

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 492**

51 Int. Cl.:

C07D 487/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.10.2019** **PCT/US2019/053990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2020** **WO20072442**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.10.2019** **E 19787552 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 3860999**

54 Título: **Derivados de relebactam y usos de los mismos**

30 Prioridad:

01.10.2018 US 201862739746 P

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

03.12.2024

73 Titular/es:

ARIXA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
66 Hudson Boulevard East
New York, NY 10001-2192, US

72 Inventor/es:

GORDON, ERIC, M.;
DUNCTON, MATTHEW, A. J. y
FREUND, JOHN

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 991 492 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

Derivados de relebactam y usos de los mismos

CAMPO

- 5 La presente divulgación se refiere a derivados de relebactam, a composiciones farmacéuticas de los mismos y a derivados de relebactam para uso en el tratamiento de infecciones bacterianas. Los compuestos se pueden administrar por vía oral para proporcionar relebactam.

ANTECEDENTES

- 10 El uso excesivo, incorrecto y agrícola de los antibióticos ha provocado la aparición de bacterias resistentes que son refractarias a la erradicación por agentes antiinfecciosos convencionales, tales como los basados en β -lactamas o arquitecturas de fluoroquinolonas. Muchas de estas bacterias resistentes son responsables de infecciones comunes que incluyen, por ejemplo, neumonía y sepsis.

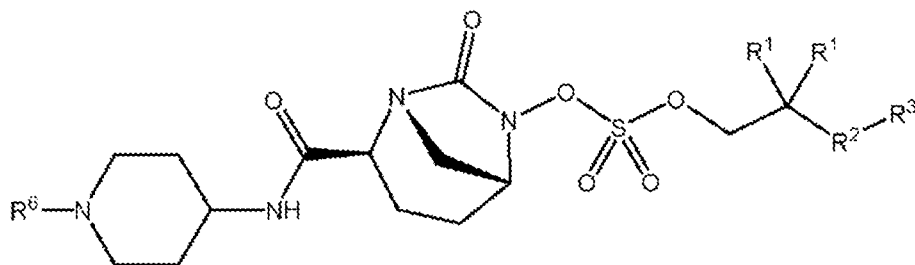
- 15 El desarrollo de resistencia a los antiinfecciosos β -lactámicos de uso común está relacionado con la expresión de β -lactamasas por parte de las bacterias objetivo. Las β -lactamasas normalmente hidrolizan el anillo β -lactámico, lo que hace que el antibiótico sea ineficaz contra las bacterias. En consecuencia, la inhibición de las β -lactamasas mediante un sustrato adecuado puede prevenir la degradación del antibiótico β -lactámico, aumentando así la eficacia del antibiótico administrado y mitigando la aparición de resistencia.

Relebactam es un conocido inhibidor de la β -lactamasa que actualmente se comercializa en combinación con antibióticos β -lactámicos para tratar infecciones por bacterias gram-negativas. El relebactam debe administrarse por vía intravenosa, lo que limita su uso a entornos clínicos costosos.

- 20 El documento WO-2010/126820 divulga la preparación de ésteres alquílicos de ácidos oxo-azacicloalquilcarboxílicos N-protectados.

SUMARIO

De acuerdo con la presente invención, los compuestos tienen la estructura de Fórmula (1):



(I)

- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , o cada R^1 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

- 30 R^2 se selecciona de un enlace simple, alcanodiilo C_{1-6} , heteroalcanodiilo C_{1-6} , cicloalcanodiilo C_{5-6} , heterocicloalcanodiilo C_{5-6} , arenodiilo C_6 , heteroarenodiilo C_{5-6} , alcanodiilo C_{1-6} sustituido, heteroalcanodiilo C_{1-6} sustituido, cicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, arenodiilo C_6 sustituido y heteroarenodiilo C_{5-6} sustituido;

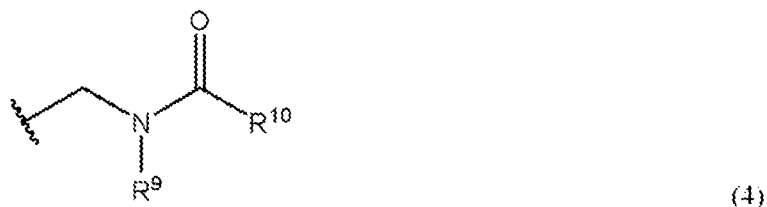
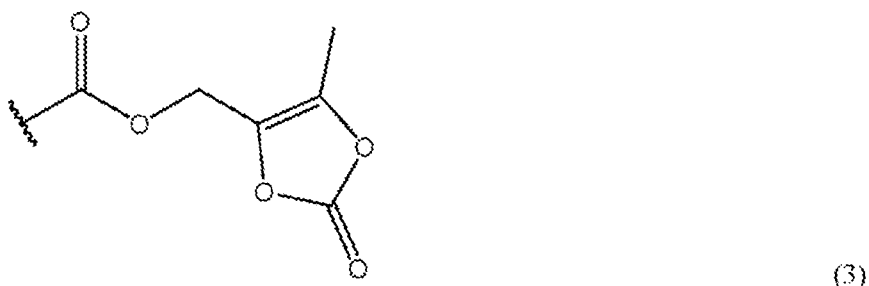
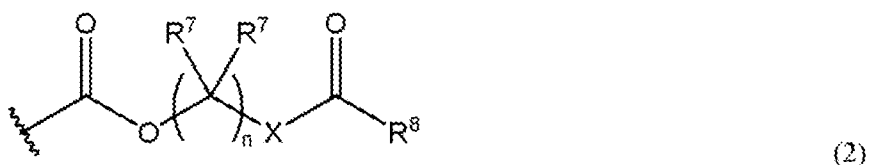
R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-$

$O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-$

- 35 $C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, heterocicloalquilo C_{5-6} , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-6} sustituido, arilo C_{5-6} sustituido, heteroarilo C_{5-6} sustituido y $-CH=C(R^4)_2$, donde,

R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido; y

R⁶ se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

- 5 cada R⁷ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₈, o cada R⁷ y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido;

n es un número entero de 1 a 4;

X se selecciona entre O y NH;

- 10 R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido;

- 15 R⁹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

- 25 R¹² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido.

De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con la presente invención, un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores se puede usar en procedimientos para tratar una infección bacteriana en un paciente, comprendiendo los procedimientos administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico β -lactámico.

De acuerdo con la presente invención, un compuesto de acuerdo con la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores se puede usar en procedimientos para inhibir una enzima β -lactamasa en un paciente, comprendiendo los procedimientos administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos aquí descritos tienen únicamente fines ilustrativos. Los dibujos no pretenden limitar el ámbito de la presente divulgación.

La figura 1 muestra la concentración plasmática media de relebactam después de la administración intravenosa (IV) de relebactam o la administración peroral del Compuesto (87) o del Compuesto (88) a perros Beagle.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión de una fracción o sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ está unido a través del átomo de carbono.

"Alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino original. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo; etilos tales como etanilo, etenilo y etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo y but-3-in-1-ilo, etc. El término "alquilo" pretende específicamente incluir grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces simples carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tienen combinaciones de enlaces simples, dobles y triples carbono-carbono. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se utilizan los términos alcanilo, alquenoilo y alquinilo. Un grupo alquilo puede ser alquilo C_{1-6} , C_{1-8} alquilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} , etilo o metilo.

"Alcoxi" se refiere a un radical -OR donde R es alquilo como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi. Un grupo alcoxi puede ser alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-8} , alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-3} , etoxi o metoxi.

"Ariilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original. Ariilo abarca anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno. Ariilo abarca múltiples sistemas de anillos que tienen al menos un anillo aromático carbocíclico fusionado a al menos un anillo aromático carbocíclico, un anillo cicloalquilo o un anillo heterocicloalquilo. Por ejemplo, ariilo incluye un anillo de fenilo fusionado a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Para tales sistemas de anillos bicíclicos fusionados en los que sólo uno de los anillos es un aromático carbocíclico anillo, el átomo de carbono radical puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Ejemplos de grupos ariilo incluyen grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. Un grupo ariilo puede ser ariilo C_{6-10} , ariilo C_{6-9} , ariilo C_{6-8} o fenilo. Ariilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, definido por separado en el presente documento.

"Ariilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza por un grupo ariilo. Ejemplos de grupos ariilalquilo incluyen bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo y 2-naftofeniletan-1-ilo. Cuando se pretenden fracciones alquilo específicas, se utiliza la nomenclatura ariilalcanilo, ariilalquenoilo o ariilalquinilo. Un grupo ariilalquilo puede ser ariilalquilo C_{7-16} , por ejemplo la fracción alcanilo, alquenoilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es C_{1-6} y la fracción

arilo es C₆₋₁₀. Un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo C₇₋₁₆, tal como la fracción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es C₁₋₆ y la fracción arilo es C₆₋₁₀. Un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo C₇₋₉, en el que la fracción alquilo es alquilo C₁₋₃ y la fracción arilo es fenilo. Un grupo arilalquilo puede ser, por ejemplo, arilalquilo C₇₋₁₆, arilalquilo C₇₋₁₄, arilalquilo C₇₋₁₂, arilalquilo C₇₋₁₀, arilalquilo C₇₋₈ o bencilo.

"Biodisponibilidad" se refiere a la tasa y cantidad de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de un paciente después de la administración del fármaco o profármaco del mismo al paciente y puede determinarse evaluando, por ejemplo, la concentración en plasma o sangre frente al tiempo. perfil de un fármaco. Los parámetros útiles para caracterizar una curva de concentración en plasma o sangre versus tiempo incluyen el área bajo la curva (AUC), el tiempo hasta la concentración máxima (T_{máx}) y la concentración máxima del fármaco (C_{máx}), donde C_{máx} es la concentración máxima de un fármaco en el plasma o la sangre de un paciente después de la administración de una dosis del fármaco o forma de fármaco al paciente, y T_{máx} es el tiempo hasta la concentración máxima (C_{máx}) de un fármaco en el plasma o la sangre de un paciente después de la administración de una dosis del fármaco o forma de fármaco al paciente.

La "biodisponibilidad oral" (F %) se refiere a la fracción de un fármaco administrado por vía oral que llega a la circulación sistémica. La biodisponibilidad oral es producto de la fracción absorbida, la fracción que escapa de la eliminación de la pared intestinal y la fracción que escapa de la eliminación hepática; y los factores que influyen en la biodisponibilidad se pueden dividir en factores fisiológicos, fisicoquímicos y biofarmacéuticos.

Los "compuestos" y fracciones divulgadas en el presente documento incluyen cualquier compuesto específico dentro de esta fórmula. Los compuestos pueden identificarse por su estructura química y/o nombre químico. Los compuestos se denominan utilizando el programa de nomenclatura/estructura ChemBioDraw Ultra Versión 14,0.0,117 (Cambridge Soft, Cambridge, MA). Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros estereogénicos y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros tales como isómeros de doble enlace (*es decir*, isómeros geométricos), enantiómeros, diastereómeros o atropisómeros. En consecuencia, cualquier estructura química dentro del alcance de la especificación representada, total o parcialmente, con una configuración relativa abarca todos los enantiómeros y estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la técnica.

Los compuestos y fracciones descritas en el presente documento incluyen isómeros ópticos de compuestos y fracciones, racematos de los mismos y otras mezclas de los mismos. En tales realizaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) quiral con fases estacionarias quirales. Además, los compuestos incluyen formas (Z) y (E) (o formas *cis* y *trans*) de compuestos con dobles enlaces, ya sea como isómeros geométricos simples o mezclas de los mismos.

Los compuestos y fracciones también pueden existir en varias formas tautómeras, incluida la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. En consecuencia, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluidas formas hidratadas. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas, cocrystalinas o amorfas. Los compuestos incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o solvatos farmacéuticamente aceptables de la forma de ácido libre de cualquiera de los anteriores, así como formas cristalinas de cualquiera de los anteriores.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o parcialmente insaturado. Un grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo C₃₋₆, C₃₋₅ cicloalquilo, C₅₋₆ cicloalquilo, ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Un cicloalquilo puede seleccionarse entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

"Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza con un grupo cicloalquilo como se define en el presente documento. Cuando se pretenden fracciones alquilo específicas, se utiliza la nomenclatura cicloalquilalquilo, cicloalquilalquenilo o cicloalquilalquinilo. Un grupo cicloalquilalquilo puede ser cicloalquilalquilo C₄₋₃₀, por ejemplo, la fracción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo cicloalquilalquilo es C₁₋₁₀ y la fracción cicloalquilo de la fracción cicloalquilalquilo es C₃₋₂₀. Un grupo cicloalquilalquilo puede ser cicloalquilalquilo C₄₋₂₀, por ejemplo, la fracción alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo cicloalquilalquilo es C₁₋₈ y la fracción cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo es C₃₋₁₂. Un cicloalquilalquilo puede ser cicloalquilalquilo C₄₋₉, donde la fracción alquilo del grupo cicloalquilalquilo es alquilo C₁₋₃, y la fracción cicloalquilo del grupo cicloalquilalquilo es cicloalquilo C₃₋₆. Un grupo cicloalquilalquilo puede ser cicloalquilalquilo C₄₋₁₂, cicloalquilalquilo C₄₋₁₀, cicloalquilalquilo C₄₋₈ y cicloalquilalquilo C₄₋₆. Un grupo cicloalquilalquilo puede ser ciclopropilmetilo (-CH₂-ciclo-C₃H₅), ciclopentilmetilo (-CH₂-ciclo-C₅H₉) o ciclohexilmetilo (-CH₂-ciclo-C₆H₁₁). Un grupo cicloalquilalquilo puede ser ciclopropiletenilo (-CH=CH-ciclo-C₃H₅) o ciclopentiletenilo (C≡C-ciclo-C₅H₉).

"Cicloalquilheteroalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo heteroalquilo en el que uno o más de los átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) de un grupo alquilo se reemplazan independientemente con el mismo o diferente grupo o grupos heteroatómicos y en cuál de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Cuando se pretenden fracciones alquilo específicas, se utiliza la nomenclatura cicloalquilheteroalcanilo, cicloalquilheteroalquenilo y cicloalquilheteroalquinilo. En un cicloalquilheteroalquilo, el grupo heteroatómico se puede seleccionar de -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico es -O- o -NH-.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical -OR donde R es cicloalquilo como se define en el presente documento. Ejemplos de grupos cicloalquilo y incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo puede ser, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₆, C₃₋₅ cicloalquilo, C₅₋₆ cicloalquilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

"Enfermedad" se refiere a una enfermedad, trastorno, afección o síntoma de cualquiera de los anteriores.

"Fluoroalquilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un flúor. Un grupo fluoroalquilo puede ser fluoroalquilo C₁₋₆, fluoroalquilo C₁₋₈, fluoroalquilo C₁₋₄ o fluoroalquilo C₁₋₃. Un grupo fluoroalquilo puede ser pentafluoroetil (-CF₂CF₃) o trifluorometilo (-CF₃).

"Fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi como se define en el presente documento en el que uno o más de los átomos de hidrógeno se reemplaza con un flúor. Un grupo fluoroalcoxi puede ser, por ejemplo, fluoroalcoxi C₁₋₆, fluoroalcoxi C₁₋₈, fluoroalcoxi C₁₋₄ C₁₋₃, fluoroalcoxi, -OCF₂CF₃ o -OCF₃.

"Halógeno" se refiere a un grupo flúor, cloro, bromo o yodo.

"Heteroalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que uno o más de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo. Un grupo heteroalcoxi puede ser heteroalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi C₁₋₈, heteroalcoxi C₁₋₄ o heteroalcoxi C₁₋₃. En un heteroalcoxi, el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O-, -S-, -NH-, -NR-, -SO₂- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico es -O- y -NH-. Un grupo heteroalcoxi puede ser, por ejemplo, heteroalcoxi C₁₋₆, heteroalcoxi C₁₋₈, heteroalcoxi C₁₋₄ o heteroalcoxi C₁₋₃.

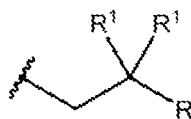
"heteroalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un alquilo grupo en el que uno o más de los átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente grupo o grupos heteroatómicos. Ejemplos de grupos heteroatómicos incluyen -O-, -S-, -NH-, -NR-, -O-O-, -S-S-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR-, -PR-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -POR-, -SO-, -SO₂-, -Sn(R)₂-, y similares, donde cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, arilo C₆₋₁₂, arilo C₆₋₁₂ sustituido, arilalquilo C₇₋₁, arilalquilo C₇₋₁₈ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, heterocicloalquilo C₃₋₇, heterocicloalquilo C₃₋₇ sustituido, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆ sustituido, heteroarilo C₆₋₁₂, heteroarilo C₆₋₁₂ sustituido, heteroarilalquilo C₇₋₁ y heteroarilalquilo C₇₋₁ sustituido. Cada R puede seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₃. La referencia a, por ejemplo, un heteroalquilo C₁₋₆ significa un grupo alquilo C₁₋₆ en el que al menos uno de los átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) está reemplazado por un heteroátomo. Por ejemplo, heteroalquilo C₁₋₆ incluye, por ejemplo, grupos que tienen cinco átomos de carbono y un heteroátomo, grupos que tienen cuatro átomos de carbono y dos heteroátomos. En un heteroalquilo, el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico puede ser -O- o -NH-. Un grupo heteroalquilo puede ser heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₈, o heteroalquilo C₁₋₄, o heteroalquilo C₁₋₃.

"Heteroarilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillo heteroaromático original. Heteroarilo abarca múltiples sistemas de anillos que tienen al menos un anillo heteroaromático fusionado con al menos otro anillo, que puede ser aromático o no aromático. Por ejemplo, heteroarilo abarca anillos bicíclicos en los que un anillo es heteroaromático y el segundo anillo es un anillo heterocicloalquilo. Para tales sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos fusionados en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el carbono radical puede estar en el anillo aromático o en el anillo heterocicloalquilo. Cuando el número total de átomos de N, S y O en el grupo heteroarilo excede uno, los heteroátomos pueden o no ser adyacentes entre sí. El número total de heteroátomos en el grupo heteroarilo no es más de dos. En un heteroarilo, el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -S(O)- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar de -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico puede ser -O- o -NH-. Un grupo heteroarilo puede seleccionarse entre heteroarilo C₅₋₁₀, heteroarilo C₅₋₉, heteroarilo C₅₋₈, heteroarilo C₅₋₇, heteroarilo C₅₋₆, heteroarilo C₅, o heteroarilo C₆.

Ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, a-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenancina, ftalazina, pteridina, purina, piran, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadizol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, tiazolidina y oxazolidina. Un grupo heteroarilo puede derivar de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina,

imidazol, oxazol o pirazina. Por ejemplo, un heteroarilo puede ser heteroarilo C₅ y puede seleccionarse entre furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, isotiazolilo o isoxazolilo. Un heteroarilo puede ser heteroarilo C₆ y puede seleccionarse entre piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo.

- 5 "Heteroarilalquilo" se refiere a un grupo arilalquilo en el que uno de los átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) está reemplazado por un heteroátomo. Un grupo heteroarilalquilo puede ser heteroarilalquilo C₆₋₁₆, heteroarilalquilo C₆₋₁₄, heteroarilalquilo C₆₋₁₂, heteroarilalquilo C₆₋₁₀, heteroarilalquilo C₆₋₈, o heteroarilalquilo C₇, o heteroarilalquilo C₆. En un heteroarilalquilo, el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico puede ser -O- o -NH-.
- 10 "Heterocicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo; o a un sistema de anillos aromático original en el que uno o más átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo de manera que el sistema de anillos viola la regla de Ruckel. Ejemplos de heteroátomos para reemplazar el(los) átomo(s) de carbono incluyen N, P, O, S y Si. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina y quinuclidina. Un heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo C₅ y puede seleccionarse entre pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, imidazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, doxolanilo, y ditiolanilo. Un heterocicloalquilo puede ser heterocicloalquilo C₆ y puede seleccionarse entre piperidinilo, tetrahidropirano, piperizinilo, oxazinilo, ditanilo y dioxanilo. Un grupo heterocicloalquilo puede ser, por ejemplo, heterocicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo C₃₋₅, heterocicloalquilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₅, o heterocicloalquilo C₆. En un heterocicloalquilo, el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico puede ser -O- o -NH-.
- 15 "Heterocicloalquilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilalquilo en el que uno o más átomos de carbono (y ciertos átomos de hidrógeno asociados) del anillo cicloalquilo se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. Un heterocicloalquilalquilo puede ser heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₂, heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₄₋₈, heterocicloalquilalquilo C₄₋₆, heterocicloalquilalquilo C₆₋₇, o heterocicloalquilalquilo C₆ o heterocicloalquilalquilo C₇. En un heterocicloalquilalquilo, el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O-, -S-, -NH-, -N(-CH₃)-, -SO- y -SO₂-, o el grupo heteroatómico se puede seleccionar entre -O- y -NH-, o el grupo heteroatómico puede ser -O- o -NH-.
- 20 "Sistema de anillos aromáticos original" se refiere a un sistema de anillos cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado cíclico con $4n+2$ electrones (regla de Ruckel). Incluidos dentro de la definición de "sistema de anillos aromáticos original" están los sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno y felenano. Ejemplos de sistemas de anillos aromáticos originales incluyen aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisen, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, felenano, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno y trifenileno, trinaftaleno.
- 25 "Hidratos" se refiere a la incorporación de agua a la red cristalina de un compuesto descrito en el presente documento, en proporciones estequiométricas, que da como resultado la formación de un aducto. Los procedimientos para preparar hidratos incluyen, pero no se limitan a, almacenamiento en una atmósfera que contiene vapor de agua, formas de dosificación que incluyen agua o pasos de procesamiento farmacéutico de rutina tales como, por ejemplo, cristalización (*es decir*, a partir de agua o disolventes acuosos mixtos), liofilización, granulación húmeda, recubrimiento de película acuosa o secado por pulverización. También pueden formarse hidratos, en determinadas circunstancias, a partir de solvatos cristalinos tras la exposición al vapor de agua, o tras la suspensión del material anhidro en agua. Los hidratos también pueden cristalizar en más de una forma, dando como resultado un polimorfismo de hidratos.
- 30 "Intermedio metabólico" se refiere a un compuesto que se forma *in vivo* por el metabolismo de un compuesto original y que luego sufre una reacción *in vivo* para liberar un agente activo. Los compuestos de Fórmula (1) son profármacos nucleófilos de sulfonato protegidos de inhibidores de β -lactamasas no β -lactámicos que se metabolizan *in vivo* para proporcionar los intermediarios metabólicos correspondientes, como relebactam (sulfato de [(2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ylcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl]hidrógeno). Los intermediarios metabólicos sufren ciclización nucleofílica para liberar un inhibidor de β -lactamasa no β -lactámico, como el relebactam, y uno o más productos de reacción. Es deseable que los productos de reacción o sus metabolitos no sean tóxicos.
- 35 "Neopentilo" se refiere a un radical en el que un carbono de metileno está unido a un átomo de carbono, que está unido a tres sustituyentes distintos de hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes distintos de hidrógeno incluyen carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre. Cada uno de los tres sustituyentes distintos del hidrógeno puede ser carbono. Dos de los tres sustituyentes distintos de hidrógeno pueden ser carbono, y el tercer sustituyente distinto de hidrógeno puede seleccionarse entre oxígeno y nitrógeno. Un grupo neopentilo puede tener la estructura:



donde cada R^1 se define como para la Fórmula (1).

"Sistema de anillos aromáticos original" se refiere a un sistema de anillos cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistema de anillos aromáticos originales" sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, felenano, *etc.* Ejemplos de sistemas de anillos aromáticos originales incluyen aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiaden, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno y trinaftaleno.

"Sistema de anillos heteroaromáticos original" se refiere a un sistema de anillos aromáticos en el que uno o más átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo de tal manera que se mantenga el sistema continuo de π electrones característico de sistemas aromáticos y un número de π -electrones correspondientes a la regla de Ruckel ($4n+2$). Ejemplos de heteroátomos para reemplazar los átomos de carbono incluyen N, P, O, S y Si, *etc.* Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistemas de anillos heteroaromáticos originales" sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, arsinol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina y xanteno. Ejemplos de sistemas de anillos heteroaromáticos originales incluyen arsinol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, pirimidina, fenantridina, fenantrolina, fenacina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, tiazolidina y oxazolidina.

"Paciente" se refiere a un mamífero, por ejemplo, un ser humano. El término "paciente" se utiliza indistintamente con "sujeto".

"Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado o aprobable por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la Farmacopea de los EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales, y más particularmente en humanos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Dichas sales incluyen sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos y uno o más grupos funcionales protonables tales como aminas primarias, secundarias o terciarias dentro del compuesto original. Ejemplos de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Se puede formar una sal con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares. Se puede formar una sal cuando uno o más protones ácidos presentes en el compuesto original se reemplazan por un ión metálico, tal como un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión de aluminio, o combinaciones de los mismos; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina y N-metilglucamina. Una sal farmacéuticamente aceptable puede ser la sal clorhidrato. Una sal farmacéuticamente aceptable puede ser la sal de sodio. En compuestos que tienen dos o más grupos ionizables, una sal farmacéuticamente aceptable puede comprender uno o más contraiones, tal como una bi-sal, por ejemplo, una sal diclorhidrato.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye hidratos y otros solvatos, así como sales en forma cristalina o no cristalina. Cuando se divulga una sal farmacéuticamente aceptable particular, se entiende que la sal particular tal como una sal clorhidrato, es un ejemplo de una sal, y que se pueden formar otras sales usando técnicas conocidas por un experto en la técnica. Además, un experto en la técnica sería capaz de convertir la sal farmacéuticamente aceptable en el compuesto, base libre y/o ácido libre correspondiente, usando técnicas generalmente conocidas en la técnica.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente farmacéuticamente aceptable, un adyuvante farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable, un vehículo farmacéuticamente aceptable o una combinación de cualquiera de los anteriores con los que se puede administrar a un paciente un compuesto

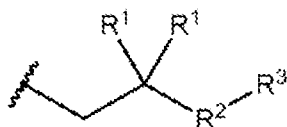
proporcionado por la presente divulgación y que no destruye su actividad farmacológica y que no es tóxico cuando se administra en dosis suficientes para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

"Composición farmacéutica" se refiere a un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el que el compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a un paciente. Se conocen en la técnica vehículos farmacéuticamente aceptables.

"Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno. (*es decir*, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que aún no experimenta ni muestra síntomas de la enfermedad). En algunas realizaciones, "prevenir" o "prevención" se refiere a reducir los síntomas de la enfermedad tomando el compuesto de forma preventiva. La aplicación de una terapéutica para prevenir o prevención de una enfermedad o trastorno se conoce como profilaxis. Los compuestos proporcionados por la presente divulgación pueden proporcionar una profilaxis superior debido a los efectos secundarios a largo plazo durante largos períodos de tiempo.

"Profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación dentro del cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco original.

"Profracción" se refiere a un grupo unido a un fármaco, normalmente a un grupo funcional del fármaco, mediante enlaces que se pueden escindir en condiciones de uso específicas. Los enlaces entre el fármaco y la pro-fracción pueden escindirse por medios enzimáticos o no enzimáticos. En las condiciones de uso, por ejemplo después de la administración a un paciente, el(los) enlace(s) entre el fármaco y la profracción pueden escindirse para liberar el fármaco original. La escisión de la profracción puede ocurrir espontáneamente, tal como a través de una reacción de hidrólisis, o puede ser catalizada o inducida por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por un ácido o por un cambio o exposición a una condición física o parámetro ambiental, tal como un cambio de temperatura, pH, *etc.* El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en la circulación sistémica de un paciente al que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago o el agente puede suministrarse de forma exógena. Por ejemplo, para un compuesto de Fórmula (1), la profracción puede tener la estructura:



donde R^1 , R^2 y R^3 se definen como en la Fórmula (1).

"Enlace simple" como en la expresión " R^2 se selecciona de un enlace simple" se refiere a una fracción en la que R^2 es un enlace simple. Por ejemplo, en una fracción que tiene la estructura $-C(R^1)_2-R^2-R^3$, donde R^2 es un enlace sencillo, $-R^2-$ corresponde a un enlace sencillo, " $-a-$ ", y la fracción tiene la estructura $-C(R^1)_2-R^3$.

"Solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto con una o más moléculas de disolvente en una cantidad estequiométrica o no estequiométrica. Tales moléculas de disolvente son las utilizadas habitualmente en la técnica farmacéutica, que se sabe que son inocuas para el paciente, como agua, etanol y similares. Un complejo molecular de un compuesto o fracción de un compuesto y un disolvente puede estabilizarse mediante fuerzas intramoleculares no covalentes tales como, por ejemplo, fuerzas electrostáticas, fuerzas de van der Waals o enlaces de hidrógeno. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que la una o más moléculas de disolvente es agua. Solvatos se refiere a la incorporación de disolventes a la red cristalina de un compuesto descrito en el presente documento, en proporciones estequiométricas, lo que da como resultado la formación de un aducto. Los procedimientos para preparar solvatos incluyen, pero no se limitan a, almacenamiento en una atmósfera que contiene un disolvente, formas de dosificación que incluyen el disolvente o pasos de procesamiento farmacéutico de rutina tales como, por ejemplo, difusión de vapor de cristalización (*es decir*, de disolvente o de disolventes mixtos). También se pueden formar solvatos, bajo ciertas circunstancias, a partir de otros solvatos o hidratos cristalinos tras la exposición al disolvente o al material en suspensión en el disolvente. Los solvatos pueden cristalizar en más de una forma dando como resultado un polimorfismo de solvato.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente con el mismo o diferentes sustituyentes. Cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre deuterio, halógeno, $-OH$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $=O$, $-NO_2$, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , $-COOR$, $-NR_2$ y $-CONR_2$, en donde cada R puede seleccionarse independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} . Cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre deuterio, halógeno, $-NH_2$, $-OH$, alcoxi C_{1-3} y alquilo C_{1-3} , trifluorometoxi y trifluorometilo. Cada sustituyente puede seleccionarse independientemente entre deuterio, $-OH$, metilo, etilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi y trifluorometoxi. Cada sustituyente puede seleccionarse entre deuterio, alquilo C_{1-3} , $=O$, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} y fenilo. Cada sustituyente puede seleccionarse entre deuterio, $-OH$, $-NH_2$, alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} .

"Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad se refiere a detener o mejorar una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno, reducir el riesgo de adquirir una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad, reducir el desarrollo de una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad o reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a inhibir la enfermedad, ya sea físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos, y a inhibir al menos un parámetro físico o manifestación que puede o no ser discernible para el paciente. "Tratar" o "tratamiento" también se refiere a retrasar la aparición de la enfermedad o al menos uno o más síntomas de la misma en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a una enfermedad o trastorno aunque ese paciente aún no experimente ni muestre síntomas de la enfermedad.

"Liberación sostenida" se refiere a la liberación de un compuesto a partir de una forma de dosificación de una composición farmacéutica a una tasa eficaz para lograr una concentración terapéutica o profiláctica del compuesto o metabolito activo del mismo, en la circulación sistémica de un paciente durante un período de tiempo prolongado. con respecto al logro mediante la administración de una formulación de liberación inmediata del mismo compuesto por la misma vía de administración. En algunas realizaciones, la liberación de un compuesto se produce durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 4 horas, tal como al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, y en algunas realizaciones, al menos unas 24 horas.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando es administrado a un sujeto para tratar una enfermedad, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad, es suficiente para afectar dicho tratamiento de la enfermedad o síntoma de la misma. La "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar dependiendo, por ejemplo, del compuesto, la enfermedad y/o los síntomas de la enfermedad, la gravedad de la enfermedad y/o los síntomas de la enfermedad o trastorno, la edad, el peso y/o la salud del paciente que se va a tratar y el criterio del médico que lo prescribe. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo, por ejemplo, del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, adsorción, distribución, metabolismo y excreción del paciente que se va a tratar. Los expertos en la técnica o los capaces de determinarla mediante experimentación rutinaria pueden determinar una cantidad adecuada en cualquier caso dado.

"Dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a una dosis que proporciona un tratamiento eficaz de una enfermedad o trastorno en un paciente. Una dosis terapéuticamente eficaz puede variar de un compuesto a otro y de un paciente a otro, y puede depender de factores tales como el estado del paciente y la vía de administración. Una dosis terapéuticamente eficaz puede determinarse de acuerdo con procedimientos farmacológicos rutinarios conocidos por los expertos en la técnica.

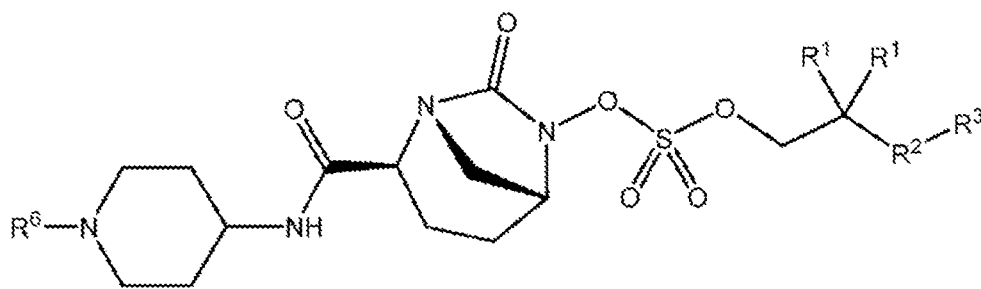
"Vehículo" se refiere a un diluyente, excipiente o portador con el que se administra un compuesto a un sujeto. En algunas realizaciones, el vehículo es farmacéuticamente aceptable.

Ahora se hace referencia en detalle a ciertas realizaciones de compuestos, composiciones y procedimientos. Las realizaciones divulgadas no pretenden ser limitantes de las reivindicaciones. Por el contrario, las reivindicaciones pretenden cubrir todas las alternativas, modificaciones y equivalentes.

Los compuestos proporcionados por la presente divulgación son profármacos de éster de amida y sulfonato de inhibidores de β -lactamasas no β -lactámicos. En los productos inhibidores de β -lactamasa no β -lactámicos, se coloca una fracción nucleofílica próximo al grupo sulfato de hidrógeno. *In vivo*, la fracción nucleofílica reacciona para liberar el inhibidor de la β -lactamasa no β -lactámico. Ejemplos de inhibidores de β -lactamasas no β -lactámicos incluyen avibactam (hidrogenosulfato de [2S,5R]-2-carbamoyl-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo), relebactam (hidrogenosulfato de (1R,2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo) y nacubactam (hidrogenosulfato de (1R,2S,5R)-2-((2-aminoetoxi)carbamoyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo, y derivados y análogos de cualquiera de los anteriores. Estos compuestos son inhibidores de las β -lactamasas de clase A, clase C y ciertas β -lactamasas de clase D y son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas cuando se usan junto con antibióticos β -lactámicos. Los compuestos proporcionados por la presente divulgación son derivados de éster de amida y sulfonato de relebactam.

Los compuestos proporcionados por la presente divulgación son profármacos dobles de relebactam.

Los compuestos proporcionados por la presente divulgación incluyen compuestos de Fórmula (1):



(I)

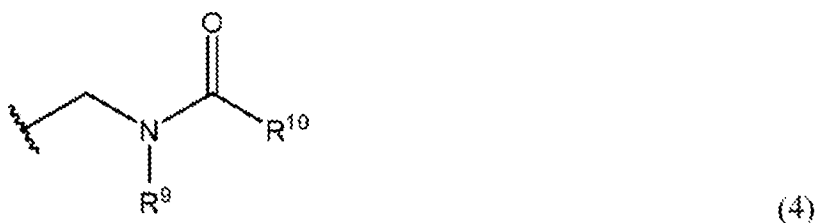
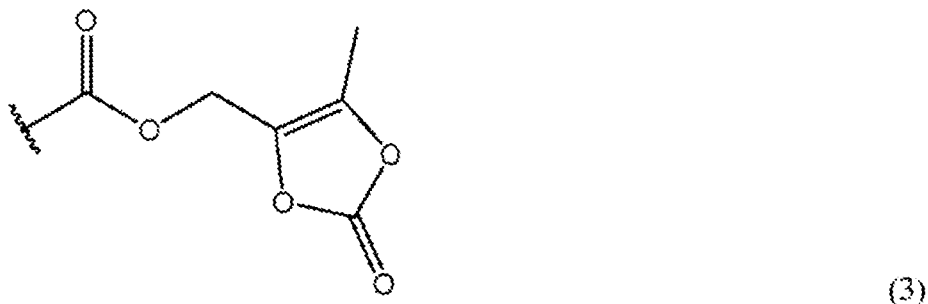
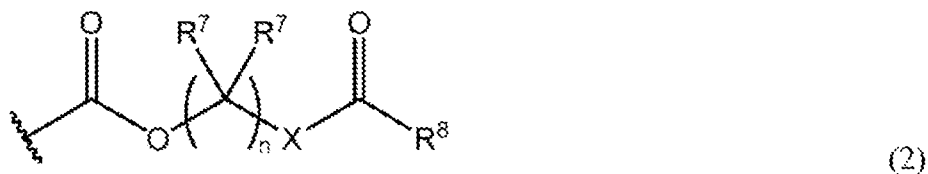
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-6} , o cada R^1 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

R^2 se puede seleccionar de un enlace simple, alcanodiilo C_{1-6} , heteroalcanodiilo C_{1-6} , cicloalcanodiilo C_{5-6} , heterocicloalcanodiilo C_{5-6} , arenodiilo C_6 , heteroarenodiilo C_{5-6} , alcanodiilo C_{1-6} sustituido, heteroalcanodiilo C_{1-6} sustituido, cicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, arenodiilo C_6 sustituido y heteroarenodiilo C_{5-6} sustituido;

R^3 se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, heterocicloalquilo C_{5-6} , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-6} sustituido, arilo C_{5-6} sustituido, heteroarilo C_{5-6} sustituido y $-CH=C(R^4)_2$, donde,

R^4 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido; y R^6 se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} , o cada R^7 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

n puede ser un número entero de 1 a 4;

X se puede seleccionar de O y NH;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{12} se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), cada sustituyente se puede seleccionar independientemente de deuterio, -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, =O, -NO₂, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -COOR, -NR₂, y -CONR₂; donde cada R se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, terc-butilo o isobutilo.

- 5 En los compuestos de Fórmula (1), un grupo sustituyente puede ser un grupo nucleofílico. Los grupos nucleofílicos son grupos funcionales que tienen un par reactivo de electrones y tienen la capacidad de formar un enlace químico mediante la donación de electrones. Ejemplos de grupos nucleofílicos adecuados incluyen ésteres, carboxilatos, sulfonatos, aminas sustituidas o no sustituidas, alcoholes (hidroxilo), tioles, sulfuros, hidroxilaminas e iminas. Otros ejemplos de grupos nucleofílicos adecuados incluyen -OH, -CF₃, -O-CF₃, -NO₂, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), donde cada R⁴ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₆₋₈, arilalquilo C₅₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₆ sustituido, heteroalquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₆₋₈ sustituido, arilalquilo C₅₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido.

- 20 En compuestos de Fórmula (1), cada sustituyente se puede seleccionar independientemente de -OH, -CF₃, -O-CF₃, -NO₂, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴), donde cada R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₈ y heteroalquilo C₁₋₈.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser independientemente alquilo C₁₋₆.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser independientemente metilo, etilo o n-propilo.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser el mismo y puede ser metilo, etilo o n-propilo.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser metilo.

- 25 En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆. Por ejemplo, cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos pueden formar un anillo ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo.

- 30 En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos pueden formar un anillo de heterocicloalquilo C₃₋₆ o un anillo de heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido..

En compuestos de Fórmula (1), R² se puede seleccionar de un enlace simple, alcanodiilo C₁₋₂ y alcanodiilo C₁₋₂ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser un enlace simple.

- 35 En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser un enlace simple; y R³ puede ser alquilo C₁₋₆.

En compuestos de Fórmula (1), se puede seleccionar de alcanodiilo C₁₋₂ y alcanodiilo C₁₋₂ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser metanodiilo, etanodiilo, metanodiilo sustituido o etanodiilo sustituido.

- 40 En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser alcanodiilo C₁₋₂ sustituido donde el grupo sustituyente se puede seleccionar de -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, =O, -NO₂, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -COOR, -NR₂, y -CONR₂; donde cada R se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.

- 45 En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser alcanodiilo C₁₋₂ sustituido donde el grupo sustituyente puede ser un grupo nucleofílico. Por ejemplo, R² puede ser alcanodiilo C₁₋₂ sustituido donde el grupo sustituyente se puede seleccionar de -OH, -CF₃, -O-CF₃, -NO₂, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴), donde cada R⁴ se puede definir como para la Fórmula (1), o cada R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

- 50 En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser alcanodiilo C₁₋₂ sustituido donde el grupo sustituyente se puede seleccionar de -OH, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), arilo C₅₋₆ sustituido, -NHR⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴); y R⁴ se puede definir como para la Fórmula (1), o cada R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

En compuestos de Fórmula (1), donde R² puede ser alcanodiilo C₁₋₆ sustituido, heteroalcanodiilo C₁₋₆ sustituido o

arenodiilo C₅₋₆ sustituido, la estereoquímica del átomo de carbono al que se puede unir el grupo sustituyente puede ser de configuración (S).

En compuestos de Fórmula (1), donde R² puede ser alcanodiilo C₁₋₆ sustituido, heteroalcanodiilo C₁₋₆ sustituido o arenodiilo C₅₋₆ sustituido, la estereoquímica del átomo de carbono al que se puede unir el grupo sustituyente puede ser de configuración (R).

En compuestos de Fórmula (1), R² se puede seleccionar de cicloalcanodiilo C₅₋₆, heterocicloalcanodiilo C₅₋₆, arenodiilo C₅₋₆ y heterocicloalcanodiilo C₅₋₆.

En compuestos de Fórmula (1), R² puede ser ciclopenta-1,3-dienodiilo, ciclopenta-1,3-dieno-diilo sustituido, benceno-diilo o benceno-diilo sustituido. Por ejemplo, R² puede ser 1,2-benceno-diilo o 1,2-benceno-diilo sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴); donde R⁴ se puede definir como para la Fórmula (1), o cada R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

En compuestos de Fórmula (1), R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -S-S-R⁴, -NH-R⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴); donde R⁴ se puede definir como para la Fórmula (1), o cada R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

En compuestos de Fórmula (1), R³ puede ser -C(O)-O-R⁴; donde R⁴ se puede definir como para la Fórmula (1), o cada R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

En compuestos de Fórmula (1), R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, arilo C₅₋₆, alquilo C₁₋₃ sustituido, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido y arilo C₅₋₆ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), R⁴ se puede seleccionar de metilo, etilo, fenilo y bencilo.

En compuestos de Fórmula (1), R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

En compuestos de Fórmula (1), R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉, heterocicloalquilo C₅₋₇, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₉ sustituido y heterocicloalquilo C₅₋₇ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉ y heterocicloalquilo C₅₋₇.

En compuestos de Fórmula (1), R⁴ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, nbutilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, metilbenceno, oxetano-3-oxi-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-pirrolidinilo.

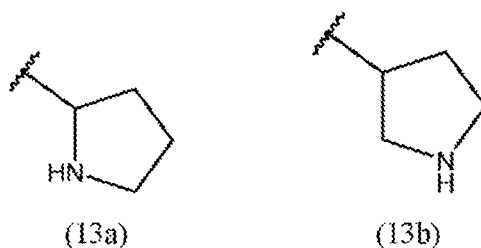
En compuestos de Fórmula (1), R³ puede ser -C(O)-O-R⁴; y R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, heterocicloalquilo C₅₋₇, arilo C₆, arilalquilo C₇₋₉, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, arilo C₆ sustituido y arilalquilo C₇₋₉.

En compuestos de Fórmula (1), R³ puede ser -C(O)-O-R⁴; y R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉, heterocicloalquilo C₅₋₇, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₉ sustituido y heterocicloalquilo C₅₋₇ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1), R³ puede ser -C(O)-O-R⁴; y R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉ y heterocicloalquilo C₅₋₇.

En compuestos de Fórmula (1), R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-CH₃, -O-C(O)-CH₂-CH₃, -O-C(O)-fenilo, -O-C(O)-CH₂-fenilo, -S-C(O)-CH₃, -S-C(O)-CH₂-CH₃, -S-C(O)-fenilo, -S-C(O)-CH₂-fenilo, -NH-C(O)-CH₃, -NH-C(O)-CH₂-CH₃, -NH-C(O)-fenilo, -NH-C(O)-CH₂-fenilo, -O-C(O)-O-CH₃, -O-C(O)-O-CH₂-CH₃, -O-C(O)-O-fenilo, -O-C(O)-O-CH₂-fenilo, -S-C(O)-O-CH₃, -S-C(O)-O-CH₂-CH₃, -S-C(O)-O-fenilo, -S-C(O)-O-CH₂-fenilo, -NH-C(O)-O-CH₃, -NH-C(O)-O-CH₂-CH₃, -NH-C(O)-O-fenilo, -NH-C(O)-O-CH₂-fenilo, -C(O)-O-CH₃, -C(O)-O-CH₂-CH₃, -C(O)-O-fenilo, -C(O)-O-CH₂-fenilo, -C(O)-S-CH₃, -C(O)-S-CH₂-CH₃, -C(O)-S-fenilo, -C(O)-S-CH₂-fenilo, -C(O)-NH-CH₃, -C(O)-NH-CH₂-CH₃, -C(O)-NH-fenilo, -C(O)-NH-CH₂-fenilo, -O-C(O)-O-CH₃, -O-C(O)-O-CH₂-CH₃, -O-C(O)-O-fenilo, -O-C(O)-O-CH₂-fenilo, -O-C(O)-S-CH₃, -O-C(O)-S-CH₂-CH₃, -O-C(O)-S-fenilo, -O-C(O)-S-CH₂-fenilo, -O-C(O)-NH-CH₃, -O-C(O)-NH-CH₂-CH₃, -O-C(O)-NH-fenilo, -O-C(O)-NH-CH₂-fenilo, -S-SH, -S-S-CH₃, -S-S-CH₂-CH₃, -S-S-fenilo, -S-S-CH₂-fenilo, -SH, -S-CH₃, -S-CH₂-CH₃, -S-fenilo, -S-CH₂-fenilo, -NH₂, -NH-CH₃, -NH-CH₂-CH₃, -NH-fenilo, -NH-CH₂-fenilo, -CH(-NH₂)(-CH₃), -CH(-NH₂)(-CH₂-CH₃), -CH(-NH₂)(-fenilo), y -CH(-NH₂)(-CH₂-fenilo).

En compuestos de Fórmula (1), R³ se puede seleccionar de cicloalquilo C₅₋₆, heterocicloalquilo C₅₋₆, arilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, arilo C₅₋₆ sustituido y heteroarilo C₅₋₆ sustituido, que comprende al menos un grupo nucleofílico. Por ejemplo, R³ puede tener la estructura de Fórmula (13a) o de Fórmula (13b):



En compuestos de Fórmula (1), R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{5-6} , heterocicloalquilo C_{5-6} , arilo C_{5-6} , alquilo C_{1-3} sustituido, cicloalquilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-6} sustituido y arilo C_{5-6} sustituido.

5 En compuestos de Fórmula (1), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} que comprende dos átomos de S adyacentes o un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido que comprende al menos un heteroátomo seleccionado entre O y S, y un grupo sustituyente carbonilo ($=O$) unido a un átomo de carbono adyacente a al menos un heteroátomo.

10 En compuestos de Fórmula (1), R^2 puede ser un enlace; R^3 puede ser alquilo C_{1-3} ; y cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} que comprende dos átomos de S adyacentes o un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O y S, y un grupo sustituyente $=O$ unido a un átomo de carbono adyacente al heteroátomo.

15 En compuestos de Fórmula (1) y de Fórmula (2), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo C_4 , C_5 o C_6 . El grupo heterocicloalquilo puede tener dos átomos de azufre adyacentes. En compuestos de Fórmula (1) y de Fórmula (2) en cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo C_4 , C_5 o C_6 , R^2 puede ser un enlace simple y R^3 puede ser alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , tal como metilo o etilo.

20 En compuestos de Fórmula (1) y de Fórmula (2), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo C_4 , C_5 sustituido o C_6 sustituido. El grupo heterocicloalquilo sustituido puede tener un átomo de azufre y un grupo carbonilo ($=O$) adyacente. El grupo heterocicloalquilo sustituido puede tener un átomo de oxígeno y un grupo carbonilo ($=O$) adyacente.

En compuestos de Fórmula (1) y de Fórmula (2), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un grupo heterocicloalquilo C_4 , C_5 sustituido o C_6 sustituido, R^3 puede ser un enlace simple y R^4 puede ser alquilo C_{1-6} , tal como alquilo C_{1-4} , tal como metilo o etilo.

25 En compuestos de Fórmula (1), R^2 puede ser un enlace simple; R^3 puede ser alquilo C_{1-3} ; y cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} o un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido.

30 En compuestos de Fórmula (1), R^2 puede ser un enlace simple; R^3 puede ser alquilo C_{1-3} ; y cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} que comprende dos átomos de S adyacentes o un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O y S, y un grupo sustituyente carbonilo ($=O$) unido a un átomo de carbono adyacente al heteroátomo.

En compuestos de Fórmula (1), R^2 puede ser un enlace simple; R^3 puede ser alquilo C_{1-3} ; y cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de 1,2-ditolano, 1,2-ditano, un anillo de tietan-2-ona, un anillo de dihidrotiofen-2(3H)-ona, un anillo de tetrahydro-2H-tipiran-2-ona, un anillo oxetan-2-ona, anillo dihidrofuran-2(3H)-ona, o anillo tetrahydro-2H-piran-2-ona.

35 En compuestos de Fórmula (1), cada R^1 puede ser metilo;

R^2 se puede seleccionar de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, $-CH(-OH)-$, $-CH(-O-C(O)-CH_2CH_3)-$, y 1,2-benceno-diilo; y

R^3 se puede seleccionar de $-O-C(O)-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-S-S-R^4$, $-NHR^4$, y $-CH(-NH_2)(-R^4)$, donde R^4 se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y 2-pirrolidinilo.

40 En compuestos de Fórmula (1),

cada R^1 y el carbono geminal al que están unidos puede formar un anillo cicloalquilo C_{3-6} ; R^2 se puede seleccionar de un enlace, metanodiilo, etanodiilo, $-CH(-OH)-$, $-CH(-O-C(O)-$

$CH_2CH_3)-$, y 1,2-benceno-diilo; y

45 R^3 se puede seleccionar de $-O-C(O)-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-S-S-R^4$, $-NHR^4$, y $-CH(-NH_2)(-R^4)$, donde R^4 se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, bencilo y 2-pirrolidinilo.

En compuestos de Fórmula (1),

R² puede ser un enlace;

R³ es alquilo C₁₋₃; y

- 5 cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo de 1,2-ditioante, un anillo de 1,2-ditano, un anillo de tetan-2-ona, un anillo de dihidrotiofen-2(3H)-ona, un anillo de tetrahydro-2H-tipiran-2-ona, oxetan-2-ona, anillo dihidrofuran-2(3H)-ona, o anillo tetrahydro-2H-piran-2-ona.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser metilo;

R² se puede seleccionar de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, -CH(-OH)-, -CH(-O-C(O)-CH₂CH₃)-, y 1,2-benceno-diilo; y

- 10 R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -S-S-R⁴, -NHR⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴);
donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉ y heterocicloalquilo C₅₋₇.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser metilo;

R² se puede seleccionar de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, -CH(-OH)-, -CH(-O-C(O)-CH₂CH₃)-, y 1,2-benceno-diilo; y R³ puede ser -C(O)-O-R⁴;

- 15 donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉ y heterocicloalquilo C₅₋₇.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser metilo;

R² se puede seleccionar de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, -CH(-OH)-, -CH(-O-C(O)-CH₂CH₃)-, y 1,2-benceno-diilo; y

R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -S-S-R⁴, -NHR⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴);

- 20 donde R⁴ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, metilbenceno, oxetano-3-oxi-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-pirrolidinilo.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser metilo;

R² se puede seleccionar de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, -CH(-OH)-, -CH(-O-C(O)-CH₂CH₃)-, y 1,2-benceno-diilo; y R³ puede ser -C(O)-O-R⁴;

- 25 donde R⁴ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, metilbenceno, oxetano-3-oxi-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-pirrolidinilo.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser metilo;

R² puede ser un enlace simple; y R³ puede ser -C(O)-O-R⁴;

donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, alquilareno C₇₋₁₀ y heteroalquilocicloalquilo C₅₋₁₀.

- 30 En compuestos de Fórmula (1),

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido;

R² puede ser un enlace simple;

- 35 R³ puede ser -C(O)-O-R⁴; y

R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉, heterocicloalquilo C₅₋₇, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₉ sustituido y heterocicloalquilo C₅₋₇ sustituido.

En compuestos de Fórmula (1),

- 40 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R² se puede seleccionar de enlace simple, metano-diilo y etano-diilo; y

R³ se puede seleccionar de -C(O)-O-R⁴ y -S-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo

C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido..

En compuestos de Fórmula (1),

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

5 R² puede ser un enlace simple; y

R³ puede ser -C(O)-O-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido..

En compuestos de Fórmula (1),

10 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R² puede ser -(CH₂)₂-; y

R³ puede ser -C(O)-O-R⁴ donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido..

En compuestos de Fórmula (1),

15 cada R¹ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R² puede ser -CH₂-; y

R³ puede ser -S-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido..

20 En compuestos de Fórmula (1),

cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆;

R² puede ser un enlace simple; y R³ puede ser alquilo C₁₋₃.

En compuestos de Fórmula (1),

25 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; R² se puede seleccionar de un enlace simple y metanodiilo; y

R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴ y -C(O)-O-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀ y fenilo sustituido.

En compuestos de Fórmula (1),

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; R² puede ser un enlace simple;

30 R³ puede ser -CH=C(R⁴)₂, donde cada R⁴ puede ser -C(O)-O-R⁸, o cada R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclohexitilo sustituido; y

cada R⁸ puede ser alquilo C₁₋₄.

