto de esta realización, R⁵ es

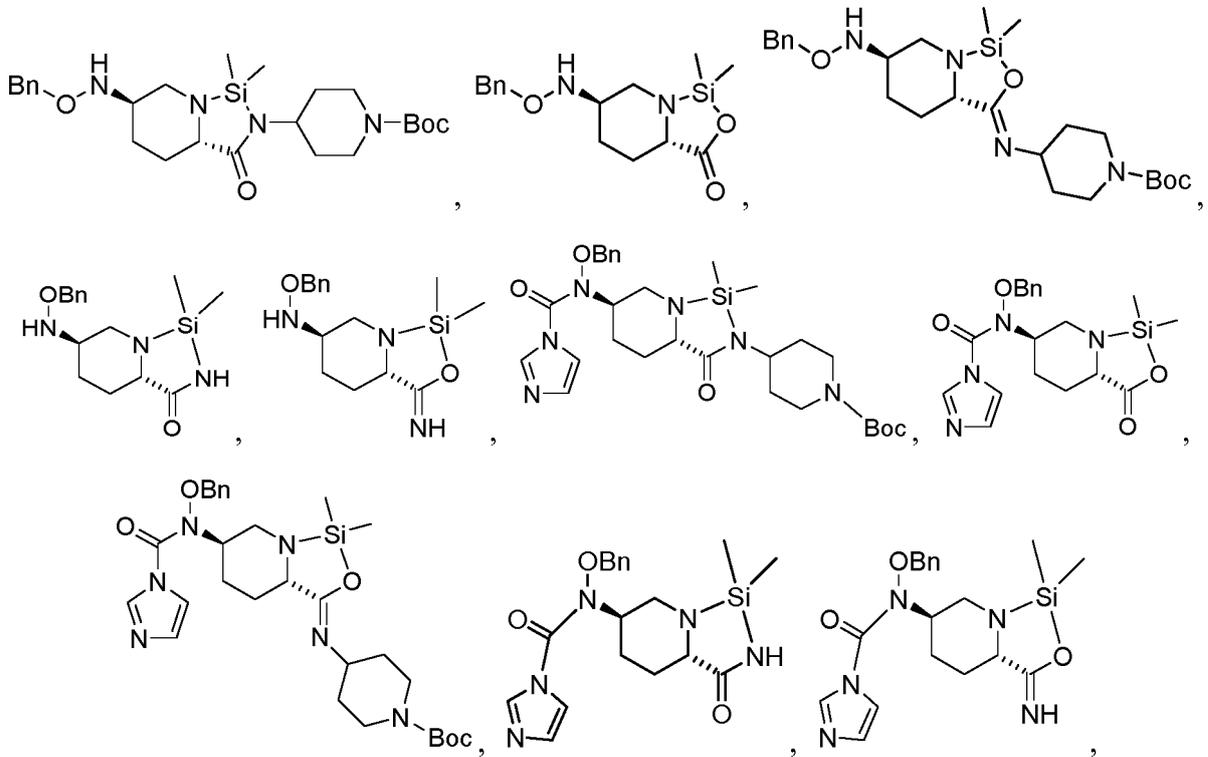


5

En una realización de la invención, PG² es t-Boc.

La presente invención también se refiere a compuestos que incluyen:

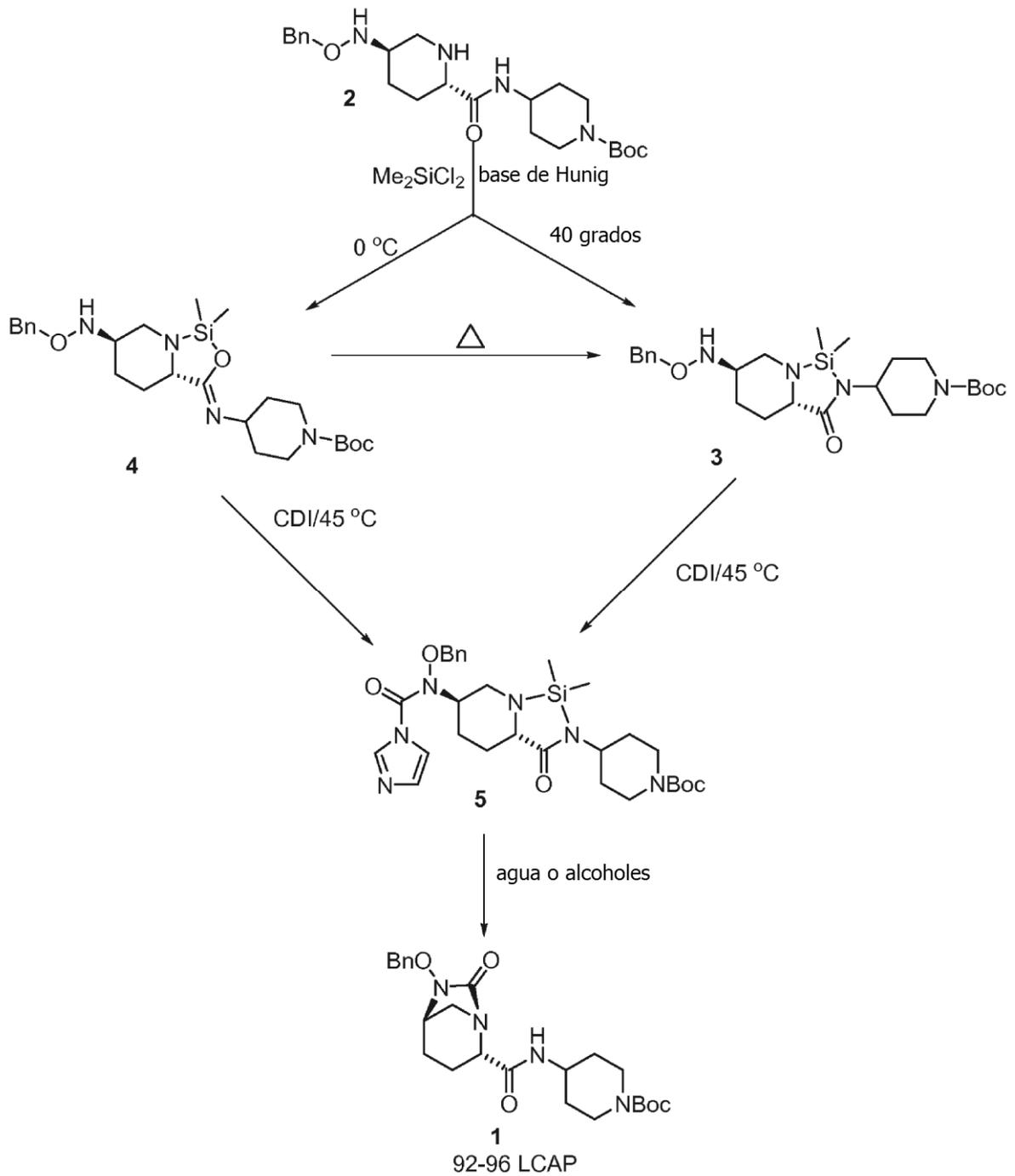
10



15

o una de sus sales.

Esquema a modo de ejemplo



5 Las abreviaturas empleadas en el presente documento incluyen las siguientes:

BLI	inhibidor de beta-lactamasa
Bn	bencilo
Boc	t-butiloxicarbonilo
Cbz	carboboexi (como alternativa, benciloxicarbonilo)
CDI	carbonildiimidazol

(continuación)

DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropiletilamina (o base de Hunig)
DMAC o DMAc	N,N-dimetilacetamida
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
CG	cromatografía de gases
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IPA	alcohol isopropílico
IPAc	acetato de isopropilo
IR	infrarrojo
LCAP	porcentaje de área de cromatograma de líquidos
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MTBE	metil <i>terc</i> -butil éter
4-NMM	4-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
PG	grupo protector
FR	fondo redondo
t-Bu	<i>terc</i> -butilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