En compuestos de Fórmula (1),

35 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; R² se puede seleccionar de un enlace simple y metanodiilo; y

R³ puede ser fenilo sustituido, donde el uno o más sustituyentes se puede seleccionar independientemente de -CH₂-O-C(O)-R⁴ y -O-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀ y fenilo.

En compuestos de Fórmula (1),

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃;

40 R² se puede seleccionar de -C(R⁸)₂- y -CH₂-C(R⁸)₂-, donde cada R⁸ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; y

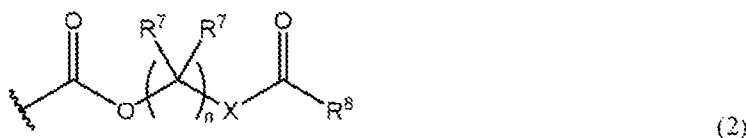
R³ se puede seleccionar de -C(O)-O-R⁴ y -O-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo

C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido y 4(il-metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona..

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico C₅₋₆ sustituido; R² puede ser un enlace simple; y

R³ puede ser alquilo C₁₋₃.

- 5 En compuestos de Fórmula (1), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (2):



donde n, X, cada R⁷, y R⁸ se definen como en la fórmula (1).

En fracciones de Fórmula (2), n se puede seleccionar de 1 y 2.

En fracciones de Fórmula (2), n puede ser 1.

- 10 En fracciones de Fórmula (2), n puede ser 2.

En fracciones de Fórmula (2), cada R⁷ y el átomo de carbono geminal al que están unidos puede formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido.

- 15 En fracciones de Fórmula (2), cada R⁷ y el átomo de carbono geminal al que están unidos puede formar un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido.

En fracciones de Fórmula (2), cada R⁷ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₈.

En fracciones de Fórmula (2), cada R⁷ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃.

En fracciones de Fórmula (2), cada R⁷ puede ser hidrógeno.

En fracciones de Fórmula (2), cada R⁷ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

- 20 En fracciones de Fórmula (2), one R⁷ puede ser hidrógeno y el otro R⁷ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

En fracciones de Fórmula (2), el átomo de carbono al que está unido R⁷ puede estar en la configuración (S).

En fracciones de Fórmula (2), el átomo de carbono al que está unido R⁷ puede estar en la configuración (R).

En fracciones de Fórmula (2), X puede ser NH.

- 25 En fracciones de Fórmula (2), X puede ser 0.

En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido y arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido.

- 30 En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, y arilalquilo C₇₋₁₀.

En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, y arilo C₆₋₈.

En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de alcoxi C₁₋₈, cicloalcoxi C₁₋₈, alcoxi C₁₋₈ sustituido y cicloalcoxi C₁₋₈ sustituido..

- 35 En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de arilo C₅₋₈, arilo C₅₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ y heteroarilo C₅₋₈ sustituido.

En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de arilo C₅₋₈ y arilo C₅₋₈ sustituido.

En fracciones de Fórmula (2), R⁸ puede ser alcoxi C₁₋₈.

En fracciones de Fórmula (2), R⁸ se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

En fracciones de Fórmula (2), R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi.

En fracciones de Fórmula (2), R^8 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

5 En fracciones de Fórmula (2), R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En fracciones de Fórmula (2), R^8 puede ser $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , y cicloalcoxi.

En fracciones de Fórmula (2), el átomo de carbono al que está unido R^{13} puede ser de configuración (S).

En fracciones de Fórmula (2), el átomo de carbono al que está unido R^{13} puede ser de configuración (R).

10 En compuestos de Fórmula (1), cada R^1 puede ser alquilo C_{1-6} ;

R^2 puede ser un enlace simple;

R^3 puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$;

R^4 puede ser alquilo C_{1-6} ;

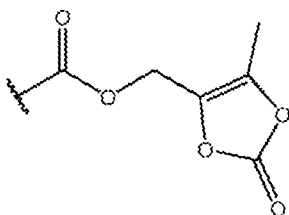
n puede ser 1;

15 R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2);

cada R^7 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^8 se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos de Fórmula (1), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3):



(3)

20 En fracciones de Fórmula (3),

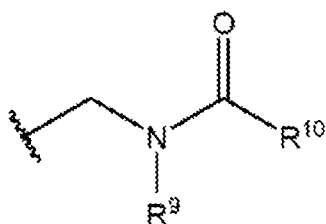
cada R^1 puede ser alquilo C_{1-6} ;

R^2 puede ser un enlace simple;

R^3 puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$; y

R^4 puede ser alquilo C_{1-6} .

25 En compuestos de Fórmula (1), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4):



(4)

donde R^9 y R^{10} se definen como en la fórmula (1).

En fracciones de Fórmula (4), R^9 se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo.

En fracciones de Fórmula (4), R^9 puede ser hidrógeno.

En fracciones de Fórmula (4), R^9 se puede seleccionar de metilo, etilo e isopropilo.

En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, y arilalquilo C_{7-10} sustituido.

- 5 En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , y arilalquilo C_{7-10} .

En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , y arilo C_{6-8} .

En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

- 10 En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, bencilo y bencilo sustituido.

En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} .

En fracciones de Fórmula (4), R^{10} se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

- 15 En fracciones de Fórmula (4),

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y R^{10} se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En compuestos de Fórmula (1), cada R^1 puede ser alquilo C_{1-6} ;

R^2 puede ser un enlace simple;

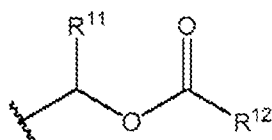
- 20 R^3 puede ser $-C(O)-O-$;

R^4 puede ser alquilo C_{1-6} ;

R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4);

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y R^{10} se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

- 25 En compuestos de Fórmula (1), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (5):



(5)

En fracciones de Fórmula (5), R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo.

En fracciones de Fórmula (5), R^{11} puede ser hidrógeno.

En fracciones de Fórmula (5), R^{11} se puede seleccionar de metilo, etilo e isopropilo.

- 30 En fracciones de Fórmula (5), el átomo de carbono al que está unido R^{11} puede ser de configuración (S).

En fracciones de Fórmula (5), el átomo de carbono al que está unido R^{11} puede ser de configuración (R).

En fracciones de Fórmula (5), R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, y arilalquilo C_{7-10} sustituido.

- 35 En fracciones de Fórmula (5), R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , y arilalquilo C_{7-10} .

En fracciones de Fórmula (5), R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , y arilo C_{6-8} .

En fracciones de Fórmula (5), R^{12} se puede seleccionar de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

En fracciones de Fórmula (5), R¹² se puede seleccionar de ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, bencilo y bencilo sustituido.

En fracciones de Fórmula (5), R¹² se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈.

5 En fracciones de Fórmula (5), R¹² se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En fracciones de Fórmula (5),

R¹¹ se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

R¹² se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En compuestos de Fórmula (1), cada R¹ puede ser alquilo C₁₋₆;

10 R² puede ser un enlace simple;

R³ puede ser -C(O)-O-;

R⁴ puede ser alquilo C₁₋₆;

R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5);

R¹¹ se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

15 R¹² se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

En compuestos de Fórmula (1), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos de Fórmula (1), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos de Fórmula (1), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos de Fórmula (1), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5).

20 En compuestos de Fórmula (1), el compuesto se puede seleccionar de:

tert-butil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

(5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (5);

25 acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (6);

1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (7);

30 (pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (8);

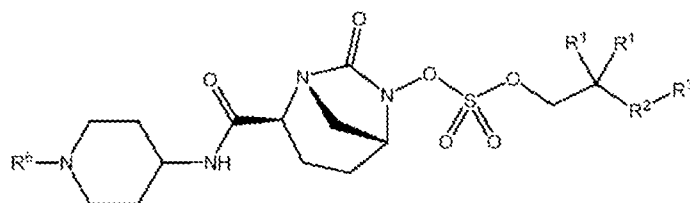
(isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (9);

1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (10);

35 1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (11),

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y una combinación de cualquiera de los anteriores.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1A):



(I)

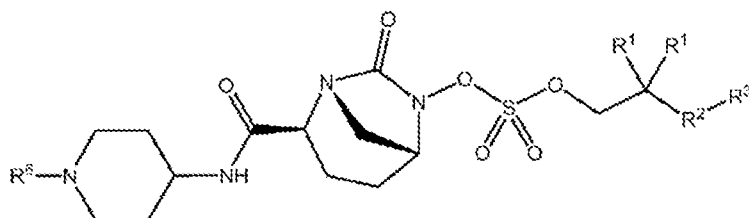
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

5 R² se puede seleccionar de enlace simple, metano-diilo y etano-diilo; y

R³ se puede seleccionar de -C(O)-O-R⁴ y -S-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1A):



(I)

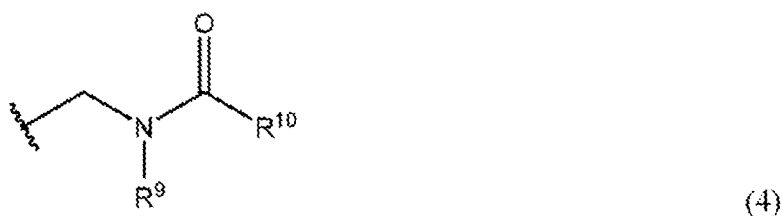
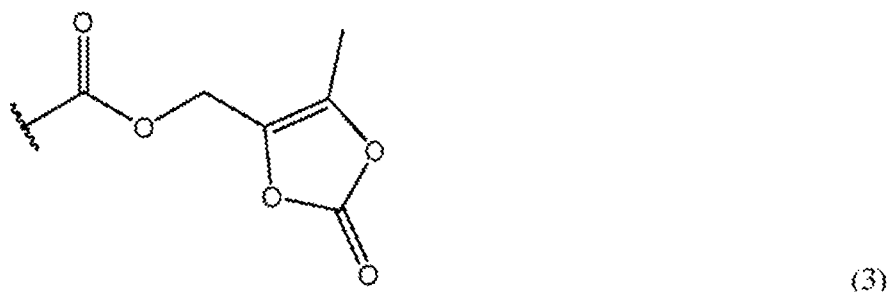
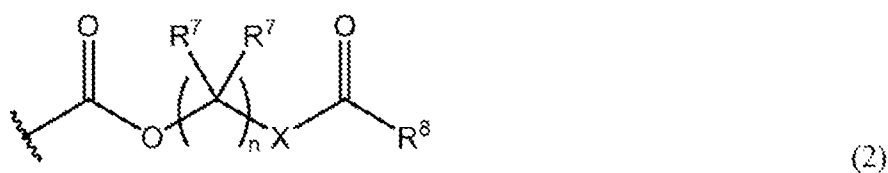
10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R² se puede seleccionar de enlace simple, metano-diilo y etano-diilo;

15 R³ se puede seleccionar de -C(O)-O-R⁴ y -S-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido; y

R⁶ se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6}

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (1A), cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} .

En compuestos del subgénero (1A), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos pueden formar un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

En compuestos del subgénero (1A), R^2 puede ser un enlace simple.

15 En compuestos del subgénero (1A), R^2 puede ser metano-diilo.

En compuestos del subgénero (1A), R^2 puede ser etano-diilo.

En compuestos del subgénero (1A), R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$.

En compuestos del subgénero (1A), R^3 puede ser $-S-C(O)-R^4$.

En compuestos del subgénero (1A), R^4 puede ser alquilo C_{1-10} .

20 En compuestos del subgénero (1A), R^4 puede ser heteroalquilo C_{1-10} .

En compuestos del subgénero (1A), R^4 puede ser arilalquilo C_{5-10} .

En compuestos del subgénero (1A), R^4 puede ser heterocicloalquilo C_{3-6} .

En compuestos del subgénero (1A), R^4 puede ser heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido.

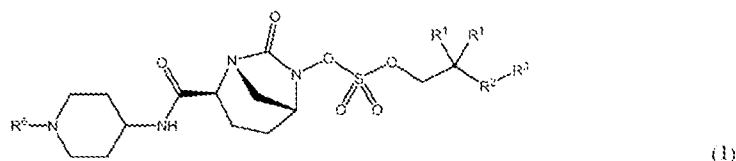
En compuestos del subgénero (1A), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

5 En compuestos del subgénero (1A), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (1A), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (1A), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1B):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

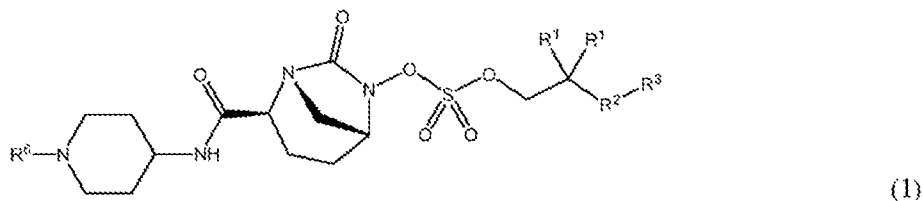
cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 puede ser un enlace simple; y

R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} ,

15 arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1B):



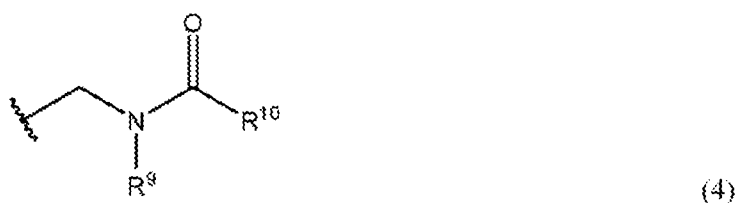
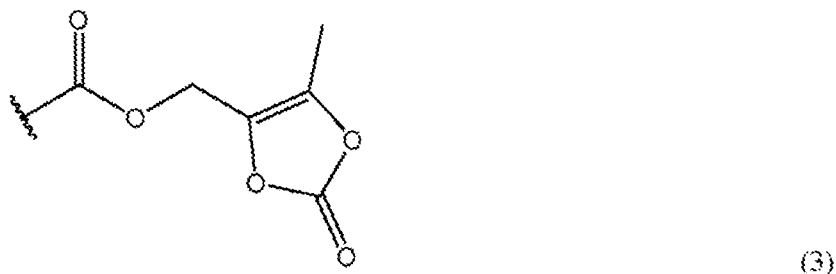
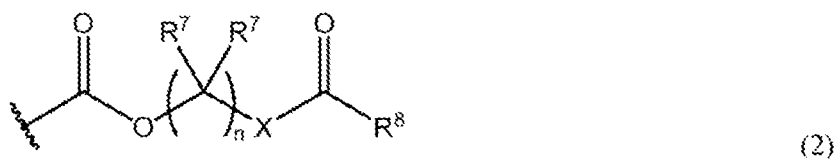
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

20 cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 puede ser un enlace simple;

R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido; y

25 R^6 se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (1B), cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} .

En compuestos del subgénero (1B), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

15 En compuestos del subgénero (1B), R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-7} , heteroalquilo C_{1-10} donde el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} donde el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, y $-\text{CH}_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido, y $-(\text{CH}_2)_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

En compuestos del subgénero (1B), en el heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, y el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} y $=\text{O}$.

20 En compuestos del subgénero (1B), cada R^1 puede ser metilo, o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclohexilo o un anillo de ciclopentilo.

En compuestos del subgénero (1B), R^4 se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, n-hexilo, n-heptilo, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, bencilo, 3-oxetanilo y metil-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

En compuestos del subgénero (1B),

cada R^1 puede ser metilo, o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclohexilo o un anillo de ciclopentilo;

R^2 puede ser un enlace simple; y

5 R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, n-hexilo, n-heptilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2$ -fenil (bencilo), 3-oxetanilo, y metil-5- metil-1,3-dioxol-2-ona.

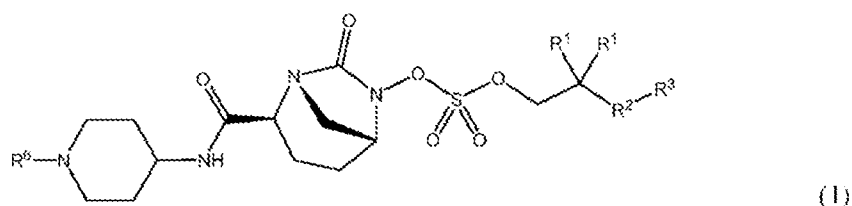
En compuestos del subgénero (1B), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (1B), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (1B), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (1B), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (5).

10 Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (IC):



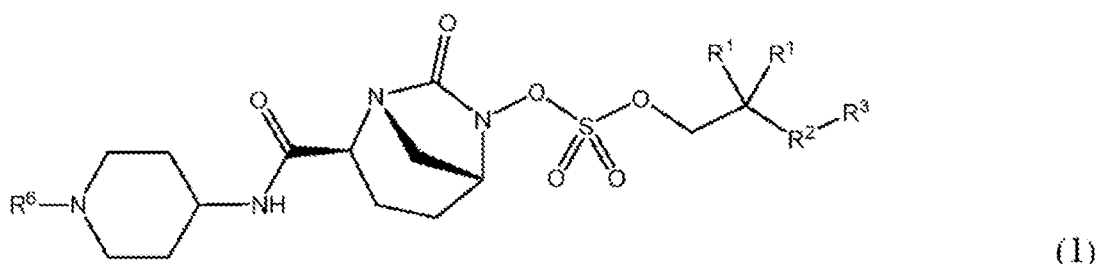
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

15 R^2 puede ser $-(\text{CH}_2)_2-$; y

R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$ donde R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido..

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (IC):



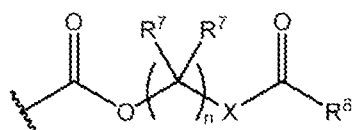
20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

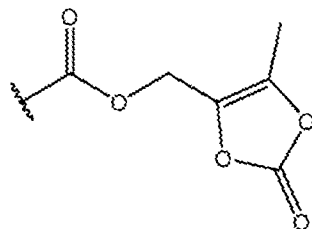
R^2 puede ser $-(\text{CH}_2)_2-$;

25 R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$ donde R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido; y

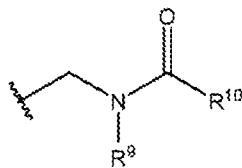
R^6 se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



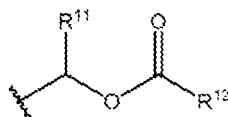
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (IC), cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} .

En compuestos del subgénero (1C), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

15 En compuestos del subgénero (IC), R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-7} , heteroalquilo C_{1-10} donde el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} donde el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, $-\text{CH}_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido, y $-(\text{CH}_2)_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

En compuestos del subgénero (IC), en el heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, y el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} y $=\text{O}$.

20 En compuestos del subgénero (IC), R^4 puede ser alquilo C_{1-10} .

En compuestos del subgénero (1C), cada R^1 puede ser metilo;

R^2 puede ser $-(\text{CH}_2)_2$; y

R^3 puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^4$ donde R^4 se puede seleccionar de n-hexilo y n-heptilo.

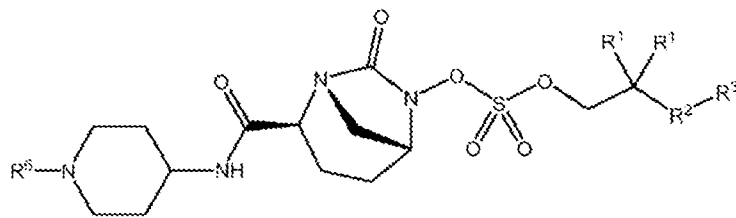
En compuestos del subgénero (IC), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

25 En compuestos del subgénero (IC), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (IC), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (IC), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1D):



(1)

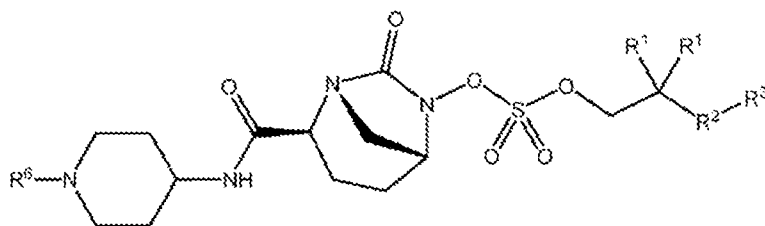
5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se puede seleccionar de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 puede ser $-CH_2-$; y

10 R^3 puede ser $-S-C(O)-R^4$, donde R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido..

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1D):



(1)

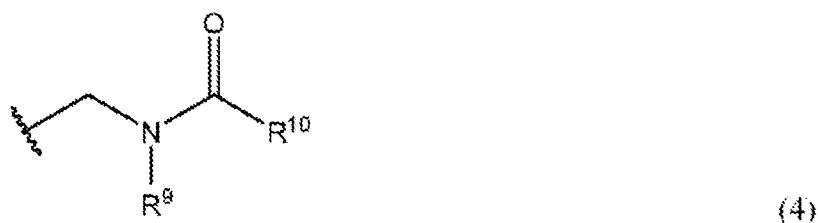
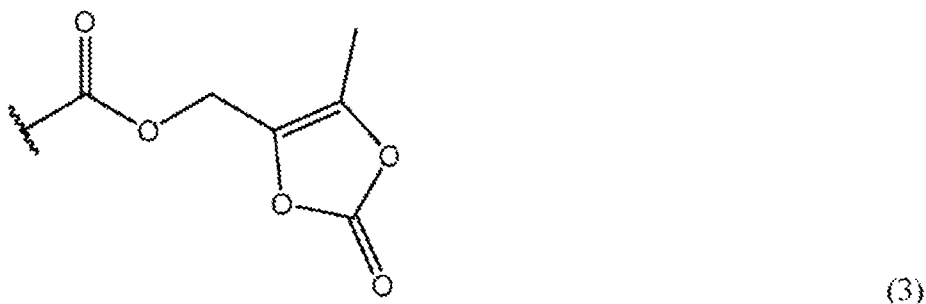
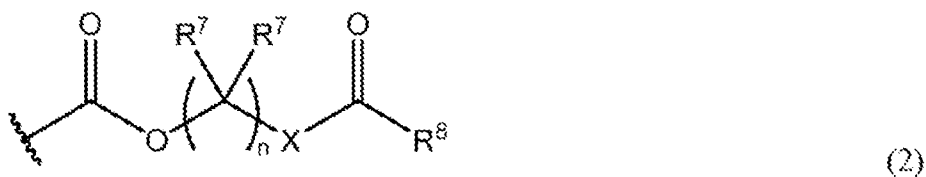
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

15 cada R^1 se puede seleccionar de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 puede ser $-CH_2-$;

R^3 puede ser $-S-C(O)-R^4$, donde R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido; y

20 R^6 se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (1D), cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} .

En compuestos del subgénero (1D), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

15 En compuestos del subgénero (1D), R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-7} , heteroalquilo C_{1-10} donde el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} donde el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, $-\text{CH}_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido, $-(\text{CH}_2)_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

En compuestos del subgénero (1D), en el heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno, y el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} y $=\text{O}$.

20 En compuestos del subgénero (1D), R^4 puede ser alquilo C_{1-10} .

En compuestos del subgénero (1D), cada R^1 puede ser metilo;

R² puede ser -CH₂-; y

R³ puede ser -S-C(O)-R⁴, donde R⁴ puede ser metilo.

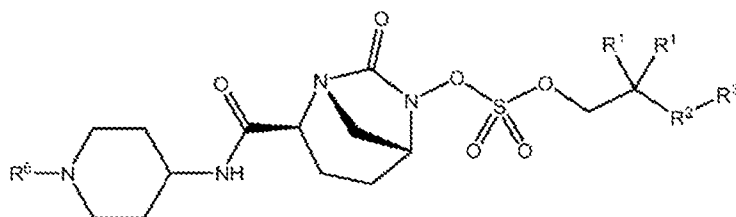
En compuestos del subgénero (1D), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (1D), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (3).

5 En compuestos del subgénero (1D), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (1D), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1E):

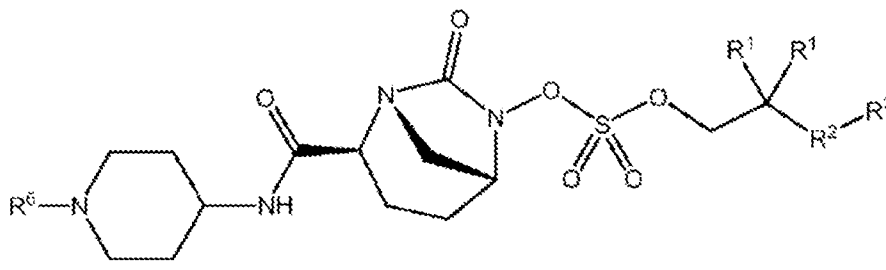


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

10 cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆;

R² puede ser un enlace simple; y R³ puede ser alquilo C₁₋₃.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1E):

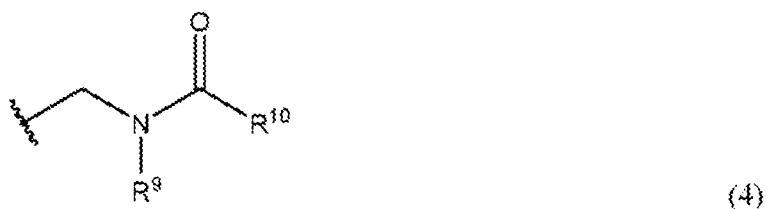
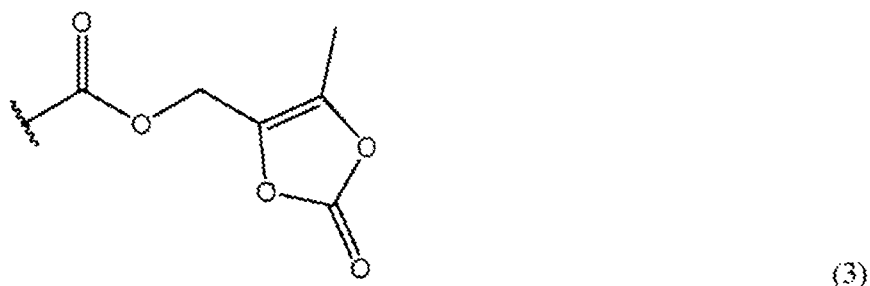
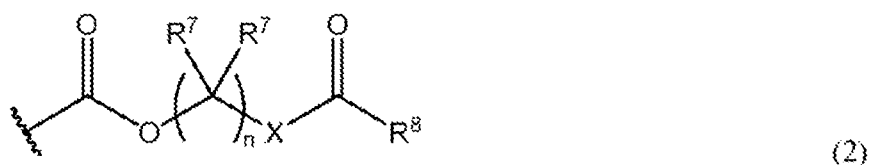


15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo cicloalquilo C₃₋₆, o un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆;

R² puede ser un enlace simple; R³ puede ser alquilo C₁₋₃; y

20 R⁶ se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (1E), cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} ;

En compuestos del subgénero (1E), el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno y el uno o más sustituyentes pueden ser =O.

15 En compuestos del subgénero (1E),

cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo dihidrofurano-2(3H)-ona;

R^2 puede ser un enlace simple; y

R^3 puede ser metilo.

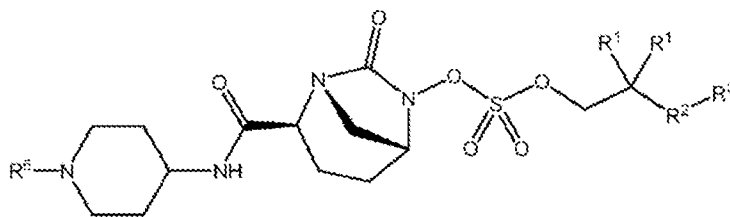
En compuestos del subgénero (1E), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

20 En compuestos del subgénero (1E), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (1E), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (1E), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1F):



(1)

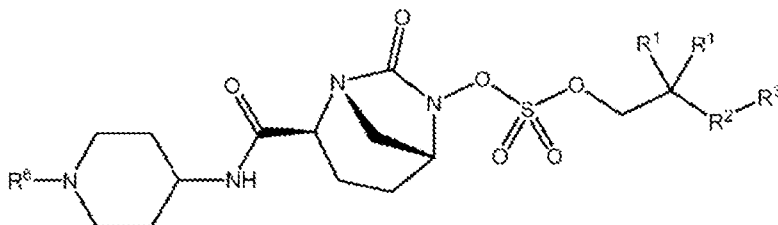
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

5 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃;

R² se puede seleccionar de un enlace simple y metanodiilo; y

R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴ y -C(O)-O-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀ y fenilo sustituido.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1F):



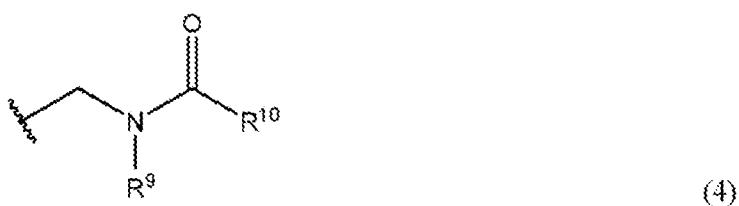
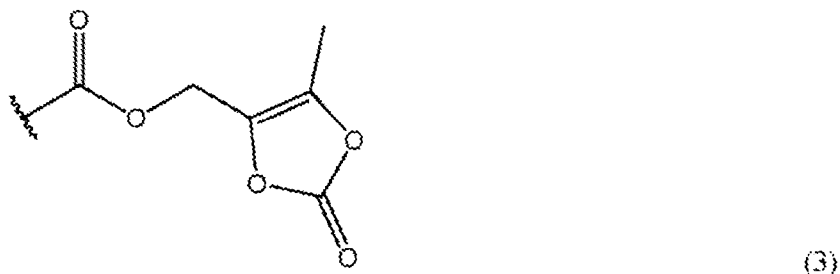
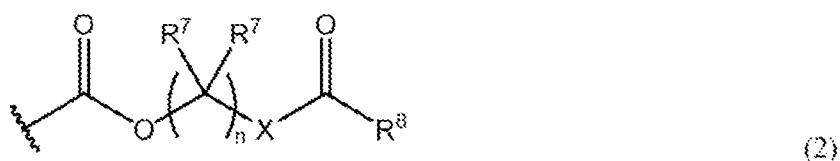
(1)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; R² se puede seleccionar de un enlace simple y metanodiilo;

R³ se puede seleccionar de -O-C(O)-R⁴ y -C(O)-O-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀ y fenilo sustituido; y

15 R⁶ se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (IF), R^2 puede ser un enlace simple.

En compuestos del subgénero (IF), R^2 puede ser metanodiilo.

En compuestos del subgénero (IF), R^3 puede ser $-O-C(O)-R^4$.

En compuestos del subgénero (IF), R^2 puede ser metanodiilo; y R^3 puede ser $-O-C(O)-R^4$.

15 En compuestos del subgénero (IF), R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$.

En compuestos del subgénero (IF), R^2 puede ser un enlace simple; y R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$.

En compuestos del subgénero (1E), R^2 puede ser un enlace simple; R^3 puede ser $-C(O)-O-R^4$; y R^4 puede ser alquilo C_{1-3} .

En compuestos del subgénero (IF), R^4 puede ser alquilo C_{1-10} .

20 En compuestos del subgénero (IF), R^4 puede ser alquilo C_{1-4} .

En compuestos del subgénero (IF), R^4 puede ser fenilo sustituido.

En compuestos del subgénero (IF), R^2 puede ser metanodilo; R^3 puede ser $-O-C(O)-R^4$; y R^4 puede ser fenilo sustituido.

En compuestos del subgénero (IF), el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de halógeno, alquilo C_{1-3} , y alcoxi C_{1-3} .

- 5 En compuestos del subgénero (1F), el fenilo sustituido puede ser 2,6-fenilo sustituido.

En compuestos del subgénero (IF), cada uno de los sustituyentes se puede seleccionar de alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} .

En compuestos del subgénero (IF), el fenilo sustituido puede ser 2,5,6-fenilo sustituido.

En compuestos del subgénero (IF), cada uno de los sustituyentes en las posiciones 2 y 6 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} y alcoxi C_{1-3} ; y el sustituyente en la posición 5 puede ser halógeno.

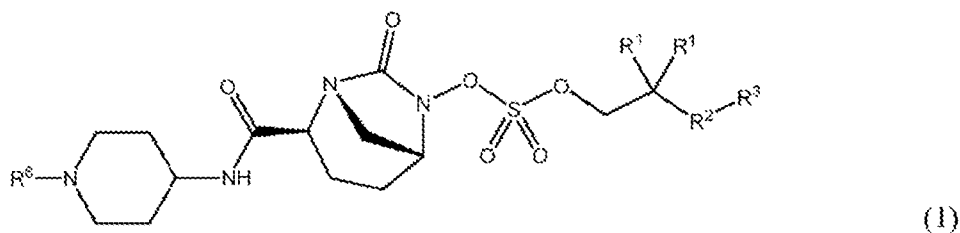
- 10 En compuestos del subgénero (IF), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (IF), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (IF), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (IF), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (IG):



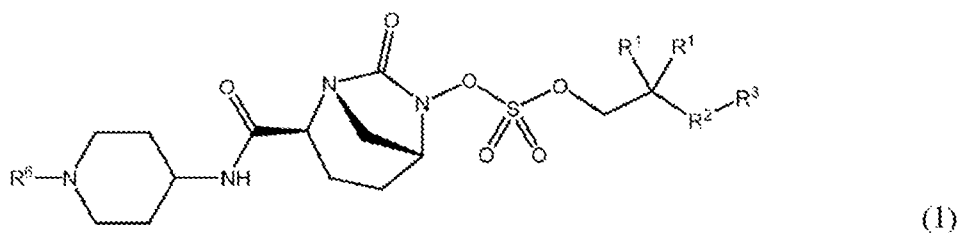
15

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} ; R^2 puede ser un enlace simple; y

R^3 puede ser $-CH=C(R^4)_2$, donde cada R^4 puede ser $-C(O)-O-R^8$, o cada R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclohexilo sustituido.

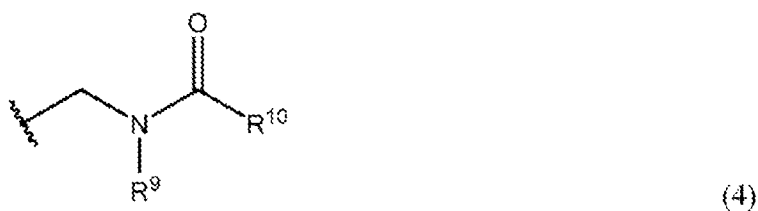
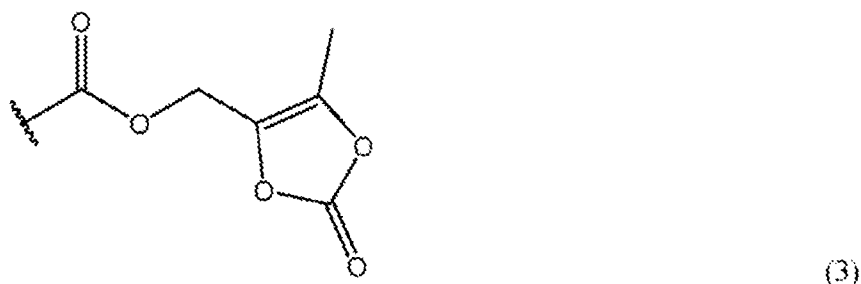
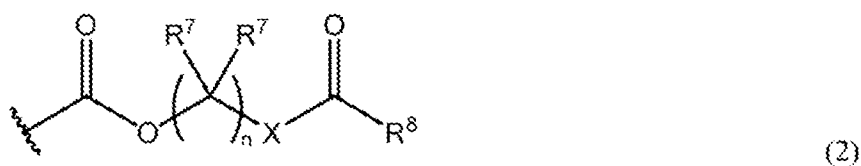
- 20 Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (IG):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} ; R^2 puede ser un enlace simple;

- 25 R^3 puede ser $-CH=C(R^4)_2$, donde cada R^4 puede ser $-C(O)-O-R^8$, o cada R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclohexilo sustituido; y R^6 se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (1G), cada R^4 puede ser $-C(O)-O-R^8$.

En compuestos del subgénero (1G), cada R^4 puede ser $-C(O)-O-R^8$, o cada R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclohexilo sustituido.

15 En compuestos del subgénero (1G), en el anillo heterociclohexilo sustituido, el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno.

En compuestos del subgénero (IG), en el anillo heterociclohexilo sustituido, el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de alquilo C_{1-3} y $=O$.

En compuestos del subgénero (IG), el anillo heterocicloalquilo sustituido puede ser 2,2-dimetil-5-il-1,3-dioxano-4,6-diona.

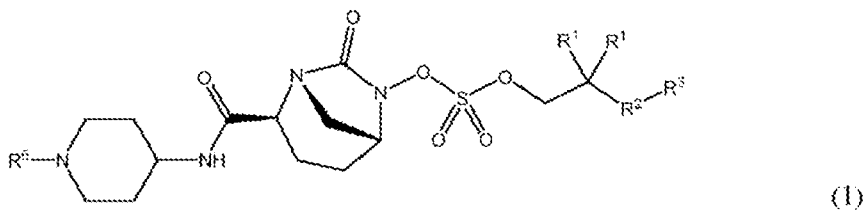
20 En compuestos del subgénero (IG), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (IG), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (IG), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (1G), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1H):

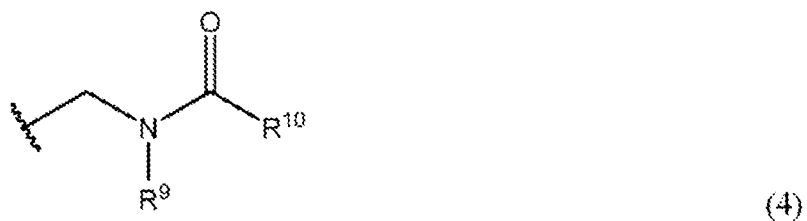
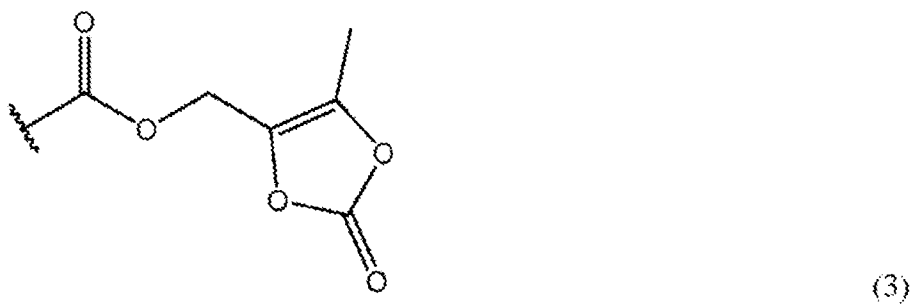
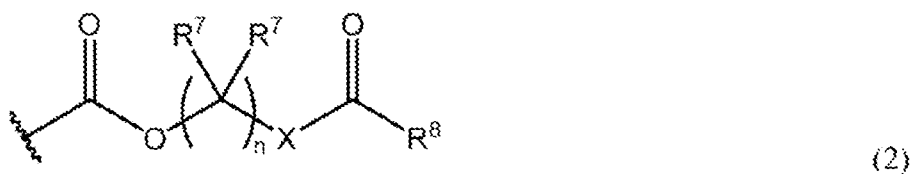


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

- 5 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; R² se puede seleccionar de un enlace simple y metanodiilo;

R³ puede ser fenilo sustituido, donde el uno o más sustituyentes se puede seleccionar independientemente de -CH₂-O-C(O)-R⁴ y -O-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀ y fenilo; y

- 10 R⁶ se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R⁷ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

- 15 n se puede seleccionar de 1 y 2;

X puede ser O;

R⁸ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -CH(-R¹³)-NH₂, donde R¹³ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆, alcoxi y cicloalcoxi;

R⁹ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

5 R¹⁰ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R¹² se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆.

En compuestos del subgénero (1H), R² puede ser un enlace simple.

En compuestos del subgénero (1H), R² puede ser 2-fenilo sustituido.

En compuestos del subgénero (1H), el uno o más sustituyentes pueden ser -CH₂-O-C(O)-R⁴.

10 En compuestos del subgénero (1H), el uno o más sustituyentes pueden ser -O-C(O)-R⁴.

En compuestos del subgénero (1H), R⁴ puede ser alquilo C₁₋₁₀.

En compuestos del subgénero (1H), R⁴ se puede seleccionar de metilo, etilo, isopropilo, pivalolilo y fenilo.

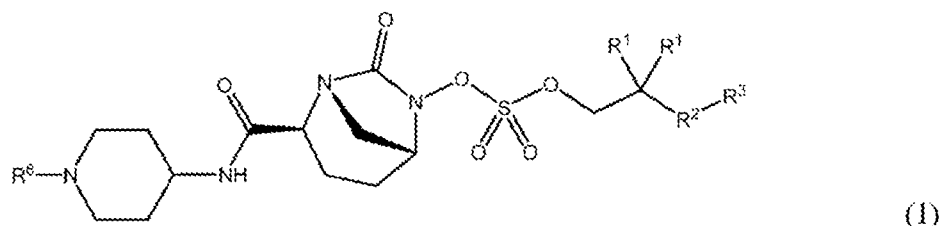
En compuestos del subgénero (1H), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (1H), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (3).

15 En compuestos del subgénero (1H), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (1H), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (11):



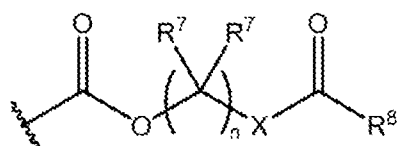
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

20 cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃;

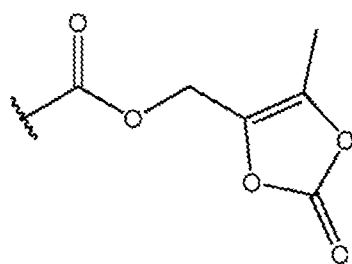
R² se puede seleccionar de -C(R⁸)₂- y -CH₂-C(R⁸)₂-, donde cada R⁸ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃;

R³ se puede seleccionar de -C(O)-O-R⁴ y -O-C(O)-R⁴, donde R⁴ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido, y 4(il-metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona; y

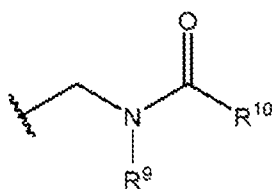
25 R⁶ se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



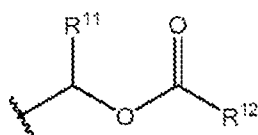
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se puede seleccionar de 1 y 2;

5 X puede ser O;

R^8 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} .

En compuestos del subgénero (11), cada R^1 puede ser metilo.

En compuestos del subgénero (11), R^2 puede ser $-\text{C}(\text{R}^8)_2$.

En compuestos del subgénero (11), R^2 puede ser $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{R}^8)_2$.

En compuestos del subgénero (11), cada R^8 puede ser metilo.

15 En compuestos del subgénero (11), cada R^1 puede ser metilo; y cada R^8 puede ser metilo.

En compuestos del subgénero (11), R^3 puede ser $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$.

En compuestos del subgénero (11), R^3 puede ser $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$.

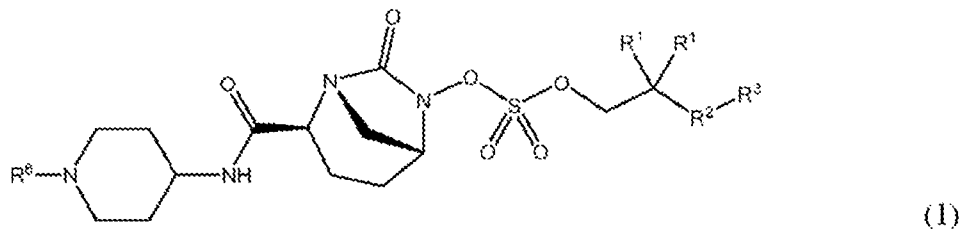
En compuestos del subgénero (11), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (11), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (11), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (4).

En compuestos del subgénero (11), R^6 puede ser una fracción de Fórmula (5).

- 5 Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un compuesto del subgénero (1J):

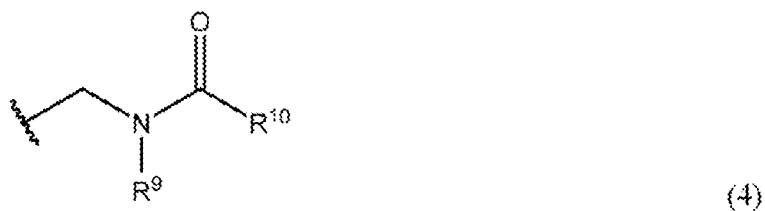
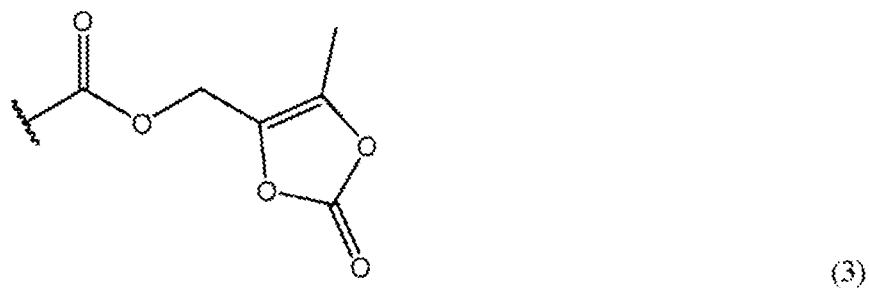
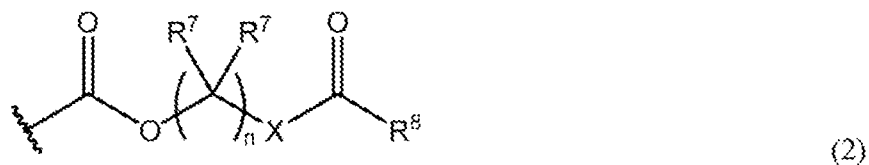


o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico C_{5-6} sustituido;

R^2 puede ser un enlace simple; R^3 puede ser alquilo C_{1-3} ; y

- 10 R^6 se puede seleccionar de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

- 15 n se puede seleccionar de 1 y 2;

X puede ser O;

R⁸ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y -CH(-R¹³)-NH₂, donde R¹³ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆, alcoxi y cicloalcoxi;

R⁹ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆;

5 R¹¹ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹² se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆.

En compuestos del subgénero (1J), en el anillo heterocíclico C₅₋₆ sustituido, el uno o más heteroátomos pueden ser oxígeno; y el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃ y =O.

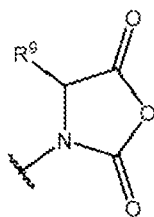
10 En compuestos del subgénero (1J), cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tetrahidro-2H-piran-2-ona.

En compuestos del subgénero (1J),

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃; R² se puede seleccionar de alcanodiilo C₂₋₄; y

15 R³ puede ser heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, donde el uno o más heteroátomos se puede seleccionar independientemente de N y O; y el uno o más sustituyentes se pueden seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₃ y =O.

En compuestos del subgénero (1J), R³ puede tener la estructura de Fórmula (6):



(6)

donde R⁹ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ sustituido, heteroalquilo C₁₋₆ sustituido y heterocicloalquilo C₄₋₆ sustituido.

20 En compuestos del subgénero (1J), R⁹ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₆ tal como alquilo C₁₋₄ tal como metilo o etilo.

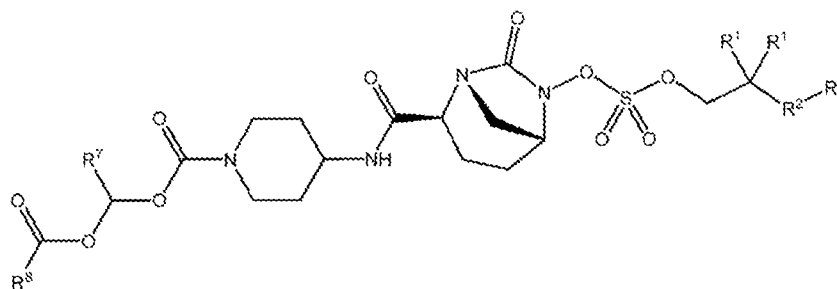
En compuestos del subgénero (1J), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (2).

En compuestos del subgénero (1J), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (3).

En compuestos del subgénero (1J), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (4).

25 En compuestos del subgénero (1J), R⁶ puede ser una fracción de Fórmula (5).

Un compuesto de Fórmula (1) puede tener la estructura de Fórmula (13):



(13)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃; R² puede ser un enlace simple;

R³ puede ser -C(O)-O-R⁴, donde R⁴ puede ser alquilo C₁₋₄;

R⁷ se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R⁸ puede ser alquilo C₁₋₄.

5 En compuestos de Fórmula (13), cada R¹ se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

En compuestos de Fórmula (13), cada R¹ puede ser metilo.

En compuestos de Fórmula (13), R⁴ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

En compuestos de Fórmula (13), R⁴ puede ser etilo.

En compuestos de Fórmula (13), R⁷ se puede seleccionar de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

10 En compuestos de Fórmula (13), R⁷ puede ser hidrógeno.

En compuestos de Fórmula (13), R⁷ puede ser metilo.

En compuestos de Fórmula (13), R⁸ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

En compuestos de Fórmula (13), R⁸ se puede seleccionar de n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

15 En compuestos de Fórmula (13), R⁸ puede ser tert-butilo.

En compuestos de Fórmula (13), cada R⁸ se puede seleccionar de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Un compuesto de Fórmula (13) se puede seleccionar de:

acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (6/86);

20 1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (7/87);

(pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (8/88);

25 (isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (9/89);

1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (10/90);

1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (11/91);

30 una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser un solvato, una sal farmacéuticamente aceptable o una combinación de los mismos.

En compuestos de Fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable puede ser la sal de clorhidrato.

35 En compuestos de Fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable puede ser la sal de diclorhidrato.

Un compuesto de Fórmula (1) puede ser una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (1), un hidrato del mismo o un solvato de cualquiera de los anteriores.

40 El compuesto descrito en el presente documento se puede sintetizar usando métodos conocidos en la técnica. Las síntesis de las diversas estructuras de diazabicilo[3.2.1]octano descritas en el presente documento son convencionales y son bien conocidas por los expertos en la técnica. (Tandiparthi et al., Publicación de Solicitud Internacional PCT. WO 2016/116788; Lampilas et al., Patente U.S. No. 7,112,592; King et al., ACS Chemical Biology 2016; 11, 864; y Bush et al., Cold Spring Harb Perspect Med 2016; 6:a025247). La formación de ésteres de sulfato también es bien conocida en la técnica. (Simpson et al., J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 1605; Li et al., Publicación de Solicitud U.S. No. 2009/0099253; Jandeleit et al., Publicación de Solicitud Internacional PCT No. WO 2009/033054;

45 Jandeleit et al., Publicación de Solicitud Internacional PCT No. WO 2009/033079; y Jandeleit et al., Publicación de

Solicitud Internacional PCT No. WO 2011/150380).

Los análogos de monoéster de sulfato de compuestos que contienen sulfato se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto que contiene sulfato sustituido con hidroxilo con un monoéster de clorosulfato para proporcionar el análogo de monoéster de sulfato correspondiente. Los procedimientos pueden ser útiles para preparar profármacos de compuestos farmacéuticos que contienen sulfato.

Los profármacos son formas derivadas de fármacos que, tras su administración, se convierten o metabolizan a una forma activa del fármaco original *in vivo*. Los profármacos se utilizan para modificar uno o más aspectos de la farmacocinética de un fármaco de manera que mejore la eficacia terapéutica de un fármaco original. Por ejemplo, los profármacos se utilizan a menudo para mejorar la biodisponibilidad oral de un fármaco. Para ser terapéuticamente eficaces, los fármacos que presentan una escasa biodisponibilidad oral pueden requerir dosificaciones frecuentes, grandes dosis administradas o pueden necesitar ser administrados por vías distintas a la oral, como por ejemplo por vía intravenosa. En particular, muchos fármacos con grupos sulfato presentan una biodisponibilidad oral deficiente.

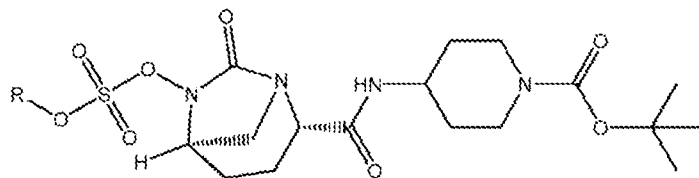
Se han utilizado estrategias de profármacos de ciclización intramolecular para modificar la farmacocinética de los fármacos. Se han aplicado estrategias de profármaco de liberación de ciclización intramolecular a fármacos que contienen grupos funcionales de ácido sulfónico. Por ejemplo, se han descrito profármacos que comprenden un derivado éster de neopentilsulfonato sustituido en el que se elimina el grupo neopentilo *in vivo* desenmascarando un heteroátomo nucleofílico unido a una fracción neopentilo sustituida seguido de ciclización intramolecular para generar el fármaco original en forma de ácido sulfónico o sal sulfónica, por ejemplo, en la patente de EE.UU. No. 7,994,218 y la patente de EE.UU. No. 8,168,617. En tales profármacos, el heteroátomo nucleofílico puede ser nitrógeno u oxígeno y el nucleófilo de nitrógeno u oxígeno puede enmascararse con un grupo protector de amina o alcohol, respectivamente, capaz de ser desprotegido *in vivo*.

Los análogos de monoéster de sulfato de un compuesto que contiene sulfato se pueden preparar haciendo reaccionar un análogo sustituido con hidroxilo del compuesto que contiene sulfato con un monoéster de clorosulfato en condiciones básicas, para proporcionar el análogo de monoéster de sulfato correspondiente. Se puede preparar un monoéster de clorosulfato haciendo reaccionar cloruro de sulfurilo con un alcohol que tenga la fracción deseada. Los alcoholes neopentílicos que tienen profracciones neopentílicas se pueden preparar mediante procedimientos sintéticos estándar tales como los descritos en las patentes U.S. Nos. 7.994.218 y 8.168.617.

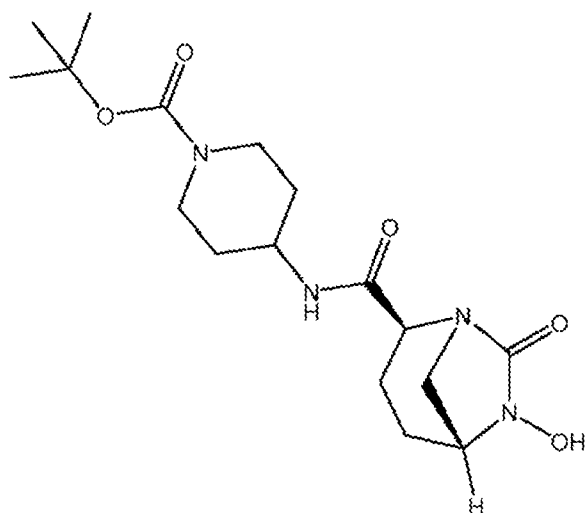
Por ejemplo, los análogos de monoéster de sulfato de relebactam se pueden sintetizar haciendo reaccionar hidrato de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc* butilo con un monoéster de clorosulfato que tiene una profracción deseada en el presencia de una base para proporcionar el correspondiente monoéster de sulfato de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-ilo de *terc*-butilo. Luego, el compuesto puede desprotegerse en presencia de un ácido para proporcionar el análogo de monoéster de sulfato de relebactam.

El hidrato de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo se puede preparar hidrogenando 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo usando los procedimientos descritos, por ejemplo, en las Patentes U.S. Nos. 8.772.490; 9.035.062; y 9.284.273.

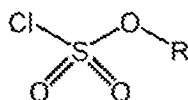
Por ejemplo, un monoéster de sulfato de relebactam análogo de un monoéster de sulfato de Fórmula (7a) se puede sintetizar haciendo reaccionar un ácido hidroxámico cíclico de Fórmula (7b) con un monoéster de clorosulfonato de Fórmula (7c) en condiciones básicas:



(7a)



(7b)

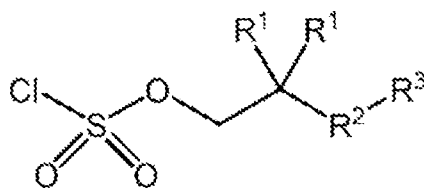


(7c)

donde,

R se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido.

El monoéster de clorosulfato puede comprender un éster neopentílico de clorosulfato, tal como un éster neopentílico de clorosulfato de Fórmula (8):



(8)

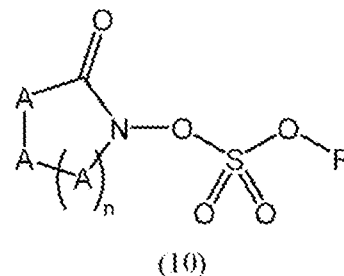
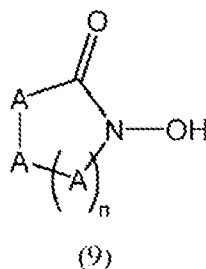
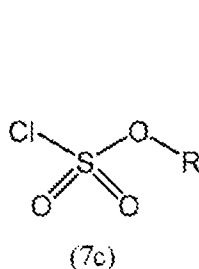
donde,

cada R¹ se puede seleccionar independientemente de alquilo C₁₋₆, o cada R¹ y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido;

R² se puede seleccionar de un enlace simple, alcanodiilo C₁₋₆, heteroalcanodiilo C₁₋₆, cicloalcanodiilo C₅₋₆, heterocicloalcanodiilo C₅₋₆, arenodiilo C₆, heteroarenodiilo C₅₋₆, alcanodiilo C₁₋₆ sustituido, heteroalcanodiilo C₁₋₆ sustituido, cicloalcanodiilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalcanodiilo C₅₋₆ sustituido, arenodiilo C₆ sustituido y heteroarenodiilo C₅₋₆ sustituido; y R³ se puede seleccionar de alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), heterocicloalquilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, arilo C₅₋₆ sustituido, heteroarilo C₅₋₆ sustituido y -CH=C(R⁴)₂, donde, R⁴ se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido.

El monoéster de clorosulfato puede sintetizarse haciendo reaccionar un alcohol tal como un alcohol neopentílico con cloruro de sulfuro.

El método puede ser usado para unir cualquier éster de clorosulfonato adecuado a un ácido hidroxámico cíclico tal como, por ejemplo, un éster de clorosulfonato de Fórmula (7c) y un ácido hidroxámico cíclico de Fórmula (9) para proporcionar el análogo de monoéster de sulfato correspondiente de Fórmula (10):



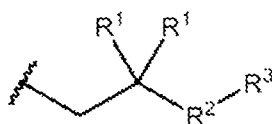
donde,

R se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido;

n puede ser un número entero de 1 a 6;

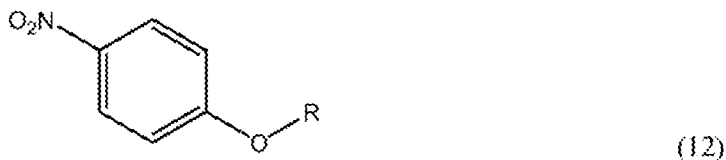
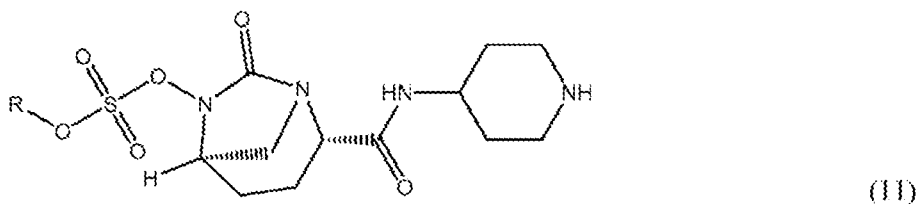
cada A se puede seleccionar independientemente de -(CH₂)-, -(CHR)-, -(CR²)-, -NH-, -NR-, O, y S, donde R se puede seleccionar independientemente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido, y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido; o una A puede estar unida a otra A a través de un grupo -L-, donde L se puede seleccionar de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈ sustituido, y heteroalquilo C₁₋₈ sustituido.

R puede incluir además cualquiera de las profracciones divulgadas en el presente documento, tal como una profracción que tiene la estructura:



donde R¹, R², y R³ se definen como en la fórmula (1).

El grupo amino del relebactam se puede derivatizar haciendo reaccionar el éster clorosulfonato correspondiente de (11) con un carbonato de nitrofenol de Fórmula (12) en presencia de una base tal como trietilamina:



donde R puede ser un carbonato tal como una fracción de Fórmula (2)-(5) como se divulga en el presente documento.

Los compuestos de Fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas para ser administradas a un paciente mediante cualquier vía de administración apropiada, incluyendo intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, peroral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, por inhalación o tópico. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden ser formulaciones inyectables. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden ser formulaciones intravenosas inyectables. En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación son formulaciones orales. Las formulaciones orales pueden ser formas de dosificación orales.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con una cantidad adecuada de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar una composición para la administración adecuada a un paciente. En la técnica se describen vehículos farmacéuticos adecuados y métodos para preparar composiciones farmacéuticas.

Los compuestos de Fórmula (1) o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus composiciones farmacéuticas se pueden administrar mediante inyección intravenosa. Las formas adecuadas para inyección incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles de un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica del mismo que puede formularse en una solución tampón fisiológica.

Antes de la administración, un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica del mismo puede esterilizarse mediante cualquier técnica reconocida en la técnica, incluida la adición de agentes antibacterianos o antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timersol y similares. Un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede esterilizarse mediante filtración antes de la administración a un sujeto, minimizando o eliminando de este modo la necesidad de agentes de esterilización adicionales. Una dosis inyectable de un compuesto de Fórmula (1) puede incluir de aproximadamente 0,01 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 10 ml, de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 5 ml y, en determinadas realizaciones, de aproximadamente 1 ml a aproximadamente 5 mililitros.

Las composiciones farmacéuticas pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula (1), preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una forma para la administración adecuada a un paciente. Cuando se administran a un paciente, los compuestos y vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es un vehículo preferido cuando el compuesto se administra por vía intravenosa. También se pueden emplear soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Además, se pueden utilizar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto se pueden fabricar mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, levitación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes fisiológicamente aceptables; excipientes o auxiliares, que facilitan el procesamiento de compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones o cualquier otra forma adecuada para su uso. En la técnica se describen ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados.

Para la administración parenteral, se pueden incorporar compuestos de Fórmula (1) en una solución o suspensión. La administración parenteral se refiere a la administración mediante inyección, por ejemplo mediante inyección intravenosa, intracapsular, intratecal, intrapleural, intratumoral o intraperitoneal o intravesicalmente. En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) se puede administrar por vía intravenosa.

Una solución o suspensión también puede comprender al menos uno de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerol, propilenglicol u otros disolventes sintéticos, antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, tampones, tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. Una preparación parenteral puede estar contenida en ampollas, jeringas desechables o recipientes de dosificación múltiple hechos de vidrio o plástico.

Cuando un compuesto es ácido o básico, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente

como ácido libre o base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato de cualquiera de los anteriores o un hidrato de cualquiera de los anteriores. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del ácido o base libre, pueden prepararse mediante reacción con bases o ácidos y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que la forma de ácido o base libre correspondiente.

- 5 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación comprenden un compuesto de Fórmula (1) junto con una cantidad adecuada de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables para proporcionar una composición para la administración adecuada a un paciente. En la técnica se conocen ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados.

- 10 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden fabricar mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de compuestos de Fórmula (1) o forma cristalina de los mismos y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables en formulaciones que pueden ser utilizado farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. En determinadas realizaciones, se puede formular una
- 15 composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) o una forma cristalina del mismo para administración oral, y en determinadas realizaciones para administración oral de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos,
- 20 formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, aerosoles, suspensiones o cualquier otra forma adecuada para la administración a un paciente.

- 25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación se pueden formular en una forma de dosificación unitaria. Una forma de dosificación unitaria se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosis unitaria para pacientes sometidos a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de Fórmula (1) calculada para producir un efecto terapéutico deseado. Una forma de dosificación unitaria puede ser para una dosis diaria única, para administración 2 veces al día o una de múltiples dosis diarias, por ejemplo 3 o más veces por día. Cuando se usan múltiples dosis diarias, una dosis unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis. Una o más formas de dosificación pueden comprender una dosis, que puede administrarse a un paciente en un único momento o durante un intervalo de tiempo.

- 30 Se puede incorporar un compuesto de Fórmula (1) en composiciones farmacéuticas para administrar por vía oral. La administración oral de tales composiciones farmacéuticas puede dar como resultado la absorción de un compuesto de Fórmula (1) por todo el intestino y la entrada a la circulación sistémica. Dichas composiciones orales se pueden preparar de una manera conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto de Fórmula (1) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas orales pueden incluir una
- 35 cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (1) y una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, para proporcionar una forma apropiada para la administración a un paciente.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de Fórmula (1) pueden formularse para liberación inmediata para administración parenteral, administración oral o para cualquier otra vía de administración apropiada.

- 40 Los sistemas de administración controlada de medicamentos pueden diseñarse para administrar un medicamento de tal manera que el nivel del medicamento se mantenga dentro de una ventana terapéuticamente efectiva y los niveles en sangre efectivos y seguros se mantengan durante un período siempre que el sistema continúe administrando el medicamento a una tasa particular. La administración controlada de fármacos puede producir niveles sanguíneos sustancialmente constantes de un fármaco durante un período de tiempo en comparación con las fluctuaciones observadas con las formas farmacéuticas de liberación inmediata. Para algunos fármacos, el modo de tratamiento más deseable es mantener una concentración constante en sangre y tejido durante todo el tratamiento. La liberación inmediata de medicamentos puede hacer que los niveles en sangre alcancen un máximo por encima del nivel requerido para provocar una respuesta deseada, lo que puede desperdiciar el medicamento y causar o exacerbar efectos secundarios tóxicos. La administración controlada de fármacos puede dar lugar a una terapia óptima y no sólo puede
- 45 reducir la frecuencia de la dosificación, sino que también puede reducir la gravedad de los efectos secundarios. Ejemplos de formas de dosificación de liberación controlada incluyen sistemas controlados por disolución, sistemas controlados por difusión, resinas de intercambio iónico, sistemas controlados osmóticamente, sistemas de matriz erosionable, formulaciones independientes del pH, sistemas de retención gástrica y similares.
- 50

- 55 Una forma de dosificación oral proporcionada por la presente divulgación puede ser una forma de dosificación de liberación controlada. Las tecnologías de administración controlada pueden mejorar la absorción de un fármaco en una región o regiones particulares del tracto gastrointestinal.

La forma de dosificación oral apropiada para una composición farmacéutica particular proporcionada por la presente divulgación puede depender, al menos en parte, de las propiedades de absorción gastrointestinal de un compuesto de Fórmula (1), la estabilidad de un compuesto de Fórmula (1) en el tracto gastrointestinal, la farmacocinética de un

compuesto de Fórmula (1) y el perfil terapéutico previsto. Puede seleccionarse una forma de dosificación oral de liberación controlada apropiada para un compuesto particular de Fórmula (1). Por ejemplo, las formas de dosificación orales para retención gástrica pueden ser apropiadas para compuestos absorbidos principalmente desde el tracto gastrointestinal superior, y las formas de dosificación orales de liberación sostenida pueden ser apropiadas para compuestos absorbidos principalmente desde el tracto gastrointestinal inferior. Ciertos compuestos se absorben principalmente en el intestino delgado. En general, los compuestos atraviesan el intestino delgado en aproximadamente 3 a 5 horas. Para compuestos que no son fácilmente absorbidos por el intestino delgado o que no se disuelven fácilmente, la ventana para la absorción del agente activo en el intestino delgado puede ser demasiado corta para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación de retención gástrica, es decir, las formas de dosificación diseñadas para ser retenidas en el estómago durante un período prolongado pueden aumentar la biodisponibilidad de los fármacos que se absorben más fácilmente en el tracto gastrointestinal superior. Por ejemplo, ciertos compuestos de Fórmula (1) pueden presentar una absorción colónica limitada y absorberse principalmente desde el tracto gastrointestinal superior. Por lo tanto, las formas de dosificación que liberan un compuesto de Fórmula (1) en el tracto gastrointestinal superior y/o retardan el tránsito de la forma de dosificación a través del tracto gastrointestinal superior tenderán a mejorar la biodisponibilidad oral del compuesto de Fórmula (1). El tiempo de residencia de una forma de dosificación convencional en el estómago es de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 horas. Después de pasar por el estómago, hay un período de biodisponibilidad de aproximadamente 3 a 5 horas antes de que la forma de dosificación llegue al colon. Sin embargo, si la forma de dosificación se retiene en el estómago, el fármaco puede liberarse antes de llegar al intestino delgado y entrará al intestino en solución en un estado en el que pueda absorberse más fácilmente. Otro uso de una forma de dosificación de retención gástrica es mejorar la biodisponibilidad de un fármaco que es inestable para las condiciones básicas del intestino.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación se pueden poner en práctica con formas de dosificación adaptadas para proporcionar una liberación sostenida de un compuesto de Fórmula (1) tras la administración oral. Se pueden usar formas de dosificación oral de liberación sostenida para liberar fármacos durante un período de tiempo prolongado y son útiles cuando se desea que un fármaco o una forma de fármaco se administre al tracto gastrointestinal inferior. Las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen cualquier forma de dosificación oral que mantiene concentraciones terapéuticas de un fármaco en un fluido biológico tal como plasma, sangre, líquido cefalorraquídeo o en un tejido u órgano durante un período de tiempo prolongado. Las formas de dosificación oral de liberación sostenida incluyen sistemas controlados por difusión tales como dispositivos de depósito y dispositivos de matriz, sistemas controlados por disolución, sistemas osmóticos y sistemas controlados por erosión. Las formas de dosificación oral de liberación sostenida y los procedimientos para prepararlas son bien conocidos en la técnica.

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden estar en cualquier forma apropiada para administración oral, tal como, por ejemplo, en forma de tabletas, píldoras o gránulos. Los gránulos se pueden introducir en cápsulas, comprimirse en tabletas o incluirse en una suspensión líquida. Las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden incluir adicionalmente un recubrimiento exterior para proporcionar, por ejemplo, protección contra ácidos, facilidad de deglución, sabor, identificación y similares.

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, una forma de dosificación oral de liberación sostenida puede comprender menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) y un vehículo farmacéuticamente eficaz. Se pueden administrar múltiples formas de dosificación oral de liberación sostenida, cada forma de dosificación que comprende menos de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en un único momento o durante un período de tiempo para proporcionar una dosis o régimen terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad en un paciente. En algunas realizaciones, una forma de dosificación oral de liberación sostenida comprende más de un compuesto de Fórmula (1).

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida proporcionadas por la presente divulgación pueden liberar un compuesto de Fórmula (1) de la forma de dosificación para facilitar la capacidad del compuesto de Fórmula (1) para ser absorbido desde una región apropiada del tracto gastrointestinal, por ejemplo, en el intestino delgado o en el colon. Las formas de dosificación orales de liberación sostenida pueden liberar un compuesto de Fórmula (1) de la forma de dosificación durante un período de al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, y en ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 24 horas. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación orales de liberación sostenida pueden liberar un compuesto de Fórmula (1) de la forma de dosificación en un patrón de administración, por ejemplo, correspondiente a aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 20 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 4 horas; aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 50 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 8 horas; aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 85 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 14 horas; y aproximadamente 80 % en peso a aproximadamente 100 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 24 horas; donde el % en peso se refiere al porcentaje del peso total del compuesto en la forma de dosificación. Las formas de dosificación oral de liberación sostenida pueden liberar un compuesto de Fórmula (1) de la forma de dosificación en un patrón de administración, por ejemplo,

correspondiente a aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 20 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 4 horas; aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 50 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 8 horas; aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 85 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 14 horas; y aproximadamente 80 % en peso a aproximadamente 100 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 20 horas. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación orales de liberación sostenida pueden liberar un compuesto de Fórmula (1) de la forma de dosificación en un patrón de administración correspondiente a aproximadamente 0 % en peso a aproximadamente 20 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 2 horas; aproximadamente 20 % en peso a aproximadamente 50 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 4 horas; aproximadamente 55 % en peso a aproximadamente 85 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 7 horas; y aproximadamente 80 % en peso a aproximadamente 100 % en peso en aproximadamente 0 a aproximadamente 8 horas.

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida que comprenden un compuesto de Fórmula (1) pueden proporcionar una concentración del fármaco correspondiente en el plasma, sangre, líquido cefalorraquídeo o tejido de un paciente a lo largo del tiempo, después de la administración oral al paciente. El perfil de concentración del fármaco puede presentar un AUC que es proporcional a la dosis del correspondiente compuesto de Fórmula (1).

Independientemente del tipo específico de forma de dosificación oral de liberación controlada utilizada, un compuesto de Fórmula (1) puede liberarse a partir de una forma de dosificación administrada por vía oral durante un período de tiempo suficiente para proporcionar concentraciones terapéuticas prolongadas del compuesto de Fórmula (1) en el plasma y/o sangre de un paciente. Después de la administración oral, una forma de dosificación que comprende un compuesto de Fórmula (1) puede proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz del fármaco correspondiente en el plasma y/o sangre de un paciente durante un período de tiempo continuo de al menos aproximadamente 4 horas, de al menos aproximadamente 8 horas, durante al menos aproximadamente 12 horas, durante al menos aproximadamente 16 horas y, en determinadas realizaciones, durante al menos aproximadamente 20 horas después de la administración oral de la forma de dosificación al paciente. Los periodos de tiempo continuos durante los cuales se mantiene una concentración terapéuticamente eficaz del fármaco pueden ser iguales o diferentes. El periodo de tiempo continuo durante el cual se mantiene una concentración plasmática terapéuticamente eficaz del fármaco puede comenzar poco después de la administración oral o después de un intervalo de tiempo.

Una dosificación apropiada de un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) puede determinarse de acuerdo con uno cualquiera de varios protocolos bien establecidos. Por ejemplo, se pueden usar estudios en animales tales como estudios que utilizan ratones, ratas, perros y/o monos para determinar una dosis apropiada de un compuesto farmacéutico. Los resultados de estudios en animales pueden extrapolarse para determinar dosis para su uso en otras especies, tal como por ejemplo, humanos.

Generalmente se puede usar un compuesto de Fórmula (1) y/o una composición farmacéutica del mismo en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto. Para su uso para tratar una enfermedad tal como una infección bacteriana, se puede administrar o aplicar un compuesto de Fórmula (1) y/o composiciones farmacéuticas del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) y/o composición farmacéutica del mismo que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular divulgado en el presente documento dependerá en parte de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas estándar clínicas conocidas en la técnica. Además, opcionalmente se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos. La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) y/o de su composición farmacéutica administrada dependerá, entre otros factores, del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico prescriptor.

Se puede ensayar un compuesto de Fórmula (1) *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica deseada, antes de su uso en humanos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar si se prefiere la administración de un compuesto específico o una combinación de compuestos. También se puede demostrar que los compuestos son eficaces y seguros utilizando sistemas de modelos animales.

En determinadas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) y/o una composición farmacéutica del mismo proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de Fórmula (1) y/o de sus composiciones farmacéuticas se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar y el experto en la técnica puede determinarla fácilmente. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) y/o una composición farmacéutica del mismo muestra un índice terapéutico particularmente alto en el tratamiento de enfermedades y trastornos. En determinadas realizaciones, una dosis de un compuesto de Fórmula (1) y/o una composición farmacéutica del mismo estará dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen una dosis eficaz con una toxicidad mínima.

Un compuesto de Fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores se puede incluir en un kit que se puede usar para administrar el compuesto a un paciente con fines terapéuticos. Un kit puede incluir una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula

- (1) adecuado para la administración a un paciente e instrucciones para administrar la composición farmacéutica al paciente. En determinadas realizaciones, un kit para usar en el tratamiento del cáncer en un paciente comprende un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar el compuesto e instrucciones para administrar el compuesto a un paciente. Las instrucciones suministradas con un kit pueden imprimirse y/o suministrarse, por ejemplo, como un medio legible electrónicamente, una cinta de vídeo, una cinta de audio, un dispositivo de memoria flash, o pueden publicarse en un sitio web de Internet o distribuirse a un paciente y /o proveedor de atención médica como una comunicación electrónica.
- La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) que será eficaz en el tratamiento de un cáncer dependerá, al menos en parte, de la naturaleza de la enfermedad, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar conocidas en la técnica. Además, se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos. Los regímenes de dosificación y los intervalos de dosificación también pueden determinarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La cantidad de compuesto de Fórmula (1) administrada puede depender, entre otros factores, del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y el criterio del médico que prescribe.
- Para la administración sistémica, se puede estimar inicialmente una dosis terapéuticamente eficaz a partir de ensayos *in vitro*. Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*, por ejemplo modelos animales, utilizando técnicas que son conocidas en la técnica. Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Un experto en la técnica puede optimizar la administración a humanos basándose en datos de animales.
- Se puede seleccionar una dosis del compuesto de Fórmula (1) y los intervalos de dosificación apropiados para mantener una concentración terapéuticamente eficaz sostenida del compuesto de Fórmula (1) en la sangre de un paciente y, en ciertas realizaciones, sin exceder una concentración adversa mínima.
- En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden administrar una vez al día, dos veces al día y, en determinadas realizaciones, a intervalos de más de una vez al día. La dosificación puede administrarse sola o en combinación con otros medicamentos y puede continuar durante el tiempo necesario para un tratamiento eficaz de la enfermedad. La dosificación también puede realizarse mediante administración continua o semicontinua durante un período de tiempo. La dosificación incluye administrar una composición farmacéutica a un mamífero, tal como un ser humano, en estado de alimentación o en ayunas.
- Una composición farmacéutica se puede administrar en una forma de dosificación única o en formas de dosificación múltiples o como una dosis continua o acumulada durante un período de tiempo. Cuando se usan múltiples formas de dosificación, la cantidad de compuesto de Fórmula (1) contenida dentro de cada una de las múltiples formas de dosificación puede ser igual o diferente.
- Los rangos de dosificación diaria adecuados para la administración pueden oscilar entre aproximadamente 2 µg y aproximadamente 20 mg de un compuesto de Fórmula (1) por kilogramo de peso corporal.
- Los rangos de dosificación diaria adecuados para la administración pueden variar desde aproximadamente 1 µg hasta aproximadamente 50 mg de un compuesto de Fórmula (1) por metro cuadrado (m²) de superficie corporal.
- En determinadas realizaciones, se puede administrar un compuesto de Fórmula (1) para tratar el cáncer en un sujeto en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 2000 mg por día, de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 1500 mg por día, de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 1.000 mg al día, o en cualquier otra dosis diaria adecuada.
- En determinadas realizaciones, se pueden administrar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) para tratar el cáncer en un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma del sujeto. En determinadas realizaciones, una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 60 µg/ml, de aproximadamente 2 µg/ml a aproximadamente 50 µg/ml, de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 40 µg/ml, de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 20 µg/ml, y en ciertas realizaciones, de aproximadamente 5 µg/ml a aproximadamente 10 µg/ml. En determinadas realizaciones, una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es al menos aproximadamente 2 µg/ml, al menos aproximadamente 5 µg/ml, al menos aproximadamente 10 µg/ml, al menos aproximadamente 2 µg/ml, al menos aproximadamente 5 µg/ml, al menos aproximadamente 10 µg/ml, al menos aproximadamente 15 µg/ml, al menos aproximadamente 25 µg/ml y, en determinadas realizaciones, al menos aproximadamente 30 µg/ml. En ciertas realizaciones, una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es menor que una cantidad que causa efectos adversos inaceptables, incluidos efectos adversos para la homeostasis. En determinadas realizaciones, una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es una cantidad suficiente para restaurar y/o mantener la homeostasis en el sujeto.
- En determinadas realizaciones, se pueden administrar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto

de Fórmula (1) para tratar el cáncer en un sujeto de manera que proporcionen una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto durante un período prolongado de tiempo tal como, por ejemplo, durante al menos aproximadamente 4 horas, durante al menos aproximadamente 6 horas, durante al menos aproximadamente 8 horas, durante al menos aproximadamente 10 horas y, en ciertas realizaciones, durante al menos aproximadamente 12 horas.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) administrada puede variar durante un régimen de tratamiento.

Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos además de un compuesto de Fórmula (1). Dichos compuestos pueden proporcionarse para tratar el cáncer que se está tratando con el compuesto de Fórmula (1) o para tratar una enfermedad, trastorno o afección distinta del cáncer que se está tratando con el compuesto de Fórmula (1).

En determinadas realizaciones, se puede usar un compuesto de Fórmula (1) en combinación con al menos otro agente terapéutico. En determinadas realizaciones, se puede administrar un compuesto de Fórmula (1) a un paciente junto con otro compuesto para tratar el cáncer en el sujeto. En determinadas realizaciones, al menos otro agente terapéutico puede ser un compuesto diferente de Fórmula (1). Un compuesto de Fórmula (1) y al menos otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o, y en determinadas realizaciones, de forma sinérgica. El al menos un agente terapéutico adicional puede incluirse en la misma composición farmacéutica o vehículo que comprende el compuesto de Fórmula (1) o puede estar en una composición farmacéutica o vehículo separado. Por consiguiente, los procedimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen adicionalmente, además de administrar un compuesto de Fórmula (1), administrar uno o más agentes terapéuticos eficaces para tratar el cáncer o una enfermedad, trastorno o afección diferente al cáncer. Los procedimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos diferentes siempre que la administración combinada no inhiba la eficacia terapéutica de un compuesto de Fórmula (1) y/o no produzca. Efectos de combinación adversos.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden administrar simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición farmacéutica o en una composición farmacéutica diferente a la que comprende un compuesto de Fórmula (1). Un compuesto de Fórmula (1) puede administrarse antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones de terapia de combinación, la terapia de combinación puede comprender alternar entre la administración de un compuesto de Fórmula (1) y una composición que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar los efectos adversos del fármaco asociados con un fármaco en particular. Cuando un compuesto de Fórmula (1) se administra simultáneamente con otro agente terapéutico que potencialmente puede producir un efecto farmacológico adverso que incluye, por ejemplo, toxicidad, el otro agente terapéutico se puede administrar en una dosis que cae por debajo del umbral en el que se provoca la reacción adversa al fármaco.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden administrar con una o más sustancias para mejorar, modular y/o controlar la liberación, biodisponibilidad, eficacia terapéutica, potencia terapéutica, estabilidad y similares de un compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de Fórmula (1), se puede coadministrar un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) con uno o más agentes activos para aumentar la absorción o difusión del compuesto de Fórmula (1) desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica, o para inhibir la degradación del compuesto de Fórmula (1) en la sangre de un sujeto. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) se puede coadministrar con un agente activo que tiene efectos farmacológicos que mejoran la eficacia terapéutica del compuesto de Fórmula (1).

En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) se puede administrar junto con un agente conocido o que se cree que es eficaz para tratar el cáncer en un paciente.

En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) se puede administrar junto con un agente que se sabe o se cree que interfiere con la proliferación. En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) se puede administrar junto con un agente que se sabe o se cree que interfiere con la mitosis. En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) puede administrarse junto con un agente que se sabe o se cree que interfiere con la replicación del ADN. En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) se puede administrar junto con un agente que se sabe o se cree que interfiere con la reparación del ADN.

Para su uso para tratar o prevenir enfermedades infecciosas, los compuestos o composiciones descritos en el presente documento, o composiciones farmacéuticas de los mismos, se pueden administrar o aplicar en una cantidad terapéuticamente eficaz. En terapéutica humana, el médico determinará la pauta posológica más adecuada según un tratamiento preventivo o curativo y según la edad, peso, estadio de la enfermedad y otros factores específicos del sujeto a tratar. La cantidad de ingrediente activo en las formulaciones proporcionadas en el presente documento, que

será eficaz en la prevención o el tratamiento de una enfermedad infecciosa, variará según la naturaleza y gravedad de la enfermedad o afección y la vía por la que se administra el ingrediente activo. La frecuencia y la dosis también variarán según factores específicos de cada sujeto dependiendo de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad de la infección, la vía de administración, así como la edad, el cuerpo, el peso, la respuesta, y el historial médico pasado del sujeto.

Las dosis de ejemplo de una formulación incluyen cantidades de miligramos o microgramos del compuesto activo por kilogramo de sujeto (por ejemplo, de 1 microgramo por kilogramo a 50 miligramos por kilogramo, de 10 microgramos por kilogramo a 30 miligramos por kilogramo, de 100 microgramos por kilogramo a 10 miligramos por kilogramo, o de 100 microgramos por kilogramo a 5 miligramos por kilogramo).

En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz debe producir una concentración sérica de ingrediente activo de 0,001 ng/ml a 50 µg/ml a 200 µg/ml. Las composiciones, en otras realizaciones, deben proporcionar una dosis de 0,0001 mg a 70 mg de compuesto por kilogramo de peso corporal por día. Las formas unitarias de dosificación se preparan para proporcionar de 0,01 mg a 0,1 mg, de 1 mg a 500 mg, o de 1000 mg a 5000 mg y, en algunas realizaciones, de 10 mg a 500 mg del ingrediente activo o una combinación de ingredientes esenciales por forma unitaria de dosificación.

El ingrediente activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en varias dosis más pequeñas para administrarse a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento son función de la enfermedad que se está tratando y pueden determinarse empíricamente utilizando protocolos de prueba conocidos o mediante extrapolación de datos de pruebas *in vivo* o *in vitro* o pruebas clínicas posteriores. Cabe señalar que las concentraciones y los valores de dosificación también pueden variar según la gravedad de la afección que se desea aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto en particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones y que los rangos de concentración establecidos en el presente documento son únicamente de ejemplo y no pretenden limitar el ámbito o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Puede ser necesario usar dosis del ingrediente activo fuera de los rangos descritos en el presente documento en algunos casos, como será evidente para los expertos en la técnica. Además, se observa que el médico clínico o tratante sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar o terminar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

Para la administración sistémica, se puede estimar inicialmente una dosis terapéuticamente eficaz a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración circulante que incluya la IC₅₀, tal como se determina en cultivo celular (*es decir*, la concentración del compuesto de prueba que es letal para el 50 % de un cultivo celular), la MIC determinada en el cultivo celular (*es decir*, la concentración inhibidora mínima para el crecimiento) o la IC₁₀₀ determinada en cultivo celular (*es decir*, la concentración de derivado de sulfonamida antimicrobiano que es letal para el 100 % de un cultivo celular). Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos.

Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo* (por ejemplo, modelos animales) usando técnicas que son bien conocidas en la técnica. Un experto en la técnica puede optimizar fácilmente la administración a humanos basándose en datos de animales.

Alternativamente, las dosis iniciales se pueden determinar a partir de las dosis administradas de agentes antimicrobianos conocidos comparando la IC₅₀, MIC y/o I₁₀₀ del compuesto específico descrito en el presente documento con el de un agente antimicrobiano conocido y ajustando las dosis iniciales en consecuencia. La dosis óptima se puede obtener a partir de estos valores iniciales mediante optimización de rutina.

En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del compuesto utilizado puede no estar relacionada con la concentración plasmática. Un experto en la técnica podrá optimizar dosis locales terapéuticamente eficaces sin experimentación indebida.

Idealmente, una dosis terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos en el presente documento proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo determinando la LD₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) o la LD₁₀₀ (la dosis letal para el 100 % de la población). La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos elevados. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivos celulares y estudios en animales se pueden utilizar para formular un rango de dosificación que no sea tóxico para su uso en sujetos. La dosificación de los compuestos descritos en el presente documento se encuentra preferiblemente dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la dosis eficaz con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden ser elegidas por el médico individual en vista de la condición del paciente (Véase, por ejemplo Fingl *et al.*, 1975, *En: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch. 1, p. 1).

La terapia puede repetirse intermitentemente mientras las infecciones sean detectables, o incluso cuando no son detectables. La administración de la misma formulación proporcionada en este documento puede repetirse y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

- 5 Generalmente se puede usar un compuesto de Fórmula (1) y/o una composición farmacéutica del mismo en una cantidad eficaz para lograr el propósito previsto. Para su uso para tratar una enfermedad tal como una infección bacteriana, se puede administrar o aplicar un compuesto de Fórmula (1) y/o composiciones farmacéuticas del mismo en una cantidad terapéuticamente eficaz.

- 10 La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) y/o composición farmacéutica del mismo que será eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular divulgado en el presente documento dependerá en parte de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar conocidas en la técnica. Además, opcionalmente se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos. La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) y/o de su composición farmacéutica administrada dependerá, entre otros factores, del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la afección, la forma de administración y el criterio del médico prescriptor.

Se puede ensayar un compuesto de Fórmula (1) *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica deseada, antes de su uso en humanos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar si se prefiere la administración de un compuesto específico o una combinación de compuestos. También se puede demostrar que los compuestos son eficaces y seguros utilizando sistemas de modelos animales.

- 20 Una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) y/o su composición farmacéutica proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos de Fórmula (1) y/o de sus composiciones farmacéuticas se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar y el experto en la técnica puede determinarla fácilmente. La relación de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto de Fórmula (1) y/o una composición farmacéutica del mismo exhibe un índice terapéutico particularmente alto en el tratamiento de enfermedades y trastornos. Una dosis de un compuesto de Fórmula (1) y/o composición farmacéutica del mismo estará dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen una dosis eficaz con toxicidad mínima.

- 30 Un compuesto de Fórmula (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica de cualquiera de los anteriores se puede incluir en un kit que se puede usar para administrar el compuesto a un paciente con fines terapéuticos. Un kit puede incluir una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) adecuado para la administración a un paciente e instrucciones para administrar la composición farmacéutica al paciente. Un kit para uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente comprende un compuesto de Fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar el compuesto e instrucciones para administrar el compuesto a un paciente. Las instrucciones suministradas con un kit pueden imprimirse y/o suministrarse, por ejemplo, como un medio legible electrónicamente, una cinta de vídeo, una cinta de audio, un dispositivo de memoria flash, o pueden publicarse en un sitio web de Internet o distribuirse a un paciente y/o proveedor de atención médica como una comunicación electrónica.

- 40 La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) que será eficaz en el tratamiento de una infección bacteriana dependerá, al menos en parte, de la naturaleza de la enfermedad, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar conocidas en la técnica. Además, se pueden emplear ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos. Los regímenes de dosificación y los intervalos de dosificación también pueden determinarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. La cantidad de compuesto de Fórmula (1) administrada puede depender, entre otros factores, del sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración y el criterio del médico que prescribe.

- 45 Para la administración sistémica, se puede estimar inicialmente una dosis terapéuticamente eficaz a partir de ensayos *in vitro*. Las dosis iniciales también pueden estimarse a partir de datos *in vivo*, por ejemplo, modelos animales, usando técnicas que se conocen en la técnica. Esta información se puede utilizar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos. Un experto en la técnica puede optimizar la administración a humanos basándose en datos de animales.

- 50 Se puede seleccionar una dosis del compuesto de Fórmula (1) y los intervalos de dosificación apropiados para mantener una concentración terapéuticamente eficaz sostenida del compuesto de Fórmula (1) en la sangre de un paciente y, en ciertas realizaciones, sin exceder una concentración adversa mínima.

- 55 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden administrar una vez al día, dos veces al día o a intervalos de más de una vez al día. La dosificación puede administrarse sola o en combinación con otros medicamentos y puede continuar durante el tiempo necesario para un tratamiento eficaz de la enfermedad. La dosificación también puede realizarse mediante administración continua o semicontinua durante un período de tiempo. La dosificación incluye administrar una composición farmacéutica a un mamífero, tal como un ser humano, en estado de alimentación o en ayunas.

Una composición farmacéutica se puede administrar en una forma de dosificación única o en formas de dosificación múltiples o como una dosis continua o acumulada durante un período de tiempo. Cuando se usan múltiples formas de dosificación, la cantidad de compuesto de Fórmula (1) contenida dentro de cada una de las múltiples formas de dosificación puede ser igual o diferente.

- 5 Los rangos de dosificación diaria adecuados para la administración pueden oscilar entre 2 µg y 20 mg de un compuesto de Fórmula (1) por kilogramo de peso corporal.

Los rangos de dosificación diaria adecuados para la administración pueden oscilar entre 1 µg y 50 mg de un compuesto de Fórmula (1) por metro cuadrado (m²) de superficie corporal.

- 10 Se puede administrar un compuesto de Fórmula (1) para tratar una infección bacteriana en un paciente en una cantidad de 1 mg a 2000 mg por día, de 100 µg a 1500 mg por día, de 20 µg a 1000 mg por día, o en cualquier otra dosis diaria adecuada.

- 15 Se puede administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) para tratar una infección bacteriana en un sujeto para proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma del sujeto. Una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es de 1 µg/ml a 60 µg/ml, de 2 µg/ml a 50 µg/ml, de 5 µg/ml a 40 µg/ml, de 5 µg/ml a 20 µg/ml, o de 5 µg/ml a 10 µg/ml. Una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es al menos 2 µg/ml, al menos 5 µg/ml, al menos 10 µg/ml, al menos 15 µg/ml, a al menos 25 µg/ml, o al menos 30 µg/ml. Una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es inferior a una cantidad que provoca efectos adversos inaceptables, incluidos efectos adversos para la homeostasis. Una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto es una cantidad suficiente para restaurar y/o mantener la homeostasis en el sujeto.

- 20 Se puede administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) para tratar una infección bacteriana en un paciente para proporcionar una concentración terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) en la sangre o plasma de un sujeto durante un período prolongado de tiempo tal como, por ejemplo, durante al menos 4 horas, durante al menos 6 horas, durante al menos 8 horas, durante al menos 10 horas, o durante al menos 12 horas.

La cantidad de un compuesto de Fórmula (1) administrada puede variar durante un régimen de tratamiento.

- 30 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos además de un compuesto de Fórmula (1). Dichos compuestos pueden proporcionarse para tratar la infección bacteriana que se está tratando con el compuesto de Fórmula (1) o para tratar una enfermedad, trastorno o afección distinta de una infección bacteriana que se está tratando con el compuesto de Fórmula (1).

- 35 Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar en una amplia variedad de aplicaciones para tratar enfermedades infecciosas en un sujeto. Los procedimientos generalmente implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica del mismo al sujeto o administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (1) y un antibiótico, o una composición farmacéutica del mismo, al sujeto.

- 40 Los compuestos proporcionados por la presente divulgación son productos de inhibidores de β-lactamasa. Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para tratar una enfermedad en la que la etiología de la enfermedad está asociada con la expresión de β-lactamasas. Por ejemplo, ciertas infecciones bacterianas son resistentes a los antibióticos β-lactamasas porque las β-lactamasas producidas por las bacterias hidrolizan el anillo β-lactámico del antibiótico β-lactámico.

Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para tratar una enfermedad bacteriana en un paciente.

- 45 Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para tratar una infección bacteriana. Por ejemplo, los compuestos y la composición proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para tratar una infección bacteriana asociada con bacterias tales como bacterias aeróbicas obligadas, bacterias anaeróbicas obligadas, bacterias anaeróbicas facultativas y bacterias microaerófilas.

- 50 Ejemplos de bacterias aeróbicas obligadas incluyen cocos gram-negativos tales como *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, y *N. meningitidis*; bacilos gram-positivos tales como *Corynebacterium jeikeium*; bacilos acidorresistentes tales como complejo de *Micobacteria avium*, *M. kansasii*, *M. leprae*, *M. tuberculosis*, y *Nocardia* sp; no fermentativas, no enterobacterias tales como *Acinetobacter calcoaceticus*, *Elizabeth kingia meningoseptica* (previamente *Flavobacterium meningosepticum*), *Pseudomonas aeruginosa*, *P. alcaligenes*, otra *Pseudomonas* sp, y *Stenotrophomonas maltophilia*; exigentes cocobacilos y bacilos gram-negativos tales como *Brucella*, *Bordetella*, *Francisella*, y *Legionella* spp; y treponemataceae (bacterias espirales) tales como *Leptospira* sp.

Ejemplos de bacterias anaerobias obligadas incluyen bacilos gram-negativos tales como *Bacteroides fragilis*, otro *bacteroides* sp, y *Fusobacteria* sp, *Prevotella* sp; cocos gram-negativos tales como *Veillonella* sp.; cocos gram-positivos tales como *Peptococcus niger*, y *Peptostreptococcus* sp.; bacilos gram-positivos no formadores de esporas, tales como *Clostridium botulinum*, *C. perfringens*, *C. tetani*, otro *Clostridium* sp; y bacilos gram-positivos formadores de endosporas tales como *Clostridium botulinum*, *C. perfringens*, *C. tetani*, y otra *Clostridio* sp.

Ejemplos de bacterias anaeróbicas facultativas incluyen cocos gram-positivos, catalasa positiva tales como *Estafilococo aureus* (coagulasa positiva), *S. epidermidis* (coagulasa negativa) y otros estafilococos coagulasa negativos; cocos gram-positivos, catalasa negativos tales como *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Streptococcus agalactiae* (grupo B streptococcus), *S. bovis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* (grupo A streptococcus), grupo viridans streptococci (*S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*), grupo *S. anginosus* (*S. anginosus*, *S. milleri*, *S. constellatus*), y *Gemella morbillorum*; bacilos gram-positivos tales como *Bacillus anthracis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, y *Gardnerella vaginalis* (gram-variable); bacilos gram-negativos tales como las enterobacterias enterobacterias (*Citrobacter* sp, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp, *Morganella morganii*, *Proteus* sp, *Plesiomonas shigelloides*, *Providencia rettgeri*, *Salmonella typhi*, otra *Salmonella* sp, *Serratia marcescens*, y *Shigella* sp, *Yersinia enterocolitica*, *Y pestis*); fermentativos, no enterobacterias tales como *Aeromonas hydrophila*, *Chromobacterium violaceum*, y *Pasteurella multocida*; exigentes cocobacilos y bacilos gram-negativos tales como *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bartonella bacilliformis*, *B. henselae*, *B. quintana*, *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae*, y otra *Haemophilus* sp; micoplasmas tales como *Mycoplasma pneumoniae*; y treponemataceae (bacterias espirales) tales como *Borrelia burgdorferi*, y *Treponema pallidum*.

Ejemplos de bacterias microaerófilas incluyen bacilos curvos tales como *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Vibrio cholerae*, y *V. vulnificus*; parásito intracelular obligado; clamidiáceas tales como *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydophila pneumoniae*, y *C. psitacidae*; coxielláceas tales como *Coxiella burnetii*; y rickettsiales tales como *Rickettsia prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. tsutsugamushi*, *Ehrlichia chaffeensis* y *Anaplasma phagocytophilum*.

Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para tratar una enfermedad bacteriana en la que las bacterias producen una β -lactamasa. Ejemplos de bacterias que producen una β -lactamasa incluyen *Mycobacterium tuberculosis*, resistente a la meticilina *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* y *Morganella*.

Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para tratar una enfermedad bacteriana en la que un inhibidor de β -lactamasa es eficaz para tratar la enfermedad bacteriana tal como una infección bacteriana.

Una enfermedad infecciosa puede ser una infección bacteriana. Una infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria gram-positiva. Una infección bacteriana puede ser una infección de una bacteria gram-negativa. Ejemplos de bacterias gram-negativas incluyen *Acinetobacter*, *Aeromonas*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Klebsiella*, *Moraxella*, *Morganella*, *Mycoplasma*, *Neisseria*, *Pantoea*, *Pasteurella*, *Plesiomonas*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Proteus*, *Providencia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*, *Spirillum*, *Stenotrophomonas*, *Streptobacillus*, *Treponema*, o *Yersinia*. Examples of gram-negative bacteria include *Acinetobacter baumannii*, *Aeromonas hydrophila*, *Arizona hinshawii*, *Bacteroides fragilis*, *Branhamella catarrhalis*, *Burkholderia cepacia*, *Citrobacter diversus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pantoea agglomerans*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Prevotella melaninogenica*, *Proteus mirabilis*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas diminuta*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas stutzeri*, *Salmonella enterica*, *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Spirillum minus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptobacillus moniliformis*, *Treponema pallidum*, o *Yersinia enterocolitica*.

El desarrollo de resistencia a los antibióticos continúa creciendo como un problema al que se enfrentan pacientes y médicos. En consecuencia, la U.S. Food and Drug Administration ha identificado los siguientes patógenos como una amenaza potencialmente grave para la salud pública: *Acinetobacter* species, *Aspergillus* species, complejo de *Burkholderia cepacia*, especies *Campylobacter*, especies *Candida*, *Clostridium difficile*, especies *Coccidioides*, especies *Cryptococcus*, *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae*), especies *Enterococcus*, *Helicobacter pylori*, complejo *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, especies de micobacterias no tuberculosas, especies *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, y *Vibrio cholerae*. La FDA ha designado a estos organismos como "patógenos calificados" para los fines de la Ley Generación de Incentivos a los Antibióticos Ahora (GAIN), destinada a fomentar el desarrollo de nuevos medicamentos antibacterianos y antifúngicos para el tratamiento de infecciones graves o potencialmente mortales. Se pueden agregar o quitar otros tipos de bacterias de la lista de "patógenos calificados" y los procedimientos proporcionados por la presente divulgación abarcan cualquier bacteria recién agregada. Los compuestos, composiciones, procedimientos y kits proporcionados por la presente divulgación son útiles para el tratamiento de enfermedades, así como infecciones causadas por muchos de estos organismos.

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento se pueden usar para tratar o prevenir diversas enfermedades causadas por las bacterias anteriores. Estas incluyen, entre otras, enfermedades venéreas, neumonía, infecciones complicadas del tracto urinario, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales complicadas e infecciones intraabdominales.

- 5 Los procedimientos proporcionados por la presente divulgación también se pueden administrar a un paciente para inhibir una β -lactamasa. Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden administrar a un paciente para inhibir cualquier tipo adecuado de β -lactamasa. Ejemplos de tipos de β -lactamasas incluyen β -lactamasas de espectro extendido tales como β -lactamasas TEM (Clase A), β -lactamasas SHV (Clase A), β -lactamasas CTX-M (Clase A), β -lactamasas OXA (Clase D), y otras β -lactamasas de espectro extendido tales como
- 10 las β -lactamasas PER, VEB, GES y TBC; β -lactamasas resistentes a inhibidores; β -lactamasas tipo AmpC (Clase C); carbapenemasas tales como carbapenemasas de tipo IMP (metalo- β -lactamasas) (Clase B), VIM (metalo- β -lactamasas codificadas por integrón verona (Clase B), β -lactamasas del grupo OXA (oxcilinas) (Clase D), KPC (K. *pneumonia* carbapenemase) (Clase A), CMY (Clase C), SME, IMI, NMC y CcrA, y NDM-1 (metalo- β -lactamasa de Nueva Delhi) (Clase B).
- 15 Ejemplos de tipos de β -lactamasas incluyen cefalosporinas, penicilinas, cefalosporinas, β -lactamasas de amplio espectro, β -lactamasas de espectro extendido, β -lactamasas resistentes a inhibidores, carbenicilinas, cloxacilinas, oxacilinas, carbapenemasas y metaloenzimas.

Los tipos de β -lactamasas incluyen β -lactamasas de Clase A, Clase B, Clase C y Clase D.

Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden administrar por vía oral.

- 20 Los compuestos proporcionados por la presente divulgación, cuando se administran por vía oral, proporcionan una biodisponibilidad oral mejorada del inhibidor de β -lactamasa en comparación con la biodisponibilidad oral del inhibidor de β -lactamasa original. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula (1) pueden exhibir una biodisponibilidad oral (F %) del compuesto original, relebactam, de al menos 10 %, al menos 20 %, al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, o al menos el 60 %.
- 25 Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden comprender además uno o más compuestos farmacéuticamente activos además de un compuesto de Fórmula (1). Dichos compuestos pueden proporcionarse para tratar una infección bacteriana que se está tratando con el compuesto de Fórmula (1) o para tratar una enfermedad, trastorno o afección distinta de la infección bacteriana que se está tratando con el compuesto de Fórmula (1).
- 30 Se puede usar un compuesto de Fórmula (1) en combinación con al menos otro agente terapéutico. Se puede administrar un compuesto de Fórmula (1) a un paciente junto con otro compuesto para tratar una infección bacteriana en el paciente. Al menos otro agente terapéutico puede ser un compuesto diferente de Fórmula (1). Un compuesto de Fórmula (1) y al menos otro agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. El al menos un agente terapéutico adicional puede incluirse en la misma composición farmacéutica o vehículo que comprende el compuesto
- 35 de Fórmula (1) o puede estar en una composición farmacéutica o vehículo separado. Por consiguiente, los procedimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen adicionalmente, además de administrar un compuesto de Fórmula (1), administrar uno o más agentes terapéuticos eficaces para tratar una infección bacteriana o una enfermedad, trastorno o afección diferente a una infección bacteriana. Los procedimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen la administración de un compuesto de Fórmula (1) y uno o más agentes terapéuticos
- 40 diferentes siempre que la administración combinada no inhiba la eficacia terapéutica de un compuesto de Fórmula (1) y/o no produzca efectos de combinación adversos.

- Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden administrar simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición farmacéutica o en una composición farmacéutica diferente a la que comprende un compuesto de Fórmula (1). Un
- 45 compuesto de Fórmula (1) puede administrarse antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones de terapia de combinación, la terapia de combinación puede comprender alternar entre la administración de un compuesto de Fórmula (1) y una composición que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo para minimizar los efectos adversos asociados con un medicamento en particular. Cuando un compuesto de Fórmula (1) se administra simultáneamente con otro agente terapéutico que potencialmente puede producir un efecto farmacológico adverso que incluye, por ejemplo, toxicidad, el otro agente terapéutico se puede administrar en una
- 50 dosis que cae por debajo del umbral en el que se provoca la reacción adversa al fármaco.

- Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (1) se pueden administrar con una o más sustancias para mejorar, modular y/o controlar la liberación, biodisponibilidad, eficacia terapéutica, potencia terapéutica, estabilidad y similares de un compuesto de Fórmula (1). Por ejemplo, para mejorar la eficacia terapéutica
- 55 de un compuesto de Fórmula (1), se puede coadministrar un compuesto de Fórmula (1) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (1) con uno o más agentes activos para aumentar la absorción, o difusión del compuesto de Fórmula (1) desde el tracto gastrointestinal a la circulación sistémica, o para inhibir la degradación del compuesto de Fórmula (1) en la sangre de un sujeto. Una composición farmacéutica que

comprende un compuesto de Fórmula (1) se puede coadministrar con un agente activo que tiene efectos farmacológicos que mejoran la eficacia terapéutica del compuesto de Fórmula (1).

Un compuesto de Fórmula (1) se puede administrar junto con otro compuesto terapéutico, donde el compuesto de Fórmula (1) mejora la eficacia del otro compuesto terapéutico. Por ejemplo, el otro compuesto terapéutico puede ser un antibiótico tal como un antibiótico β -lactámico, y el compuesto de Fórmula (1), que proporciona un inhibidor de β -lactamasa sistémico, puede mejorar la eficacia del antibiótico β -lactámico inhibiendo la hidrólisis del anillo β -lactámico por β -lactamasas.

Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden administrar en combinación con un antibiótico tal como un antibiótico β -lactámico.

Los antibióticos incluyen, por ejemplo, aminoglucósidos tales como amikacina, gentamicina, neomicina, estreptomina y tobramicina; β -lactámicos (cefalosporinas, primera generación) tales como cefadroxilo, cefazolina, cefalexina; β -lactámicos (cefalosporinas, segunda generación) tales como cefaclor, cefotetan, cefoxitina, cefprozilo y cefuroxima; β -lactámicos (cefalosporinas, tercera generación) tales como cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima, ceftibuteno y ceftriaxona; β -lactámicos (cefalosporinas, sexta generación) tales como cefepima; β -lactámicos (cefalosporinas, quinta generación) tales como ceftarolina; β -lactámicos (penicilinas) tales como amoxicilina, ampicilina, dicloxacilina, nafcilina y oxacilina, penicilina G, penicilina G benzatínica, penicilina G procaína, piperacilina y ticarcilina; monobactamas β -lactámicos tales como aztreonam; carbapenems β -lactámicos tales como ertapenem, imipenem, meropenem y doripenem; fluoroquinolonas tales como ciprofloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina y ofloxacina; macrólidos tales como azitromicina, claritromicina, eritromicina, fidaxomicina, lactobionato, gluceptato y telitromicina; sulfonamidas tales como sulfisoxazol, sulfametizol, sulfametoxazol y trimetoprima; tetraciclinas tales como doxiciclina, minociclina, tetraciclina y tigeciclina; y otros antibióticos tales como clindamicina, cloranfenicol, colistina (polomixina E), dalbavancina, daptomicina, fosfomicina, linezolid, metronidazol, nitrofurantoína, oritavancina, quinupristina, dalfoprisina, rifampicina, rifapentina, tedizolid, telavancina y vancomicina. El antibiótico puede ser ceftazidima.