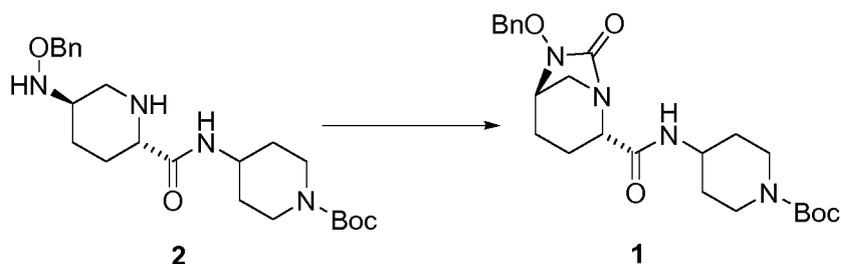
Los siguientes ejemplos sirven solo para ilustrar la invención y su práctica. Los ejemplos no deben interpretarse como imitaciones sobre el ámbito de la invención.

5

Ejemplos

EJEMPLO 1

- 10 Preparación de 4-((1R,2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



La diamina **2** se preparó de acuerdo con Miller *et al.*, 2014, Org. Lett. 16:174-177. En un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml con un agitador en su parte superior y un termómetro, la diamina **2** (5 g) se suspendió en acetonitrilo (25 ml), seguido de la adición de base de Hunig (4,5 g). Se añadió lentamente diclorodimetilsilano (2,0 g) en la mezcla de reacción controlando la temperatura por debajo de 10 °C con agitación. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h (confirmada la conversión completa en el intermedio **3** o **4** por RMN).

2: RMN ¹H (CD₃CN, 600 MHz): δ 1,19 (m, 1H), 1,25-1,38 (m, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,75 (d a, 2H, J = 12,9 Hz), 1,86 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 2,32 (dd, 1H, J = 11,9, 9,8 Hz), 2,84 (m, 3H), 2,98 (dd, 1H, J = 10,9, 3,1 Hz), 3,20 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,92 (d a, 2H, J = 13,0 Hz), 4,62 (t, 2H, J = 12,0 Hz), 5,73 (s a, 1H), 6,72 (d a, 1H, J = 8,0 Hz), 7,27-7,37 (m, 5H).

3: RMN ¹H (CD₃CN, 600 MHz): δ 0,26 (s, 3H), 0,29 (s, 3H), 1,06-1,18 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,36 (dd, 1H, J = 12,6, 10,1 Hz), 2,63-2,78 (m, 3H), 3,17 (dd, 1H, J = 11,2, 3,2 Hz), 3,36 (ddd, 1H, J = 12,6, 4,4, 1,9 Hz), 3,81 (tt, 1H, J = 12,1, 3,9 Hz), 4,06 (d a, 2H, J = 11,6 Hz), 4,59 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,61 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 5,81 (d, 1H, J = 6,2 Hz), 6,72 (d a, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26-7,35 (m, 5H).

4: RMN ¹H (CD₃CN, 600 MHz): δ 0,21 (s, 3H), 0,25 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,29 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,58 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,42 (dd, 1H, J = 12,6, 10,1 Hz), 2,45 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,43 (d a, 1H, J = 10,3 Hz), 3,71 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 4,59 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 4,62 (d, 1H, J = 11,8 Hz), 5,81 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 6,72 (d a, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26-7,35 (m, 5H).

Se cargó carbonildiimidazol (CDI) (2,45 g) en la mezcla de reacción. La mezcla se calentó a 45 °C hasta la conversión completa en el intermedio **5**.