Otros ejemplos de antibióticos incluyen penicilinas tales como aminopenicilinas que incluyen amoxicilina y ampicilina, penicilinas antipseudomonas que incluyen carbenicilina, peperacilina y ticarcilina, inhibidores de β -lactamasa que incluyen amoxicilina, ampicilina, piperacilina y clavulanato, penicilinas naturales que incluyen penicilina G benzatínica, penicilina V potasio y penicilina procaína y penicilina resistente a la penicilinasa, incluidas oxacilina, dicloxacilina y nafcilina; tetraciclinas; cefalosporinas tales como avibactam, tazobactam, cefadroxilo, defazolina, cefalexina y cefazolina; quinolonas tales como lomefloxacina, ofloxacina, norfloxacina, gatifloxacina, ciprofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, gemifloxacina, delafloxacina, cinoxacina, ácido nalidíxico, trovafloxacina y esparfloxacina; lincomicina tales como lincomicina y clindamicina; macrólidos tales como detólidos que incluyen telitromicina y macrólidos tales como eritromicina, azitromicina, claritromicina y fidaxomicina; sulfonamidas tales como sulfametoxazol/trimetoprima, sulfisoxazol; glicopéptidos; aminoglucósidos tales como paromomicina, tobramicina, gentamicina, amikacina, kanamicina y neomicina; y carbapenems tales como doripenem, meropenem, ertapenem y cilastatina/imipenem. Ejemplos de antibióticos β -lactámicos adecuados incluyen penams tales como penams sensibles a β -lactamasa tales como penicilina benzatínica, bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina y penicilina procaína; penams resistentes a β -lactamasa tales como cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, meticilina, nafcilina, oxacilina y temocilina; penams de amplio espectro tales como amoxicilina y ampicilina; penams de espectro extendido tales como mecillanam; carboxipenicilinas tales como carbenicilina y ticarcilina, y ureidopenicilinas tales como azlocilina, mezlocilina y peperacilina.

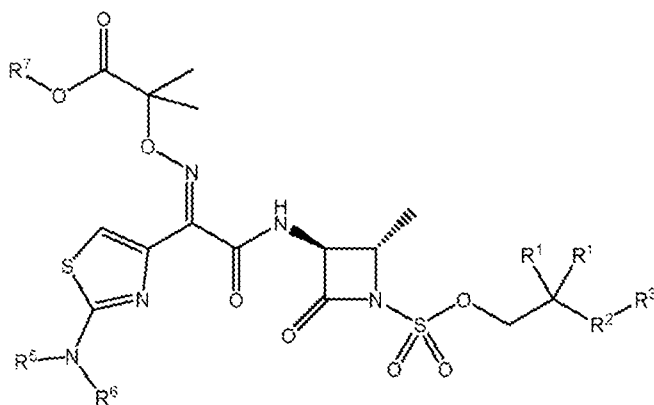
Ejemplos de antibióticos β -lactámicos adecuados incluyen cephamas tales como cephamas de primera generación que incluyen cefazolina, cefalexina, cefalosporina C, cefalotina; cefams de segunda generación tales como cefaclor, cefamandole, cefuroxima, cefotetan y cefoxitina; cefams de tercera generación tales como cefixima, cefotaxima, cefpodoxima, ceftazidima y ceftriaxona; cefams de cuarta generación tales como cefipima y cefpiroma; y cephamas de quinta generación tales como ceftarolina.

Ejemplos de antibióticos β -lactámicos adecuados incluyen carbapenems y penems tales como biapenem, doripenem, ertapenem, faropenem, imipenem, meropenem, panipenem, razupenem, tebipenem y tienamicina.

Ejemplos de antibióticos β -lactámicos adecuados incluyen monobactámicos tales como aztreonam, tigemonam, nocardicina A y β -lactámico tabtoxina.

Compuestos de fórmula (1) se pueden coadministrar con antibióticos biodisponibles por vía oral, tales como aztreonam disponible por vía oral. Los derivados de aztreonam que después de la administración oral pueden proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de aztreonam en la circulación sistémica se describen en la publicación de solicitud U.S. No. 2019/0100516.

Los derivados de aztreonam incluyen compuestos que tienen la estructura de Fórmula (14):



(14)

donde,

cada R^1 se puede seleccionar independientemente de alquilo C_{1-6} , o cada R^1 y el átomo de carbono geminal al que está unido cada R^1 forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

R^2 se puede seleccionar de un enlace simple, alcanodiilo C_{1-6} , heteroalcanodiilo C_{1-6} , cicloalcanodiilo C_{5-6} , heterocicloalcanodiilo C_{5-6} , arenodiilo C_6 , heteroarenodiilo C_{5-6} , alcanodiilo C_{1-6} sustituido, heteroalcanodiilo C_{1-6} sustituido, cicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, arenodiilo C_6 sustituido y heteroarenodiilo C_{5-6} sustituido;

R^3 se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, heterocicloalquilo C_{5-6} , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-6} sustituido, arilo C_{5-6} sustituido, y heteroarilo C_{5-6} sustituido, donde,

R^4 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^5 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{6-12} , heteroalquilo C_{2-6} , heterocicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilalquilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{6-12} sustituido, heteroalquilo C_{2-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, y heterocicloalquilalquilo C_{6-12} sustituido;

R^6 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{6-12} , heteroalquilo C_{2-6} , heterocicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilalquilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{6-12} sustituido, heteroalquilo C_{2-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, y heterocicloalquilalquilo C_{6-12} sustituido;

y R^7 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{6-12} , heteroalquilo C_{2-6} , heterocicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilalquilo C_{6-12} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{6-12} sustituido, heteroalquilo C_{2-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, y heterocicloalquilalquilo C_{6-12} sustituido.

En compuestos de Fórmula (14):

cada R^1 se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} ;

R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{5-6} , y heterocicloalquilo C_{5-6} ; cada uno de R^5 y R^6 puede ser hidrógeno; y

R^7 se puede seleccionar de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , y 4-(il-metil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona.

En compuestos de Fórmula (30), cada R^1 se puede seleccionar de alquilo C_{1-3} ; R^4 se puede seleccionar de alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{5-6} ; cada uno de R^5 y R^6 puede ser hidrógeno; y R^7 se puede seleccionar de hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

Los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados por la presente divulgación se pueden administrar con inhibidores de β -lactamasa y/o inhibidores de carbapenemasa o composiciones farmacéuticas de los mismos. Ejemplos de inhibidores de β -lactamasa y/o inhibidores de carbapenemasa adecuados incluyen ácido clavulánico, sulbactam, avibactam, tazobactam, relebactam, nacubactam, vaborbactam, ETX 2514, RG6068 (*es decir*, OP0565) (Livermore *et al.*, J AntiMicrob Chemother 2015, 70: 3032) y RPX7009 (Hecker *et al.*, J Med Chem 2015 58: 3682-

3692).

Los compuestos de Fórmula (1) se pueden coadministrar con otros inhibidores de β -lactamasa biodisponibles por vía oral tales como los derivados de avibactam, relebactam y nacubactam descritos en la patente U.S. No. 10.085.999.

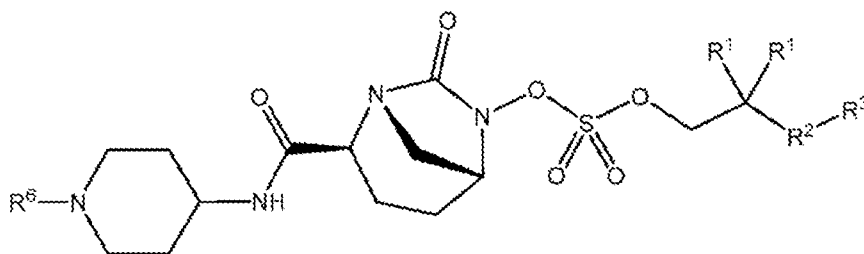
5 Los compuestos y composiciones proporcionados por la presente divulgación se pueden usar en combinación con uno o más ingredientes activos diferentes. Un compuesto puede administrarse en combinación, o secuencialmente, con otro agente terapéutico. Dichos otros agentes terapéuticos incluyen aquellos conocidos para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades infecciosas.

10 Debe entenderse que cualquier combinación adecuada de los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento con uno o más de los agentes terapéuticos anteriores y opcionalmente una o más sustancias farmacológicamente activas adicionales se considera que está dentro del alcance de la presente divulgación. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones farmacéuticas proporcionados por la presente divulgación se administran antes o después de uno o más ingredientes activos adicionales.

ASPECTOS DE LA INVENCION

La invención se define además por los siguientes aspectos.

15 Aspecto 1. Un compuesto de Fórmula (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

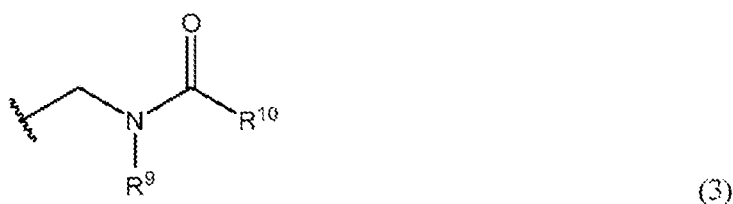
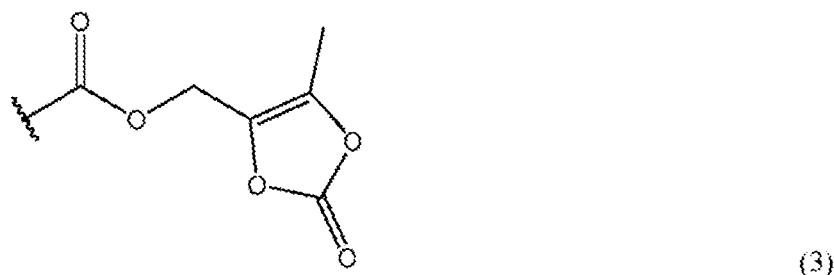
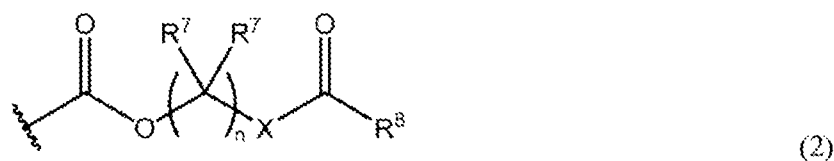
20 cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , o cada R^1 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

R^2 se selecciona de un enlace simple, alcanodiilo C_{1-6} , heteroalcanodiilo C_{1-6} , cicloalcanodiilo C_{5-6} , heterocicloalcanodiilo C_{5-6} , arenodiilo C_6 , heteroarenodiilo C_{5-6} , alcanodiilo C_{1-6} sustituido, heteroalcanodiilo C_{1-6} sustituido, cicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalcanodiilo C_{5-6} sustituido, arenodiilo C_6 sustituido y heteroarenodiilo C_{5-6} sustituido;

25 R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} , $-O-C(O)-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-NH-C(O)-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-O-R^4$, $-NH-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-C(O)-NH-R^4$, $-O-C(O)-O-R^4$, $-O-C(O)-S-R^4$, $-O-C(O)-NH-R^4$, $-S-S-R^4$, $-S-R^4$, $-NH-R^4$, $-CH(-NH_2)(-R^4)$, heterocicloalquilo C_{5-6} , heteroarilo C_{5-6} , cicloalquilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-6} sustituido, arilo C_{5-6} sustituido, heteroarilo C_{5-6} sustituido y $-CH=C(R^4)_2$, donde,

30 R^4 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido; y

35 R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , o cada R^7 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

n es un número entero de 1 a 4;

X se selecciona entre O y NH;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido.

Aspecto 2. El compuesto del aspecto 1, donde cada sustituyente se selecciona independientemente de -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, =O, -NO₂, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , -COOR, -NR₂, y -CONR₂; donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} .

- Aspecto 3. El compuesto del aspecto 1, donde cada sustituyente se selecciona independientemente de -OH, -CF₃, -O-CF₃, -NO₂, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), donde cada R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, y heteroalquilo C₁₋₈.
- 5 Aspecto 4. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde cada R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆.
- Aspecto 5. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde cada R¹ es metilo.
- Aspecto 6. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆ o un anillo cicloalquilo C₃₋₆ sustituido.
- 10 Aspecto 7. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆.
- Aspecto 8. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo de ciclopropilo, un anillo ciclobutilo, un anillo ciclopentilo o un anillo ciclohexilo.
- Aspecto 9. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, donde cada R¹ junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ o un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido.
- 15 Aspecto 10. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde R² es un enlace simple.
- Aspecto 11. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde R² es un enlace simple; y R³ es alquilo C₁₋₆.
- Aspecto 12. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde R² se selecciona de alcanodiilo C₁₋₂ y alcanodiilo C₁₋₂ sustituido.
- 20 Aspecto 13. El compuesto del aspecto 12, donde el grupo sustituyente se selecciona de -OH, -CN, -CF₃, -OCF₃, =O, -NO₂, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, -COOR, -NR₂, y -CONR₂; donde cada R se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.
- Aspecto 14. El compuesto del aspecto 12, donde el grupo sustituyente se selecciona de -OH, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), y -CH(-NH₂)(-R⁴); y R⁴ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆.
- 25 Aspecto 15. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde R² es alcanodiilo C₁₋₂ sustituido; y la estereoquímica del átomo de carbono al que está unido el grupo sustituyente es de configuración (S).
- Aspecto 16. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde R² es alcanodiilo C₁₋₂ sustituido; y la estereoquímica del átomo de carbono al que está unido el grupo sustituyente es de configuración (R).
- 30 Aspecto 17. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde R² se selecciona de cicloalcanodiilo C₅₋₆, heterocicloalcanodiilo C₅₋₆, arenodiilo C₆, y heterocicloalcanodiilo C₅₋₆.
- Aspecto 18. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 17, donde R³ se selecciona de -O-C(O)-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -S-S-R⁴, -NH-R⁴, y -CH(-NH₂)(-R⁴).
- Aspecto 19. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 17, donde R³ es -C(O)-O-R⁴.
- 35 Aspecto 20. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 19, donde R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, heterocicloalquilo C₅₋₇, arilo C₆, arilalquilo C₇₋₉, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, arilo C₆ sustituido, y arilalquilo C₇₋₉.
- Aspecto 21. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 19, donde R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉, heterocicloalquilo C₅₋₇, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₉ sustituido y heterocicloalquilo C₅₋₇ sustituido.
- 40 Aspecto 22. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 19, donde R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, arilalquilo C₇₋₉ y heterocicloalquilo C₅₋₇.
- Aspecto 23. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 19, donde R⁴ se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, metilbenceno, oxetano-3-oxi-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-pirrolidinilo.
- 45 Aspecto 24. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 17, donde, R³ es -C(O)-O-R⁴; y R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₇, heterocicloalquilo C₅₋₇, arilo C₆, arilalquilo C₇₋₉, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, arilo C₆ sustituido, y arilalquilo C₇₋₉.

Aspecto 25. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 17, donde,

R^3 es $-C(O)-O-R^4$; y

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{7-9} , heterocicloalquilo C_{5-7} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, arilalquilo C_{7-9} sustituido y heterocicloalquilo C_{5-7} sustituido.

5 Aspecto 26. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 17, donde,

R^3 es $-C(O)-O-R^4$; y

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{7-9} y heterocicloalquilo C_{5-7} .

10 Aspecto 27. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 1 y 10 al 26., donde cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} que comprende dos átomos de S adyacentes o un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O y S, y un grupo sustituyente $=O$ unido a un átomo de carbono adyacente a al menos un heteroátomo.

Aspecto 28. El compuesto del aspecto 1, donde,

R^2 es un enlace simple; R^3 es alquilo C_{1-3} ; y

15 cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C_{4-6} o un anillo heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido.

Aspecto 29. El compuesto del aspecto 1, donde,

R^2 es un enlace simple;

R^3 es alquilo C_{1-3} ; y

20 cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} que comprende dos átomos de S adyacentes o un anillo de heterocicloalquilo C_{4-6} sustituido que comprende al menos un heteroátomo seleccionado de O y S, y un grupo sustituyente $=O$ unido a un átomo de carbono adyacente al heteroátomo.

Aspecto 30. El compuesto del aspecto 1, donde,

R^2 es un enlace simple;

R^3 es alquilo C_{1-3} ; y

25 cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de 1,2-ditioalante, 1,2-ditano, un anillo de tietan-2-ona, un anillo de dihidrotiofen-2(3H)-ona, un anillo de tetrahidro-2H-tipiran-2-ona, un anillo de oxetan-2-ona, un anillo de dihidrofuran-2(3H)-ona, o anillo tetrahidro-2H-piran-2-ona.

Aspecto 31. El compuesto del aspecto 1, donde,

cada R^1 es metilo;

30 R^2 se selecciona de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, $-CH(OH)-$, $-CH(O-C(O)-CH_2CH_3)-$, y 1,2-benceno-diilo; y

R^3 se selecciona de $-O-C(O)-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-S-S-R^4$, $-NHR^4$, y $-CH(NH_2)(-R^4)$; donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{7-9} y heterocicloalquilo C_{5-7} .

Aspecto 32. El compuesto del aspecto 1, donde,

35 cada R^1 es metilo;

R^2 se selecciona de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, $-CH(OH)-$, $-CH(O-C(O)-CH_2CH_3)-$, y 1,2-benceno-diilo; y

R^3 se selecciona de $-C(O)-O-R^4$; donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{7-9} y heterocicloalquilo C_{5-7} .

40 Aspecto 33. El compuesto del aspecto 1, donde,

cada R^1 es metilo;

R^2 se selecciona de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, $-CH(OH)-$, $-CH(O-C(O)-CH_2CH_3)-$, y 1,2-benceno-diilo; y

R^3 se selecciona de $-O-C(O)-R^4$, $-C(O)-O-R^4$, $-S-C(O)-R^4$, $-C(O)-S-R^4$, $-S-S-R^4$, $-NHR^4$, y $-CH(-NH_2)(-R^4)$; donde R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, metilbenceno, oxetano-3-oxi-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-pirrolidinilo.

Aspecto 34. El compuesto del aspecto 1, donde,

5 cada R^1 es metilo;

R^2 se selecciona de un enlace simple, metanodiilo, etanodiilo, $-CH(-OH)-$, $-CH(-O-C(O)-CH_2CH_3)-$, y 1,2-benceno-diilo; y

R^3 se selecciona de $-C(O)-O-R^4$; donde R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, 2-metoxietilo, metilbenceno, oxetano-3-oxi-ilo, ciclopentilo, ciclohexilo y 2-pirrolidinilo.

10 Aspecto 35. El compuesto del aspecto 1, donde,

cada R^1 es metilo;

R^2 es un enlace simple; y

R^3 es $-C(O)-O-R^4$; donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , alquilareno C_{7-10} y heteroalquilocicloalquilo C_{5-10} .

15 Aspecto 36. El compuesto del aspecto 1, donde,

cada R^1 es metilo;

R^2 es un enlace simple; y

R^3 es $-C(O)-O-R^4$; donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , alquilareno C_{7-10} y heteroalquilocicloalquilo C_{5-10} .

20 Aspecto 37. El compuesto del aspecto 1, donde cada R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo cicloalquilo C_{3-6} sustituido, un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , o un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

Aspecto 38. El compuesto del aspecto 1, donde R^2 se selecciona independientemente de un enlace simple, alcanodiilo C_{1-2} y alcanodiilo C_{1-2} sustituido.

25 Aspecto 39. El compuesto del aspecto 1, donde R^3 es $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-7} , heterocicloalquilo C_{5-7} , arilo C_6 , arilalquilo C_{7-9} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-6} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-6} sustituido, arilo C_6 sustituido, y arilalquilo C_{7-9} .

Aspecto 40. El compuesto del aspecto 1, donde,

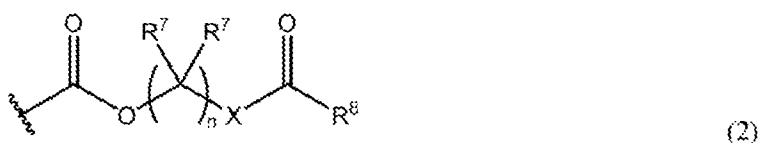
30 cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono geminal al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo cicloalquilo C_{3-6} sustituido, un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

R^2 es un enlace simple;

R^3 es $-C(O)-O-R^4$; y

35 R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{7-9} , heterocicloalquilo C_{5-7} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, arilalquilo C_{7-9} sustituido, y heterocicloalquilo C_{5-7} sustituido.

Aspecto 41. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2):



Aspecto 42. El compuesto del aspecto 41, donde n se selecciona de 1 y 2.

Aspecto 43. El compuesto del aspecto 41, donde n es 1.

40 Aspecto 44. El compuesto del aspecto 41, donde n es 2.

- Aspecto 45. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 44, donde cada R^7 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo cicloalquilo C_{3-6} sustituido, o un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.
- 5 Aspecto 46. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 44, donde cada R^7 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo cicloalquilo C_{3-6} sustituido.
- Aspecto 47. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 44, donde cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-8} .
- Aspecto 48. El compuesto de la reivindicación 41, donde cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} .
- 10 Aspecto 49. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 44, donde cada R^7 es hidrógeno.
- Aspecto 50. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 44, donde cada R^7 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.
- Aspecto 51. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 44, donde un R^7 es hidrógeno y el otro R^7 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.
- 15 Aspecto 52. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 51, donde el átomo de carbono al que está unido R^7 está en la configuración (S).
- Aspecto 53. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 51, donde el átomo de carbono al que está unido R^7 está en la configuración (R).
- Aspecto 54. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 53, donde X es NH.
- 20 Aspecto 55. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 53, donde X es O.
- Aspecto 56. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, y arilalquilo C_{7-10} sustituido.
- 25 Aspecto 57. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , y arilalquilo C_{7-10} .
- Aspecto 58. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , y arilo C_{6-8} .
- Aspecto 59. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de alcoxi C_{1-8} , cicloalcoxi C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} sustituido y cicloalcoxi C_{1-8} sustituido..
- 30 Aspecto 60. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de arilo C_{5-8} , arilo C_{5-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} y heteroarilo C_{5-8} sustituido.
- Aspecto 61. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de arilo C_{5-8} y arilo C_{5-8} sustituido.
- Aspecto 62. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 es alcoxi C_{1-8} .
- 35 Aspecto 63. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.
- Aspecto 64. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi.
- 40 Aspecto 65. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} .
- Aspecto 66. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.
- Aspecto 67. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 55, donde R^8 es $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , y cicloalcoxi.
- 45 Aspecto 68. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 67, donde el átomo de carbono al que está unido R^{13} tiene la configuración (S).

Aspecto 69. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 41 a 67, donde el átomo de carbono al que está unido R^{13} tiene la configuración (R).

Aspecto 70. El compuesto del aspecto 41, donde,

cada R^1 es alquilo C_{1-6} ;

5 R^2 es un enlace simple;

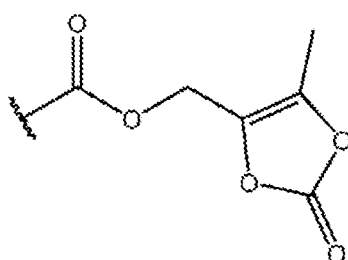
R^3 es $-C(O)-O-$;

R^4 es alquilo C_{1-6} ; n es 1;

cada R^7 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

10 Aspecto 71. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3):



(3)

Aspecto 72. El compuesto del aspecto 71, donde,

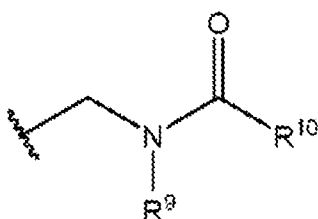
cada R^1 es alquilo C_{1-6} ;

R^2 es un enlace simple;

15 R^3 es $-C(O)-O-$; y

R^4 es alquilo C_{1-6} .

Aspecto 73. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4):



(4)

Aspecto 74. El compuesto del aspecto 73, donde R^9 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo.

20 Aspecto 75. El compuesto del aspecto 73, donde R^9 es hidrógeno.

Aspecto 76. El compuesto del aspecto 73, donde R^9 se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

Aspecto 77. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 73 a 76, donde R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, y arilalquilo C_{7-10} sustituido.

25 Aspecto 78. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 73 a 76, donde R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , y arilalquilo C_{7-10} .

Aspecto 79. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 73 a 76, donde R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , y arilo C_{6-8} .

Aspecto 80. El compuesto de la reivindicación 73, donde R^{10} se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo,

isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

Aspecto 81. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 73 a 76, donde R^{10} se selecciona de ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, bencilo y bencilo sustituido.

Aspecto 82. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 73 a 76, donde R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} .

5 Aspecto 83.

El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 73 a 76, donde R^{10} se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Aspecto 84. El compuesto del aspecto 73, donde,

R^9 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

10 R^{10} se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y terc-butilo.

Aspecto 85. El compuesto del aspecto 73, donde,

cada R^1 es alquilo C_{1-6} ;

R^2 es un enlace simple;

R^3 es $-C(O)-O-$;

15 R^4 es alquilo C_{1-6} ;

R^9 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

R^{10} se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Aspecto 86. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5):



20 Aspecto 87. El compuesto del aspecto 86, donde R^{11} se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, e isopropilo.

Aspecto 88. El compuesto del aspecto 86, donde R^{11} es hidrógeno.

Aspecto 89. El compuesto del aspecto 86, donde R^{11} se selecciona de metilo, etilo e isopropilo.

Aspecto 90. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 89, donde el átomo de carbono al que está unido R^{11} tiene la configuración (S).

25 Aspecto 91. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 89, donde el átomo de carbono al que está unido R^{11} tiene la configuración (R).

Aspecto 92. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , arilalquilo C_{7-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, y arilalquilo C_{7-10} sustituido.

30 Aspecto 93. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , y arilalquilo C_{7-10} .

Aspecto 94. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , y arilo C_{6-8} .

35 Aspecto 95. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R^{12} se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo.

Aspecto 96. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R^{12} se selecciona de ciclopentilo, ciclopentilo sustituido, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido, bencilo y bencilo sustituido.

Aspecto 97. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-8} .

Aspecto 98. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 86 a 91, donde R¹² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Aspecto 99. El compuesto del aspecto 86, donde, R¹¹ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y R¹² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

5 Aspecto 100. El compuesto del aspecto 86, donde,

cada R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es un enlace simple;

R³ es -C(O)-O-;

R⁴ es alquilo C₁₋₆;

10 R¹¹ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

R¹² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

Aspecto 101. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 102. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 103. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (4).

15 Aspecto 104. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 40, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 105. El compuesto del aspecto 1, donde el compuesto se selecciona de:

tert-butil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

20 (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

25 (pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

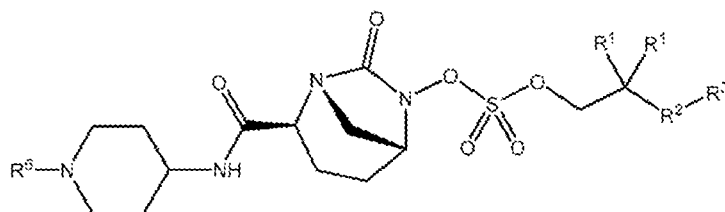
(isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

30 1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y una combinación de cualquiera de los anteriores.

35 Aspecto 106. Un compuesto de Fórmula (1):



(1)

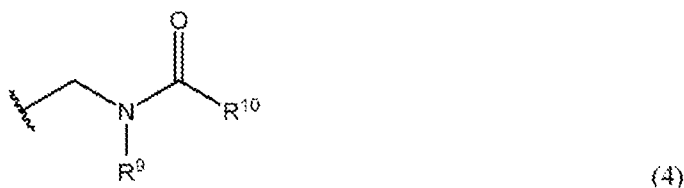
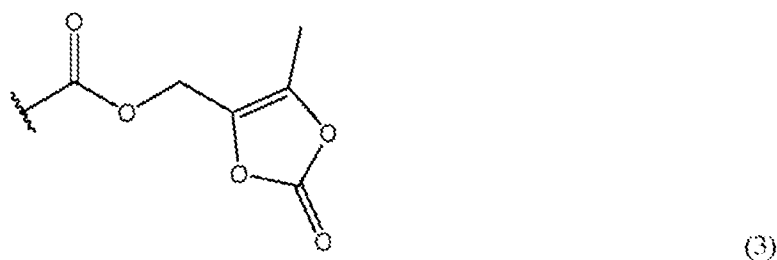
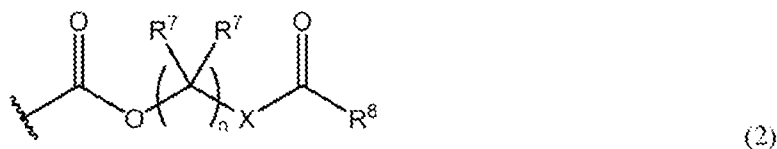
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 se selecciona de enlace simple, metano-diilo y etano-diilo;

5 R^3 se selecciona de $-C(O)-O-R^4$ y $-S-C(O)-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido; y

R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

10 cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxí, y cicloalkoxí;

15 R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

Aspecto 107. El compuesto del aspecto 106, donde cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} .

20 Aspecto 108. El compuesto del aspecto 106, donde cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

Aspecto 109. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 108, donde R^2 un enlace simple.

Aspecto 110. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 108, donde R^2 es metano-diilo.

Aspecto 111. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 108, donde R^2 es etano-diilo.

Aspecto 112. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 111, donde R^3 es $-C(O)-O-R^4$.

Aspecto 113. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 111, donde R^3 es $-S-C(O)-R^4$.

Aspecto 114. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 113, donde R^4 es alquilo C_{1-10} .

5 Aspecto 115. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 113, donde R^4 es heteroalquilo C_{1-10} .

Aspecto 116. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 113, donde R^4 es arilalquilo C_{5-10} .

Aspecto 117. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 113, donde R^4 es heterocicloalquilo C_{3-6} .

Aspecto 118. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 113, donde R^4 es heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido.

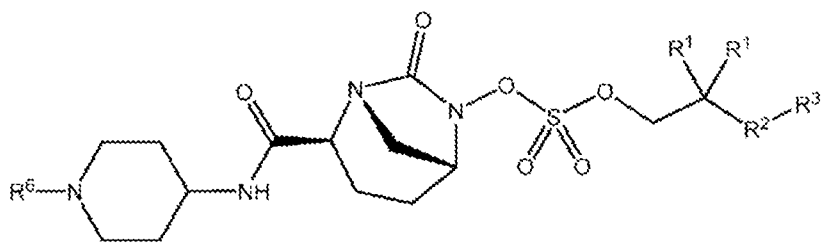
10 Aspecto 119. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 118, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 120. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 118, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 121. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 118, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4).

Aspecto 122. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 106 a 118, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 123. Un compuesto de Fórmula (1):



15

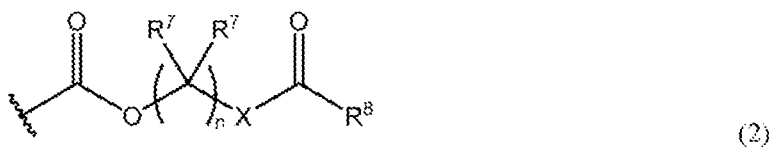
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

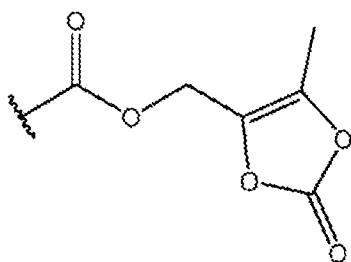
cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 es un enlace simple;

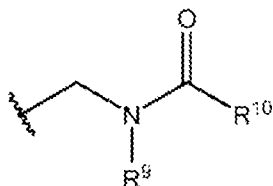
20 R^3 es $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} y heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido; y

R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):

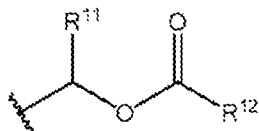




(3)



(4)



(5)

donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

5 X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

Aspecto 124. El compuesto del aspecto 123, donde cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} .

Aspecto 125. El compuesto del aspecto 123, donde cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

15 Aspecto 126. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 123 a 125, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-7} , heteroalquilo C_{1-10} donde el uno o más heteroátomos es oxígeno, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} donde el uno o más heteroátomos es oxígeno, y $-\text{CH}_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido, y $-(\text{CH}_2)_2$ -heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

Aspecto 127. El compuesto del aspecto 123, donde en el heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido el uno o más heteroátomos es oxígeno, y el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y $=\text{O}$.

20 Aspecto 128. El compuesto del aspecto 123, donde cada R^1 es metilo, o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclohexilo o un anillo de ciclopentilo.

Aspecto 129. El compuesto del aspecto 123, donde R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, n-hexilo, n-heptilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, benzilo, 3-oxetanilo, y metil-5- metil-1,3-dioxol-2-ona.

Aspecto 130. El compuesto del aspecto 123, donde,

25 cada R^1 es metilo, o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo de ciclohexilo o un anillo de ciclopentilo;

R^2 es un enlace simple; y

R^3 es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^4$, donde R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, n-hexilo, n-heptilo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

O-CH₃, -CH₂-fenil (bencilo), 3-oxetanilo, y metil-5-metil-1,3- dioxol-2-ona.

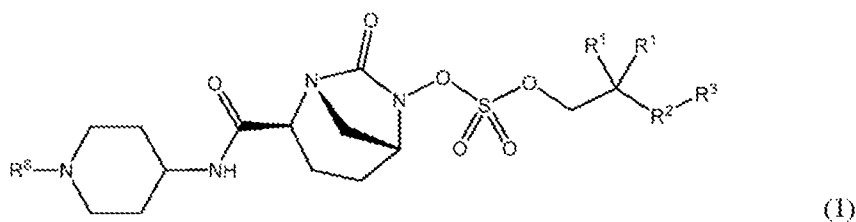
Aspecto 131. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 123 a 131, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 132. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 123 a 131, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 133. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 123 a 131, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (4).

5 Aspecto 134. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 123 a 131, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 135. Un compuesto de Fórmula (1):



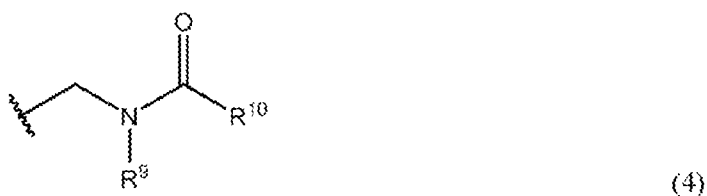
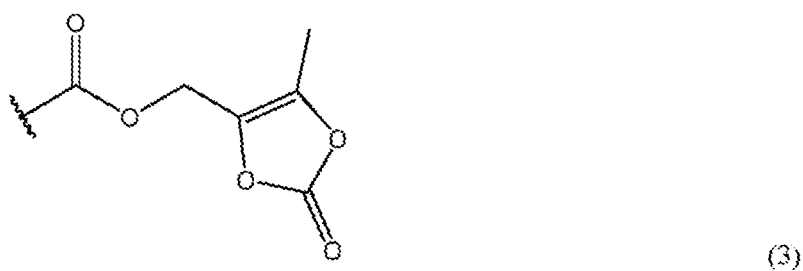
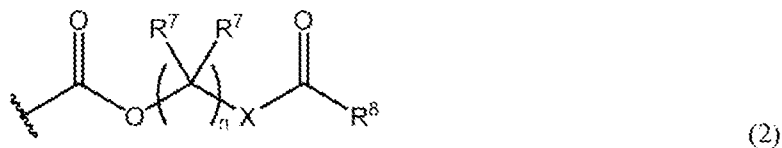
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

10 cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃, o cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C₃₋₆;

R² es -(CH₂)₂;

R³ es -C(O)-O-R⁴ donde R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, arilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilo C₃₋₆ y heterocicloalquilalquilo C₄₋₁₀ sustituido; y

15 R⁶ se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

5 R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

Aspecto 136. El compuesto del aspecto 135, donde cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} .

10 Aspecto 137. El compuesto del aspecto 135, donde cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

Aspecto 138. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 137, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-7} , heteroalquilo C_{1-10} donde el uno o más heteroátomos es oxígeno, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} donde el uno o más heteroátomos es oxígeno, $-\text{CH}_2$ - heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido, y $-(\text{CH}_2)_2$ - heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

15 Aspecto 139. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 138, donde en el heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido el uno o más heteroátomos es oxígeno, y el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y =O.

Aspecto 140. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 139, donde R^4 es alquilo C_{1-10} .

Aspecto 141. El compuesto del aspecto 135, donde, cada R^1 es metilo;

20 R^2 es $-(\text{CH}_2)_2$; y

R^3 es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^4$ donde R^4 se selecciona de n-hexilo y n-heptilo.

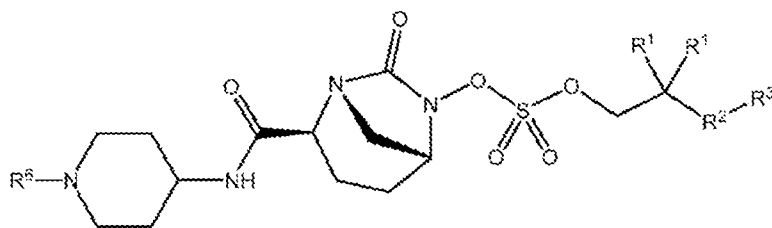
Aspecto 142. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 141, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 143. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 141, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 144. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 141, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4).

25 Aspecto 145. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 135 a 141, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 146. Un compuesto de Fórmula (1):



(1)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

30 cada R^1 se selecciona de alquilo C_{1-3} , o cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} ;

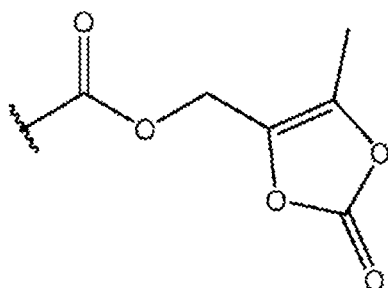
R^2 es $-\text{CH}_2$;

R^3 es $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , arilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilalquilo C_{4-10} sustituido; y

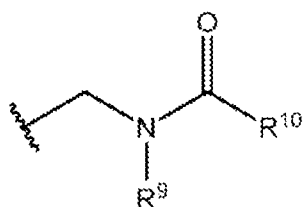
35 R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



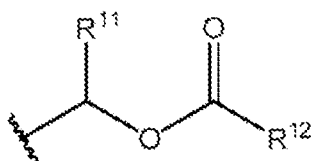
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

5 n se selecciona de 1 y 2;

X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

Aspecto 147. El compuesto del aspecto 146, donde cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} .

Aspecto 148. El compuesto del aspecto 146, donde cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} .

15 Aspecto 149. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 148, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-7} , heteroalquilo C_{1-10} donde el uno o más heteroátomos es oxígeno, $-\text{CH}_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_2$ -cicloalquilo C_{4-6} , heterocicloalquilo C_{3-6} donde el uno o más heteroátomos es oxígeno, $-\text{CH}_2$ - heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido, y $-(\text{CH}_2)_2$ - heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido.

20 Aspecto 150. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 149, donde en el heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido el uno o más heteroátomos es oxígeno, y el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y $=\text{O}$.

Aspecto 151. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 150, donde R^4 es alquilo C_{1-10} .

Aspecto 152. El compuesto del aspecto 146, donde,

cada R^1 es metilo;

R^2 es $-\text{CH}_2-$; y

R^3 es $-\text{S-C(O)-R}^4$, donde R^4 es metilo.

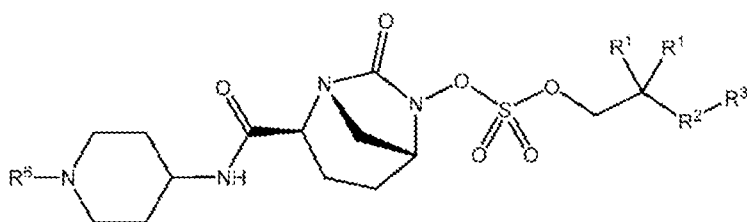
5 Aspecto 153. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 152, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 154. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 152, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 155. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 152, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4).

Aspecto 156. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 146 a 152, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 157. Un compuesto de Fórmula (1):



10

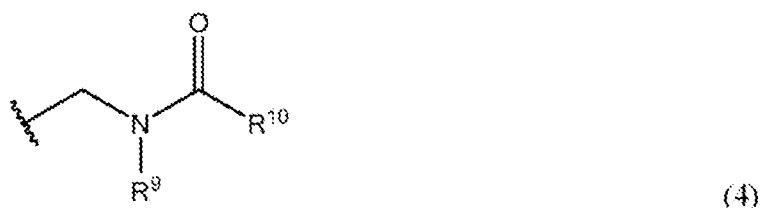
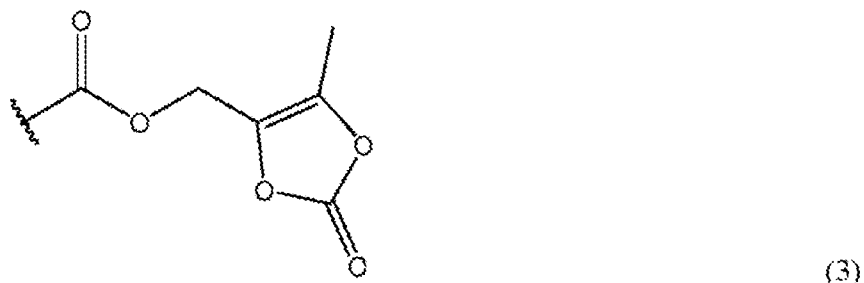
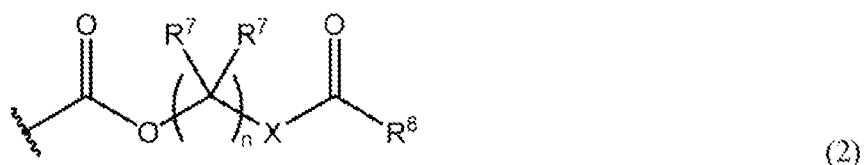
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo cicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} ;

R^2 es un enlace simple;

15 R^3 es alquilo C_{1-3} ; y

R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

5 X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

10 Aspecto 158. El compuesto del aspecto 157, donde cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} o un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} .

Aspecto 159. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 157 a 158, donde el uno o más heteroátomos es oxígeno y el uno o más sustituyentes es =O.

Aspecto 160. El compuesto del aspecto 157, donde,

15 cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman a dihydrofuran-2(3H)-one ring;

R^2 es un enlace simple; y R^3 es metilo.

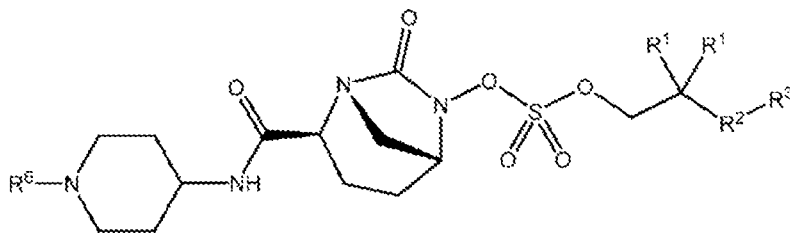
Aspecto 161. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 157 a 160, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 162. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 157 a 160, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 163. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 157 a 160, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4).

20 Aspecto 164. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 157 a 160, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 165. Un compuesto de Fórmula (1):



(1)

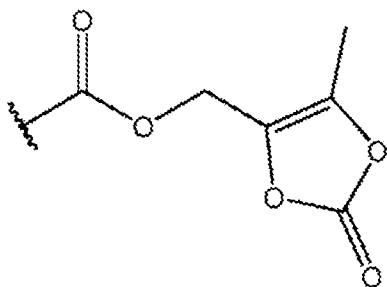
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde, cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} ; R^2 se selecciona de un enlace simple y metanodiilo;

- 5 R^3 se selecciona de $-O-C(O)-R^4$ y $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} y fenilo sustituido; y

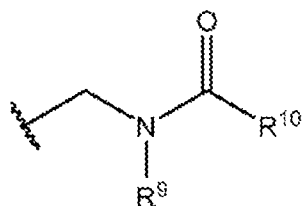
R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



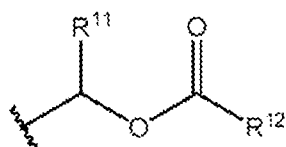
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

- 10 cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

X es O ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆.

Aspecto 166. El compuesto del aspecto 165, donde R² es un enlace simple.

Aspecto 167. El compuesto del aspecto 165, donde R² es metanodiilo.

5 Aspecto 168. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 167, donde R³ es -O-C(O)-R⁴.

Aspecto 169. El compuesto del aspecto 165, donde R² es metanodiilo; y R³ es -O-C(O)-R⁴.

Aspecto 170. El compuesto del aspecto 165, donde R³ es -C(O)-O-R⁴.

Aspecto 171. El compuesto del aspecto 165, donde R² es un enlace simple; y R³ es -C(O)-O-R⁴.

Aspecto 172. El compuesto del aspecto 165, donde R² es un enlace simple; R³ es -C(O)-O-R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₃.

10 Aspecto 173. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 172, donde R⁴ es alquilo C₁₋₁₀.

Aspecto 174. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 172, donde R⁴ es C₁₄ alkyl.

Aspecto 175. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 172, donde R⁴ es fenilo sustituido.

Aspecto 176. El compuesto del aspecto 165, donde R² es metanodiilo; R³ es -O-C(O)-R⁴; y R⁴ es fenilo sustituido.

15 Aspecto 177. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 176, donde el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₃, y alcoxi C₁₋₃.

Aspecto 178. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 177, donde el fenilo sustituido es 2,6-fenilo sustituido.

Aspecto 179. El compuesto del aspecto 178, wherein cada uno de los sustituyentes se selecciona de alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃.

20 Aspecto 180. El compuesto del aspecto 178, donde el fenilo sustituido es 2,5,6-fenilo sustituido.

Aspecto 181. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 180, wherein cada uno de los sustituyentes en las posiciones 2 y 6 se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃; y e sustituyente en la posición 5 es halógeno.

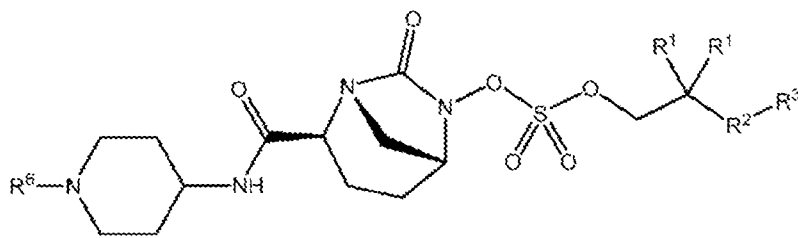
Aspecto 182. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 181, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (2).

25 Aspecto 183. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 181, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 184. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 181, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (4).

Aspecto 185. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 165 a 181, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 186. Un compuesto de Fórmula (1):



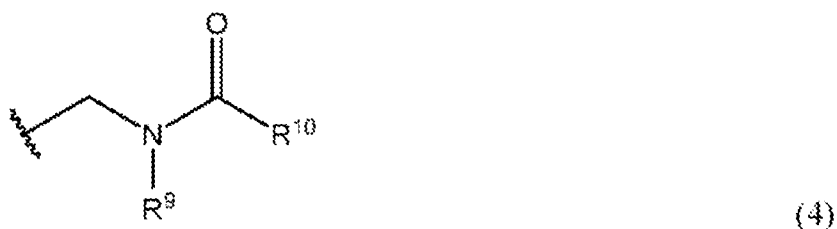
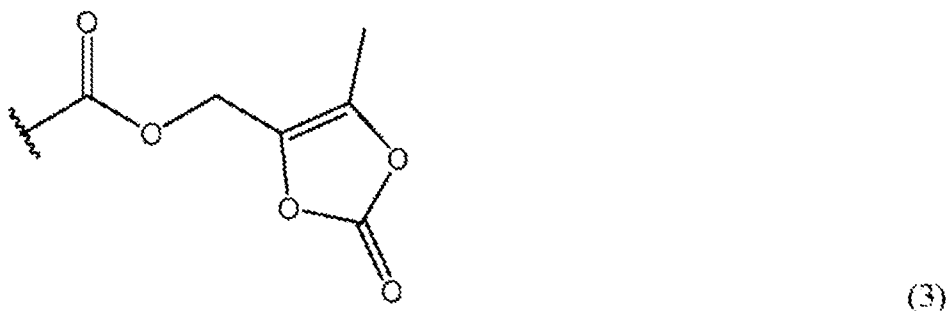
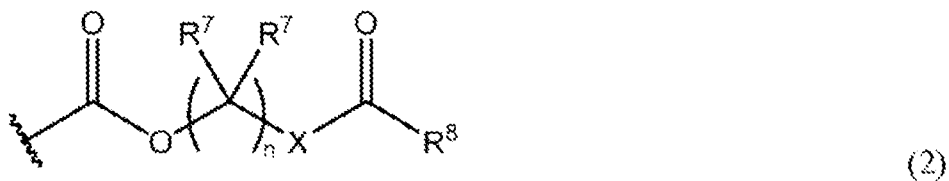
(1)

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde, cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃; R² es un enlace simple;

R³ es -CH=C(R⁴)₂, donde cada R⁴ es -C(O)-O-R⁵, o cada R⁴ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclohexilo sustituido; y

R⁶ se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una

fracción de Fórmula (5):



donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6}

5 n se selecciona de 1 y 2;

X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-\text{CH}(-R^{13})-\text{NH}_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxi y cicloalcoxi;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

Aspecto 187. El compuesto del aspecto 186, donde cada R^4 es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^8$.

Aspecto 188. El compuesto del aspecto 186, donde cada R^4 es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-R^8$, o cada R^4 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterociclohexilo sustituido.

15 Aspecto 189. El compuesto del aspecto 188, donde en el anillo heterociclohexilo sustituido, el uno o más heteroátomos es oxígeno.

Aspecto 190. El compuesto del aspecto 188, donde en el anillo heterociclohexilo sustituido, el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} y $=\text{O}$.

Aspecto 191. El compuesto del aspecto 188, donde el anillo heterocicloalquilo sustituido es 2,2-dimetil-5-il-1,3-dioxano-4,6-diona.

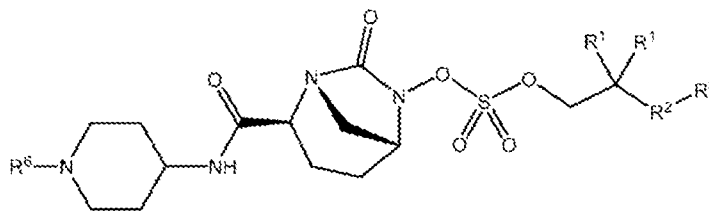
20 Aspecto 192. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 186 a 191, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 193. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 186 a 191, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 194. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 186 a 191, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4).

Aspecto 195. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 186 a 191, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 196. Un compuesto de Fórmula (1):



(1)

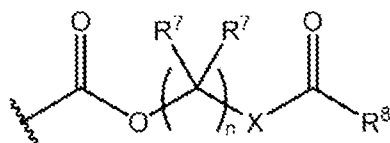
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

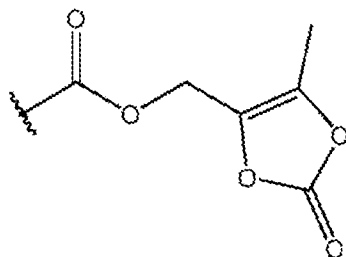
cada R^1 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-3} ; R^2 se selecciona de un enlace simple y metanodiilo;

R^3 es fenilo sustituido, donde el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de $-CH_2-O-C(O)-R^4$ y $-O-C(O)-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} y fenilo; y

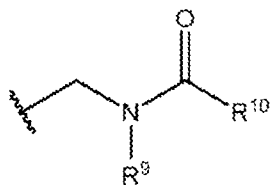
10 R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



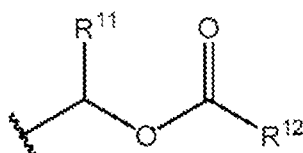
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

15 cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

X es O;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y -CH(-R¹³)-NH₂, donde R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alkoxi, y cycloalkox-y;

R⁹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆;

5 R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆.

Aspecto 197. El compuesto del aspecto 196, donde R² es un enlace simple.

Aspecto 198. El compuesto del aspecto 196, donde R² es metanodiilo.

Aspecto 199. El compuesto del aspecto 196, donde R² es 2-fenilo sustituido.

10 Aspecto 200. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 199, donde el uno o más sustituyentes es -CH₂-O-C(O)-R⁴.

Aspecto 201. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 199, donde el uno o más sustituyentes es -O-C(O)-R⁴.

Aspecto 202. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 201, donde R⁴ es alquilo C₁₋₁₀.

15 Aspecto 203. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 202, donde R⁴ se selecciona de metilo, etilo, isopropilo, pivalolilo y fenilo.

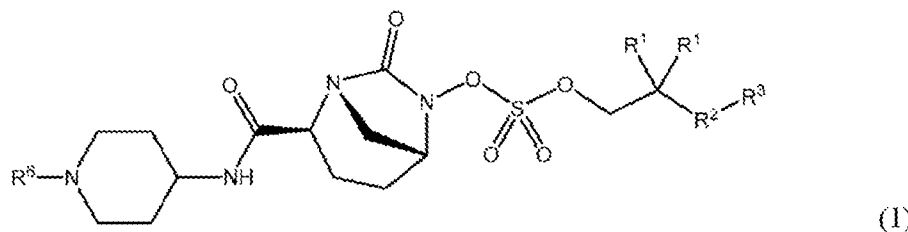
Aspecto 204. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 203, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 205. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 203, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 206. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 203, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (4).

Aspecto 207. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 196 a 203, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (5).

20 Aspecto 208. Un compuesto de Fórmula (1):



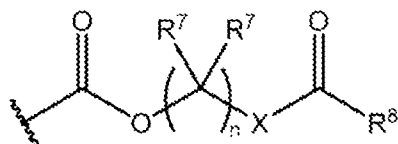
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

donde, cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃;

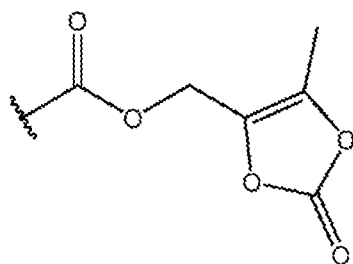
R² se selecciona de -C(R⁸)₂- y -CH₂-C(R⁸)₂-, donde cada R⁸ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃;

25 R³ se selecciona de -C(O)-O-R⁴ y -O-C(O)-R⁴, donde R⁴ se selecciona de alquilo C₁₋₁₀, heteroalquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, heteroalquilo C₁₋₁₀ sustituido, y 4(il-metil)- 5-metil-1,3-dioxol-2-ona; y

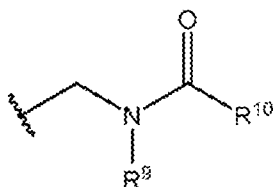
R⁶ se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



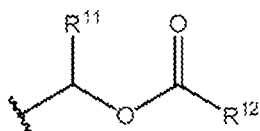
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

5 X es O;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , y $-\text{CH}(\text{R}^{13})\text{-NH}_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} , alcoxí, y cicloalkox-y;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-6} ;

10 R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{12} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

Aspecto 209. El compuesto del aspecto 208, donde cada R^1 es metilo.

Aspecto 210. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 209, donde R^2 es $-\text{C}(\text{R}^8)_2$.

Aspecto 211. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 209, donde R^2 es $-\text{CH}_2\text{-C}(\text{R}^8)_2$.

15 Aspecto 212. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 211, donde cada R^8 es metilo.

Aspecto 213. El compuesto del aspecto 208, donde cada R^1 es metilo; y cada R^8 es metilo.

Aspecto 214. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 213, donde R^3 es $-\text{C}(\text{O})\text{-O-}\text{R}^4$.

Aspecto 215. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 213, donde R^3 es $-O-C(O)-R^4$.

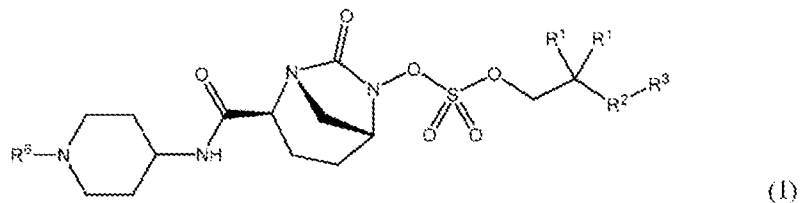
Aspecto 216. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 215, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2).

Aspecto 217. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 215, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3).

Aspecto 218. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 215, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4).

5 Aspecto 219. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 208 a 215, donde R^6 es una fracción de Fórmula (5).

Aspecto 220. Un compuesto de Fórmula (1):



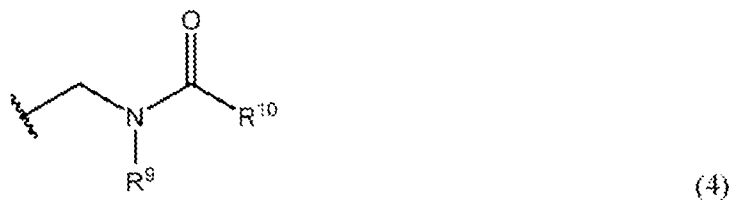
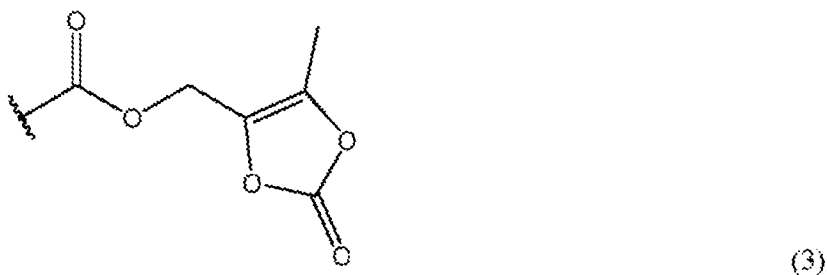
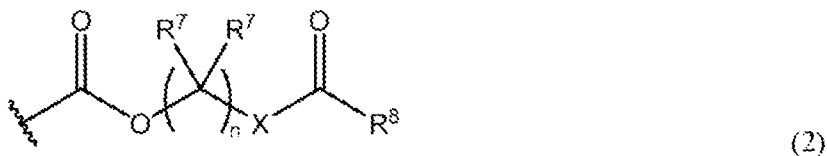
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo heterocíclico C_{5-6} sustituido;

10 R^2 es un enlace simple;

R^3 es alquilo C_{1-3} ; y

R^6 se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



15 donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

n se selecciona de 1 y 2;

X es O;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, y -CH(-R¹³)-NH₂, donde R¹³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, alkoxi, y cycloalkox-y;

5 R⁹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ se selecciona de alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

R¹² se selecciona de alquilo C₁₋₆.

10 Aspecto 221. El compuesto del aspecto 220, donde en el anillo heterocíclico C₅₋₆ sustituido, el uno o más heteroátomos es oxígeno; y el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃ y =O.

Aspecto 222. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 220 a 221, donde cada R¹ junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un anillo tetrahydro-2H-piran-2-ona.

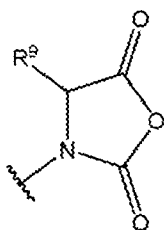
Aspecto 223. El compuesto del aspecto 220, donde,

cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃;

15 R² se selecciona de alcanodiilo C₂₋₄; y

R³ es heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, donde el uno o más heteroátomos se selecciona independientemente de N y O; y el uno o más sustituyentes se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₃ y =O.

Aspecto 224. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 220 a 223, donde R⁴ tiene la estructura de Fórmula (6):



(6)

20 donde R⁹ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₄₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo C₄₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₄₋₆ sustituido, heteroalquilo C₁₋₆ sustituido y heterocicloalquilo C₄₋₆ sustituido.

Aspecto 225. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 220 a 224, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (2)

Aspecto 226. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 220 a 224, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (3)

Aspecto 227. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 220 a 224, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (4)

25 Aspecto 228. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 220 a 224, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (5)

Aspecto 229. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los aspectos 1 a 228 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aspecto 230. La composición farmacéutica del aspecto 229, que comprende además un antibiótico.

30 Aspecto 231. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los aspectos 220 a 230, donde el antibiótico comprende un antibiótico β-lactámico.

Aspecto 232. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los aspectos 220 a 231, en donde la composición farmacéutica comprende una formulación de dosificación oral.

Aspecto 233. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los aspectos 220 a 232, en donde la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación oral.

35 Aspecto 234. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para usar en un método para tratar una infección bacteriana en un paciente, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento: una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de uno

cualquiera de los aspectos 1 a 228 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico β -lactámico.

Aspecto 235. Aspecto 234, donde la administración comprende la administración oral.

5 Aspecto 236. Uno cualquiera de los aspectos 234 a 235, donde las bacterias que causan la infección bacteriana producen una enzima β -lactamasa.

Aspecto 237. Uno cualquiera de los aspectos 234 a 236, donde la infección bacteriana se selecciona de una infección bacteriana gram-negativa, una infección bacteriana gram-positiva, una infección bacteriana anaeróbica, una infección bacteriana aeróbica y una infección bacteriana mecoraerófila.

10 Aspecto 238. Uno cualquiera de los aspectos 234 a 237, donde, la infección bacteriana puede tratarse con una cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico β -lactámico cuando se coadministra con una cantidad terapéuticamente eficaz de relebactam.

Aspecto 239. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 228, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en un método para inhibir una enzima β -lactamasa en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz de C.

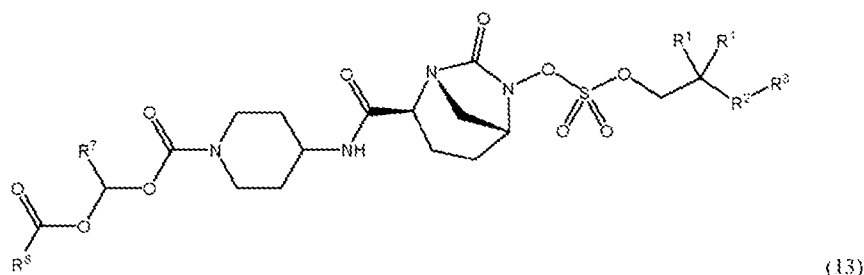
15 Aspecto 240. Aspecto 239, donde la administración comprende la administración oral.

Aspecto 241. Uno cualquiera de los aspectos 239 a 240, donde la administración comprende administrar una forma de dosificación oral.

Aspecto 242. Uno cualquiera de los aspectos 239 a 241, donde la enzima β -lactamasa comprende una enzima β -lactamasa de Clase A, una enzima β -lactamasa de Clase B o una enzima β -lactamasa de Clase C.

20 Aspecto 243. Uno cualquiera de los aspectos 239 a 242, donde la enzima β -lactamasa es inhibida por relebactam.

Aspecto 244. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (13):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C_{1-3} ; R^2 es un enlace simple;

25 R^3 es $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 es alquilo C_{1-4} ,

R^7 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-4} ; y R^8 es alquilo C_{1-4} .

Aspecto 245. El compuesto del aspecto 244, donde cada R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Aspecto 246. El compuesto del aspecto 244, donde cada R^1 es metilo.

30 Aspecto 247. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 246, donde R^4 se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Aspecto 248. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 246, donde R^4 es etilo.

Aspecto 249. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 248, donde R^7 se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

35 Aspecto 250. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 248, donde R^7 es hidrógeno.

Aspecto 251. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 248, donde R^7 es metilo.

Aspecto 252. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 251, donde R^8 se selecciona de metilo, etilo, n-

propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

Aspecto 253. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 251, donde R⁸ se selecciona de n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

Aspecto 254. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 251, donde R⁸ es tert-butilo.

- 5 Aspecto 255. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 251, donde R⁸ se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

Aspecto 256. El compuesto del aspecto 244, donde el compuesto se selecciona de: acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (6/86);

- 10 1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (7/87);

(pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (8/88);

- 15 (isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (9/89);

1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (10/90);

1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (11/91);

- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

Aspecto 257. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 256 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aspecto 258. La composición farmacéutica del aspecto 257, que comprende además un antibiótico.

- 25 Aspecto 259. La composición farmacéutica del aspecto 258, donde el antibiótico comprende un antibiótico β-lactámico.

Aspecto 260

La composición farmacéutica de uno cualquiera de los aspectos 257 a 259, en donde la composición farmacéutica comprende una formulación de dosificación oral.

- 30 Aspecto 261. La composición farmacéutica de uno cualquiera de los aspectos 257 a 260, en donde la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación oral.

Aspecto 262. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 256, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para USO en un método para tratar una infección bacteriana en un paciente, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento: una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 256 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico β-lactámico.

- 35

Aspecto 263. Aspecto 262, donde la administración comprende la administración oral.

Aspecto 264. Uno cualquiera de los aspectos 262 a 263, donde las bacterias que causan la infección bacteriana producen una enzima β-lactamasa.

- 40 Aspecto 265. Uno cualquiera de los aspectos 262 a 264, donde la infección bacteriana se selecciona de una infección bacteriana gram-negativa, una infección bacteriana gram-positiva, una infección bacteriana anaeróbica, una infección bacteriana aeróbica y una infección bacteriana mecoraerófila.

Aspecto 266. Uno cualquiera de los aspectos 262 a 265, donde, la infección bacteriana puede tratarse con una cantidad terapéuticamente eficaz del antibiótico β-lactámico cuando se coadministra con una cantidad terapéuticamente eficaz de relebactam.

- 45 Aspecto 267. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 256, para uso en un método para inhibir una enzima β-lactamasa en un paciente, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto de uno cualquiera de los aspectos 244 a 256.

Aspecto 268. Aspecto 267, donde la administración comprende la administración oral.

Aspecto 269. Uno cualquiera de los aspectos 267 a 268, donde la administración comprende administrar una forma de dosificación oral.

5 Aspecto 270. Uno cualquiera de los aspectos 262 a 266, donde la enzima β -lactamasa comprende una enzima β -lactamasa de Clase A, una enzima β -lactamasa de Clase B o una enzima β -lactamasa de Clase C.

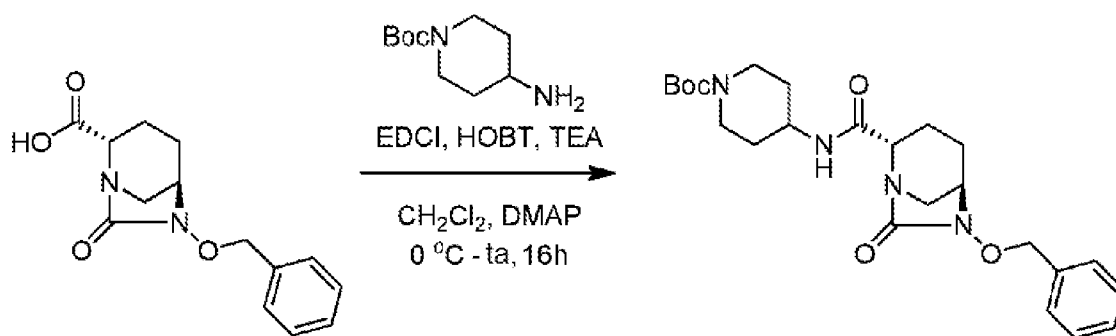
Aspecto 271. Uno cualquiera de los aspectos 264 a 266, donde la enzima β -lactamasa es inhibida por relebactam.

EJEMPLOS

10 Los siguientes Ejemplos describen en detalle la síntesis de compuestos de Fórmula (1), la caracterización de compuestos de Fórmula (1) y los usos de compuestos de Fórmula (1). Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden practicar muchas modificaciones, tanto de materiales como de métodos, sin apartarse del ámbito de la divulgación.

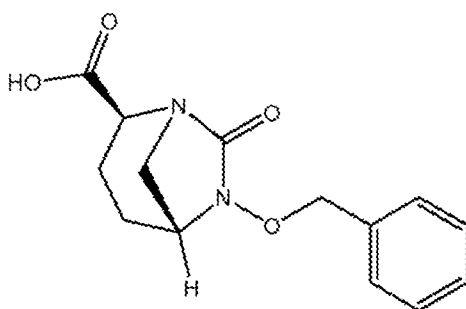
Ejemplo 1

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



15

Paso 1: Síntesis del ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (la).



20 Se enfrió una solución de cloruro de sulfuro de dimetilo destilado (0,61 ml, 7,5 mmol) en Et₂O (10 ml) a -78°C bajo nitrógeno. Luego se añadió gota a gota durante 1 h una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (2a) (1,0 g, 6,8 mmol) y piridina (0,55 ml, 6,8 mmol) en Et₂O (2,0 ml). a través de una jeringa. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (20a) en forma de un líquido incoloro (1,46 g, rendimiento del 87 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

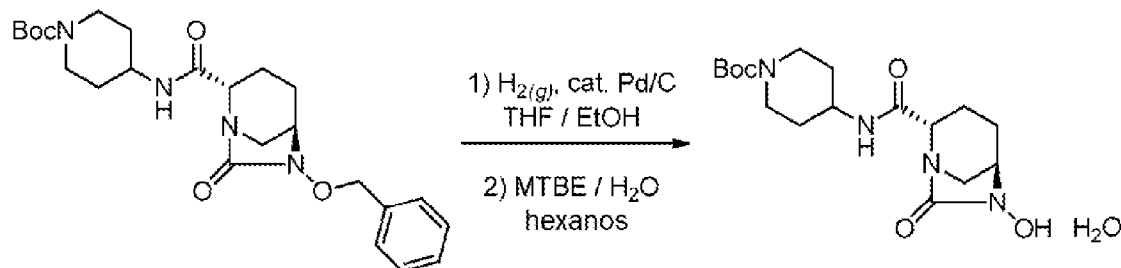
25 Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1).

30 Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (la) (32,0 g, 113 mmol), Et₃N (50 ml, 359 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (24,4 g, 181 mmol) en DCM (500 ml) se enfrió hasta 0 °C y la solución resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron a la mezcla de reacción *tert*-butil 4-aminopiperidin-1-carboxilato (25,2 g, 120 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (3,0 g, 25 mmol), se calentaron a 25 °C y se agitaron durante 16 h. La mezcla se lavó con H₂O (2 x 300 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2 x 300 ml), solución saturada de Na₂CO₃ (2 x 250 ml), H₂O (2 x 300 ml), se secó (Na₂SO₄) y concentró para dar una espuma pálida. El sólido se agitó con éter (300

ml) durante 2 h y se filtró para dar el compuesto del título (1) como un sólido. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:1 a 6:4) como eluyente para dar producto adicional. Rendimiento combinado: 43,1 g, 83 %. LC-MS: m/z = 459,2 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,43-7,36 (m, 5H), 6,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,89 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,29 (br. s, 1H), 3,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,86 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 2,64 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 2

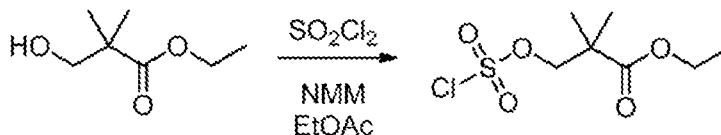
Síntesis de hidrato de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2)



Se cargó un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno con 4-((2S,5R)-6-(benzoyloxymethyl)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1) (5,0 g, 11 mmol), paladio sobre carbono (10 % en peso de carga en base seca; -50 % húmedo; 750 mg, 0,7 mmol), seguido de EtOH (30 ml) y THF (60 ml). El matraz de fondo redondo se cargó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 90 min. El matraz de hidrogenación y un recipiente receptor se enfriaron a -10 °C (baño de hielo seco/salmuera). El catalizador se filtró sobre un lecho de Celite® en un recipiente receptor y el lecho se enjuagó con THF/EtOH 3:1 (20 ml). El filtrado se cargó con *tert*-butil metil éter (100 ml) seguido de H_2O destilada (8 ml) y la mezcla se agitó a -10 °C durante varios minutos. La mezcla se cargó con 100 ml de hexanos y se agitó a -10°C durante 1 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La suspensión se concentró, el residuo se sometió a sonicación durante varios minutos en hexanos (50 ml) y la mezcla se concentró. Esto se repitió una vez más para dar el compuesto del título (2) (3,9 g, 93 %) en forma de un sólido. Nota: Este sólido parecía ser estable durante un almacenamiento prolongado a 25 °C. LC-MS: m/z = 369,1 $[M+H]^+$; ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 3H), 3,85 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,16 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,87 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 2,78 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, J = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,31 (m, 2H); ^1H -RMN (300 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,70 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87-3,72 (m, 3H), 3,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 1H); ^{13}C -RMN (75 MHz, d_6 -DMSO): δ 168,8, 167,0, 153,9, 78,6, 58,8, 58,7, 46,8, 46,1, 31,1, 31,0, 28,1, 20,3, 18,2.

Ejemplo 3

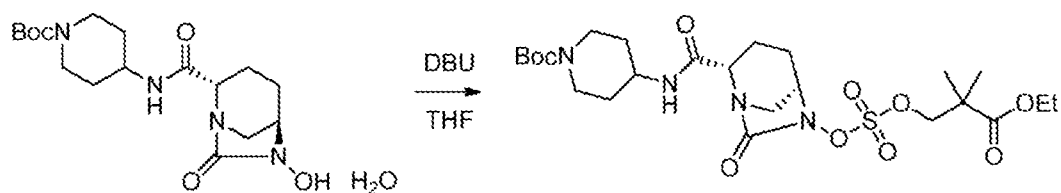
Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (3)



Se cargó un matraz de fondo redondo con 17,6 g de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo. El H_2O se eliminó coevaporando el alcohol con hexanos (4 x 100 ml). El residuo de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (16,1 g, 110 mmol) se disolvió en EtOAc anhidro (80 ml) y se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla se añadió gota a gota 4-metilmorfolina (13,5 ml, 121 mmol) y se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota cloruro de sulfuro (10,1 ml, 121 mmol) en EtOAc anhidro (40 ml) en el transcurso de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se recuperó en un recipiente receptor que se enfrió hasta 0 °C. Luego se enjuagó la torta de filtración con EtOAc (2 x 50 ml) dando el compuesto del título (3) como una solución en EtOAc. Esto se usó en el siguiente paso sin purificación o concentración adicional. Se supuso que el rendimiento era cuantitativo. ^1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,31-1,25 (m, 9H).

Ejemplo 4

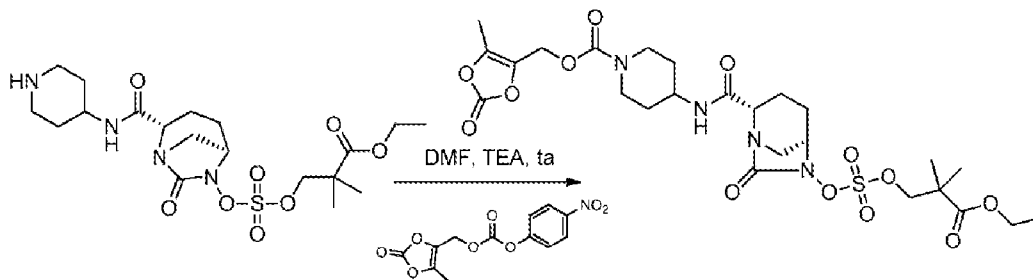
Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4)



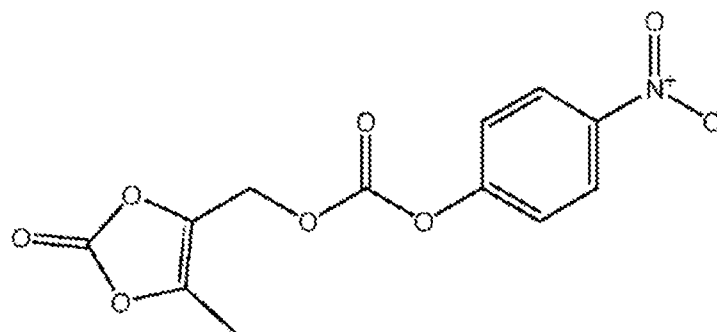
Se cargó un matraz con hidrato de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2) (3,7 g, 9,6 mmol) disuelto en THF (150 ml) y se enfrió hasta -78°C . Una solución de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (ca. 0,67 M, 29 ml, 19 mmol) en EtOAc se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura de reacción no excediera los -55°C , y esto se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,4 ml, 29 mmol) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura de reacción no excediera los -58°C , y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó hasta 0°C a una tasa que no excediera los 20°C por minuto. La mezcla de reacción se agitó a 0°C (baño de hielo/agua) hasta que se consumió el material de partida (en 1 h; la reacción fue seguida por HPLC a 196 nm). La mezcla se vertió en H_2O enfriada con hielo (300 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 7:3) como eluyente para dar el compuesto del título (4) (4,4 g, 80 %) como una espuma blanca. LC-MS: $m/z = 577,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): 8,6,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,21-3,93 (m, 7H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 3H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 11H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3): 8 174,1, 167,9, 167,1, 154,7, 80,4, 79,9, 62,0, 61,3, 60,1, 47,1, 46,8, 42,8, 42,6, 32,1, 31,9, 28,5, 22,1, 21,7, 20,8, 17,6, 14,1.

Ejemplo 5

Síntesis de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (5)

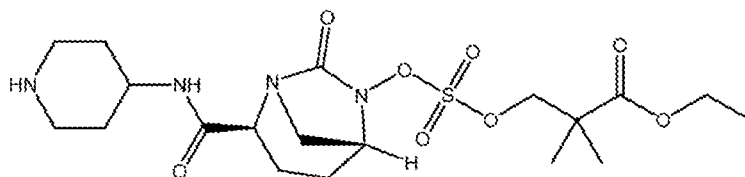


Paso 1: Síntesis de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (4-nitrofenil) carbonato (5a).



A una mezcla agitada de cloroformiato de 4-nitrofenilo (3,0 g, 14,9 mmol) en DCM (30 ml) a 0°C se le añadió piridina (1,4 ml, 16,4 mmol). Luego se añadió a la mezcla 4-(hidrometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (2,03 g, 15,6 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Se añadió DCM adicional y la mezcla se lavó con H_2O (1x), NaOH 0,5 N (1 x), H_2O (2x), y salmuera (1x), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos como eluyente (0:1 a 3:2) para dar el compuesto del título (5a) como un sólido blanquecino (3,7 g). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,30 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 155,1, 152,3, 151,7, 145,7, 141,5, 132,2, 125,4, 121,7, 58,1, 9,5.

Paso 2: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (5b).



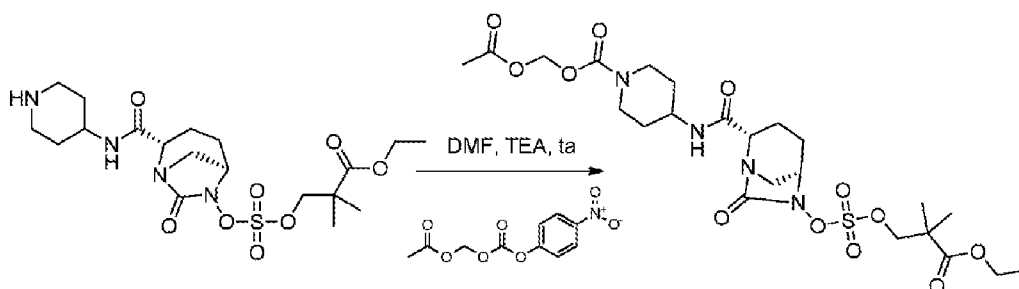
Se añadió TFA (5,8 ml, 76,2 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (1,0 g, 1,7 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (5b) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ [M+H]⁺

Paso 3: Síntesis de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (5).

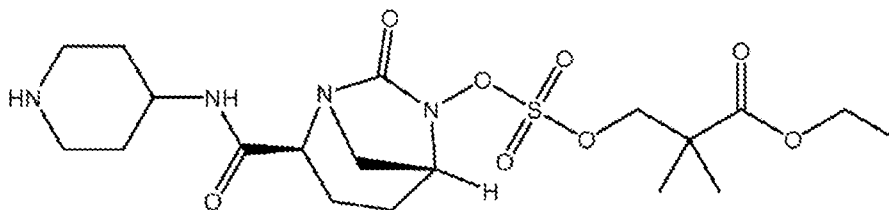
A una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (5b) (0,82 g, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió Et₃N (2,9 ml, 20,6 mmol), seguido de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil (4-nitrofenil)carbonato (0,61 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 g de columna) usando EtOAc/hexanos como eluyente (0:1 a 1:0) para dar el producto deseado (100 mg) como un sólido (espuma). También se obtuvo de la columna el compuesto del título (5) con un poco de impureza (130 mg). Datos para producto puro $m/z = 633,3$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,46 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,21-3,98 (m, 7H), 3,27 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,40-1,24 (m, 11H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174,4, 168,3, 167,3, 154,6, 140,3, 134,3, 80,8, 62,2, 61,6, 60,4, 55,2, 47,1, 43,3, 43,1, 32,0, 22,4, 22,0, 21,0, 17,8, 14,4, 9,8.

Ejemplo 6

Síntesis de acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (6)



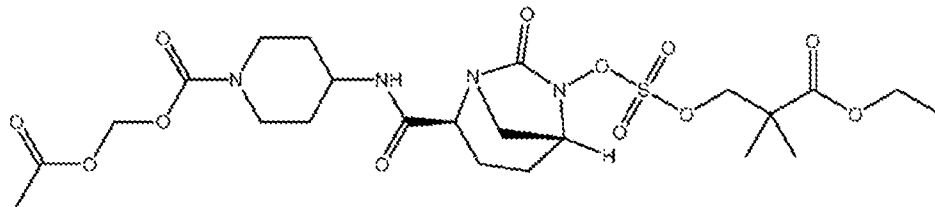
Paso 1: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (6a).



Se añadió TFA (5,8 ml, 76,2 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (1,0 g, 1,7 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (6a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El

compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ $[M+H]^+$

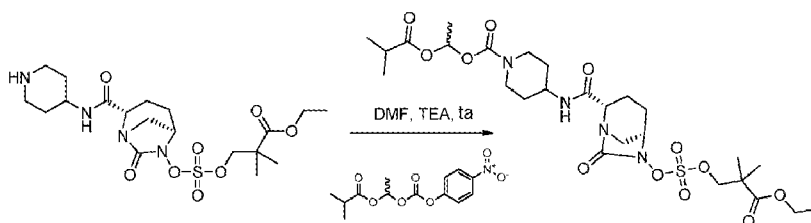
Paso 2: Síntesis de acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (6).



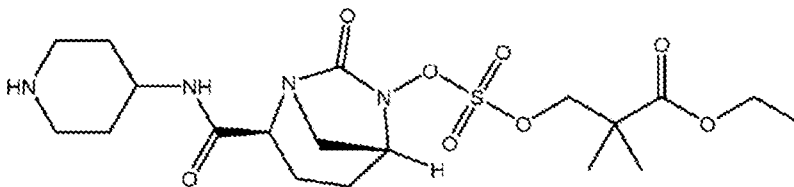
Se añadió Et_3N (2,9 ml, 20,6 mmol) a una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (6a) (0,82 g, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de (((4-nitrofenoxi)carbonyl)oxi)metilo (preparado según la publicación internacional PCT No. WO 2009/151392) (527 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto (300 mg) en forma de una espuma blanca. La RMN y la LCMS indicaron que el producto era puro, pero la HPLC mostró la presencia de una impureza desconocida. Una porción de la espuma blanca (90 mg) se purificó nuevamente mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/ H_2O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (6) (70 mg) como un sólido. $m/z = 593,1$ $[M+H]^+$; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,44 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,21-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 11H); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 174,0, 169,9, 168,0, 166,9, 153,4, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 42,9, 42,9, 42,8, 32,0, 31,8, 31,5, 22,1, 21,6, 20,9, 20,7, 17,4, 14,1.

Ejemplo 7

Síntesis de 1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (7)



Paso 1: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (7a).



Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ $[M+H]^+$ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (7a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ $[M+H]^+$

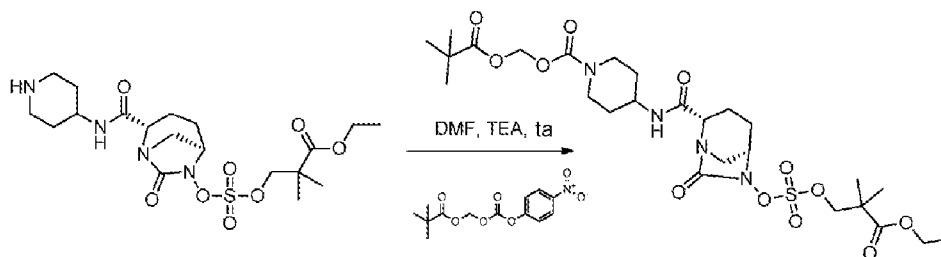
Paso 2: Síntesis de 1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (7).

Se añadió Et_3N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (7a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo

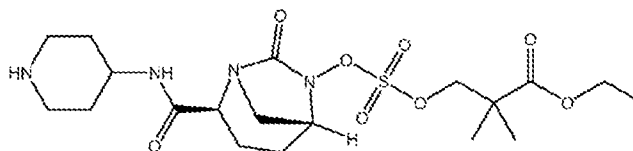
una atmósfera de nitrógeno. Se añadió isobutirato de 1-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (ex-ChemScene No. de catálogo CS-B0942) (494 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto (290 mg) en forma de una espuma blanca. La RMN y la LCMS indicaron que el compuesto del título (7) era puro, pero la HPLC mostró la presencia de una impureza desconocida. La espuma blanca se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (220 mg) como una espuma blanca. m/z = 635,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82-6,76 (q, 1H), 6,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,23-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,00-1,77 (m, 4H), 1,48 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,47-1,24 (m, 1H), 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,2, 174,1, 167,9, 166,9, 153,0, 90,0, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 46,7, 42,8, 42,8, 33,8, 31,8, 22,1, 21,6, 20,7, 19,8, 18,7, 18,7, 17,5, 14,1.

Ejemplo 8

Síntesis de (pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (8)



Paso 1: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (8a).



Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. (m/z = 477,3 [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (8a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. m/z = 477,3 [M+H]⁺. Nota: exceso de TFA presente.

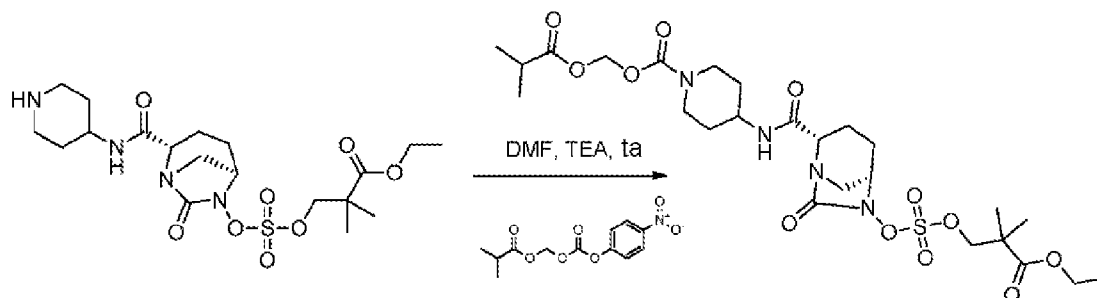
Paso 2: Síntesis de (pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (8).

Se añadió Et₃N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (8a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió pivalato de (((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metilo (494 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (8) (100 mg) como una espuma blanca. LC/MS: m/z = 635,2 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,43 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,22-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,97-2,87 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 4H), 1,42-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 9H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 174,0, 167,9, 166,9, 153,4, 80,6, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 46,7, 42,9, 42,9, 42,8, 38,8, 31,8, 31,6, 26,9, 22,1, 21,6, 20,7, 17,4, 14,1.

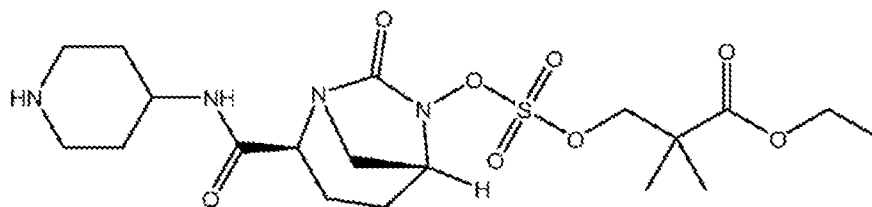
Ejemplo 9

Síntesis de (isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-

diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (9)



Paso 1: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (9a).



5

Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (9a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ [M+H]⁺ Nota: exceso de TFA presente.

10

Paso 2: Síntesis de (isobutriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (9).

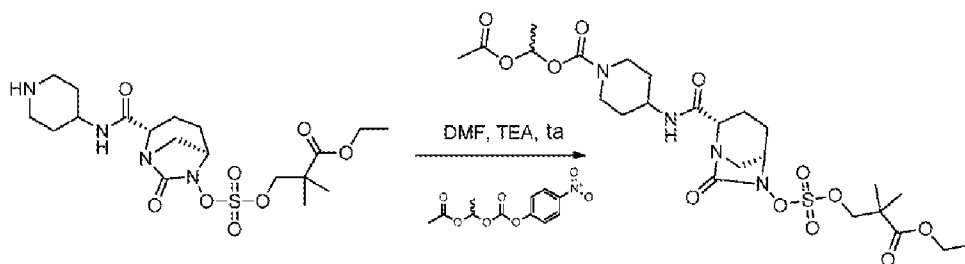
Se añadió Et₃N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (9a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió isobutirato de (((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metilo (471 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (9) (100 mg) como una espuma blanca. LC/MS: $m/z = 621,2$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,22-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 4H), 1,37-1,25 (m, 11H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176,7, 174,7, 168,6, 167,5, 154,1, 81,0, 62,5, 61,9, 60,6, 47,4, 47,4, 43,6, 43,5, 43,4, 34,4, 32,4, 22,7, 22,2, 21,3, 19,3, 18,1, 14,7.

25

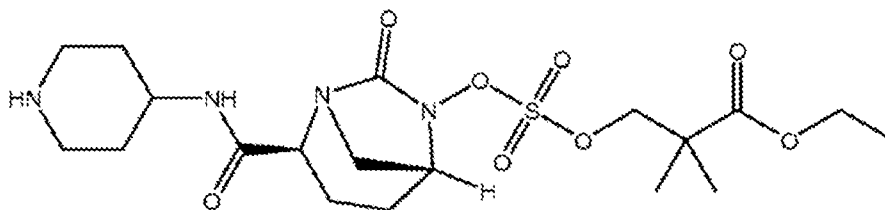
Ejemplo 10

Síntesis de 1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (10)

30



Paso 1: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (10a).



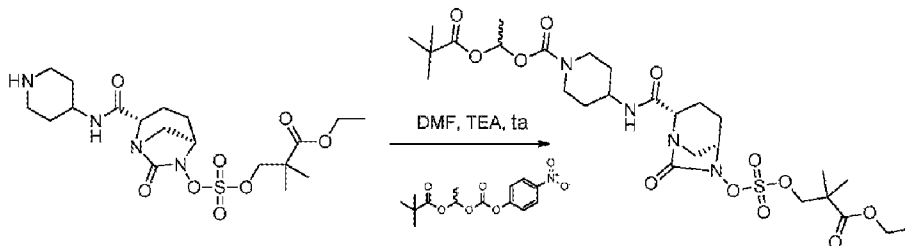
- 5 Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el compuesto del título crudo (10a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$. [M+H]⁺. Nota: exceso de TFA presente.

Paso 2: Síntesis de 1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (10).

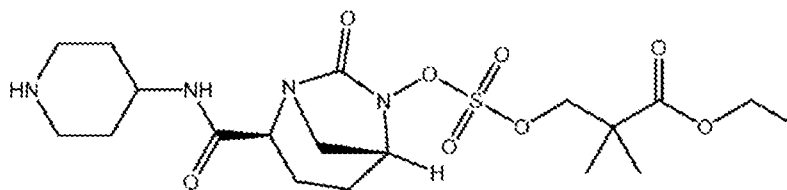
- 15 Se añadió Et₃N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (10a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de 1-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (450 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó nuevamente mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el compuesto del título (10) (160 mg) como un gel blanco. LC/MS: $m/z = 607,1$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,82-6,76 (m, 1H), 6,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,22-3,96 (m, 7H), 3,26 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,77 (m, 4H), 1,47 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,38-1,24 (m, 1H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174,0, 169,0, 167,9, 166,9, 152,9, 90,0, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 46,7, 42,8, 31,6, 22,0, 21,6, 21,0, 20,6, 19,8, 17,5, 14,1.

Ejemplo 11

Síntesis de 1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (11)



Paso 1: Síntesis de etil 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato (11a).



Se añadió TFA (4,1 ml, 53,3 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4) (0,7 g, 1,2 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío hasta dar el compuesto del título bruto (11a) que contiene una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ [M+H]⁺. Nota: exceso de TFA presente.

Paso 2: Síntesis de 1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (11).

Se añadió Et₃N (2,0 ml, 14,4 mmol) a una mezcla agitada de etil 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-yl)oxi)sulfonyl)propanoato (IIa) (0,57 g, 1,2 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió pivalato de 1-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (450 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 25°C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar un producto impuro. El producto impuro se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (115 mg) como un gel blanco. LC/MS: $m/z = 649,1$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,79-6,74 (q, 1H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,21-3,91 (m, 7H), 3,26 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,00-2,87 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,42-1,26 (m, 11H), 1,24 (s, 9H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176,6, 174,1, 167,89, 166,9, 153,0, 110,0, 90,1, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,9, 46,7, 42,8, 42,8, 38,7, 31,7, 26,9, 22,1, 21,6, 20,7, 19,7, 17,4, 14,1.

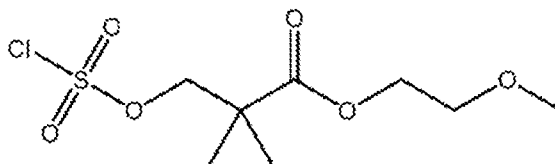
Ejemplo 12

Síntesis de derivados de Relebactam

Se pueden sintetizar otros derivados de relebactam usando los clorosulfonylos de los Ejemplos 13-74 y adaptando los procedimientos de los Ejemplos 4 y 5.

Ejemplo 13

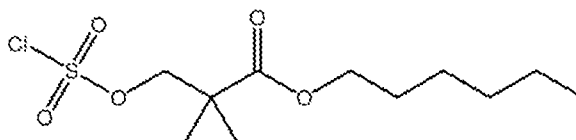
Síntesis de 2-metoxietil 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato (13)



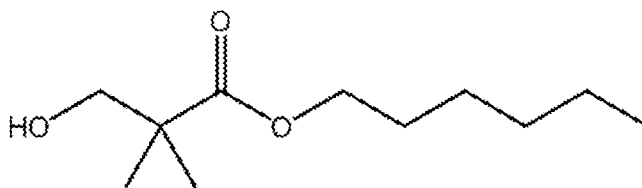
Se enfrió una solución de cloruro de sulfuro destilado (0,51 ml, 6,2 mmol) en Et₂O (10 ml) a -78°C bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadió gota a gota durante 1 h una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (15a) (1,0 g, 5,68 mmol) y piridina (0,46 ml, 5,68 mmol) en Et₂O (2,0 ml) a través de una jeringa. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (13) en forma de un líquido incoloro (1,5 g, rendimiento del 96 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,40 (s, 2H), 4,29 (t, 3H), 3,59 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

Ejemplo 14

Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (14)

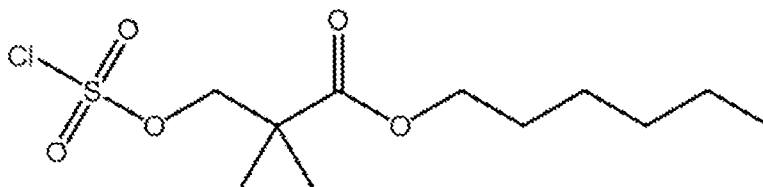


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (14a).



Se calentó a 80 °C una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), 1-hexanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (o ácido sulfúrico fumante, 1 ml) y se agitó durante la noche. Después de dejar enfriar, la mezcla se concentró al vacío (se requirió una bomba de alto vacío) y luego el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite. El producto fue difícil de purificar usando cromatografía en gel de sílice; y por lo tanto el producto se destiló a alto vacío a 47 °C para proporcionar 4,92 g del producto éster puro (14a) (rendimiento 61 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,10 (td, J= 6,7, 1,3 Hz, 2H), 3,55 (d, J= 5,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,27-1,11 (m, 6H), 0,95-0,84 (m, 3H). MS (ESI) C₁₁H₂₂O₃ = 203 (M+I)⁺.

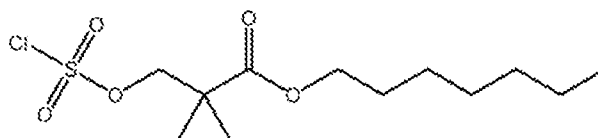
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (14b).



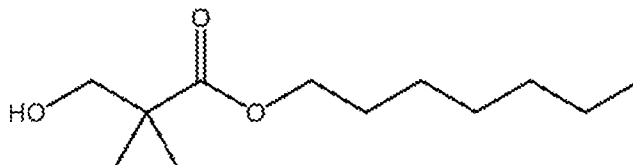
Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,60 ml, 7,4 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (14a) (1,0 g, 4,94 mmol) y piridina (0,48 ml, 5,93 mmol) en Et₂O (5 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 20 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización mediante TLC (30 min; 30 % EA/hexano). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo (14) en forma de una espuma sólida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,13 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 12H), 0,91-0,87 (m, 3H).

Ejemplo 15

Síntesis de heptil 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato (15)



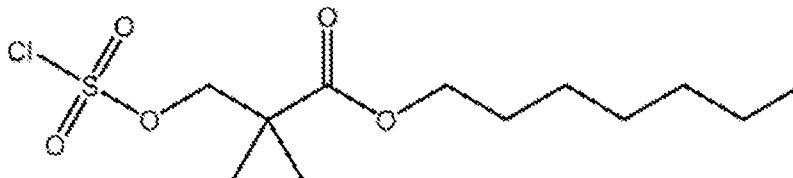
Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (15a).



Una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), 1-heptanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. Después de dejar enfriar, la mezcla se concentró al vacío (se requiere una bomba de alto vacío) y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), y luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite. El producto se destiló a alto vacío a 65 °C para proporcionar el compuesto del título (15a) en forma de un aceite (6,7 g, rendimiento del 77 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (td, J= 6,7, 0,9 Hz, 2H), 3,55 (d, J= 6,1 Hz, 2H), 2,43 (t, J= 6,7 Hz, 1H),

1,60 (d, $J = 22,8$ Hz, 4H), 1,3-1,58 (m, 6H), 1,27-1,14 (m, 6H), 0,92-0,83 (m, 3H).

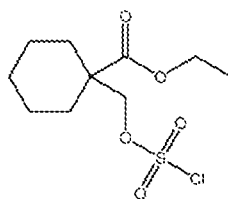
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (22)



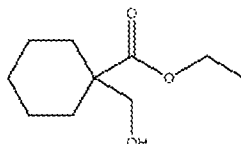
- Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,6 ml, 7,4 mmol) en Et₂O (15 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (15a) (1,0 g, 4,94 mmol) y piridina (479 µl, 5,93 mmol) en Et₂O (1 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 30 minutos. El matraz se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C hasta su finalización según se monitorizó mediante TLC (30 min; 30 % EA/hexano). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (15b) (1,37 g, rendimiento del 92 %). La mezcla se almacenó a -78 °C y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,50 (s, 2H), 4,20-4,02 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,31 (d, $J = 3,1$ Hz, 13H), 1,23 (s, 1H), 0,95-0,83 (m, 3H).

Ejemplo 16

Síntesis de etilo 1-(((clorosulfonil)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato (16)

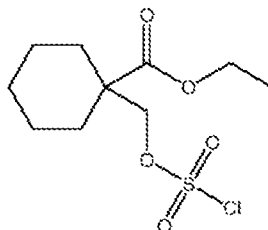


- Paso 1: Síntesis de 1-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (16a).



- Se disolvió ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dietilo (2,12 g, 9,29 mmol) en THF (50 ml) y al mismo se añadió LiAl(OtBu)₃ (5,9 g, 23,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató cuidadosamente con solución ac. de KHSO₄ al 10 % (30 ml) con agitación durante 10 min. El precipitado formado se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y la fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre NaSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con CombiFlash (SiO₂) en MeOH/DCM al 0-5 % para obtener el producto deseado (16a) como un aceite (1,23 g, rendimiento del 71 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,19 (qd, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 2H), 3,62 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,46 (s, 1H), 2,00 (dt, $J = 11,5, 6,4$ Hz, 4H), 1,57-1,22 (m, 9H).

- Paso 2: Síntesis de 1-(((clorosulfonil)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (16).

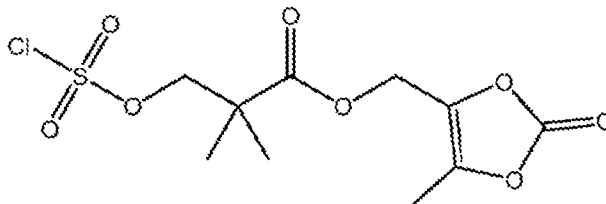


- Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (294 µl, 3,63 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 1-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (16a) (0,615 g, 3,3 mmol) y piridina (294 µl, 3,63 mmol) en Et₂O (6 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante 15 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su

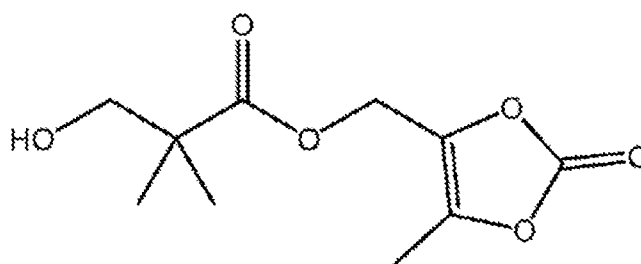
finalización (ca. 30 minutos; monitorizado por TLC, 30 % EtOAc/hexano). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (16) en forma de un aceite, 0,94 g con un rendimiento cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,52 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,53-1,39 (m, 8H), 1,39-1,21 (m, 3H).

5 Ejemplo 17

Síntesis de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato (17)

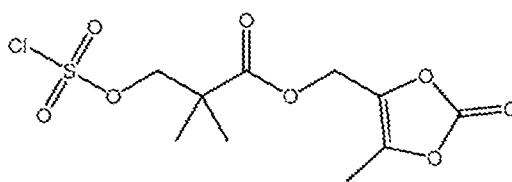


Paso 1: Síntesis de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (17a).



- 10 A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (4,0 g, 33,9 mmol) y carbonato de potasio (4,68 g, 33,9 mmol) en DMF (45 ml) a 0 °C se le añadió 4-(hidroximetil)- 5-metil-1,3-dioxol-2-ona (5,03 g, 33,9 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota durante 1 h. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:4 a 2:3) como eluyente para dar el producto (17a) como un líquido amarillo (1,6 g, rendimiento 21 %). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,86 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,20 (s, 6H).
- 15

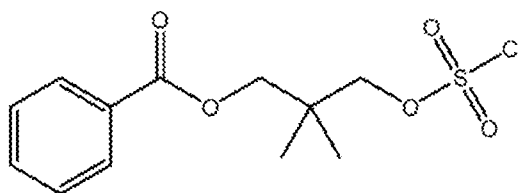
Paso 2: Síntesis de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato (17).



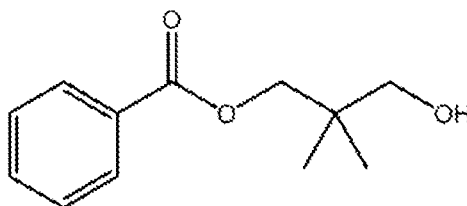
- 20 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo destilado (0,61 ml, 7,53 mmol) en Et_2O (15 ml) hasta -78 °C bajo nitrógeno. Se añadió una solución de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato (17a) (1,48 g, 6,43 mmol) en Et_2O (1 ml). Posteriormente, se añadió una solución de piridina (0,55 ml, 6,86 mmol) en Et_2O (1 ml) durante un período de 1 h. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (17) en forma de un aceite amarillo (1,6 g, rendimiento del 76 %). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4,90 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).
- 25

25 Ejemplo 18

Síntesis de benzoato de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropilo (18)

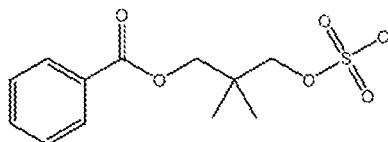


Paso 1: Síntesis de benzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (18a).



Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (4,0 ml, 34,5 mmol) a una solución agitada de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (10,8 g, 103,4 mmol), piridina (5,8 ml, 71,6 mmol) y *N,N*-4-dimetilaminopiridina (840 mg, 6,9 mmol) en diclorometano (207 ml) a ca. 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de HCl 1N (100 ml) a 0 °C y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml), salmuera (100 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se dividió en dos lotes y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:4) como eluyente para dar el producto (18a) (5,95 g, 99 %) como un aceite incoloro (nota: aceite secado al vacío durante 2 días). LC- MS: *m/z* = 209,0 [M+H]⁺. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,05 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,38 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,29 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 1,02 (s, 6H).

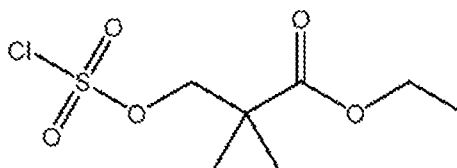
Paso 2: Síntesis de benzoato de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropilo (18).



Se hace referencia a *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 1605-1610. Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo destilado (1,2 ml, 15,8 mmol) en Et₂O (15 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Luego se añadió gota a gota durante 1 h una solución de benzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (18a) (3,0 g, 14,4 mmol) y piridina (1,2 ml, 14,4 mmol) en Et₂O (3,0 ml) a través de una jeringa. La jeringa se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml), añadiéndose cada enjuague a la mezcla de reacción. Se eliminó el baño de acetona/CO₂ y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis de TLC (EtOAc/hexanos; 3:7) no indicó una reacción completa, por lo que se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió más SO₂Cl₂ (0,1 ml), luego se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (18) (3,97 g, 89 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 8,03 (m, 2H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,49-7,44 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 1,16 (s, 6H).