5: RMN ¹H (CD₃CN, 600 MHz): δ 0,27 (s, 3H), 0,31 (s, 3H), 1,23 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,76 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,07-2,15 (m, 2H), 2,70 (s a, 2H), 3,03 (m, 1H), 3,29 (dd, 1H, J = 11,9, 3,1 Hz), 3,38 (dd, 1H, J = 12,7, 3,1 Hz), 3,80 (tt, 1H, J = 12,1, 3,9 Hz), 3,88 (tt, 1H, J = 11,6, 3,8 Hz), 4,05 (d a, 2H, J = 10,3 Hz), 4,73 (t, 2H, J = 10,5 Hz), 6,96 (dd, 1H, J = 1,4, 0,8 Hz), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,45 (t, 1H, J = 1,4 Hz), 8,04 (t, 1H, J = 0,8 Hz).

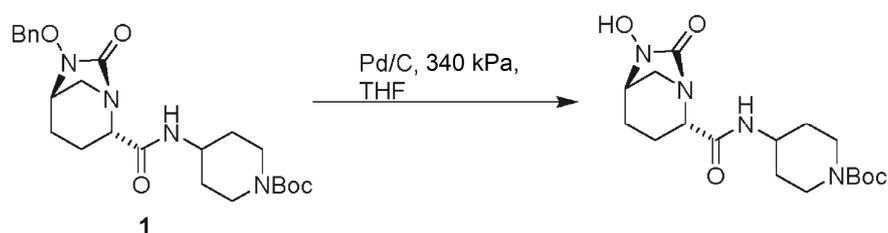
Se añadió alcohol isopropílico (IPA) (2,1 g) en la mezcla de reacción a 45 °C y la reacción se agitó durante 6-10 h. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se cargó tolueno (50 ml) en el lote, seguido de la adición de una solución de HCl (2 N, 35 ml) para lavar la mezcla de reacción. Se cortaron las fases de la mezcla de reacción para retirar la solución de HCl de la parte inferior, que se extrajo de nuevo con tolueno (10 ml). La solución de tolueno combinada se lavó con NaHCO₃ sat. (15 ml), seguido de lavado con agua (10 ml). La solución final de tolueno se concentró a 2,5 volúmenes (13 ml), seguido de adición lenta de heptano (70 ml) para proporcionar una suspensión. El compuesto de urea final **1** (4,95 g, rendimiento del 93 %) se aisló por filtración y se lavó con una solución de heptano/tolueno (6:1).

1: RMN ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ: 7,45-7,32 (m, 5H), 6,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,02 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,99 (dt, J = 11,7, 1,1 Hz, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,64 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,37 (dd, J = 14,6, 6,9 Hz, 1H), 2,04-1,82 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 2H); RMN ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ: 168,3, 167,5, 154,7, 135,6, 129,2 (2 C), 128,8, 128,6 (2 C), 79,7, 78,3, 60,4, 57,8, 47,5, 46,8, 42,5 (a, 2 C), 32,0, 31,7, 28,4 (3 C), 20,8, 17,2.

EJEMPLO 2

Preparación de 4-((1R,2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

El compuesto **1** preparado de acuerdo con el Ejemplo 1 se usó en la reacción de hidrodesbencilación posterior mostrada más adelante. El compuesto **1** preparado usando trifosgeno se usó como comparador.



5 En un autoclave secado y limpiado se cargó la urea **1** (3,0 g) y THF (72 ml). Después, se cargó Pd/C (carga al 10 % en peso) en la mezcla de reacción, seguido de carga de H₂ a 340 kPa (50 psig) (presión interna total). La mezcla se maduró de nuevo a 25 °C, 340 kPa (50 psig) durante 4 horas para conseguir una conversión completa. La mezcla de reacción se ventiló con gas de H₂ y se filtró para retirar el Pd/C y se lavó con THF (5x vol., 15 ml). La solución orgánica se concentró a 1/10 de volumen y el disolvente se cambió a IPAc (45 ml) para proporcionar una suspensión del producto. La suspensión se agitó durante 4 h más. La mezcla de reacción se filtró para recoger el sólido y se lavó con IPAc (9 ml) para proporcionar un sólido de color blanco. El sólido se secó al vacío y arrastró con N₂ para proporcionar el compuesto del título (rendimiento de ~95 %, >98 LCAP). Los datos espectrales coincidieron con los del compuesto indicado previamente. Véase Mangion *et al.*, 2011, Org. Lett. 13:5480. La Tabla 1 muestra la comparación de la urea 1 preparada usando el proceso de la invención (es decir, con un compuesto que contiene silicio y CDI) o un proceso publicado previamente (es decir, con trifosgeno) en la reacción de hidroxil-desbencilación posterior.

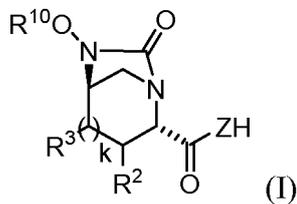
Tabla 1

	Conversión (%)	Tiempo de reacción (h)
Urea preparada con trifosgeno	50	18
Urea preparada con CDI	100	2

15 Mientras que la memoria descriptiva anterior enseña los principios de la presente invención, con ejemplos provistos con propósito de ilustración, la práctica de la invención abarca todas las variaciones habituales, adaptaciones y/o modificaciones que entren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

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

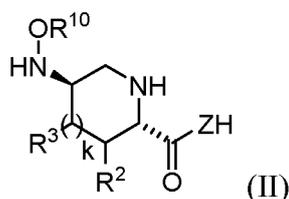


5

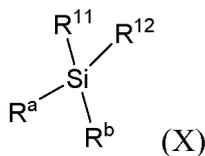
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (II):

10

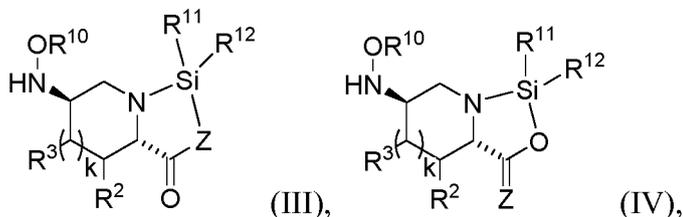


con un compuesto de fórmula (X)



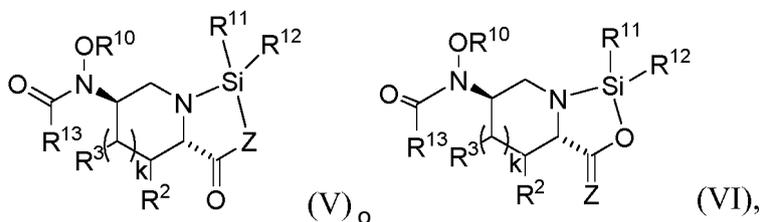
15

y una base para obtener un compuesto de Fórmula (III) o (IV), o una mezcla de los mismos;



20

(b) tratar el compuesto de fórmulas (III) o (IV) o la mezcla de los mismos, con un equivalente de fosgeno para obtener un compuesto de fórmulas (V) o (VI) o una mezcla de los mismos



25

y

(c) tratar el compuesto de fórmulas (V) o (VI) o una mezcla de los mismos, con un reactivo de hidrólisis para obtener el compuesto de fórmula (I);

en las que

30

Z es O o -NR⁵

k es un número entero igual a 0, 1 o 2;

R² y R³ se definen de la siguiente manera:

(a) R² es H, alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o

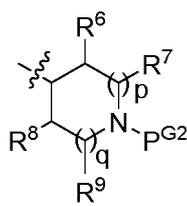
-O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂, y
cada R³ es H o alquilo C₁₋₆; o

5

(b) como alternativa y con la condición de que k sea 1 o 2, R² y el R³ adyacente a R², junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido, forman cicloalquilo C₅₋₇ que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -O-Si-(alquilo C₁₋₆)₃, o