Ejemplo 19

Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (19)

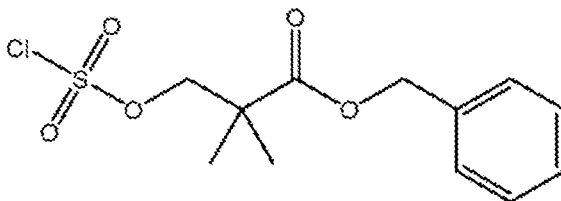


Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo destilado (0,55 ml, 7,5 mmol) en Et₂O (10 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Luego se añadió gota a gota durante 1 h mediante una jeringa una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (2a) (1,0 g, 6,8 mmol) y piridina (0,55 ml, 6,8 mmol) en Et₂O (1,0 ml). La jeringa se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml), añadiéndose cada enjuague a la mezcla de reacción. Se eliminó el baño de acetona/CO₂ y la

mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El análisis de TLC (EtOAc/hexanos; 3:7) no indicó que la reacción estuviera completa. La mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se añadió más SO_2Cl_2 (0,11 ml), y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (19) (rendimiento supuesto cuantitativo). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 20

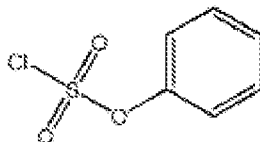
Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de bencilo (20)



Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo destilado (0,77 ml, 10,6 mmol) en Et_2O (10 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Luego se añadió gota a gota durante 1 h una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (2a) (Sigma-Aldrich; 2,0 g, 9,6 mmol) y piridina (0,85 ml, 10,6 mmol) en Et_2O (2,0 ml) a través de una jeringa. La jeringa se enjuagó con Et_2O y cada enjuague se añadió a la mezcla de reacción. Se eliminó el baño de acetona/ CO_2 y se dejó calentar la mezcla hasta temperatura ambiente, luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El análisis de TLC (EtOAc/hexanos; 3:7) no indicó una reacción completa, por lo que se volvió a enfriar a -78°C y se añadió más SO_2Cl_2 (0,07 ml), luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h más. Se añadió Et_2O (5 ml) y la mezcla se agitó durante unos minutos, luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (20) (2,19 g, 75 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,41-7,32 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 21

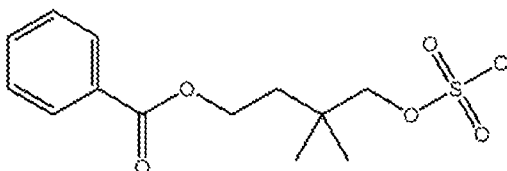
Síntesis de sulfocloridato de fenilo (21).



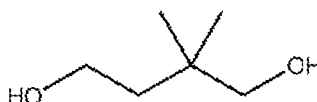
Se hace referencia a *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 10638-10641. Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo destilado (2,6 ml, 35,1 mmol) en Et_2O (30 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Luego se añadió simultáneamente una solución de fenol (3,0 g, 31,9 mmol) en Et_2O (3,0 ml) y piridina (2,6 ml, 31,9 mmol), pero con jeringas diferentes, gota a gota durante 1 h. Cada una de las jeringas se enjuagó con Et_2O y cada enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (4,65 g), contaminado con otros productos y material de partida fenol. El producto sulfocloridato de fenilo (21) no se purificó más y se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 22

Síntesis de benzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (22)

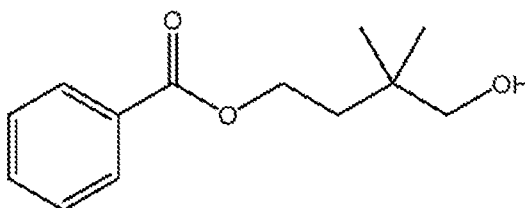


Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (22a).



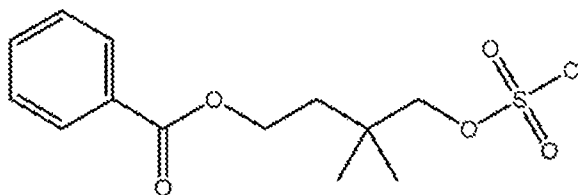
Se añadió gota a gota una solución de ácido 2,2-dimetilsuccínico (10,0 g, 68,4 mmol) en THF (150 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,3 g, 219,0 mmol) en THF (80 ml) a 0°C (baño de hielo). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 20 min y luego se calentó hasta reflujo durante 1,5 h. Una vez completada (reacción monitorizada por TLC usando MeOH/CH₂Cl₂ 5:95 como eluyente), la reacción se inactivó con mucho cuidado y gota a gota mediante la adición de agua (10 ml), NaOH 3 M (15 ml) y agua (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y los sólidos se filtraron sobre una capa de Celite®. La torta de filtración se lavó minuciosamente con THF. El filtrado se concentró al vacío dando una mezcla del compuesto del título y subproductos no identificados en forma de un aceite crudo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH/CH₂Cl₂ (0:1 a 1:9) como eluyente para proporcionar el producto (22a) (4,649 g, 57 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,11 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,30 (s, 2H), 1,52 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 0,89 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de benzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (22b).



A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (22a) (0,30 g, 2,5 mmol) en diclorometano anhidro (9 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,30 ml, 2,5 mmol), Et₃N (0,71 ml, 5,1 mmol), y una cantidad catalítica de N,N-4-dimetilaminopiridina a 0 °C (baño de hielo). La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de que el material de partida se consumiera completamente (reacción monitorizada por TLC usando EtOAc/hexanos 2:8 como eluyente), la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N (20 ml) a 0 °C (baño de hielo), y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se concentró para producir una mezcla de al menos dos productos, como un aceite transparente e incoloro. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 4:6) como eluyente para dar el producto (22b) (0,29 g, 51 %) como un aceite (que se secó a alto vacío durante 2d). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,04-8,01 (m, 2H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 2H), 4,41 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,41 (s, 2H), 1,78 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,70 (s, 1H), 0,99 (s, 6H).

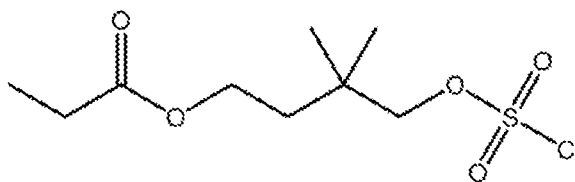
Paso 3: Síntesis de benzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (22).



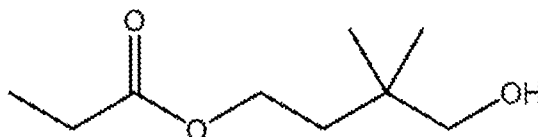
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,11 ml, 1,5 mmol) en Et₂O (3 ml) a -78°C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota (durante 1 h) una solución de benzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (22b) (0,28 g, 1,3 mmol) y piridina (0,10 ml, 1,3 mmol) en Et₂O (2 ml) a la solución enfriada. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos (la reacción se monitorizó mediante TLC usando EtOAc/hexanos 2:8 como eluyente). La mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se añadió cloruro de sulfurilo (0,02 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió Et₂O (5 ml) y la mezcla se agitó durante unos minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (22) (0,305 g, 75 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,03 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,60-7,54 (m, 1H), 7,47-7,42 (m, 2H), 4,44-4,38 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 23

Síntesis de propionato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (23)

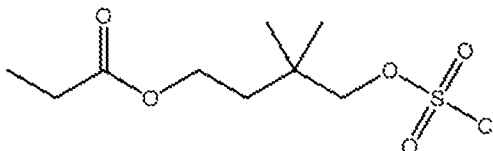


Paso 1: Síntesis de propionato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (23a).



Se añadió una solución de cloruro de propionilo (0,74 ml, 8,5 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) a una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (6a) (1,00 g, 8,5 mmol), Et₃N (2,4 ml, 16,9 mmol) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (52 mg) en diclorometano anhidro (20 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 10 min y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se volvió a enfriar hasta -78°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente lentamente dejando que la mezcla permaneciera en el baño frío y dejar que el hielo seco se sublime (se recomienda permitir el calentamiento a temperatura ambiente desde -78 °C después de la adición de todos los reactivos). Después de que el material de partida se consumiera por completo (TLC, EtOAc al 50 %/hexanos), la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 0,5 N (10 ml) a 0 °C. Las capas orgánica y acuosa se sometieron a partición y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml), salmuera (20 ml), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y el disolvente se concentró al vacío para dejar un aceite crudo. El aceite se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 4:1) como eluyente para dar el producto (23a) (463 mg, 22 %) como un aceite, contaminado con residuos significativos de disolvente de EtOAc. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,14 (t, J= 7,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,30 (q, J= 7,6 Hz, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,61 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,13 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,91 (fd, J = 1,2 Hz, 6H).

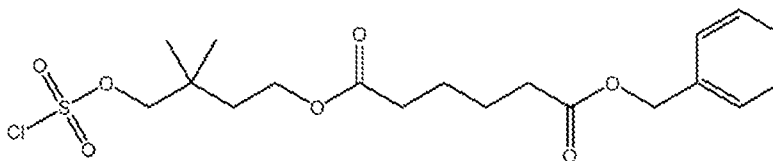
Paso 2: Síntesis de propionato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-3,3-dimetilbutilo (23).



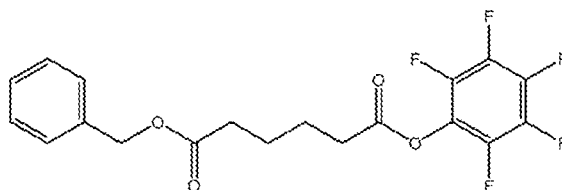
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,15 ml, 2,0 mmol) en Et₂O (3,5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de propionato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (23a) (73 % de pureza, siendo el resto EtOAc; 441 mg, 1,8 mmol) y piridina (0,15 ml, 1,8 mmol) en Et₂O (2,5 ml). durante 1 h a la solución enfriada. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min (monitoreado por TLC, EtOAc al 30 %/hexanos), se volvió a enfriar a -78 °C y se añadieron cloruro de sulfurilo (0,03 ml) y piridina (0,03 ml). Se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. De nuevo, la mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se añadió otra porción de cloruro de sulfurilo (0,15 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió Et₂O (5 ml) y la mezcla se agitó durante unos minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (23) (401 mg, 79 %). ¹H- RMN: (300 MHz, CDCl₃): 4,22 (s, 2H), 4,14 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 2,30 (q, J= 7,6 Hz, 2H), 1,70 (t, J= 6,8 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,7 Hz, 3H), 1,05 (s, 6H).

Ejemplo 24

Síntesis de 4-((clorosulfonyl)oxi)-3,3-dimetilbutil)adipato de bencilo (24)

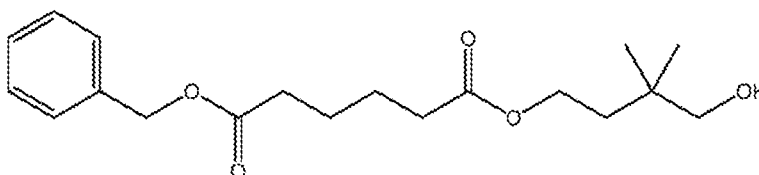


Paso 1: Síntesis de (perfluorofenil) adipato de bencilo (24a).



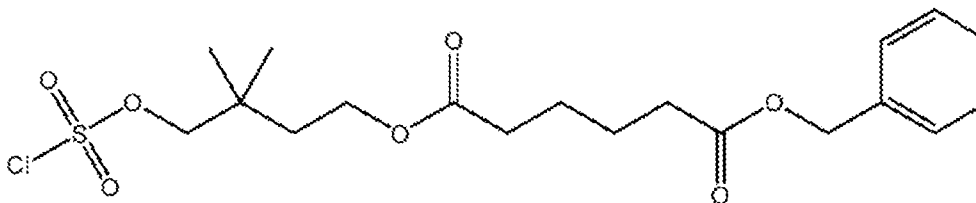
A una solución agitada de éster monobencílico del ácido adípico (1,03 g, 4,3 mmol) y pentafluorofenol (0,87 g, 4,7 mmol) en EtOAc (18,7 ml) a 0 °C se le añadió N,N'-diciclohexilcarbodiimida (0,97 g, 4,7 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante la noche. El sólido resultante se eliminó mediante filtración al vacío a través de una almohadilla de Celite®. La torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 4:6) como eluyente, para dar el producto (24a) (1,59 g, 93 %) como un sólido. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,37-7,35 (m, 5 H), 5,13 (s, 2H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,82-1,78 (m, 4H).

Paso 2: Síntesis de (4-hidroxi-3,3-dimetilbutil) adipato de bencilo (24b).



A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (24a) (0,22 g, 1,8 mmol) en diclorometano anhidro (4 ml) a ca. 0°C (baño de hielo), bajo una atmósfera de argón, se añadió (perfluorofenil)adipato de bencilo (8a) (0,36 g, 0,9 mmol), Et₃N (0,25 ml, 1,8 mmol) y una cantidad catalítica de 4-N,N-dimetilaminopiridina (pequeña cantidad no pesada). La mezcla se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y luego a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto contaminado con producto regioisomérico. Esta mezcla se volvió a purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto puro (24b) (113 mg, 38 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,34 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,34 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 2,38-2,31 (m, 4H), 1,68-1,59 (m, 6H), 0,92 (s, 6H). La reacción podría repetirse para dar mayores cantidades de material.

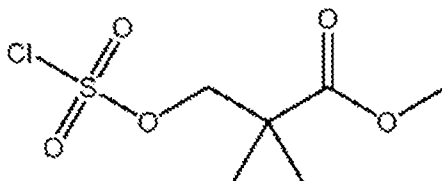
Paso 3: Síntesis de (4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutil)adipato de bencilo (24).



Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,12 ml, 1,6 mmol) en Et₂O (5 ml) se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de (4-hidroxi-3,3-dimetilbutil)adipato de bencilo (24b) (446 mg, 1,3 mmol) y piridina (0,11 ml, 1,3 mmol) en Et₂O (3,5 ml) durante 1 h a la solución enfriada. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos (monitoreado por TLC, 30 % EA/hex). La reacción no se completó, por lo que la mezcla se volvió a enfriar a -78°C y después se añadieron cloruro de sulfurilo (0,05 ml) y piridina (0,05 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Se añadió Et₂O (5 ml) y la mezcla se agitó durante unos minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (24) (446 mg, 77 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,39-7,29 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,40-2,29 (m, 4H), 1,73-1,59 (m, 6H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplo 25

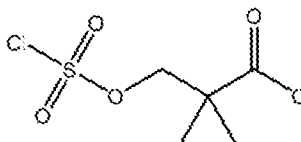
Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (25)



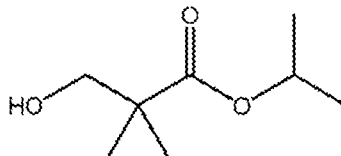
Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (3,3 ml, 45,4 mmol) en Et₂O (45 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 2,2-dimetil-3-hidroxipropionato de metilo (3,0 g, 22,7 mmol) y piridina (2,2 ml, 27,2 mmol) en Et₂O (20 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante 30 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 5 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización (monitorizado por TLC, 30 % EA/hex, 30 min). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de metilo (25) (5,6 g, rendimiento del 70 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,50 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 26

Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de isopropilo (26)

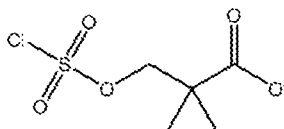


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de isopropilo (26a).



Se hace referencia a la publicación de solicitud alemana No. DE3045373. Se calentó a reflujo una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), isopropanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (o ácido sulfúrico fumante; 1 ml) y se agitó durante la noche. Después de dejar enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La mezcla acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar el producto en forma de un aceite. El producto (26a) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,08-4,95 (m, 1H), 3,53 (fcL J = 1,8 Hz, 2H), 2,49 (s, 1H), 1,25 (fd. J = 2,4 Hz, 3H), 1,22 (fd. J = 2,4 Hz, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,16 (s, 3H).

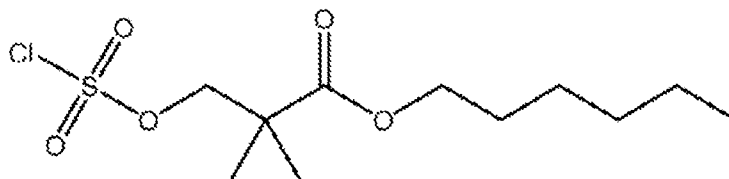
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de isopropilo (26).



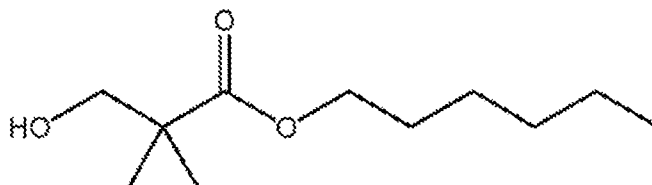
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (2,7 ml, 37,5 mmol) en Et₂O (45 ml) a -78°C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de isopropilo (26a) (3,0 g, 18,7 mmol) y piridina (1,82 ml, 22,5 mmol) en Et₂O (20 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 30 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 5 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización mediante TLC (30 min; 30 % EA/hex). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de isopropilo (26) (4,1 g, rendimiento del 85 %). La mezcla se almacenó a -78 °C y se usó inmediatamente para el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,10-4,98 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 1,29 (s, 6H), 1,26 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).

Ejemplo 27

Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (27)

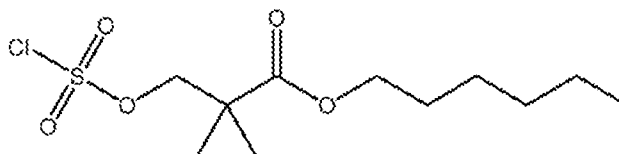


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (27a).



5 Se hace referencia a la publicación de solicitud alemana No. DE3045373. Se calentó a 80 °C una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), 1-hexanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (o ácido sulfúrico fumante; 1 ml) y se agitó durante la noche. Después de dejar enfriar, la mezcla se concentró al vacío (se requiere una bomba de alto vacío) y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La mezcla acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (27a) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,04-3,98 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 2H), 2,26 (s, 1H), 1,58-1,32 (m, 2H), 1,32-1,23 (m, 6H), 1,12 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

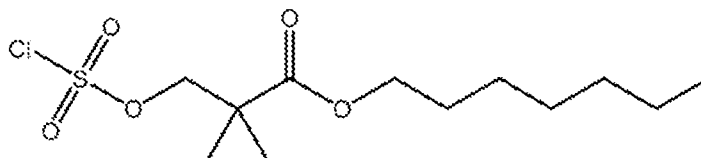
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (27).



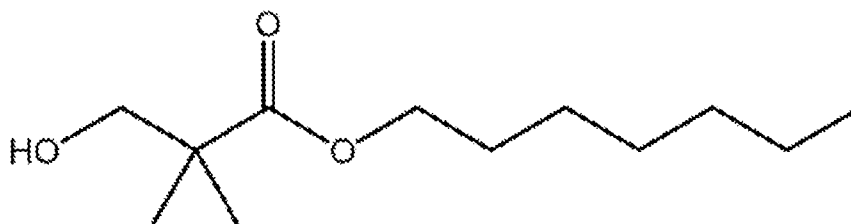
15 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (2,1 ml, 29,7 mmol) en Et₂O (40 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (27a) (3,0 g, 14,8 mmol) y piridina (1,4 ml, 17,8 mmol) en Et₂O (15 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 30 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 5 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización mediante TLC (30 min; 30 % EA/hex). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (27) (3,7 g, rendimiento del 83 %). La mezcla se almacenó a -78 °C y se usó inmediatamente para el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): 4,50 (s, 2H), 4,13 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 12H), 0,91-0,87 (m, 3H).

Ejemplo 28

Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (28)

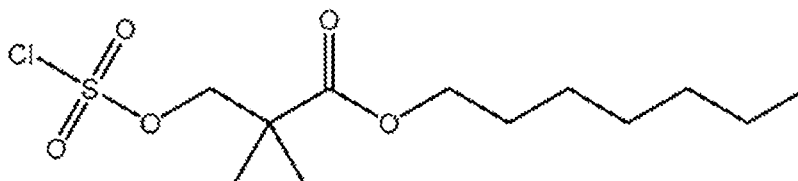


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (28a).



Se hace referencia a la publicación de solicitud alemana No. DE3045373. Se calentó a 80 °C una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), 1-heptanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (o ácido sulfúrico fumante; 1 ml) y se agitó durante la noche. Después de dejar que la mezcla se enfriara, la mezcla se concentró al vacío (se requiere una bomba de alto vacío) y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La capa acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto (28a) como un aceite. El producto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,31 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,53-1,50 (m, 8H), 1,41 (s, 6H), 1,12-1,08 (m, 3H).

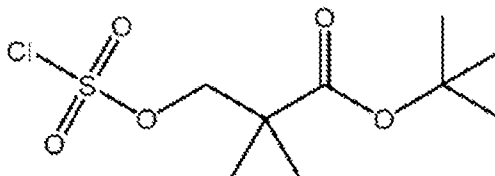
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (28).



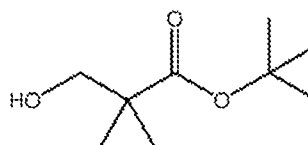
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (2,0 ml, 27,7 mmol) en Et₂O (40 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (28a) (3,0 g, 13,9 mmol) y piridina (1,4 ml, 16,6 mmol) en Et₂O (15 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 30 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 5 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización según se monitorizó mediante TLC (30 min; 30 % EA/hex). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (28) (3,3 g, 75 %). La mezcla se almacenó a -78 °C y se usó inmediatamente para el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,46 (s, 2H), 4,11-4,00 (m, 2H), 1,64-1,55 (m, 2H), 1,26-1,24 (m, 8H), 0,85-0,81 (m, 3H).

Ejemplo 29

Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (29)



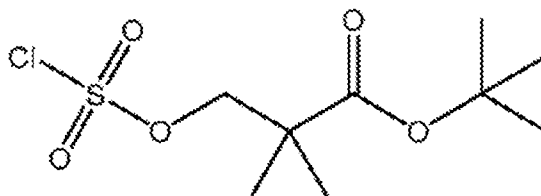
Paso 1 y Paso 2: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (29a).



El compuesto se sintetizó de acuerdo con la publicación de solicitud internacional PCT No. WO 2007116922. Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral; 2,0 g) a una solución enfriada de *terc-butil metil* malonato (4 g) en THF (100 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió Mel (3,2 ml) a la mezcla y se continuó la agitación durante 3 h (en ese momento la mezcla estaba a temperatura ambiente). Se añadieron salmuera y EtOAc a la mezcla y la capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto (ca. 4,5 g), que se utilizó directamente en el siguiente paso.

Se añadió en porciones tri-*terc*-butoxi-aluminohidruro de litio sólido (7,1 g, 28 mmol) durante 15 minutos a una solución de *terc-butil metil* 2,2-dimetil-malonato (2,2 g) en THF (100 ml) bajo una atmósfera de Ar. Luego se calentó la mezcla a reflujo y se agitó durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió una solución saturada de NH₄Cl y EtOAc y se separaron las capas acuosa y orgánica. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto (29a) (900 mg) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,50 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 1,45 (s, 9 H), 1,14 (s, 6H)

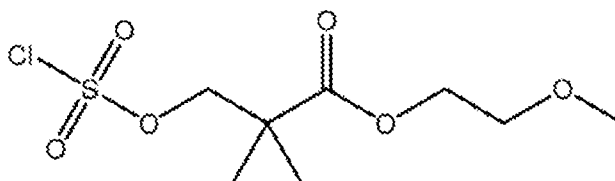
Paso 3: Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (29).



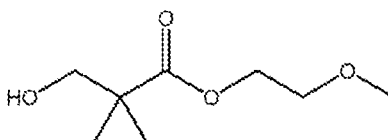
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,31 ml, 4,2 mmol) en Et₂O (6 ml) a -78°C bajo una atmósfera de Ar. Una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (29a) (0,49 g, 2,8 mmol) y piridina (0,25 ml, 3,1 mmol) en Et₂O (6 ml) se añadió gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 90 min y se dejó calentar a 23 °C después de que la TLC revelara que la reacción no había avanzado hasta completarse (10 % EtOAc/hexanos). La mezcla se volvió a enfriar a -78 °C y se añadió 1 equivalente adicional de cloruro de sulfurilo, se agitó durante 10 minutos y la mezcla se dejó calentar a 23 °C (nota: la mezcla se dejó agitar durante un total de 1 h después de la adición y durante el período de calentamiento). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de terc-butilo (29) (961 mg, rendimiento supuesto cuantitativo) como un aceite transparente. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,46 (fd, *J* = 1,5 Hz, 2H), 1,47 (fd, *J* = 1,2 Hz, 9H), 1,27 (s, 6H).

Ejemplo 30

Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (30)

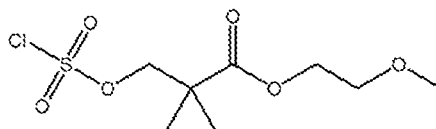


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (30a).



Se suspendieron ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (1,2 g, 10,3 mmol) y Cs₂CO₃ (3,4 g, 10,4 mmol) en DMF (25 ml) a 23 °C, luego se añadió 2-bromoetil metil éter (1,0 ml, 10,4 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se diluyó con EtOAc (150 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:4 a 4:1) como eluyente para proporcionar el producto (30a) (1,3 g, peso crudo) como un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,28 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,21 (s, 6H).

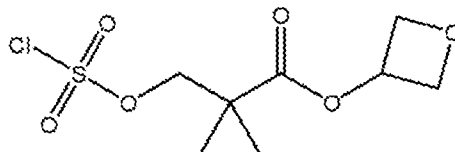
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (30).



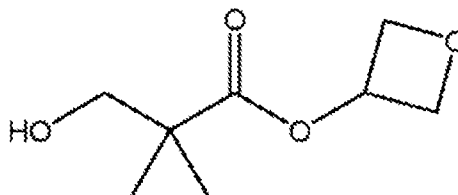
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,2 ml, 2,8 mmol) en Et₂O (7,0 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (30a) (0,48 g, 2,7 mmol) y piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) en Et₂O (1 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo sobre el transcurso de 11 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 1 ml) que también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización (monitoreado por TLC, EtOAc al 30 %/hex, 30 min). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (30) (0,5 g, 67 %) en forma de un aceite, que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional [Nota: ¹HRMN indicó el producto deseado con residuo de piridina y junto con el material de partida].

Ejemplo 31

Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de oxetan-3-ilo (31)

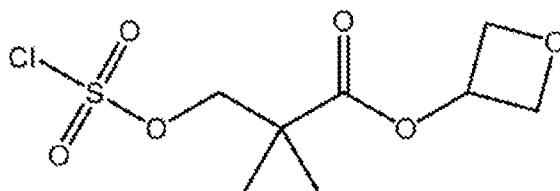


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de oxetan-3-ilo (31a).



- 5 Se suspendieron ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (4,7 g, 40 mmol) y Cs_2CO_3 (13,0 g, 40 mmol) en DMF (100 ml) a 23 °C, luego se añadió 3-yodooxetano (7,4 g, 40 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se diluyó con EtOAc (150 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera, después se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos como eluyente para dar el producto (31a) (3,6 g, 51 %) en forma de un aceite.

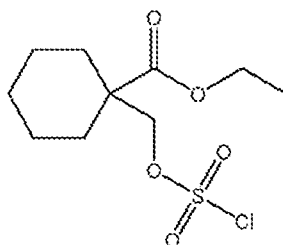
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de oxetan-3-ilo (31).



- 15 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,2 ml, 2,7 mmol) en Et_2O (3 ml) a -78°C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de oxetan-3-ilo (31a) (0,46 g, 2,6 mmol) y piridina (0,2 ml, 2,7 mmol) en Et_2O (2 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 11 min. El matraz se lavó con Et_2O (3 x 1 ml) que también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización (monitoreado por TLC, EtOAc al 30 %/hex, 30 min). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (31) (0,5 g, 69 %) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 5,50-5,46 (m, 1H), 4,94-4,89 (m, 2H), 4,65-4,60 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 1,72 (br. s, 1H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 32

Síntesis de 1-(((clorosulfonil)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (32)

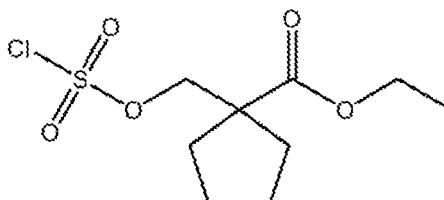


- 25 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (77 μl , 1,1 mmol) en Et_2O (3 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 1-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (0,2 g, 1,0 mmol) y piridina (85 μl , 1,1 mmol) en Et_2O (2 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante 11 min. El matraz se lavó con Et_2O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización. (ca. 30 minutos; monitoreado por TLC, 30 % EtOAc/hex). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (32) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. Un segundo lote usando 476 mg del alcohol de partida, proporcionó 600 mg del producto (32) (aproximadamente, 85 %

de pureza por ^1H -RMN).

Ejemplo 33

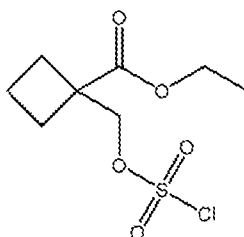
Paso 1: Síntesis de 1-(((clorosulfonil)oxi)metil)ciclopentano-1-carboxilato de etilo (33)



- 5 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (200 μl , 2,7 mmol) en Et_2O (3 ml) a -78°C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 1-(hidroximetil)ciclopentanocarboxilato de etilo (0,48 g, 2,7 mmol) y piridina (222 μl , 2,7 mmol) en Et_2O (2 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante 7 min. El matraz se enjuagó con Et_2O (2 x 1 ml) y ambos enjuagues se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 h. El precipitado se filtró y la torta de filtración se lavó con Et_2O (4 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (33) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 34

Síntesis de 1-(((clorosulfonil)oxi)metil)ciclobutanocarboxilato de etilo (34)



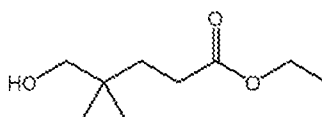
- 15 Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (451 μl , 6,2 mmol) en Et_2O (5 ml) se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de Ar. Se añadió gota a gota una solución de 1-(hidroximetil)ciclobutanocarboxilato de etilo (1,0 g, 6,1 mmol) y piridina (500 μl , 6,2 mmol) en Et_2O (10 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 11 min. El matraz se lavó con Et_2O (3 x 1 ml), que también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente dentro de las 4 h. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (34) (1,2 g, 76 %) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Nota: ^1H RMN indicó el producto deseado (19a), junto con el material de partida.

Ejemplo 35

Síntesis de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (35)



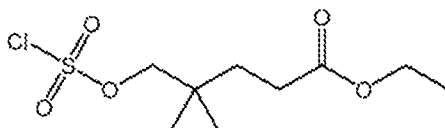
- 25 Paso 1: Síntesis de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de etilo (35a).



A una suspensión de 5-etoxi-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (3,77 g, 17,9 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (39 ml) y DMF (13 ml) se añadió una solución de cloroformiato de isopropilo, 1,0 M en tolueno. (27,0 ml, 27,0 mmol) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente

y se agitó durante 2 h. La solución se enfrió hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (1,21 g, 35,9 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se añadió metanol (6,5 ml) a la solución. Después de 10 minutos de agitación, se añadió acetato de etilo (25 ml) modificado con unas gotas de trietilamina y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (25 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos modificados con TEA al 0,1 % (5:95 a 4:6) para dar el producto (35a) (2,01 g, 64 % crudo) como un aceite incoloro. Se añadió una gota de trietilamina al producto para suprimir la lactonización.

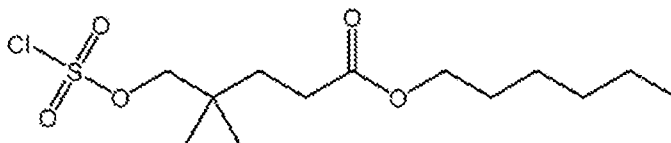
Paso 2: Síntesis de 5-((clorosulfonyl)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de etilo (35).



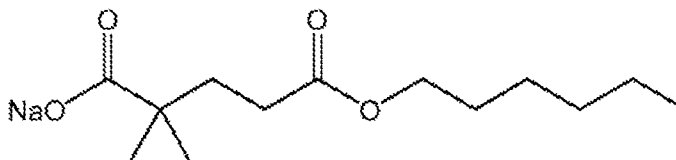
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,64 ml, 8,7 mmol) en Et₂O (10 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de etilo (35a) (0,76 g, 4,4 mmol) y piridina (0,39 ml, 4,8 mmol) en Et₂O (10 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 10 minutos. La jeringa se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml) y esto también se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a -78°C durante 1,5 h, se añadió piridina adicional (0,9 equiv.) y la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite®. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto (35) (0,897 g) en forma de un aceite incoloro. Este se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 36

Síntesis de 5-((clorosulfonyl)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de hexilo (36)

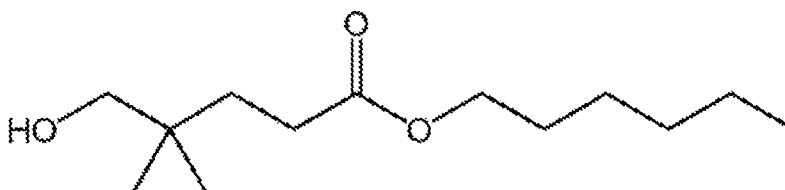


Paso 1: Síntesis de 5-(hexiloxi)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (36a).



A una solución de anhídrido 2,2-dimetilglutárico (5,0 g, 35,2 mmol) en 1-hexanol (50 ml) se añadió una solución de hexan-1-olato de sodio (5,4 g, 43,5 mmol) en 1-hexanol. Después de 20 h de agitación, se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido resultante en éter dietílico (80 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter dietílico (2 x 40 ml). El sólido se secó a alto vacío para dar el producto (36a) (3,84 g, 41 %) en forma de un sólido. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 4,14 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,38-2,33 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,43-1,28 (m, 6H), 1,12 (s, 6H), 0,92-0,88 (m, 3H). El espectro reveló que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de una sustancia no identificada.

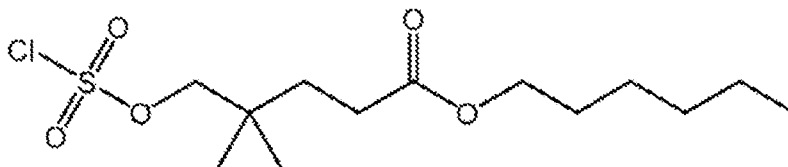
Paso 2: Síntesis de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de hexilo (36b).



A una suspensión de 5-(hexiloxi)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (36a) (3,84 g, 14,4 mmol) en una mezcla de THF (31 ml) y DMF (10 ml) se le añadió cloroformato de isopropilo, 1,0 M en tolueno (21,6 ml, 21,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de 3,3 h de agitación a temperatura ambiente, la solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (0,98 g, 28,8 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y se añadió MeOH

(5,2 ml) a la solución (la reacción se monitorizó mediante TLC usando acetato de etilo/hexanos 2:8 como eluyente). Después de 15 min, se añadieron unas gotas de trietilamina. Después de otros 15 minutos de agitación, se añadió acetato de etilo (25 ml) y una solución de NH_4Cl acuoso saturado (25 ml). Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos modificados con Et_3N al 0,1 % (5:95 a 3:7) para dar el producto (36b) (2,16 g, 65 %) como un aceite incoloro. Se añadió una gota de Et_3N para suprimir la lactonización.

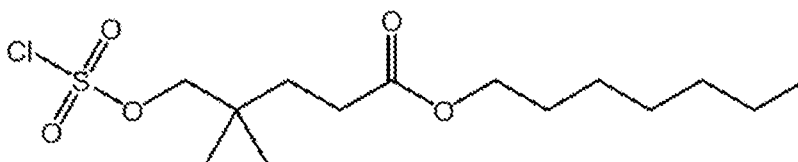
Paso 3: Síntesis de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de hexilo (36).



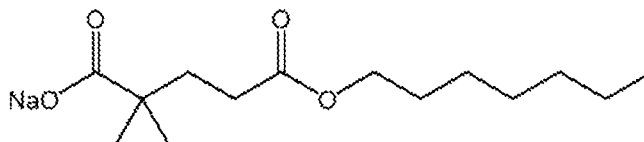
- 10 Se enfrió una solución de cloruro de sulfuro (0,38 ml, 5,2 mmol) en Et_2O (8,5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de hexilo (36b) (0,60 g, 2,6 mmol) y piridina (0,42 ml, 5,2 mmol) en Et_2O (8,5 ml) a la solución de cloruro de sulfuro en el transcurso de 10 min. Se enjuagó la jeringa con Et_2O (3 x 1 ml) y también se añadió el enjuague a la mezcla. La mezcla se agitó durante 4,5 h (la reacción se monitorizó mediante TLC usando EtOAc/hexanos 2:8 como eluyente). Los sólidos se filtraron y el disolvente se concentró al vacío para dar el producto (36) como un aceite incoloro con un rendimiento cuantitativo. A esto se le añadieron 3 ml de THF y la solución se almacenó a -78°C . Este se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 37

Síntesis de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de heptilo (37)

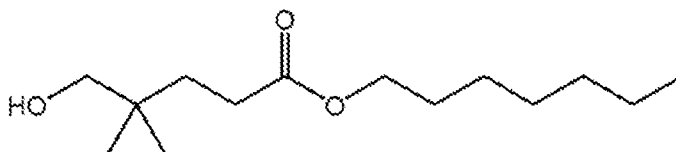


- 20 Paso 1: Síntesis de 5-(heptiloxi)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (37a).



- A una solución de anhídrido 2,2-dimetilglutárico (5,0 g, 35,2 mmol) en 1-heptanol (40 ml) se le añadió una solución de heptan-1-olato de sodio (6,01 g, 43,5 mmol) en 1-heptanol (30 ml). Después de agitar durante la noche, se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido resultante en Et_2O (80 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con Et_2O (2 x 40 ml). El sólido se secó a alto vacío para dar el producto (37a) (7,89 g, 80 %) en forma de un sólido. ^1H -RMN (300 MHz, D_2O): δ 4,14 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 1,82-1,77 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,40-1,31 (m, 8H), 1,11 (s, 6H), 0,92-0,87 (m, 3H). El espectro reveló que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de una sustancia no identificada.

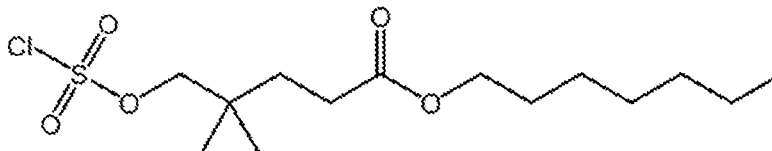
Paso 2: Síntesis de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de heptilo (37b).



- 30 A una suspensión de 5-(heptiloxi)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (44a) (7,89 g, 28,1 mmol) en una mezcla de THF (61 ml) y DMF (20 ml) se le añadió clorfonato de isopropilo, 1,0 M en tolueno (42,2 ml, 42,2 mmol) a 0°C y la mezcla se agitó durante 10 min. Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente, la suspensión se enfrió hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (1,9 g, 56,3 mmol). La mezcla se agitó durante 20 min y luego se añadió MeOH

(10 ml) a la solución (la reacción se monitorizó mediante TLC usando acetato de etilo/hexanos 2:8). Después de 30 min de agitación, se añadieron EtOAc (50 ml), unas gotas de Et₃N y una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). Se separaron las capas acuosa y orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml) y el filtrado se concentró al vacío. La solución residual se lavó con H₂O (3 x 100 ml), salmuera (100 ml), y se secó (Na₂SO₄), y se concentró. Durante todas las extracciones, se agregaron varias gotas de Et₃N a la capa orgánica para suprimir la lactonización. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos modificados con Et₃N al 0,1 % (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto (37b) (3,35 g, 49 % crudo) como un aceite incoloro.

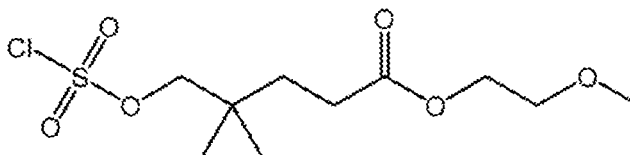
Paso 3: Síntesis de 5-((clorosulfonyl)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de heptilo (37).



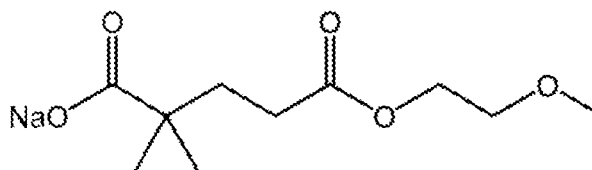
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,60 ml, 8,2 mmol) en Et₂O (13 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de heptilo (37b) (1,0 g, 4,1 mmol) y piridina (0,66 ml, 8,2 mmol) en Et₂O (13 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La jeringa se enjuagó con éter dietílico (3 x 1 ml) y éste también se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó durante 4,5 h (la reacción se monitorizó mediante TLC usando acetato de etilo/hexanos 2:8 como eluyente). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (37) (1,13 g) como un aceite incoloro. A esto se le añadieron 3 ml de THF y la solución se almacenó a -78°C. Este se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 38

Síntesis de 5-((clorosulfonyl)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de 2-metoxietilo (38)

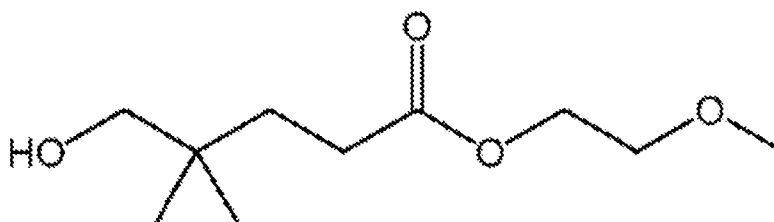


Paso 1: Síntesis de 5-(2-metoxietoxi)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (38a).



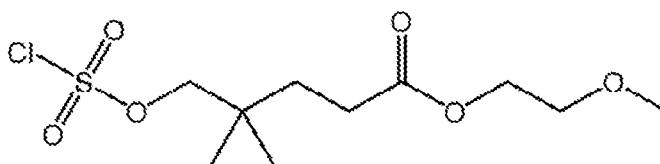
A una solución de anhídrido 2,2-dimetilglutárico (5,0 g, 35,2 mmol) en 2-metoxietanol (30 ml) se añadió una solución de 2-metoxietanolato de sodio (4,27 g, 43,5 mmol) en 2-metoxietanol (30 ml). Después de 20 h de agitación, se evaporó el disolvente y se suspendió el sólido resultante en Et₂O (80 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con Et₂O (2 x 40 ml). El sólido se secó a alto vacío para dar el producto (38a) (6,44 g, 76 %) en forma de un sólido. ¹H-RMN (300 MHz, D₂O): δ 4,30-4,27 (m, 2H), 3,75-3,72 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,41-2,36 (m, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,12 (s, 6H). El espectro reveló que el producto estaba contaminado con una pequeña cantidad de una sustancia no identificada.

Paso 2: Síntesis de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de 2-metoxietilo (38b).



A una suspensión de 5-(2-metoxietoxi)-2,2-dimetil-5-oxopentanoato de sodio (38a) (6,44 g, 26,8 mmol) en una mezcla de THF (58 ml) y DMF (19 ml) se le añadió cloroformiato de isopropilo, 1,0 M en tolueno (40,2 ml, 40,2 mmol) a 0 °C y se agitó durante 10 min. Después de 4 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se almacenó a -78°C durante la noche. La suspensión se enfrió hasta 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (1,81 g, 53,6 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos y luego se añadió MeOH (9,6 ml) a la solución (la reacción se monitorizó mediante TLC usando EtOAc/hexanos 3:7 como eluyente). Después de 30 minutos de agitación, se añadió EtOAc (50 ml) con unas gotas de Et₃N seguido de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto (38b) (2,54 g, 46 % crudo).

Paso 3: Síntesis de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentanoato de 2-metoxietilo (38).



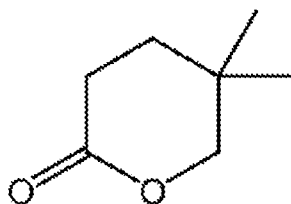
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,36 ml, 4,9 mmol) en Et₂O (8 ml) a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de 2-metoxietilo (38b) (0,50 g, 2,4 mmol) y piridina (0,40 ml, 4,9 mmol) en Et₂O (8 ml) se añadió gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La jeringa se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml) y también se añadió el enjuague a la mezcla. La mezcla se agitó durante 4,5 h (la reacción se monitorizó mediante TLC usando EtOAc/hexanos 2:8 como eluyente). Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (38) (0,60 g, 2,0 mmol) en forma de un aceite incoloro. A esto se le añadieron 3 ml de THF y la solución se almacenó a -78°C. Este se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ejemplo 39

Síntesis de propionato de 5-((clorosulfonil)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (39)

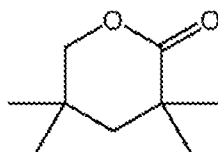


Paso 1: Síntesis de 5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ona (39a).



A una solución de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentanoato de etilo (35a) (26,5 g, 152,1 mmol) en diclorometano (683 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,75 ml, 22,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), se agitó rápidamente durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice instantánea usando EtOAc/hexanos (0:1 a 45:55) como eluyente para dar el producto (39a) (8,79 g, 45 %) en forma de un aceite incoloro. El producto se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional y estaba contaminado con pequeñas cantidades de subproductos no identificados. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,97 (s, 2H), 2,56 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,69 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,05 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 3,3,5,5-tetramiltetrahydro-2H-piran-2-ona (39b).



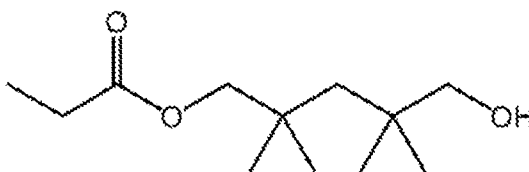
Se disolvió 5,5-dimetiltetrahydro-2H-piran-2-ona (39a) (8,79 g, 68,6 mmol) en DMF anhidra (150 ml) y la solución resultante se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera inerte de argón. Se añadió hidruro de sodio al 60 % en aceite mineral (8,23 g, 205,7 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 20 min. A esto le siguió la adición gota a gota de Mel (17,1 ml, 274,3 mmol). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se diluyó con EtOAc (350 ml) y luego se inactivó a 0 °C. *a través de* la cuidadosa adición gota a gota de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml). Se separaron las capas acuosa y orgánica y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (350 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (6 x 300 ml), salmuera (300 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice usando EtOAc/hexanos (1:9) como eluyente para dar el producto (39b) (3,42 g, 32 %). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional y estaba contaminado con pequeñas cantidades de diversos subproductos no identificados. ¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,01 (s, 2H), 1,62 (s, 2H), 1,30 (s, 6H), 1,02 (s, 6H).

Paso 3: Síntesis de 2,2,4,4-tetrametilpentano-1,5-diol (39c).



Se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de argón un matraz de fondo redondo y con cuello que contenía una suspensión en agitación de LiAlH₄ al 95 % (0,87 g, 21,6 mmol) en Et₂O (126 ml). A esta suspensión se añadió una solución de 3,3,5,5-tetramiltetrahydro-2H-piran-2-ona (39b) (2,94 g, 18,8 mmol) en Et₂O (50 ml) bajo una atmósfera inerte de argón. Éste se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó cuidadosamente con H₂O (80 ml), luego NaOH 3 M (120 ml) y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se enjuagó minuciosamente con Et₂O. Se separaron las capas acuosa y orgánica y la capa acuosa se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (2:8 a 6:4) como eluyente para dar el producto (39c) (2,59 g, 86 %) como un sólido. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 4H), 2,55 (s, 2H), 1,34 (s, 2H), 0,95 (s, 12H)

Etapa 4: Síntesis de propionato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (39d).



A una solución en agitación de 2,2,4,4-tetrametilpentano-1,5-diol (39c) (0,48 g, 3,0 mmol) y piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de propionilo (0,26 ml, 3,0 mmol) gota a gota durante el transcurso de 30 minutos a ca. 0 °C (baño de hielo). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice EtOAc/hexanos (5:95 a 6:4) como eluyente para dar el producto (39d) (411 mg, 63 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,85 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,37 (q, J = 7,7 Hz, 2H), 1,50 (s, 1H), 1,36 (s, 2H), 1,16 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,03 (s, 6H), 0,99 (s 6H).

Paso 5: Síntesis de propionato de 5-((clorosulfonil)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (39).

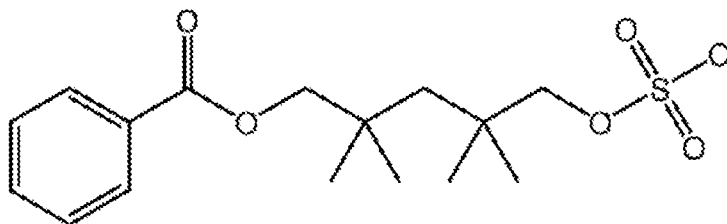


Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,136 ml, 1,9 mmol) en Et₂O (6,4 ml) a -78°C bajo una atmósfera de

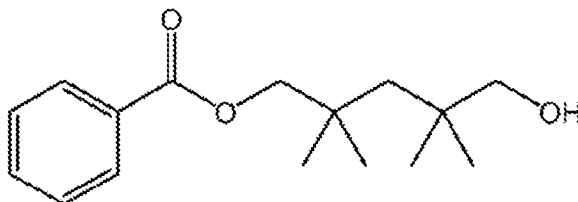
argón. Se añadió gota a gota una solución de propionato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (39d) (404 mg, 1,9 mmol) y piridina (0,15 ml, 1,9 mmol) en Et₂O (6,4 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 70 min. Los sólidos se filtraron para dar una solución del producto (39) en Et₂O como filtrado. El rendimiento se asumió cuantitativo y la mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 40

Síntesis de benzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (40)

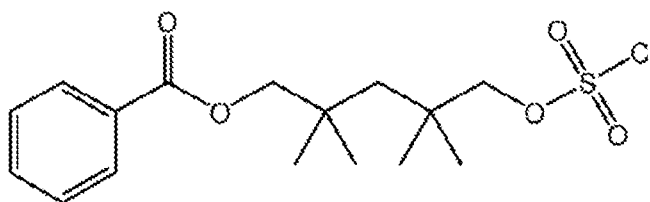


Paso 1: Síntesis de benzoato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (40a).



A una solución agitada de 2,2,4,4-tetrametilpentano-1,5-diol (39c) (0,48 g, 3,0 mmol) y piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió cloruro de benzoilo (0,37 ml, 3,0 mmol) gota a gota durante 30 minutos a ca. 0 °C (baño de hielo) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (5:95 a 1:1) como eluyente para dar el producto (40a) (548 mg, 69 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,13 (s, 6H), 1,02 (s, 6H).

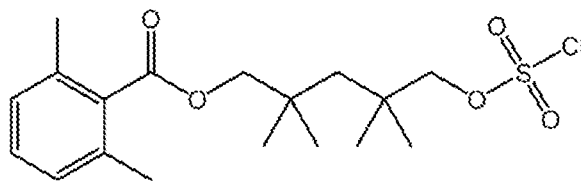
Paso 2: Síntesis de benzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (40).



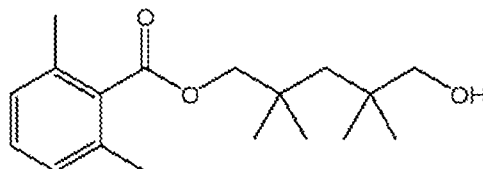
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,15 ml, 2,0 mmol) en Et₂O (8,5 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de benzoato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (40a) (541 mg, 2,0 mmol) y piridina (0,17 ml, 2,0 mmol) en Et₂O (8,5 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, luego a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se filtró y el filtrado se usó para proporcionar una solución del producto (40) en Et₂O (ca. 20 ml). El rendimiento se asumió cuantitativo y el producto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 41

Síntesis de 5-((2,6-dimetilbenzoato de clorosulfonil)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (41)

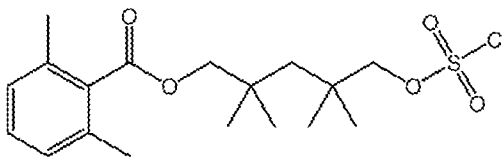


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (41a).



5 A una solución agitada de 2,2,4,4-tetrametilpentano-1,5-diol (39c) (0,48 g, 3,0 mmol) y piridina (0,24 ml, 3,0 mmol) en DCM (20 ml) se añadió cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (0,45 ml, 3,0 mmol) gota a gota durante el transcurso de 30 minutos a 0 °C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con H₂O (20 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (5:95 a 1:1) como eluyente para dar el producto (41a) (462 mg, 53 %) como un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,22-7,17 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,32 (s, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,41 (s, 2H), 1,10 (s, 6H), 1,00 (s, 6H).

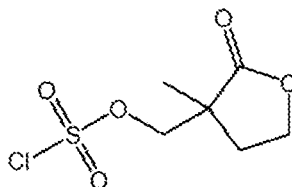
Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 5-((clorosulfonyl)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (41).



15 Una solución de cloruro de sulfurilo (0,11 ml, 1,5 mmol) en Et₂O (7 ml) se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2,6-dimetilbenzoato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (41a) (453 mg, 1,5 mmol) y piridina (0,13 ml, 1,5 mmol) en Et₂O (7 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 20 min y luego a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla se filtró y el filtrado se almacenó para dar una solución del producto (41) en Et₂O. (ca. 20 ml). El rendimiento se supone cuantitativo. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (se concentró una pequeña cantidad al vacío y se tomó la RMN del residuo). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,50 (s, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 42

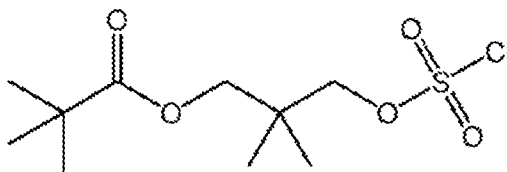
Síntesis de sulfocloridato de (3-metil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)metilo (42)



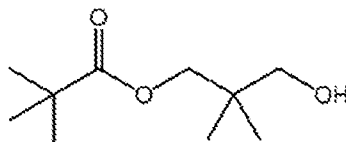
25 Se añadió piridina (0,28 ml, 3,5 mmol) a una mezcla agitada de 3-(hidroximetil)-3-metildihidrofuran-2(3H)-ona (preparada según *Synlett* 2010, 2625-2627) (0,30 g, 2,3 mmol) y Et₂O (8 ml) bajo atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (0,28 ml, 3,5 mmol) en Et₂O (3 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (42) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se asumió cuantitativo).

Ejemplo 43

Síntesis de pivalato de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropilo (43)

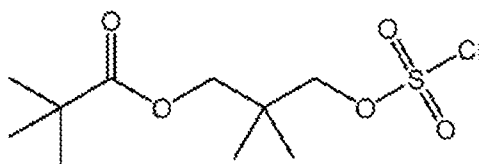


Paso 1: Síntesis de pivalato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (43a).