10 -O-Si-(alquil C₁₋₆)(fenilo)₂; y cualquier otro R³ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es H, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₆, arilo, -alquil C₁₋₆-arilo, heteroarilo, -alquil C₁₋₆-heteroarilo, o



15

R⁶ y R⁸ son independientemente H, alquilo C₁₋₃, -O-alquilo C₁₋₃ o -N-(alquilo C₁₋₃)₂;

cada R⁷ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

PG² es un grupo protector de amina seleccionado entre carbamatos, bencilaminas, sulfonamidas y amidas;

20

R¹⁰ es bencilo o alilo, en donde el bencilo o el alilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, flúor o -NO₂;

R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ o arilo; o

25

R¹¹ y R¹², junto con el silano al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N y O, que está opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos aromáticos, conteniendo cada uno opcionalmente 0 o 1 heteroátomo seleccionados entre N y O;

R¹³ es imidazolilo;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

p + q = 0, 1, 2 o 3; y

30

R^a y R^b son halo;

en donde el reactivo de hidrólisis es un disolvente prótico y la expresión "disolvente prótico" se refiere a cualquier disolvente que tenga un átomo de hidrógeno enlazado a un oxígeno como en un grupo hidroxilo o un nitrógeno como en un grupo amina, un ácido o una fuente de fluoruro;

35

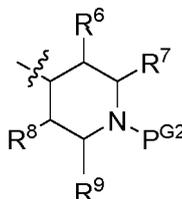
en donde el equivalente de fosgeno es carbonildiimidazol.

2. El proceso de la reivindicación 1, en el que k es 1.

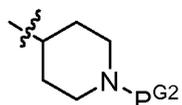
3. El proceso de la reivindicación 1, en el que R² y R³ son H.

40

4. El proceso de la reivindicación 1, en el que R⁵ es H o



45 5. El proceso de la reivindicación 3, en el que R⁵ es



6. El proceso de la reivindicación 1, en el que PG^2 es t-Boc.

7. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula X es a dihalodialquilsilano, dihalodiarilsilano o dihaloalquilarilsilano.

8. El proceso de la reivindicación 1, en el que la base es base de Hunig.

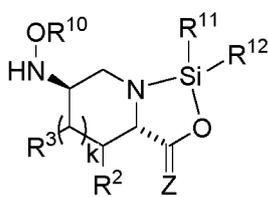
9. El proceso de la reivindicación 1, en el que el reactivo de hidrólisis es un disolvente prótico.

10. El proceso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de Fórmula (I) es 4-((2S,5R)-7-oxo-6-benciloxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

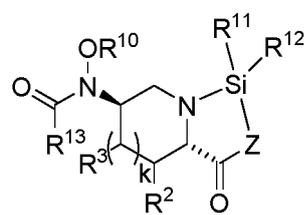
11. Un compuesto que es:



(III),

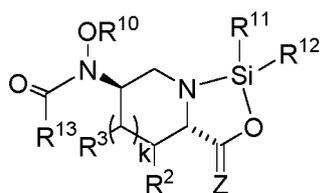


(IV),



(V)

o



(VI),

o una sal del mismo
en las que

Z es O o $-NR^5$

k es un número entero igual a 0, 1 o 2;

R^2 y R^3 se definen de la siguiente manera:

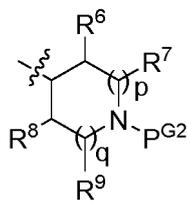
(a) R^2 es H, alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-Si-(alquilo C_{1-6})₃, o

-O-Si-(alquil C_{1-6})(fenilo)₂, y
cada R^3 es H o alquilo C_{1-6} ; o

(b) como alternativa y con la condición de que k sea 1 o 2, R^2 y el R^3 adyacente a R^2 , junto con los átomos de carbono a los que cada uno está unido, forman cicloalquilo C_{5-7} que está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes cada uno de los cuales es independientemente alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -O-Si-(alquilo C_{1-6})₃, o