- 5 A una solución agitada de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (5,07 g, 48,7 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de trimetilacetilo (2,0 ml, 16,2 mmol), piridina (2,63 ml, 32,5 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,4 g, 3,2 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y la reacción se inactivó con la adición de HCl 1N (50 ml), luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:5) como eluyente para dar el producto (43a) en forma de un aceite.
- 10 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,92 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 1,22 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

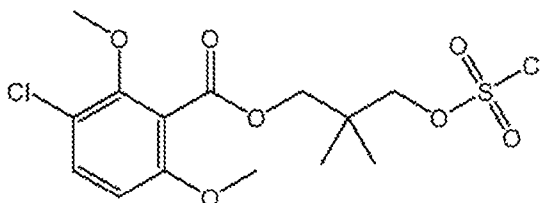
Paso 2: Síntesis de pivalato de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropilo (43).



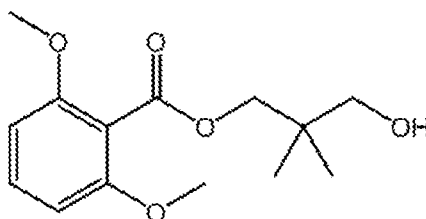
- 15 Se añadió piridina (0,75 ml, 9,3 mmol) a una mezcla agitada de pivalato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (43a) (1,17 g, 6,2 mmol) y Et₂O (20 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfuro (0,75 ml, 9,3 mmol) en Et₂O (8 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (43) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se asumió cuantitativo).
- 20

Ejemplo 44

Síntesis de 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoato de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropilo (44)

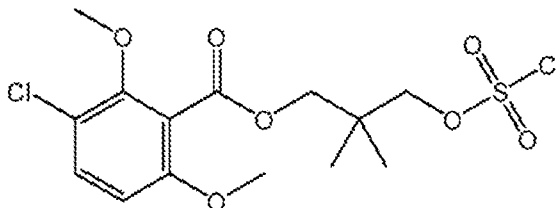


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (44a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (3,89 g, 37,4 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de 2,6-dimetoxibenzoílo (80 % pureza; 3,13 g, 12,5 mmol), piridina (2,02 ml, 24,9 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,3 g, 2,5 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N (50 ml), luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:5) como eluyente para dar el producto (44a) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,33 (s, 2H), 0,89 (s, 6H).

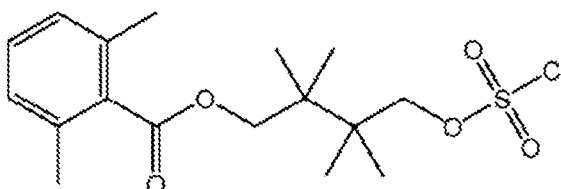
Paso 2: Síntesis de 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoato de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo (44).



Se añadió piridina (0,16 ml, 2,0 mmol) a una mezcla agitada de 2,6-dimetoxibenzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (44a) (0,35 g, 1,3 mmol) y Et₂O (10 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (0,16 ml, 2,0 mmol) en Et₂O (8 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (44) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se asumió cuantitativo). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 45

Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (45)

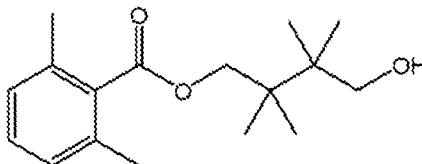


Paso 1: Síntesis de 2,2,3,3-tetrametilbutano-1,4-diol (45a).



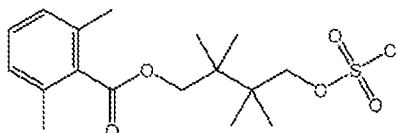
Se añadió una solución de 3,3,4,4-tetrametildihidrofuran-2(3H)-ona (preparada según la patente de EE.UU. No. 3.658.849) (1,0 g, 7,0 mmol) en Et₂O (28 ml) a una suspensión en agitación de LiAlH₄ (95 %; 0,32 g, 8,1 mmol) en Et₂O (28 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió lentamente sulfato de sodio decahidratado hasta que cesó la efervescencia en el matraz. El sólido se filtró a través de un lecho de Celite® y el lecho se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 7:3) como eluyente para dar el producto (45a) (0,7 g) en forma de un sólido. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,41 (s, 4H), 0,88 (s, 12H).

Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (45b).



A una solución agitada de 2,2,3,3-tetrametilbutano-1,4-diol (45a) (0,71 g, 4,9 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (0,2 ml, 1,6 mmol), piridina (0,26 ml, 3,2 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,04 g, 0,3 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N (15 ml), luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:2) como eluyente para dar el producto (45b) en forma de un aceite (266 mg). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 0,98 (s, 6H), 0,93 (s, 6H).

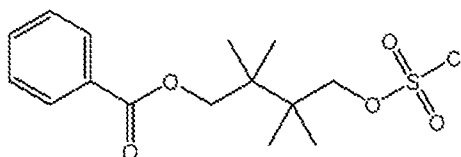
Paso 3: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (45).



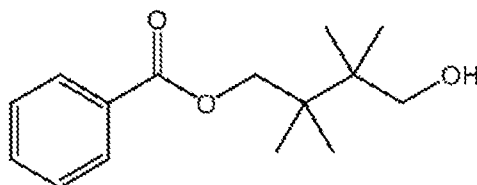
Se añadió piridina (0,11 ml, 1,3 mmol) a una mezcla agitada de 2,6-dimetilbenzoato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (45b) (0,26 g, 0,9 mmol) y Et₂O (10 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (0,11 ml, 1,3 mmol) en Et₂O (3 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina, y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (45) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se supone cuantitativo).

Ejemplo 46

Síntesis del benzoato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (46)

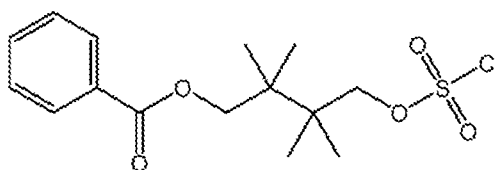


Paso 1: Síntesis de benzoato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (46a).



A una solución agitada de 2,2,3,3-tetrametilbutano-1,4-diol (45a) (0,74 g, 5,0 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de benzoilo (0,25 ml, 2,0 mmol), piridina (0,33 ml, 4,0 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,4 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N (15 ml), luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:2) como eluyente para dar el producto (46a) en forma de aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,58 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,05 (s, 6H), 0,99 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de benzoato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (46).

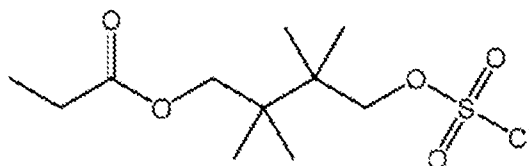


Se añadió piridina (0,29 ml, 3,6 mmol) a una mezcla agitada de benzoato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (46a)

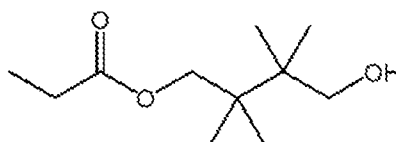
(0,70 g, 2,8 mmol) y Et₂O (10 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78°C y cloruro de sulfurilo (0,29 ml, 3,6 mmol) en Et₂O (3 ml) se añadió lentamente a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (46) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se asumió cuantitativo).

Ejemplo 47

Síntesis de propionato de 4-((clorosulfonil)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (47)

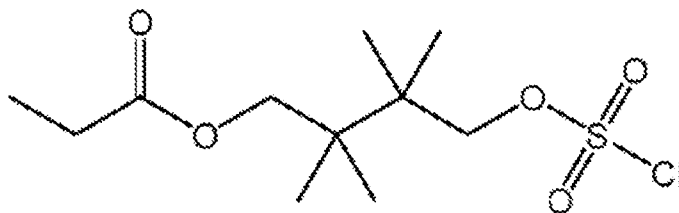


Paso 1: Síntesis de propionato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (47a).



A una solución agitada de 2,2,3,3-tetrametilbutano-1,4-diol (45a) (0,59 g, 4,0 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de propionilo (0,25 ml, 3,1 mmol), piridina (0,33 ml, 4,0 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,4 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0°C y la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N (15 ml) y luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:2) como eluyente para dar material diacilado, seguido por el producto (47a) (300 mg) como un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,99 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,38-2,31 (q, 2H), 1,15 (t, J = 7,8 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 4,8 Hz, 12H).

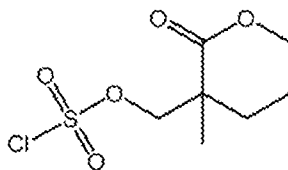
Paso 2: Síntesis de propionato de 4-((clorosulfonil)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (47).



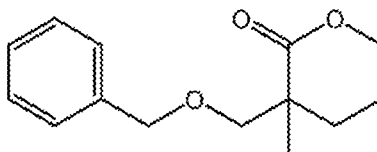
Se añadió piridina (0,16 ml, 1,9 mmol) a una mezcla agitada de propionato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (47a) (0,30 g, 1,5 mmol) y Et₂O (10 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (0,16 ml, 1,9 mmol) en Et₂O (3 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (54) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se asumió cuantitativo).

Ejemplo 48

Síntesis de sulfocloridato de (3-metil-2-oxotetrahydro-2H-piran-3-il)metilo (48)

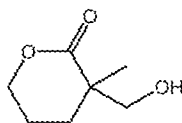


Paso 1: Síntesis de 3-((benciloxi)metil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-2-ona (48a).



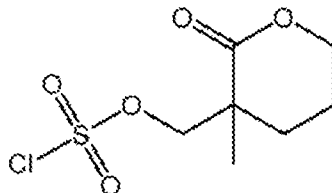
Se disolvió δ -valerolactona (5,23 g, 52,2 mmol) en una mezcla de THF (120 ml) y HMPA (9,2 ml) bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C y se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio, 2,0 M en THF (28,7 ml, 57,5 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a -78°C durante 30 min y luego se añadió Mel puro (3,3 ml, 52,8 mmol) a la reacción durante 5 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, luego se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 30 min (nota: la mezcla se volvió amarilla gradualmente durante este tiempo). La mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se agitó durante 10 min, y después se añadió una cantidad adicional de diisopropilamida de litio, 2,0 M en THF (28,7 ml, 57,5 mmol) durante 5 min. La reacción se agitó a -78°C durante 30 min, después se añadió bencilclorometiléter puro (70 %, 10,5 ml, 52,8 mmol) durante 5 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Luego se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se sometió a partición entre cloruro de amonio saturado (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío (19 g). El residuo se cargó en seco sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de 120 g) usando EtOAc/hexanos como eluyente para dar el producto contaminado con una impureza (6,9 g). El residuo se volvió a purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando DCM/hexanos (0:1 a 4:1) como eluyente para dar el producto (48a) (1,76 g) en forma de líquido. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,37 (m, 5H), 4,61 (dd, $J = 21,0, 12,3$ Hz, 2H), 4,32-4,38 (m, 2H), 3,26-3,81 (dd, $J = 15,8, 8,1$ Hz, 2H), 2,21-2,30 (m, 1H), 1,87-1,94 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 1H), 1,23 (s, 3H).

Paso 2: Síntesis de 3-(hidroximetil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-2-ona (48b).



Se disolvió 3-((benciloxi)metil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-2-ona (48a) (0,52 g, 2,2 mmol) en 2-propanol (25 ml) y la solución se desgasificó y se lavó a contracorriente con argón. (Nota: no utilice MeOH como disolvente, ya que puede abrir el anillo de la lactona durante la hidrogenación). Se añadió a la mezcla paladio sobre carbón al 10 % (0,26 g, 0,2 mmol) y se selló el sistema. La reacción se desgasificó y se lavó con hidrógeno (3 veces) y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La suspensión se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta de filtración se lavó con 2-propanol fresco (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el producto (48b) se usó sin purificación adicional. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,27-4,45 (m, 2H), 3,67 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,52 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 1,84-2,03 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,29 (s, 3H).

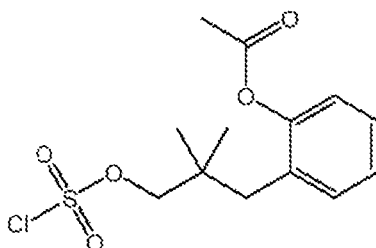
Paso 3: Síntesis de sulfocloridato de (3-metil-2-oxotetrahydro-2H-piran-3-il)metilo (48).



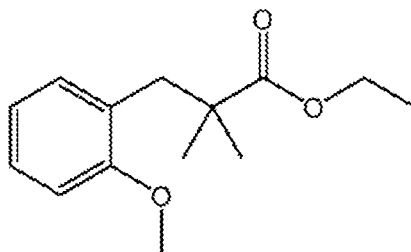
Una solución de 3-(hidroximetil)-3-metiltetrahydro-2H-piran-2-ona (48b) (0,32 g, 2,2 mmol) y piridina (0,21 ml, 2,6 mmol) en Et_2O (10 ml) se enfrió hasta -78°C bajo atmósfera de argón. Se añadió gota a gota cloruro de sulfúrico puro (0,21 ml, 2,6 mmol) a la solución anterior. a través de una jeringa. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego el matraz se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h (monitoreado por TLC EtOAc/hexanos, 3:7). Se formó un precipitado para dar una suspensión espesa. La suspensión se filtró a través de un filtro de Teflon® 0,45 μm y la torta de filtración se enjuagó con Et_2O fresco (2 x 5 ml). Se tomó una alícuota (0,5 ml), se concentró y se obtuvo una RMN para la mezcla. La solución restante que contenía el producto (48) se usó directamente en el siguiente paso. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,87 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,25-4,50 (m, 2H), 4,32 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,00-2,20 (m, 2H), 1,75-2,00 (m, 2H), 1,39 (s, 3H).

Ejemplo 49

Síntesis de acetato de 2-(3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (49)

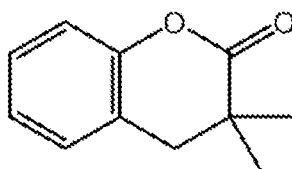


Paso 1: Síntesis de 3-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (49a).



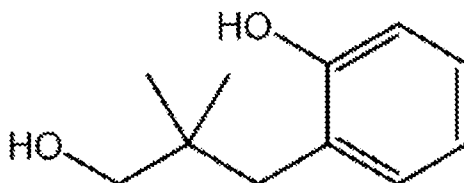
Una solución agitada de diisopropilamida de litio, 2,0 min de THF (26,6 ml, 53,2 mmol) se diluyó con THF (100 ml), se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de argón y se agitó durante 5 min. Se añadió gota a gota isobutirato de etilo puro (6,68 ml, 49,7 mmol) durante 15 min y la mezcla se dejó agitar a -78°C durante 1 h. Una solución de 1-(bromometil)-2-metoxibenceno (preparada según a *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 11951) (12,0 g, 59,7 mmol) en THF (100 ml) se añadió gota a gota durante 30 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La reacción se inactivó con salmuera (100 ml) y se extrajo con Et_2O (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 120 g) usando EtOAc/hexanos. (0:1 a 5:95) como eluyente para dar el producto (49a) en forma líquida (8,06 g, 68 %). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (dt, $J = 1,8, 8,1$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 4,12 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,26 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,15 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 3,3-dimetilcroman-2-ona (49b).



Se disolvió 3-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (49a) (8,1 g, 34,2 mmol) en DCM (200 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo una atmósfera de argón. A la solución fría se añadió gota a gota una solución de BBr_3 (3,6 ml, 37,7 mmol) en DCM (100 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche (se formó un sólido durante la reacción). La suspensión coloreada se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió agua (150 ml) a la mezcla. Se separaron las capas orgánica y acuosa y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4 ; nota: la solución se volvió más oscura), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto (49b) (4,85 g, 80 %) en forma de un aceite. Este material se utilizó sin purificación adicional. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,01-7,25 (m, 3H), 2,85 (s, 2H), 1,29 (s, 6H).

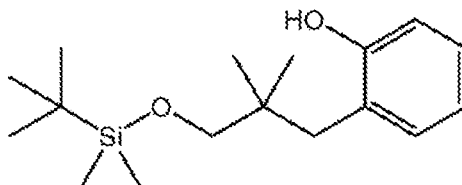
Paso 3: Síntesis de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenol (49c).



Se suspendió LiAlH_4 (1,94 g, 51,1 mmol) en Et_2O (52,5 ml) bajo una atmósfera de argón y la mezcla se enfrió hasta 0°C en un baño de agua con hielo. Se añadió una solución de 3,3-dimetilcroman-2-ona (49b) (4,85 g, 27,5 mmol) en

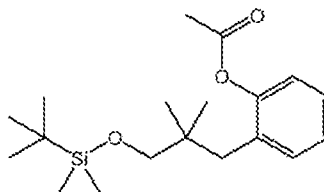
- 5 Et₂O (50 ml) a la suspensión durante 30 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadieron secuencialmente mediante adición lenta agua (2 ml), hidróxido de sodio acuoso al 15 % (2 ml) y agua (6 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. A la suspensión se le añadió MgSO₄ anhidro y la mezcla se agitó durante 15 min. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con Et₂O (3 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar el producto (49c) (4,34 g, 88 %) en forma de un sólido. Este material se utilizó sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (dt, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,82-7,01 (m, 2H), 3,22 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 0,98 (s, 6H).

Etapa 4: Síntesis de 2-(3-((*tert*-butil dimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenol (49d).



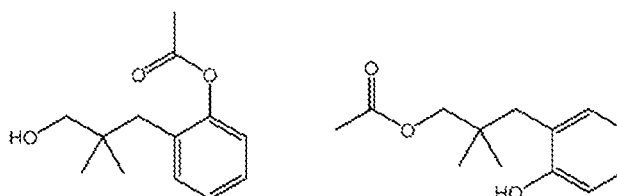
- 10 Se disolvió una solución de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenol (49c) (4,0 g, 22,2 mmol) e imidazol (3,8 g, 56,0 mmol) en DMF (50 ml) y se añadió cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,0 g, 26,6 mmol) a la solución y se agitó durante 2 h. El disolvente se eliminó a alto vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de 40 g) con hexanos (5:95 a 2:3) como eluyente para dar el producto (49d) en forma de un aceite (7,34 g, >100 %). El compuesto tenía aproximadamente un 90 % de pureza y se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (dt, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,79 (dt, *J* = 6,9, 0,9 Hz, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,57 (s, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,92 (s, 6H), 0,13 (s, 6H).

Paso 5: Síntesis de acetato de 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (49e).



- 20 Una solución de 2-(3-((*tert*-butil dimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenol (49d) (ca. 90 % de pureza; 2,5 g, 7,6 mmol) y Et₃N (2,3 g, 22,9 mmol) en THF (90 ml) se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (0,65 ml, 9,2 mmol) a la mezcla y, después de completar la adición, se retiró el baño de hielo. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La suspensión se filtró y el sólido se lavó con THF nuevo (2 x 20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se cargó en seco sobre gel de sílice, luego se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cartucho de 40 g) usando 0-8 % de EtOAc /hexanos (0:1 a 8:92) como eluyente para dar el producto (49e) (2,16 g, 84 %) como un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,27 (m, 3H), 7,04 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,81 (s, 6H), 0,06 (s, 6H).

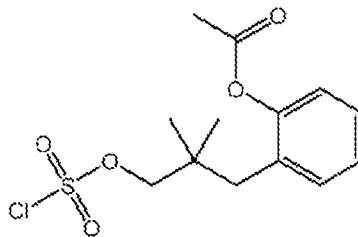
- 30 Paso 6: Síntesis de acetato de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo y acetato de 3-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropilo (49f).



- 35 Se añadió hidrófluoruro de piridina (70 %, 1,3 ml, 10,4 mmol) a una solución agitada de acetato de 2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (49e) (0,70 g, 2,1 mmol.) y piridina (2,5 ml, 31,2 mmol) en THF (25 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío (la temperatura del baño se ajustó a 25 °C), y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml), se lavó con salmuera (3 x 75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar una mezcla del alcohol deseado y acetato de 3-(2-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropilo en una relación 65:35. El análisis de RMN mostró la presencia de ambos ésteres del producto (49f). Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) of desired product: δ 6,8-7,26 (m, 4H), 3,79 (s, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,53 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,13

(s, 3H), 0,974 (s, 6H), 0,90 (s, 6H).

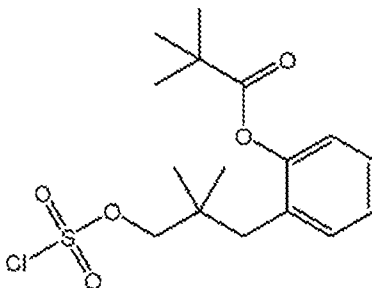
Paso 7: Síntesis de acetato de 2-(3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (49).



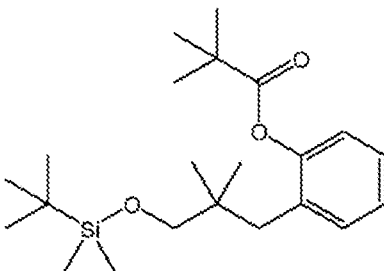
Una solución de cloruro de sulfurilo (172 μ l, 2,1 mmol) en Et₂O (6,8 ml) se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de acetato de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo (49f) (0,43 g, 1,9 mmol) y piridina (172 μ l, 2,1 mmol) en Et₂O (2,0 ml) se añadió gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo a través de cánula. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego el matraz se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h (monitoreado por TLC 30 % EtOAc/hexanos). La suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,45 μ m y el filtro de jeringa se enjuagó con Et₂O nuevo (10 ml) para proporcionar el producto (49). El filtrado se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se supuso que el rendimiento era cuantitativo.

Ejemplo 50

Síntesis de pivalato de 2-(3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (50)

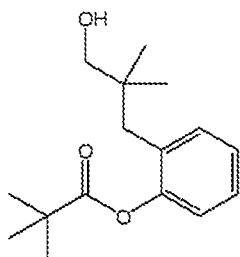


Paso 1: Síntesis de pivalato de 2-(3-((*tert*-butil dimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (50a).



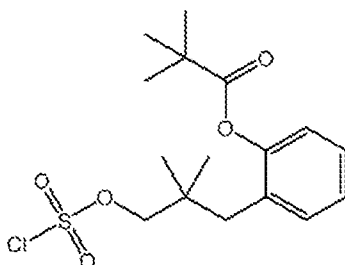
2-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenol (0,9 g, 3,1 mmol) y *N,N*-4-dimetilaminopiridina (0,93 g, 7,6 mmol) se disolvieron en THF (50 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota cloruro de trimetilacetilo (0,45 ml, 3,7 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente para formar inmediatamente un sólido blanco y la adición continuó hasta que se formó una suspensión. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y luego se filtró y la torta de filtración se lavó con THF (10 ml). El filtrado se cargó en seco sobre gel de sílice (15 g) y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 6:94) como eluyente para dar el producto (50a) contaminado con ca. 3 % del material de partida mediante análisis de RMN. Este material se utilizó sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,27 (dd, *J* = 7,2, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (dt, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dt, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,49 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,82 (s, 6H), 0,05 (s 6H).

Paso 2: Síntesis de pivalato de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo (50b).



Se añadió hidrófluoruro de piridina (70 %, 1,3 ml, 10,4 mmol) a una solución agitada de pivalato de 2-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (50a) (0,70 g, 1,8 mmol) y piridina (2,5 ml, 31,2 mmol) en THF (25 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 24 h. El disolvente se eliminó al vacío (la temperatura del baño se fijó en 25 °C) y el residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con salmuera (3 x 75 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el producto deseado (50b) como un aceite. Este material se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12-7,26 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,51 (s, 2H), 1,39 (s, 9H), 0,89 (s, 9H).

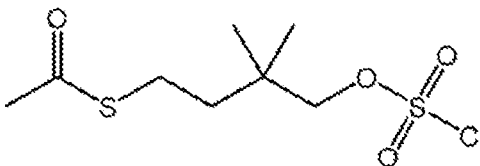
Paso 3: Síntesis de pivalato de 2-(3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropil)fenilo (50).



Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (173 µl, 2,1 mmol) en Et₂O (7,5 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de pivalato de 2-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)fenilo (50b) (0,47 g, 1,8 mmol) y piridina (173 µl, 2,1 mmol) en Et₂O (2,2 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo *a través de* cánula. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y luego el matraz se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h (monitorizado por TLC EtOAc al 30 %/hexanos). La suspensión se filtró a través de un filtro de jeringa de PTFE de 0,45 µm y el filtro de jeringa se enjuagó con Et₂O fresco para proporcionar el producto (50). El filtrado se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se supuso que el rendimiento era cuantitativo.

Ejemplo 51

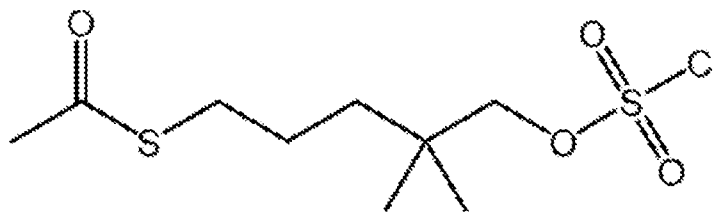
Síntesis de Etanotioato de S-(4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo) (51)



Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (271 µl, 3,7 mmol) en Et₂O (5 ml) hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de etanotioato de S-(4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo) (preparada según *Chem. Commun.* 2011, 47, 2038) (500 mg, 2,8 mmol) y piridina (267 µl, 3,3 mmol) en Et₂O (3 ml) se añadió gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. El matraz se lavó con éter dietílico (2 x 5 ml) y el enjuague también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante otros 20 min. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (12 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (51) en forma de un aceite que se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 52

Síntesis de etanotioato de S-(5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo) (52)

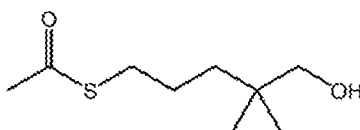


Paso 1: Síntesis de 5-bromo-2,2-dimetilpentan-1-ol (52a).



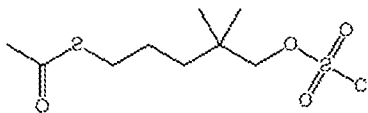
Se añadió DCM (18 ml) a LiBH_4 (0,66 g, 30,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de MeOH anhidro (1,2 ml, 30,4 mmol) durante 20 min bajo una atmósfera de argón. Después de que cesó la efervescencia del H_2 , se añadió gota a gota durante 20 minutos una solución de 5-bromo-2,2-dimetilpentanoato de etilo (preparado según la publicación de solicitud PCT No. 2011046771) (4,5 g, 19,0 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se hidrolizó cuidadosamente con una solución saturada de NH_4Cl (30 ml). La suspensión se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (26 ml) y salmuera (40 ml), se secaron y se concentraron al vacío para dar el producto (52a) (3,61 g, 97 %) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,39 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,24 (s, 2 H), 1,90-1,76 (m, 2 H), 1,48 (br. s, 1H), 1,41-1,36 (m, 2H), 0,88 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de etanotioato de S-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentilo) (52b).



Se agitó una solución de 5-bromo-2,2-dimetilpentan-1-ol (59a) (2,0 g, 10,3 mmol) y tioacetato de potasio (2,34 g, 20,5 mmol) en acetona (22 ml) bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente durante 23 h. Después de eliminar los disolventes al vacío a temperatura ambiente, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre columna de gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 2:3) como eluyente para dar el producto (52b) (1,2 g, 61 %) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3,31 (s, 2H), (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3 H), 1,62-1,48 (m, 2 H), 1,32-1,21 (m, 2H), 0,86 (s, 6H).

Paso 3: Síntesis de etanotioato de S-(5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo) (52).



Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (379 μl , 5,2 mmol) en Et_2O (8 ml) se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de etanotioato de S-(5-hidroxi-4,4-dimetilpentilo) (52b) (700 mg, 3,6 mmol) y piridina (374 μl , 4,6 mmol) en Et_2O (4 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et_2O (10 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (52) en forma de un aceite que se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 53

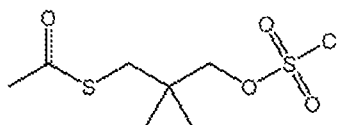
Síntesis de etanotioato de S-(3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo) (53)

Paso 1: Síntesis de etanotioato de S-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo) (53a).



Se disolvió tioacetato de potasio (4,1 g, 35,8 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (preparado según la publicación de solicitud PCT No. 2012165648) (4,2 g, 16,3 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2,5 h. Después de enfriar, se añadió salmuera (100 ml) y la mezcla se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo vacío (el DMF residual se eliminó mediante alto vacío). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 15:85) como eluyente para proporcionar el producto (53a) (1,06 g, 40 %) como un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,23 (br. s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,62 (br. s, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

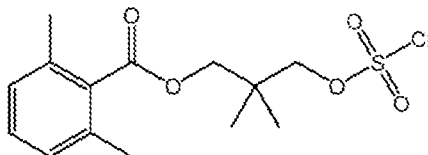
Paso 2: Síntesis de etanotioato de S-(3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo) (53).



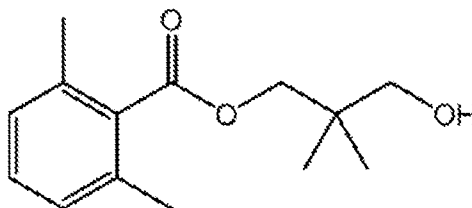
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (283 µl, 3,9 mmol) en Et₂O (4 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de etanotioato de S-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo) (53a) (520 mg, 3,1 mmol) y piridina (327 µl, 4,0 mmol) en Et₂O (6 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (10 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (53) en forma de un aceite que se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 54

Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo (54)

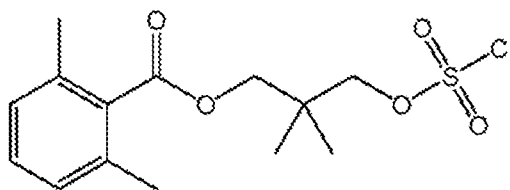


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (54a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (2,5 g, 24,3 mmol) en DCM (60 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo (1,2 ml, 8,1 mmol), piridina (1,1 ml, 13,7 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (99 mg, 0,8 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N y la mezcla se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:9 a 2:3) como eluyente para dar el producto (54a) (1,5 g, 78 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (m, 1H), 7,04 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,20 (br. s, 1H), 0,99 (s, 6H).

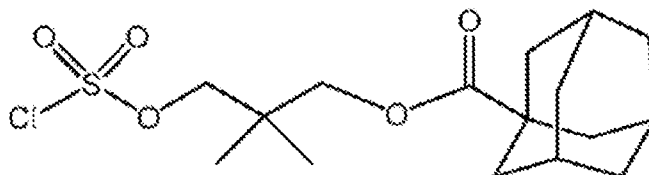
Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo (54).



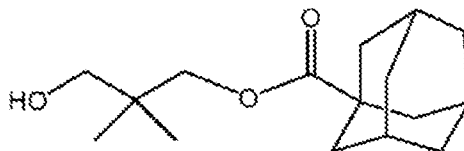
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,25 ml, 3,9 mmol) en Et₂O (6 ml) hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2,6-dimetilbenzoato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (54a) (500 mg, 2,1 mmol) y piridina (0,26 ml, 3,3 mmol) en Et₂O (6 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (12 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (54) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 55

Síntesis de (3*r*,5*r*,7*r*)-adamantano-1-carboxilato de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo (55)

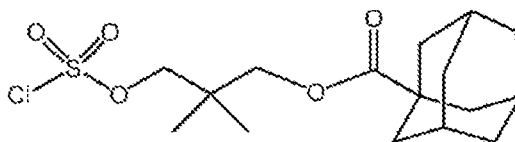


Paso 1: Síntesis de (3*r*,5*r*,7*r*)-adamantano-1-carboxilato de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo (62a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilpropano-1,3-diol (2,5 g, 24,3 mmol) en DCM (60 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de 1-adamantano-carbonilo (1,36 g, 6,9 mmol), piridina (1,1 ml, 13,7 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (99 mg, 0,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N y la mezcla se extrajo con DCM (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo vacío para dar el producto (55a) (1,82 g, 100 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,91 (s, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,01 (br. s, 3H), 1,89 (br. s, 6H), 1,71 (br. s, 7H), 0,91 (s, 6H).

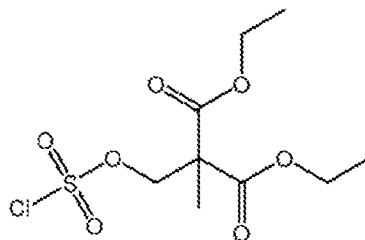
Paso 2: Síntesis de (3*r*,5*r*,7*r*)-adamantano-1-carboxilato de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropilo (55).



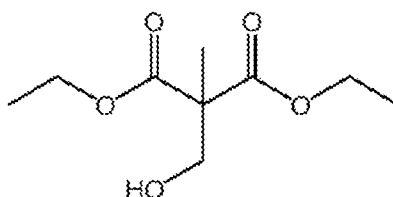
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (266 µl, 3,3 mmol) en Et₂O (4 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropil-adamantano-1-carboxilato (55a) (600 mg, 2,2 mmol) y piridina (0,28 ml, 3,5 mmol) en Et₂O (4 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (5 ml) y el enjuague también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (12 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (55) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 56

Síntesis de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-metilmalonato de dietilo (56)



Paso 1: Síntesis de 2-(hidroximetil)-2-metilmalonato de dietilo (56a).

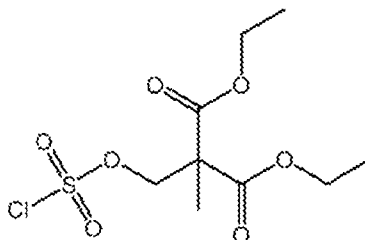


5

A una suspensión de paraformaldehído (1,3 g, 43,3 mmol) y K₂CO₃ (11 g, 79 mmol) en EtOH (150 ml) se le añadió 2-metilmalonato de dietilo (4,5 ml, 26,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, luego se filtró a través de un lecho de Celite® y la torta de filtración se lavó con EtOH (2 x 30 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:2) como eluyente para proporcionar el producto (56a) (4,0 g, 74 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,22 (q, J = 6,9 Hz, 4H), 3,83 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (t, J = 6,9 Hz, 6H).

10

Paso 2: Síntesis de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-metilmalonato de dietilo (56).



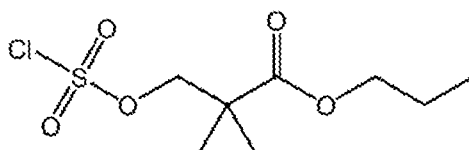
15

Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (248 µl, 3,0 mmol) en Et₂O (8 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2-(hidroximetil)-2-metilmalonato de dietilo (56a) (500 mg, 2,4 mmol) y piridina (0,26 ml, 3,2 mmol) en Et₂O (4 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 5 minutos. El matraz se enjuagó con Et₂O (5 ml) y el enjuague también se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C. durante 1 h y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (12 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (56) en forma de un aceite que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20

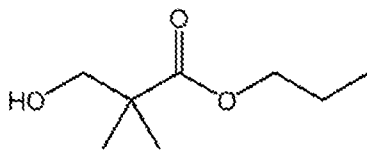
Ejemplo 57

Síntesis de 3-(((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de propilo (57)



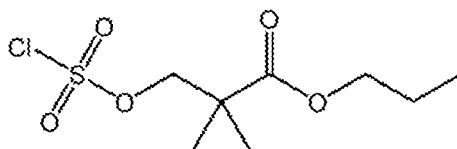
25

Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de propilo (57a).



Se cargó una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (1,15 g, 9,7 mmol) y 1-propanol (15 ml) y H₂SO₄ conc. (70 µl, 1,3 mmol) en un vial de microondas de 20 ml se agitó a temperatura ambiente y luego se calentó en un microondas a 80 °C durante 2 h y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se identificó el producto deseado mediante TLC (EtOAc/hexanos; 3:7), la mezcla se concentró al vacío (40 °C) y se diluyó con EtOAc (80 ml) y H₂O (30 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (dos veces) y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto (57a) (1,18 g, 76 %) en forma de un aceite. El material se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,07 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,42 (br. s, 1H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de propilo (57).

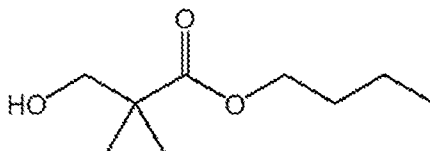


Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (194 µl, 2,7 mmol) en Et₂O (1,0 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de propilo (57a) (0,42 g, 2,6 mmol) y piridina (215 µl, 2,7 mmol) en Et₂O a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. El matraz se lavó con Et₂O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (57) (0,56 g, 83 %) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,10 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,95 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 58

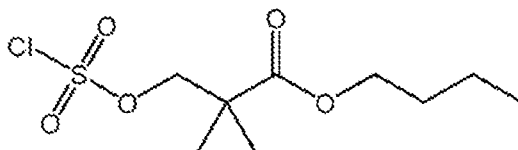
Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de butilo (58)

Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de butilo (58a).



Se cargó una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (1,15 g, 9,7 mmol) y 1-butanol (15 ml) y H₂SO₄ conc. (70 µl, 1,3 mmol) en un vial de microondas de 20 ml se agitó a temperatura ambiente, luego se calentó en un microondas a 80 °C durante 2 h y luego se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se identificó el producto deseado mediante TLC (EtOAc/hexanos; 3:7), la mezcla se concentró al vacío (40 °C; se coevaporó con tolueno x 3) y se diluyó con EtOAc (80 ml) y H₂O (30 ml). La capa orgánica se lavó con H₂O (dos veces) y salmuera, después se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar el producto (58a) (1,24 g, 81 %) en forma de un aceite. El material se utilizó en el siguiente paso directamente sin purificación. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,11 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,42 (br. s, 1H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de butilo (58).

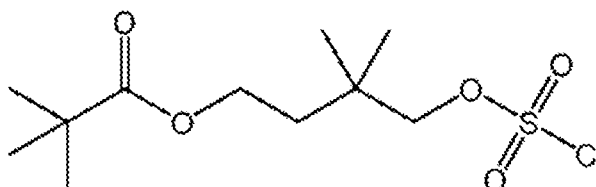


Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (198 µl, 2,7 mmol) en Et₂O (1,0 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de propilo (58a) (0,47 g, 2,7 mmol) y piridina (219 µl, 2,7 mmol) en Et₂O a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. El

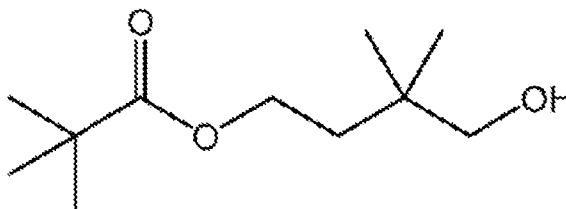
matraz se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml), que se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (58) (0,52 g, 72 %) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,14 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,43-1,35 (m, 2H), 1,32 (s, 6H), 0,94 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 59

Síntesis de pivalato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (59)

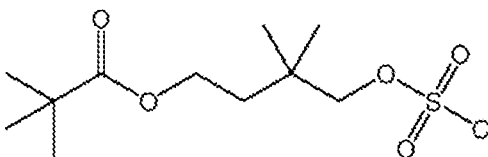


Paso 1: Síntesis de pivalato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (59a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (0,86 g, 7,3 mmol) en DCM (9 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de trimetilacetilo (0,89 ml, 7,3 mmol), Et₃N (1,17 ml, 14,5 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1N (50 ml). Las capas orgánica y acuosa se sometieron a partición y la capa acuosa se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, luego se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto deseado (59a) (0,42 g, 28 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,13 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,35 (s, 2H), 1,61 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,19 (s, 9H), 0,93 (s, 6H).

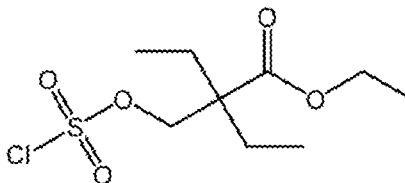
Paso 2: Síntesis de pivalato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (59).



Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (153 µl, 2,1 mmol) en Et₂O (4,5 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de pivalato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (59a) (0,42 g, 2,1 mmol) y piridina (203 µl, 2,5 mmol) en Et₂O (3 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 60 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (59) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,23 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,19 (s, 9H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo 60

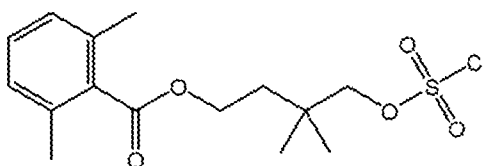
Síntesis de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-etilbutanoato de etilo (60)



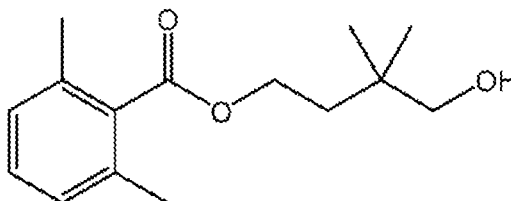
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (126 μ l, 1,7 mmol) en Et₂O (3,2 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2-etil-2-(hidroximetil)butanoato de etilo (ex-enamina) (0,30 g, 1,7 mmol) y piridina (153 μ l, 1,9 mmol) en Et₂O (2,1 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo sobre el transcurso de 60 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se volvió a enfriar a -78°C y se añadió sulfurilo. Se añadió cloruro (20 μ l) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. Se añadió Et₂O (5 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos, luego se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (60), que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,62 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 1,78-1,58 (m, 4H), 1,28 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 0,88 (t, J = 7,7 Hz, 6H).

Ejemplo 61

Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-3,3-dimetilbutilo (61)

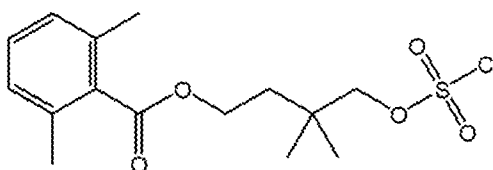


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (61a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (0,84 g, 7,1 mmol) en DCM (9 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de 2,6-dimetilbenzoato (1,0 g, 5,9 mmol), piridina (0,96 ml, 11,9 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1N (50 ml). Las capas orgánica y acuosa se sometieron a partición y la capa acuosa se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado, luego se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto deseado (61a) (0,42 g, 28 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 4,41 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,76 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (s, 6H).

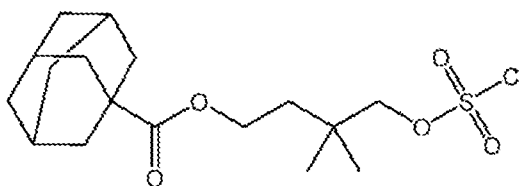
Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-3,3-dimetilbutilo (61).



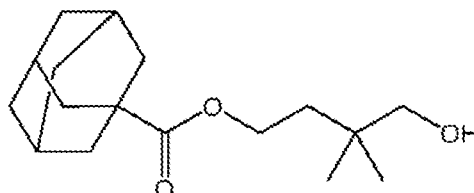
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (122 μ l, 1,7 mmol) en Et₂O (1,0 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2,6-dimetilbenzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (61a) (0,42 g, 1,7 mmol) y piridina (136 μ l, 1,7 mmol) en Et₂O (1,5 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo. en el transcurso de 15 min. El matraz se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C. durante 10 min, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (61) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (no puro). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 4,23 (s, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,11 (s, 6H).

Ejemplo 62

Síntesis de adamantano-1-carboxilato de 4-((clorosulfonyl)oxi)-3,3-dimetilbutilo (62)

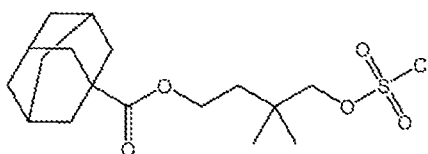


Paso 1: Síntesis de adamantano-1-carboxilato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (62a).



5 A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (0,72 g, 6,1 mmol) en DCM (20 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de 1-adamantano-carbonilo (1,1 g, 10,1 mmol), piridina (0,82 ml, 10,1 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,03 g, 0,3 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó mediante la adición de HCl 1N. Las capas orgánica y acuosa se sometieron a partición y la capa acuosa se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, y luego se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:1) como eluyente para dar el producto deseado (62a) (0,49 g, 35 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,14-4,09 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,00 (m, 3H), 1,90-1,86 (m, 6H), 1,75-1,59 (m, 6H), 1,59 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,92 (s, 6H).

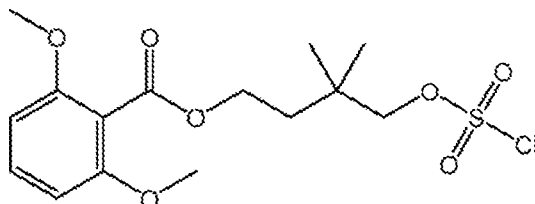
Paso 2: Síntesis de adamantano-1-carboxilato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (62).



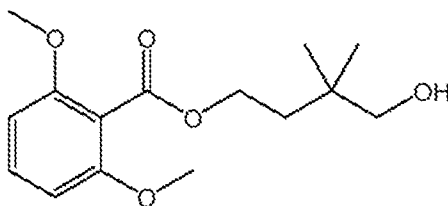
15 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (127 µl, 1,7 mmol) en Et₂O (1,2 ml) hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de adamantano-1-carboxilato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (62a) (0,48 g, 1,7 mmol) y piridina (141 µl, 1,7 mmol) en Et₂O (1,7 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 15 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (2 x 20 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (62) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (no puro). ¹H- RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,25 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,01 (m, 3H), 1,90-1,85 (m, 6H), 1,73-1,69 (m, 8H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo 63

Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (63)

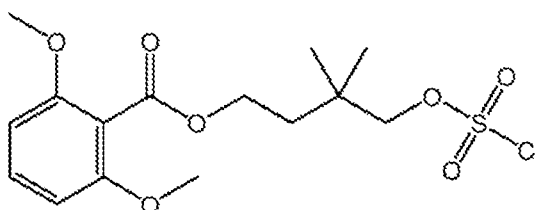


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (63a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (1,85 g, 15,7 mmol) en DCM (28 ml) a ca. 0 °C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (80 %; 3,93 g, 15,7 mmol), Et₃N (2,5 ml, 31,3 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (cantidad catalítica). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se suspendió en EtOAc, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 2:3) como eluyente para dar el producto deseado (63a). (ca. 80 % de pureza; 0,92 g). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,26 (m, 1H), 6,57-6,53 (m, 3H), 4,43-4,39 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,36 (s, 2H), 1,74 (t, J= 6,5 Hz, 2H), 0,95 (s, 6H).

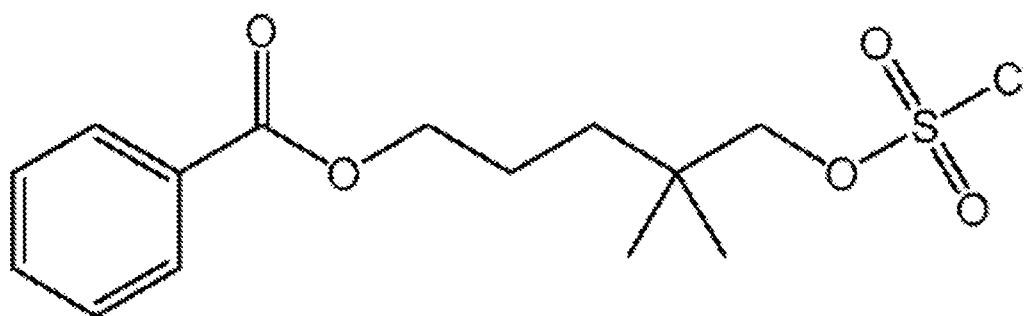
Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (63).



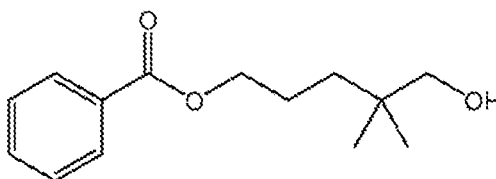
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,2 ml, 2,7 mmol) en Et₂O (1,9 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 2,6-dimetoxibenzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (63a) (ca. 80 % de pureza; 0,97 g, 2,7 mmol) y piridina (222 µl, 2,7 mmol) en Et₂O (2,7 ml) se añadió gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 15 min. El matraz se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (63) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (no puro).

Ejemplo 64

Síntesis de benzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo (64)



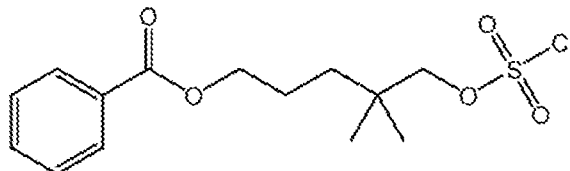
Paso 1: Síntesis de benzoato de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentilo (64a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilpentano-1,5-diol (J. Org. Chem. 2010, 75, 1892-1897; Publicación internacional PCT No. WO 2002092606) (1,55 g, 11,7 mmol) en DCM (20 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió cloruro de benzoilo (1,5 ml, 12,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

2,5 minutos y se concentró manualmente al vacío. Se añadió EtOAc al residuo y la mezcla se agitó. El filtrado se concentró bajo el residuo purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:4) como eluyente para dar el producto (64a) (1,38 g, 50 %) como un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,56 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

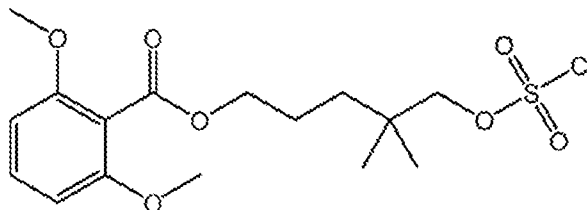
Paso 2: Síntesis de benzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo (64).



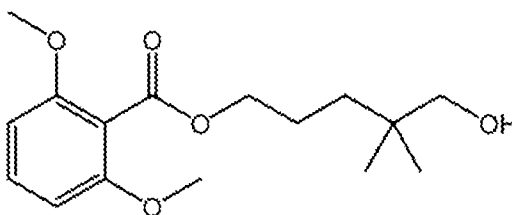
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,2 ml, 2,7 mmol) en Et_2O (1,9 ml) hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de benzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilpentilo (64a) (0,76 g, 3,2 mmol) y piridina (218 μl , 2,7 mmol) en Et_2O (2,7 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 15 minutos. El matraz se lavó con Et_2O (2 x 20 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (64) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (no puro). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,53-1,21 (m, 2H), 1,06 (s, 6H).

Ejemplo 65

Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo (65)

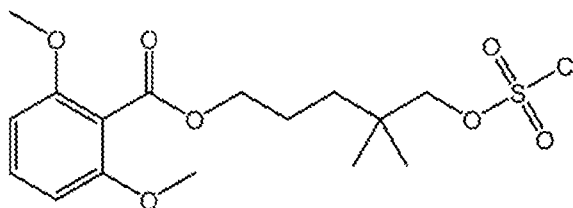


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentilo (65a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilpentano-1,5-diol (1,5 g, 11,3 mmol) en piridina (8,3 ml) a 0°C bajo una atmósfera de argón se le añadió cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (80 %; 1,4 g, 5,6 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto (65a) (0,65 g, 39 %) en forma de un aceite. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,26 (m, 2H), 6,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,33 (s, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,41-1,35 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

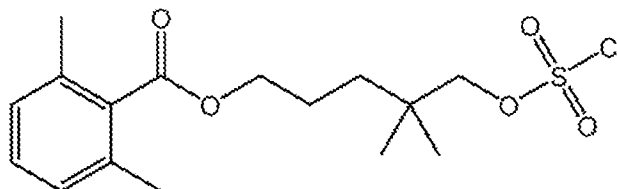
Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo (65).



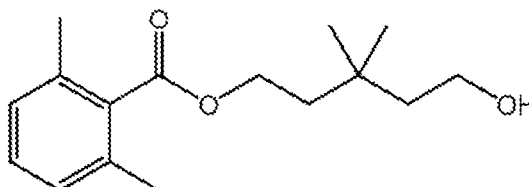
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,16 ml, 2,2 mmol) en Et₂O hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentilo (65a) (0,65 g, 2,2 mmol) y piridina (177 µl, 2,2 mmol) en Et₂O a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 15 minutos. El matraz se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (65) en forma de un aceite, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (no puro). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,26 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 4,34 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 1,77-1,71 (m, 2H), 1,52-1,46 (m, 2H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplo 66

Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo (66)

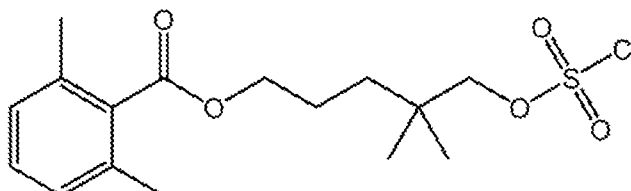


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 5-hidroxi-3,3-dimetilpentilo (66a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilpentano-1,5-diol (1,1 g, 8,3 mmol) en piridina (8,3 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se añadió cloruro de 2,6-dimetilbenzoilo en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se concentró hasta sequedad y se añadió EtOAc. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:4) como eluyente para dar el producto (66a) (0,44 g, 25 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 4,32 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,40-1,34 (m, 2H), 0,90 (s, 6H).

Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetilbenzoato de 5-((clorosulfonil)oxi)-4,4-dimetilpentilo (66).

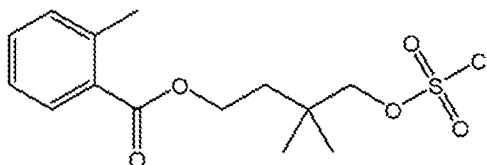


Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (122 µl, 1,7 mmol) en Et₂O hasta -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2,6-dimetilbenzoato de 5-hidroxi-4,4-dimetilpentilo (66a) (0,44 g, 1,7 mmol) y piridina (135 µl, 1,7 mmol) en Et₂O a la solución de cloruro de sulfurilo durante el transcurso de 15 minutos. El matraz se lavó con Et₂O (2 x 20 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (66), que se usó inmediatamente en la

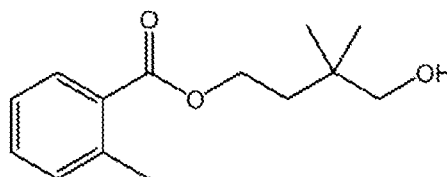
siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 4,33 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,20 (s, 2H), 2,32 (s, 6H), 1,81-1,71 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H), 1,04 (s, 6H).