-O-Si-(alquil C_{1-6})(fenilo)₂; y cualquier otro R^3 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es H, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo, alquil C_{1-6} -arilo, heteroarilo, alquil C_{1-6} -heteroarilo, o



;

R^6 y R^8 son independientemente H, alquilo C_{1-3} , -O-alquilo C_{1-3} o -N-(alquilo C_{1-3})₂;

cada R⁷ y R⁹ es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

P^{G2} es un grupo protector de amina seleccionado entre carbamatos, bencilaminas, sulfonamidas y amidas;

R¹⁰ es bencilo o alilo, en donde el bencilo o el alilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, flúor o -NO₂;

R¹¹ y R¹² son alquilo C₁₋₆ o arilo; o

R¹¹ y R¹², junto con el silano al que están unidos forman un anillo monocíclico saturado de 4 a 6 miembros que contiene 0 o 1 heteroátomos seleccionados entre N y O, que está opcionalmente condensado con 1 o 2 anillos aromáticos, conteniendo cada uno opcionalmente 0 o 1 heteroátomo seleccionados entre N y O;

R¹³ es un grupo saliente;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

p + q = 0, 1, 2 o 3;

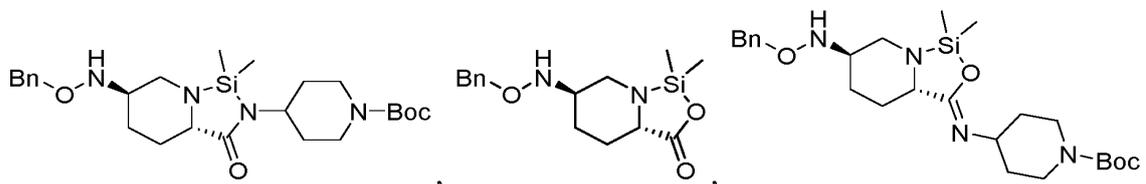
en donde el grupo saliente es imidazolilo.

5

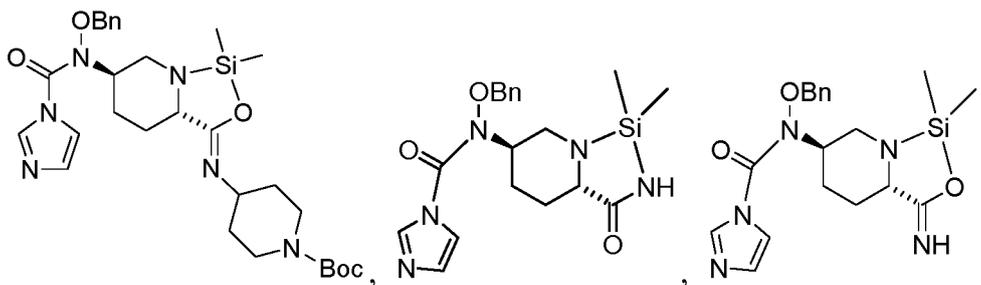
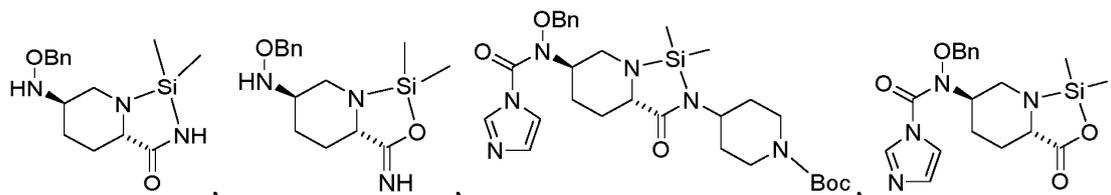
10

15 12. El proceso de la reivindicación 1 o el compuesto de la reivindicación 11, en el que Z es -NR⁵.

13. El compuesto de la reivindicación 11 que es:



20



25 o una de sus sales.