Ejemplo 67

Síntesis de 2-metilbenzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (67)

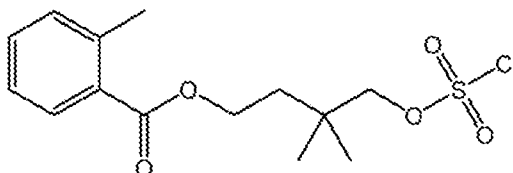


Paso 1: Síntesis de 2-metilbenzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (67a).



A una solución agitada de 2,2-dimetilbutano-1,4-diol (0,80 g, 6,8 mmol) en piridina (5 ml) a ca. 0°C (baño de hielo) bajo una atmósfera de argón, se añadió gota a gota cloruro de toluilo (0,89 ml, 6,8 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se suspendió en EtOAc, luego se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:7) como eluyente para dar el producto deseado (67a) (0,7 g, 44 %). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 4,38 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 1,78 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 0,98 (s, 6H).

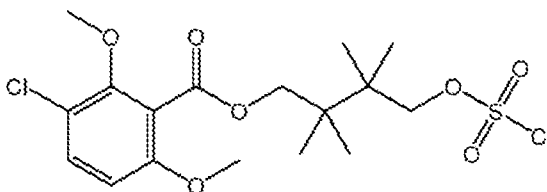
Paso 2: Síntesis de 2-metilbenzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-3,3-dimetilbutilo (67).



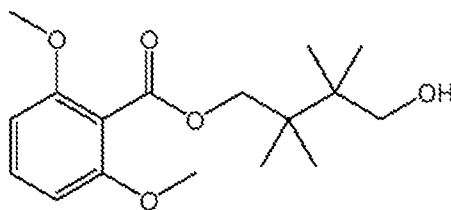
Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (96 μl , 1,3 mmol) en Et_2O (0,8 ml) a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de 2-metilbenzoato de 4-hidroxi-3,3-dimetilbutilo (67a) (0,31 g, 1,3 mmol) y piridina (106 μl , 1,3 mmol) en Et_2O (1,1 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo sobre el transcurso de 15 min. El matraz se enjuagó con Et_2O (2 x 20 ml), que se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La mezcla se filtró y el producto (67) se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 2H), 4,28 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,13 (s, 6H).

Ejemplo 68

Síntesis de 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (68)

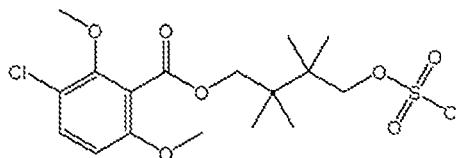


Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (68a).



A una solución agitada de 2,2,3,3-tetrametilbutano-1,4-diol (45a) (0,7 g, 4,8 mmol) en DCM (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de argón se le añadió 2,6 -cloruro de dimetoxibenzoilo (80 %; 0,55 g, 2,2 mmol), piridina (0,36 ml, 4,4 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,05 g, 0,4 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y la reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1N (15 ml) y luego se extrajo con DCM (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat. y salmuera, luego se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:2) como eluyente para dar el producto (68a) en forma de aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,29 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 0,98 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

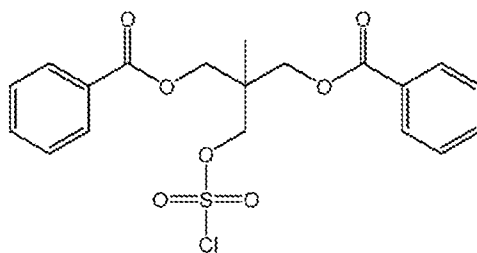
Paso 2: Síntesis de 3-cloro-2,6-dimetoxibenzoato de 4-((clorosulfonil)oxi)-2,2,3,3-tetrametilbutilo (68).



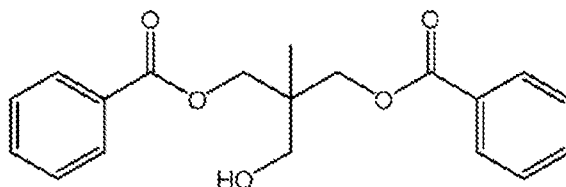
Se añadió piridina (0,15 ml, 1,8 mmol) a una mezcla agitada de propionato de 4-hidroxi-2,2,3,3-tetrametilbutilo (68a) (0,30 g, 1,5 mmol) y Et₂O (10 ml) bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió lentamente cloruro de sulfurilo (0,15 ml, 1,8 mmol) en Et₂O (3 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar la sal de piridina y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (68) en forma de un aceite, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional (el rendimiento se asumió cuantitativo).

Ejemplo 69

Síntesis de dibenzoato de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-metilpropano-1,3-diilo (69)



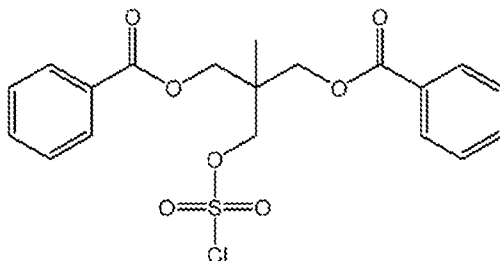
Paso 1: Síntesis de dibenzoato de 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diilo (69a).



Se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (2,46 ml, 20,0 mmol) a una mezcla de 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diolo (1,2 g, 10,0 mmol), piridina (2,02 ml, 25,0 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,06 g, 0,4 mmol) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la fase orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 2:3) como eluyente para dar el producto (69a) (1,3 g, 40 %) en forma de un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8,06-8,02 (m, 4H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 4H), 4,39 (s,

2H), 4,38 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,16 (s, 3H).

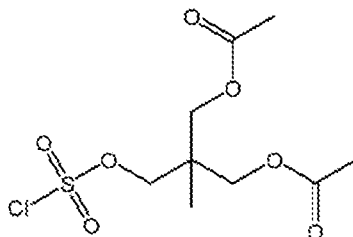
Paso 2: Síntesis de dibenzoato de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-metilpropano-1,3-diilo (69).



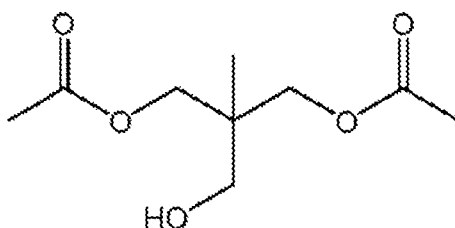
5 Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,3 ml, 3,7 mmol) en Et₂O (5 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de dibenzoato de 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diilo (69a) (800 mg, 2,4 mmol) y piridina (0,32 ml, 3,9 mmol) en Et₂O (5 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (3 ml), que también se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (12 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (69) en forma de un aceite que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 70

Síntesis de diacetato de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-metilpropano-1,3-diilo (70)

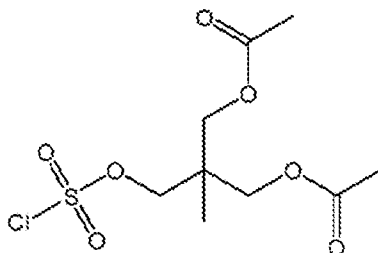


15 Paso 1: Síntesis de diacetato de 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diilo (70a).



20 Se añadió gota a gota anhídrido acético (3,46 ml, 36,6 mmol) a una mezcla de 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diol (2,2 g, 18,0 mmol), piridina (12 ml, 25,0 mmol) y N,N-4-dimetilaminopiridina (0,05 g) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró al vacío. La mezcla se suspendió en EtOAc (100 ml) y se añadió lentamente H₂O (20 ml) a 0°C. Las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 3:2) como eluyente para dar el producto (70a) (1,0 g, 26 %). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,02 (s, 4H), 3,41 (s, 2H), 2,08 (s, 6H), 0,96 (s, 3H).

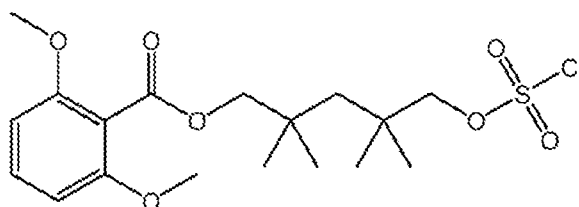
Paso 2: Síntesis de diacetato de 2-(((clorosulfonil)oxi)metil)-2-metilpropano-1,3-diilo (70).



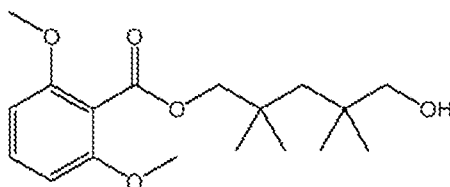
5 Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,33 ml, 4,0 mmol) en Et₂O (4 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de diacetato de 2-(hidroximetil)-2-metilpropano-1,3-diilo (70a) (550 mg, 2,7 mmol) y piridina (0,35 ml, 4,3 mmol) en Et₂O (4 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 5 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (5 ml), que también se añadió a la mezcla. La mezcla se agitó a -78°C durante 1 h y después se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El precipitado se filtró (rápidamente) y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O (12 ml). El filtrado se concentró al vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título (70) en forma de un aceite que se usó inmediatamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 71

10 Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-((clorosulfonyl)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (71)



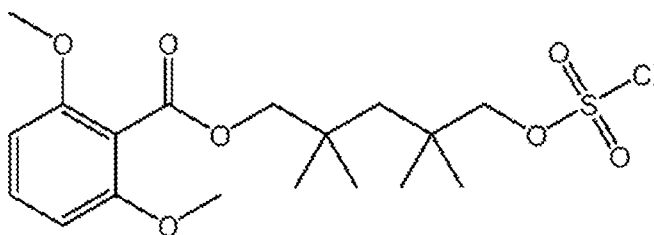
Paso 1: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (71a).



15 A una solución agitada de 2,2,4,4-tetrametilpentano-1,5-diol (39c) (0,64 g, 4,0 mmol) y piridina (0,32 ml, 4,0 mmol) en DCM (27 ml) se añadió cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo (80 %, 1,0 g, 4,0 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota durante el transcurso de 30 min a 0 °C (baño de hielo) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con H₂O (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 2:98) como eluyente para dar el producto (71a) (927 mg, 71 %) en forma de un aceite. El compuesto estaba contaminado, presumiblemente con el subproducto diacilado. El material se utilizó en el

20 siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: Síntesis de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-((clorosulfonyl)oxi)-2,2,4,4-tetrametilpentilo (71).

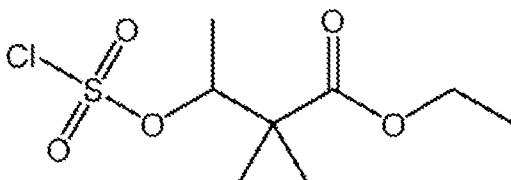


25 Se enfrió una solución de cloruro de sulfurilo (0,21 ml, 2,8 mmol) en Et₂O (13 ml) a -78 °C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 2,6-dimetoxibenzoato de 5-hidroxi-2,2,4,4-tetrametilpentilo (71a) (921 mg, 2,8 mmol) y piridina

(0,23 ml, 2,8 mmol) en Et₂O (13 ml) se añadió gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 10 min. La mezcla se agitó a -78 °C durante 5 h. La mezcla se filtró y el filtrado se almacenó para dar una solución del producto (71) en Et₂O (ca. 20 ml). Se supuso que el rendimiento era cuantitativo. Esta mezcla se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

5 Ejemplo 72

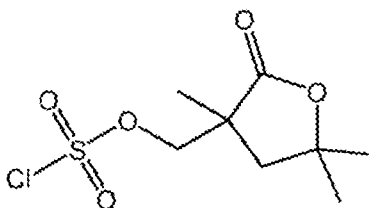
Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilbutanoato de R/S-etilo (72)



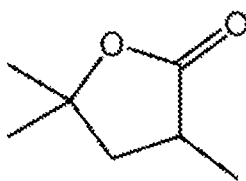
Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (148 µl, 2,0 mmol) en Et₂O (0,2 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilbutanoato de etilo (preparada según *a J. Med. Chem.* 1987, 30, 366-374 y *Ad. Synth. Catal.* 2009, 351, 3128-3132) (324 mg, 2,0 mmol) y piridina (164 µl, 2,0 mmol) en Et₂O (0,2 ml) se añadieron gota a gota a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 15 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (2 x 20 ml), que se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. La mezcla se filtró y el producto (72) se usó directamente en el siguiente paso con un rendimiento cuantitativo supuesto. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5,34-5,29 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 3H), 1,35-1,08 (m, 9H).

15 Ejemplo 74

Síntesis de sulfocloridato de (3,5,5-trimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)metilo (74)

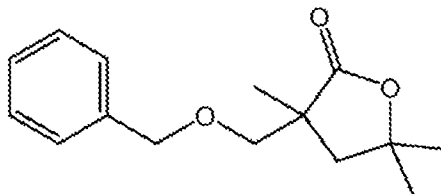


Paso 1: Síntesis de 3,5,5-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (74a).



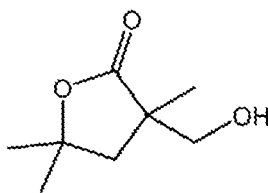
Se disolvió 5,5-dimetildihidrofuran-2(3H)-ona (4,7 g, 41,2 mmol) en THF (94 ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio, solución 2,0 M en THF (22,6 ml, 45,2 mmol) durante 10 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y luego se añadió MeI puro (2,6 ml, 41,6 mmol) a la reacción durante 5 min. La reacción se agitó a -78 °C durante 45 min y luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con NH₄Cl saturado (25 ml) y la mezcla se concentró para eliminar el THF. El residuo acuoso se diluyó con H₂O para disolver el sólido y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). La capa orgánica combinada se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 2:3) como eluyente para proporcionar un líquido que solidificó en reposo. Este sólido se purificó adicionalmente *a través de* destilación en Kugelrohr para dar el producto (74a) (3,2 g) en forma de un aceite. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2,78-2,87 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 9,3, 12,3 Hz, 1H), 1,71 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Paso 2: Síntesis de 3-((benciloxi)metil)-3,5,5-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (74b).



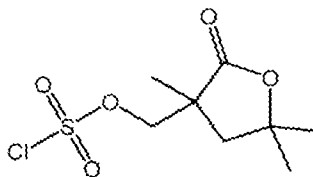
Se disolvió 3,5,5-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (74a) (3,2 g, 25,0 mmol) en THF (60 ml) y la mezcla se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota una solución de diisopropilamida de litio, 2,0 M en THF (13,7 ml, 27,5 mmol) durante 10 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 min, después se añadió bencilclorometiléter puro (90 %; 4,2 ml, 27,5 mmol) durante 5 min. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Se añadieron NH₄Cl saturado (10 ml) y H₂O (10 ml) y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo se extrajo con EtOAc (2 x 75 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 75 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío (5,8 g). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 2:3) como eluyente para dar el producto (2,27 g) y fracciones impuras (1,35 g). Las fracciones impuras se volvieron a purificar mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:4) como eluyente para dar producto puro adicional (74b) (1,39 g). El producto (3,66 g) era un aceite. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,34 (m, 5H), 4,62 (dd, J= 11,7, 35,1 Hz, 2H), 3,61 (d, J= 11,7 Hz, 1H), 3,32 (d, J= 11,7 Hz, 1H), 2,48 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 1,89 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 1,45 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,26 (s, 3H).

Paso 3: Síntesis de 3-(hidroximetil)-3,5,5-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (74c).



Se disolvió 3-((benziloxy)metil)-3,5,5-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (74b) (1,8 g, 7,2 mmol) en 2-propanol (60 ml) y la solución se desgasificó con argón. Se añadió al matraz paladio sobre carbón sólido al 10,0 % (0,31 g, 0,3 mmol). El matraz se selló y se desgasificó al vacío, y luego se lavó nuevamente con hidrógeno (3 veces). La reacción se agitó durante 6 h. La suspensión se filtró a través de Celite® y la torta de filtración se lavó con 2-propanol (15 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto (74c) como un aceite crudo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 3,75 (dd, J= 6,9, 11,1 Hz, 1H), 3,51 (dd, J= 5,7, 11,1 Hz, 1H), 2,33 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 2,23 (t, J= 6 Hz, 1H), 1,94 (d, J= 12,9 Hz, 1H), 1,48 (d, J= 6,9 Hz, 6H), 1,32 (s, 3H).

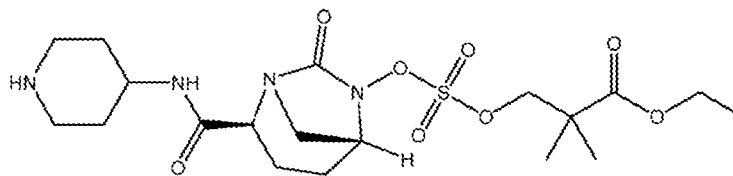
Paso 4: Síntesis de sulfocloridato de (3,5,5-trimetil-2-oxotetrahidrofuran-3-il)metilo (74).



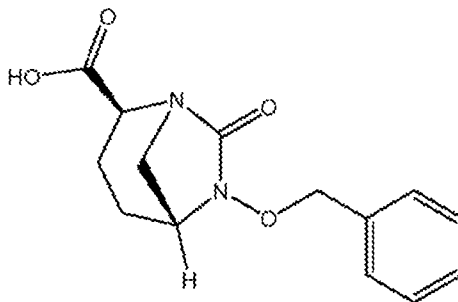
Una solución de 3-(hidroximetil)-3,5,5-trimetildihidrofuran-2(3H)-ona (74c) (0,50 g, 3,2 mmol) y piridina (0,28 ml, 3,5 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo puro (0,28 ml, 3,5 mmol) a la solución anterior. *a través de* jeringa. La mezcla se agitó a -78°C durante 10 min, luego el matraz se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h (monitorizado por TLC 30 % EA/hexanos). Se formó un precipitado para dar una suspensión espesa. La suspensión se filtró a través de un filtro de Teflon® 0,45 µM y la torta de filtración se enjuagó con Et₂O fresco (2 x 5 ml). Se tomó una alícuota (0,5 ml), se concentró y se obtuvo una RMN para la mezcla. La solución restante que contenía el producto (74) se usó directamente en el siguiente paso. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,60 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 4,36 (d, J= 9,3 Hz, 1H), 2,37 (d, J= 14,1 Hz, 1H), 2,09 (d, J= 13,5 Hz, 1H), 1,51 (d, J= 8,4 Hz, 6H), 1,44 (s, 3H).

Ejemplo 75

Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (75)

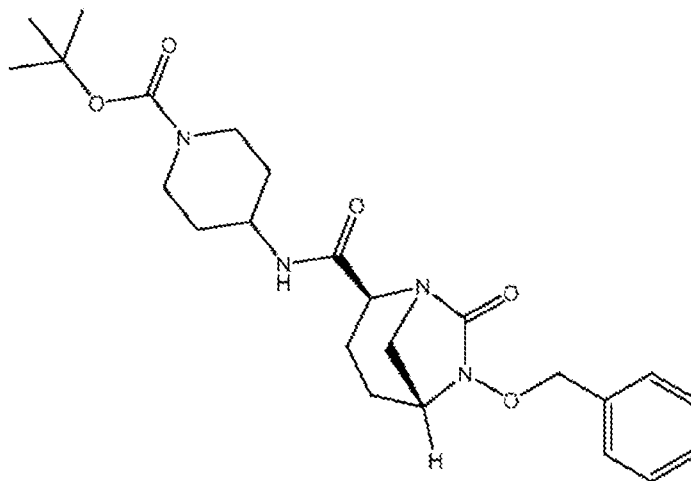


Paso 1: Síntesis del ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (75a).



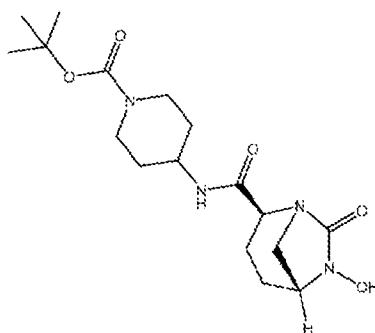
Una solución de cloruro de sulfuro destilado (0,61 ml, 7,5 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. Luego se añadió gota a gota durante 1 h mediante una jeringa una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (1,0 g, 6,8 mmol) y piridina (0,55 ml, 6,8 mmol) en Et₂O (2,0 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h más. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró bajo vacío para dar el producto (75a) como un líquido incoloro (1,46 g, rendimiento 87 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 1,31 (s, 6H), 1,28 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (75b).



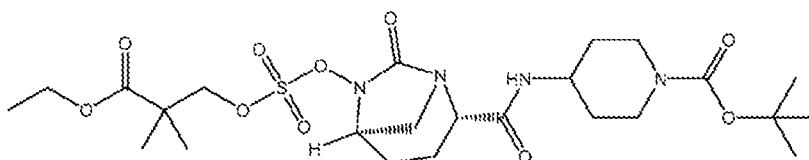
A una mezcla de ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (75a) (10 g, 36,2 mmol), 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,26 g, 36,2 mmol) en DCM (200 ml) se añadió HATU (13,76 g, 36,2 mmol) y DIPEA (6,31 ml, 36,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con solución saturada de NH₄Cl, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:1) como eluyente para dar el producto (75b) (10,3 g, rendimiento 62 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,36-7,44 (m, 5H), 6,55 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 5,05 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 4,90 (d, 1H, J = 11,1 Hz), 4,02 (br, s, 1H), 3,87-3,99 (m, 2H), 3,29 (s, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,85 (t, 2H), 2,64 (d, 1H), 2,37 (dd, 1H), 1,84-2,05 (m, 4H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,36 (m, 2H). MS (ESI) C₂₄H₃₄N₄O₅ = 459,1 (M+1)⁺.

Paso 3: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (75c).



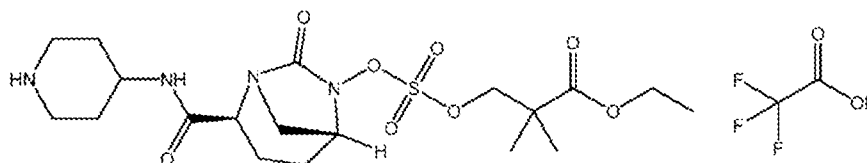
A una solución de 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75b) (0,6 g, 1,31 mmol) en MeOH (6 ml) se añadió 10 % paladio sobre carbono (0,2 g). La mezcla de reacción se agitó bajo 1 atm de presión de hidrógeno durante 1 h. Después de que la mezcla se filtrara a través de un lecho de Celite®, el filtrado se concentró al vacío para dar un producto crudo (75c) (0,48 g, rendimiento del 100 %) que se usó directamente para la siguiente etapa. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,62 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,86-4,01 (m, 4H), 3,75 (s, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,81 (d, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,88 (m, 4H), 1,74 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (m, 2H).

Paso 4: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75d).



Se disolvió 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75c) (1,31 mmol) en THF. (7,0 ml) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (3 ml), y la solución resultante se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS en THF (1M, 1,31 ml, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Luego se añadió a la mezcla de reacción mediante una jeringa una solución de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (3a) (352 mg, 1,44 mmol) en THF (1 ml). Después de 10 min a -78 °C, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:1) como eluyente para dar el producto (75d) (330 mg, rendimiento 44 %) como una espuma blanca. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,44 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,59-4,73 (dd, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,89-4,23 (m, 7H), 3,28 (d, 1H), 2,83-2,92 (m, 3H), 2,42-2,49 (m, 1H), 2,14-2,17 (m, 1H), 1,80-1,97 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,58-1,23 (m, 11H). MS (ESI) C₂₄H₄₀N₄O₁₀S = 577 (M+1)⁺.

Paso 5: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (sal de TFA) (75).



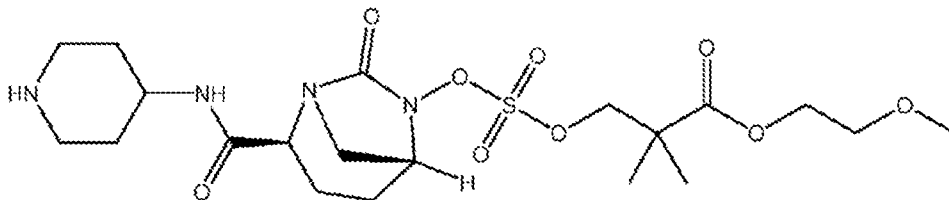
A una mezcla de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (75d) (240 mg, 0,42 mmol) en DCM (1,4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) a -10°C. La reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. El análisis LC/MS indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. en una columna C18 eluyendo con MeCN/H₂O que contenía TFA al 0,1 % (5-100 %) para dar el compuesto del título (75) (103 mg, rendimiento del 42 %) como un polvo blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,42 (br s, 1H), 9,06 (br s, 1H), 6,71 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 4,57-4,73 (dd, 2H, *J* = 9,0 Hz), 3,99-4,19 (m, 5H), 3,48 (d, 2H), 3,26 (d, 1H), 3,00 (m, 2H), 2,88 (d, 1H), 1,82-2,39 (m, 7H), 1,23-1,30 (m, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174,5, 168,9, 167,3, 80,8, 62,0, 61,6, 60,4, 46,8, 44,9, 43,6, 43,3, 28,7, 22,3, 21,9, 20,9, 18,0, 14,4. ¹⁹F RMN (282 MHz, CDCl₃): δ -75,8. MS (ESI) C₁₉H₃₂N₄O₈S = 477 (M+1)⁺.

La HPLC analítica se realizó en el sistema Agilent 1200 usando una columna Phenomenex® C18 (150 x 4,6 mm de i.d.). La fase móvil era un gradiente lineal de MeCN y agua (0,1 % de TFA, 5 % de MeCN a 100 % de MeCN en 15

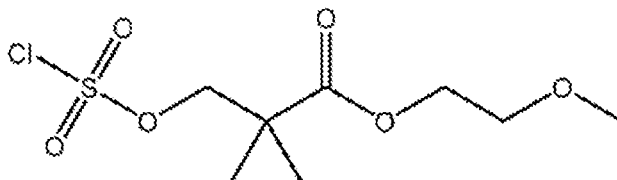
min). El caudal se mantuvo a 1 ml/min y el eluyente se monitorizó con un detector UV a 220 y 254 nm. Tiempo de retención de HPLC: 7,31 minutos.

Ejemplo 76

5 Síntesis de 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de 2-metoxietilo (76)

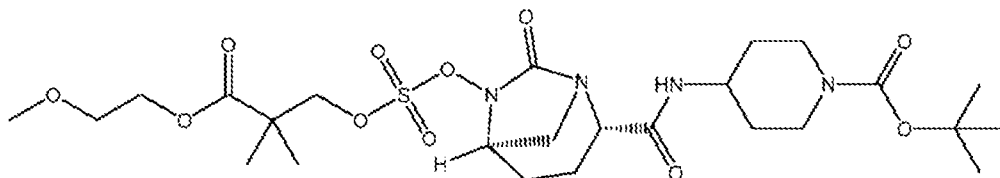


Paso 1: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (76a).



10 Una solución de cloruro de sulfurilo destilado (0,51 ml, 6,2 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. Luego se añadió gota a gota durante 1 h una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (15a) (1,0 g, 5,68 mmol) y piridina (0,46 ml, 5,68 mmol) en Et₂O (2,0 ml). *a través de* una jeringa. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y luego la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (76a) en forma de un líquido incoloro (1,5 g, rendimiento del 96 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,40 (s, 2H), 4,29 (t, 3H), 3,59 (t, 3H), 3,37 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

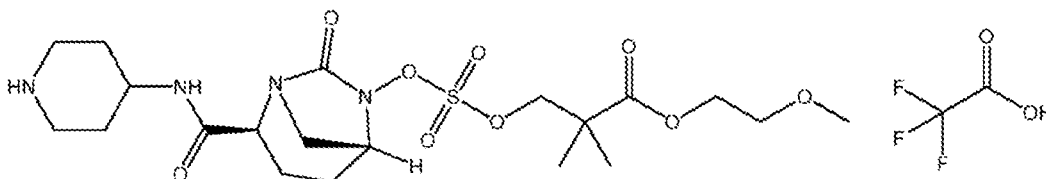
15 Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-(2-metoxietoxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (76b).



20 Se disolvió 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (76b) (3,26 mmol) en THF (14 ml) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (6 ml), y la solución resultante se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS en THF (1M, 3,59 ml, 3,59 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C durante 10 min. Luego se añadió a la mezcla de reacción una solución de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de 2-metoxietilo (21a) (878 mg, 3,59 mmol) en THF (2 ml) *a través de* una jeringa. Después de 10 min a -78 °C, se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera.

25 La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:1) como eluyente para dar el producto (76c) (0,96 g, rendimiento 48 %) como una espuma blanca. MS (ESI) C₂₅H₄₂N₄O₁₁S = 607,0 (M+ 1)⁺.

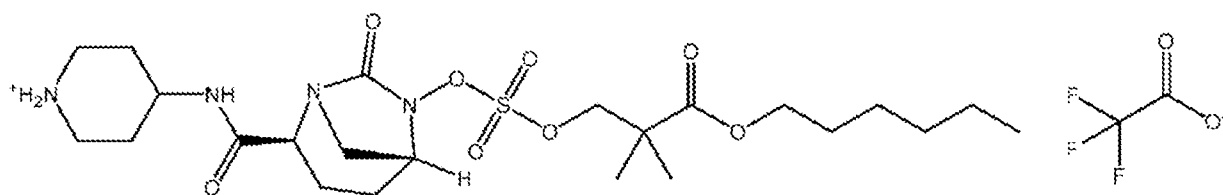
Paso 3: Síntesis de 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de 2-metoxietilo (sal de TFA) (76).



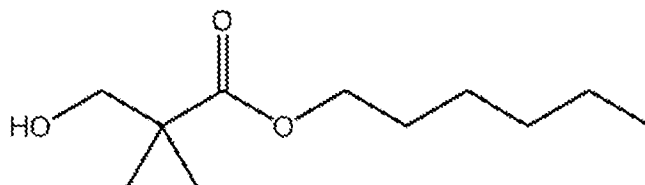
A una mezcla de 4-((2S,5R)-6-(((3-(2-metoxietoxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* se añadió ácido trifluoroacético (4,3 ml) a -10°C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. El análisis LC/MS indicó que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. en una columna C18 eluyendo con MeCN/H₂O que contenía TFA al 0,1 % (5-75 %) para dar el compuesto del título (76) (513 mg, rendimiento del 58 %) como un polvo amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 9,09 (br s, 1H), 8,75 (br s, 1H), 6,83 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 4,59-4,71 (dd, 2H, J = 9,3 Hz), 3,99-4,36 (m, 5H), 3,60 (m, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,30 (d, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (d, 1H), 1,87-2,40 (m, 7H), 1,25-1,30 (m, 9H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174,4, 168,9, 167,4, 80,6, 70,6, 64,5, 62,0, 60,4, 59,3, 46,8, 44,9, 43,6, 43,2, 28,7, 22,4, 21,8, 20,9, 18,0. 19FRMN (282 MHz, CDCl₃): δ -75,8. MS (ESI) C₂₀H₃₄N₄O₉S = 507 (M+1)⁺. Tiempo de retención de HPLC (MeCN/H₂O en TFA al 0,1 %): 6,75 min.

Ejemplo 77

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2S,5R)-6-(((3-(*hexiloxi*)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-*io* (77)

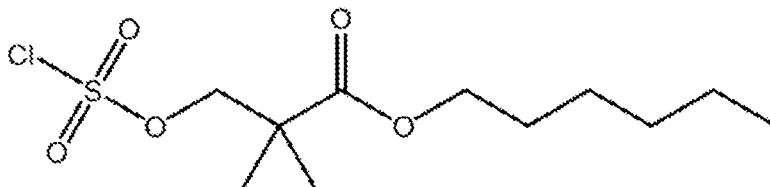


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (77a).



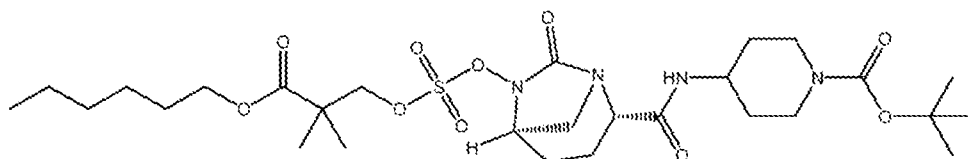
Una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), 1-hexanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (o ácido sulfúrico fumante, 1 ml) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. Después de dejar enfriar, la mezcla se concentró al vacío (se requirió una bomba de alto vacío) y luego el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), y luego se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite. El producto fue difícil de purificar usando cromatografía en gel de sílice; y por lo tanto el producto se destiló a alto vacío a 47 °C para proporcionar 4,92 g del producto éster puro (77a) (rendimiento 61 %). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,10 (td, J = 6,7, 1,3 Hz, 2H), 3,55 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 2,42 (s, 1H), 1,64 (s, 1H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,35 (s, 1H), 1,31 (s, 6H), 1,27-1,11 (m, 6H), 0,95-0,84 (m, 3H). MS (ESI) C₁₁H₂₂O₃ = 203 (M+I)⁺.

Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (77b).



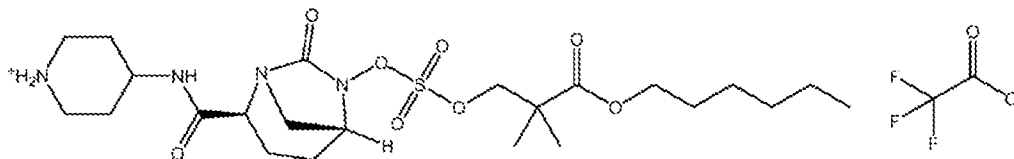
Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (0,60 ml, 7,4 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de hexilo (77a) (1,0 g, 4,94 mmol) y piridina (0,48 ml, 5,93 mmol) en Et₂O (5 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 20 min. El matraz se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78 °C hasta su finalización mediante TLC (30 min; 30 % EA/hexano). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo (77b) en forma de una espuma sólida y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 12H), 0,91-0,87 (m, 3H).

Paso 3: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-(*hexiloxi*)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (77c).



El ácido hidroxámico (2,39 mmol) se disolvió en THF (12 ml) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (3,4 ml) y la solución resultante se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de N_2 . Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS en THF (2,4 ml, 1,0 M, 2,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. Se añadió rápidamente 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de hexilo puro (77b) (0,973 g, 2,64 mmol) a la mezcla de reacción. La jeringa se enjuagó con THF (3 x 4 ml) y también se añadió el enjuague a la mezcla. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta que se completó según lo determinado por TLC y LC-MS. A la mezcla se le añadieron EtOAc (30 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml). Las capas se sometieron a partición y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado (30 ml), agua (3 x 20 ml) y salmuera (30 ml), y luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:9 a 1:0) como eluyente, seguido de cromatografía líquida de alta resolución para dar el producto (77c) (740 mg, rendimiento del 49 % durante 3 pasos). como una espuma sólida. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 6,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,76-4,64 (m, 1H), 4,60 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,19-4,03 (m, 5H), 3,98 (d, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,28 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 2,90 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,45 (dd, $J = 14,8, 6,2$ Hz, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,97-1,84 (m, 3H), 1,62 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34-1,19 (m, 14H), 0,88 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). MS (ESI) $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S} = 633$ ($\text{M}+1$) $^+$.

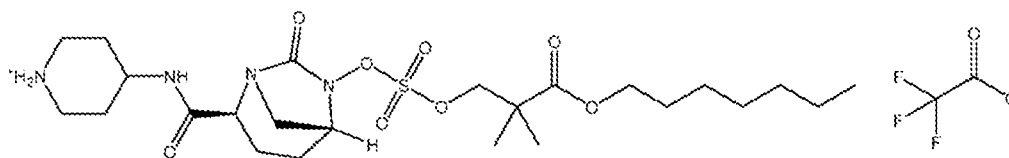
Paso 4: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2S,5R)-6-(((3-(hexiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-ilo (77).



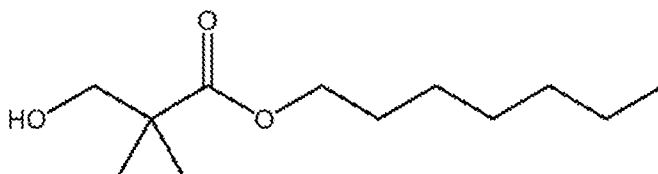
4-((2S,5R)-6-(((3-(hexiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (77c) (300 mg, 0,474 mmol) se disolvió en DCM (2 ml) y se enfrió hasta -10°C . A la solución se le añadió gota a gota TFA (2 ml). La reacción se monitorizó con LCMS o TLC hasta su finalización. (ca. 10 minutos). Se eliminó el disolvente *al vacío* y el residuo se purificó usando HPLC prep. con MeCN/ H_2O que contenía TFA al 0,1 % (20-100 %) como eluyente para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del título (77) (212,4 mg, rendimiento del 84 %) en forma de una espuma. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,70-4,51 (m, 2H), 4,23-3,92 (m, 6H), 3,47 (d, $J = 12,6$ Hz, 2H), 3,31-3,19 (m, 1H), 2,95 (dd, $J = 19,6, 11,0$ Hz, 3H), 2,34 (dd, $J = 15,0, 6,2$ Hz, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,91 (ddd, $J = 15,8, 12,6, 8,0$ Hz, 1H), 1,61 (ddd, $J = 12,5, 8,1, 6,3$ Hz, 3H), 1,40-1,16 (m, 14H), 0,91-0,80 (m, 3H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 174,2, 168,6, 167,1, 80,4, 65,5, 61,7, 60,1, 46,6, 44,7, 43,3, 42,9, 42,9, 31,4, 31,4, 28,5, 25,6, 25,5, 22,2, 22,2, 21,6, 20,7, 17,8, 14,0. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -75,6. MS (ESI) $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8\text{S} = 533$ ($\text{M}+1$) $^+$. Tiempo de retención de HPLC (MeCN/ H_2O en TFA al 0,1 %): 8,18 min.

Ejemplo 78

Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2S,5R)-6-(((3-(heptiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-ilo (78)

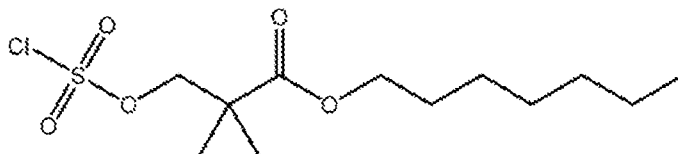


Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (78a).



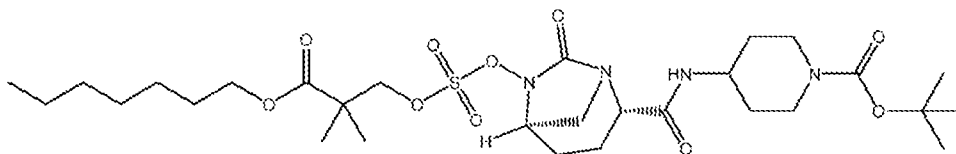
Una mezcla de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropiónico (4,7 g, 40 mmol), 1-heptanol (70 ml) y ácido sulfúrico concentrado (1 ml) se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. Después de dejar enfriar, la mezcla se concentró al vacío (se requiere una bomba de alto vacío) y el residuo se sometió a partición entre EtOAc (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml). La fase acuosa se lavó con H₂O (50 ml), NaHCO₃ saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), y luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto en forma de un aceite. El producto se destiló a alto vacío a 65 °C para proporcionar el compuesto del título (78a) en forma de un aceite (6,7 g, rendimiento del 77 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,09 (td, *J* = 6,7, 0,9 Hz, 2H), 3,55 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,43 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 22,8 Hz, 4H), 1,3-1,58 (m, 6H), 1,27-1,14 (m, 6H), 0,92-0,83 (m, 3H).

Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (78b)



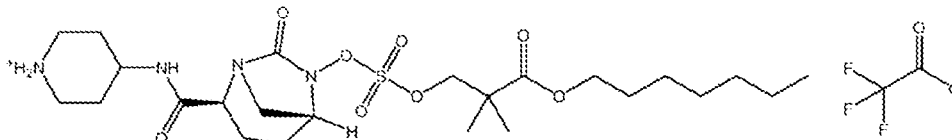
Una solución de cloruro de sulfurilo (0,6 ml, 7,4 mmol) en Et₂O (15 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (78a) (1,0 g, 4,94 mmol) y piridina (479 µl, 5,93 mmol) en Et₂O (1 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo en el transcurso de 30 minutos. El matraz se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a -78°C hasta su finalización según se monitorizó mediante TLC (30 min; 30 % EA/hexano). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (78b) (1,37 g, rendimiento del 92 %). La mezcla se almacenó a -78 °C y se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 4,50 (s, 2H), 4,20-4,02 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,31 (d, *J* = 3,1 Hz, 13H), 1,23 (s, 1H), 0,95-0,83 (m, 3H).

Paso 3: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-(heptiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (78c).



Se disolvió ácido hidroxámico (1) (2,399 mmol, procedente de hidrogenación, sin purificación adicional) en THF (12 ml) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (3 ml) y se enfrió la solución resultante hasta -78 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de NaHMDS en THF (2,4 ml, 2,4 mmol) a la solución enfriada y se agitó durante 20 min. Se añadió rápidamente 3-((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de heptilo (78b) (0,79 g, 2,63 mmol) en THF (5 ml) a la mezcla de reacción. La jeringa se enjuagó con THF (3 x 2 ml) y también se añadió el enjuague a la mezcla. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó hasta su finalización según lo determinado por TLC y LC-MS. A la mezcla se le añadieron EtOAc (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (50 ml). Las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml), agua (3 x 10 ml), salmuera (20 ml) y luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (del 5 % al 95 %) como eluyente, para dar 740,0 mg (rendimiento del 49 %) del producto (78c).

Paso 4: Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2S,5R)-6-(((3-(heptiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-ilo (78).

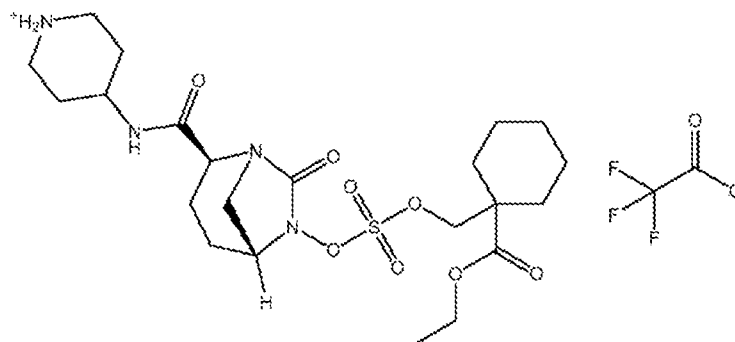


4-((2S,5R)-6-(((3-(heptiloxi)-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (78c) (472,1 mg, 0,73 mmol) disuelto en DCM (5 ml) se enfrió hasta -10°C, al que se añadió gota a gota TFA (5 ml). Una vez completado, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó con HPLC preparativa usando MeCN/H₂O que contenía TFA al 0,1 % (20-100 %) para dar el compuesto del título (78) (390 mg, rendimiento del 81 %) como espuma sólida. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,70-4,51 (m, 2H), 4,18-3,92 (m, 6H), 3,48 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 3,26 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 2,98 (dt, *J* = 24,4, 11,7 Hz, 3H), 2,34 (dd, *J* = 15,1, 6,3 Hz, 1H), 2,10 (s, 2H), 1,60 (h, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (q, *J* = 11,1, 9,8 Hz, 18H), 0,90-0,79 (m, 4H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174,2, 168,6, 167,1, 80,3, 73,9, 65,4, 61,6,

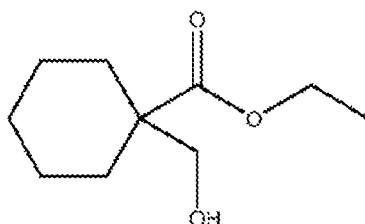
60,1, 46,5, 44,6, 43,4, 42,8, 42,8, 31,6, 28,8, 28,4, 28,3, 25,8, 25,7, 22,5, 22,1, 22,1, 21,5, 20,6, 17,8, 14,0. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -75,7. MS (ESI) $\text{C}_{24}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ = 547 ($\text{M}+1$) $^+$. Tiempo de retención de HPLC ($\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ en TFA al 0,1 %): 9,59 min.

Ejemplo 79

- 5 Síntesis de 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2S,5R)-6-(((1-(etoxicarbonil)ciclohexil)metoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-ilo (79)

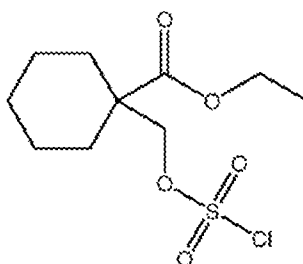


Paso 1: Síntesis de 1-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (79a).



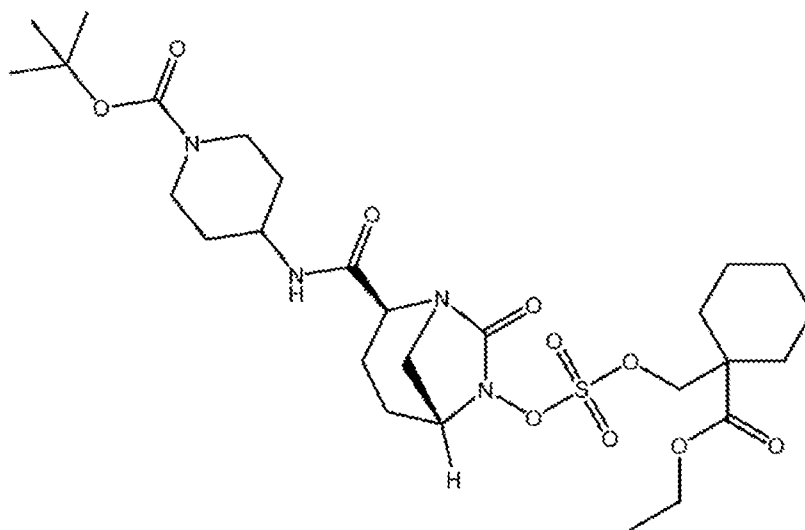
- 10 Se disolvió ciclohexano-1,1-dicarboxilato de dietilo (2,12 g, 9,29 mmol) en THF (50 ml) y al cual se añadió $\text{LiAl}(\text{OtBu})_3$ (5,9 g, 23,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se trató cuidadosamente con solución acuosa de KHSO_4 al 10 % (30 ml) con agitación durante 10 min. El precipitado formado se filtró a través de una capa de Celite®. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml) y la fase orgánica se combinó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre NaSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó con CombiFlash (SiO_2) en MeOH/DCM al 0-5 % para obtener el producto deseado (79a) como un aceite (1,23 g, rendimiento del 71 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 4,19 (qd, J = 7,1, 0,8 Hz, 2H), 3,62 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 1H), 2,00 (dt, J = 11,5, 6,4 Hz, 4H), 1,57-1,22 (m, 9H).
- 15

Paso 2: Síntesis de 1-(((clorosulfonyl)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (79b).



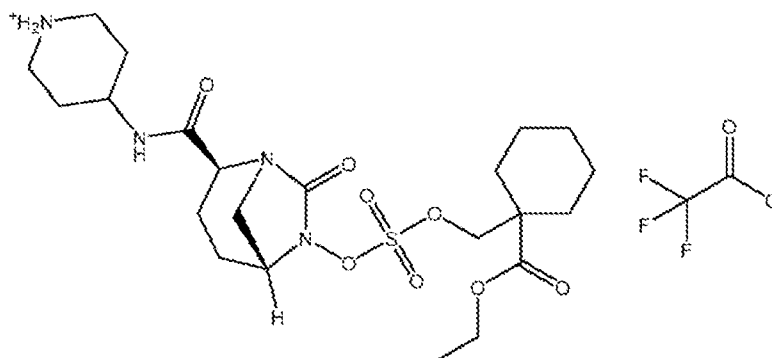
- 20 Una solución de cloruro de sulfurilo recién destilado (294 μL , 3,63 mmol) en Et_2O (10 ml) se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de 1-(hidroximetil)ciclohexanocarboxilato de etilo (79a) (0,615 g, 3,3 mmol) y piridina (294 μL , 3,63 mmol) en Et_2O (6 ml) a la solución de cloruro de sulfurilo durante 15 min. El matraz se enjuagó con Et_2O (3 x 1 ml) y el enjuague se añadió a la reacción. La mezcla se agitó a -78°C hasta su finalización. (ca. 30 minutos; monitorizado por TLC, 30 % EtOAc/hexano). El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (79b) en forma de un aceite, 0,94 g con un rendimiento cuantitativo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 4,52 (s, 2H), 4,21 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,04 (s, 2H), 1,53-1,39 (m, 8H), 1,39-1,21 (m, 3H).
- 25

Paso 3: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((1-(etoxicarbonil)ciclohexil)metoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidina -1-carboxilato de terc-butilo (79c).



Se disolvió ácido hidroxámico (2,73 mmol) en THF (14 ml) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (7 ml), y la solución resultante se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución 1,0 M de NaHMDS en THF (2,73 ml, 2,73 mmol) durante 20 min y la mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se añadió rápidamente 1-(((clorosulfonyl)oxi)metil)ciclohexanocarboxilato de etilo (79b) (0,94 g, 3,3 mmol) en THF (2 ml). Después de 10 minutos de agitación a -78°C , la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (60 ml) y H_2O a -60°C . Las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición y la capa orgánica se lavó con H_2O (3 x 30 ml) y salmuera (50 ml), luego se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo crudo (330 mg). El aceite se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (3:7 a 1:0) como eluyente para dar el producto (79c) (0,98 g, rendimiento 59 %) como un sólido. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,43 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,75 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,28-4,05 (m, 5H), 4,04-3,90 (m, 3H), 2,87 (t, $J = 12,4$ Hz, 3H), 2,45 (dd, $J = 15,0, 5,7$ Hz, 1H), 2,08-1,84 (m, 4H), 1,56 (d, $J = 10,6$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,46-1,34 (m, 5H), 1,37- 1,20 (m, 8H). MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}$: 617 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

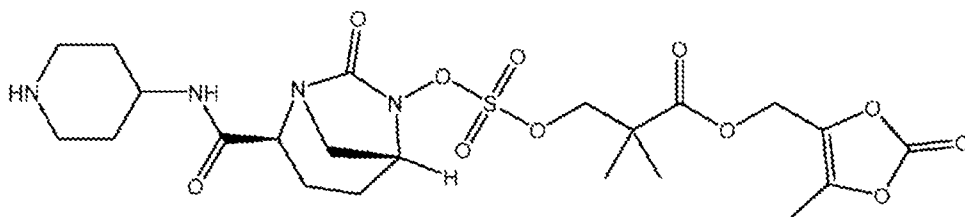
Paso 4: 2,2,2-trifluoroacetato de 4-((2S,5R)-6-(((1-(etoxicarbonil)ciclohexil)metoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-io (79).



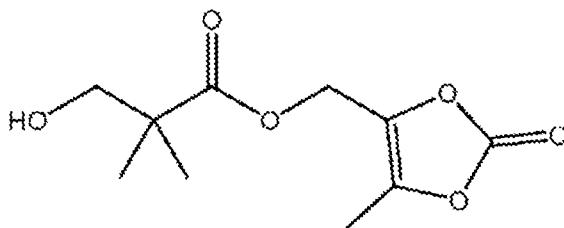
4-((2S,5R)-6-(((1-(etoxicarbonil)ciclohexil)metoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (79c) (403,3 mg, 0,65 mmol) disuelto en DCM (4 ml) se enfrió hasta -10°C (baño de hielo y sal) al que se añadió gota a gota TFA (4 ml). La reacción se monitorizó por LCMS. Después de 30 min estaba completo. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó con HPLC preparativa en MeCN/ H_2O que contenía TFA al 0,1 % (20-100 %) para dar el compuesto del título (79) (263,7 mg, rendimiento del 78 %) como una espuma sólida. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,16 (dtd, $J = 12,9, 6,7, 6,3, 3,1$ Hz, 4H), 4,00 (q, $J = 8,7, 7,2$ Hz, 3H), 3,47 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 3,26 (d, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 25,8, 11,9$ Hz, 3H), 2,35 (dd, $J = 15,3, 6,3$ Hz, 1H), 2,11 (t, $J = 10,3$ Hz, 4H), 1,99 (s, 2H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,89-1,72 (m, 4H), 1,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 5H), 1,25 (dd, $J = 14,4, 3,8$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 173,2, 168,5, 167,0, 80,2, 61,7, 61,1, 60,0, 47,0, 46,6, 44,6, 43,3, 30,4, 29,9, 28,3, 25,3, 22,4, 22,2, 22,0, 20,6, 17,7, 14,1. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3) δ -75,7. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}$ = 517 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$. Tiempo de retención de HPLC (MeCN/ H_2O en TFA al 0,1 %): 8,15 min.

Ejemplo 80

Síntesis de 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (80)



Paso 1: Síntesis de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (80a).

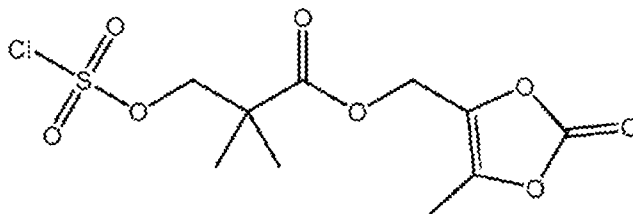


5

A una solución agitada de ácido 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoico (4,0 g, 33,9 mmol) y carbonato de potasio (4,68 g, 33,9 mmol) en DMF (45 ml) a 0 °C se añadió 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (5,03 g, 33,9 mmol) en DMF (5 ml) gota a gota durante 1 h. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:4 a 2:3) como eluyente para dar el producto (80a) en forma de un líquido amarillo (1,6 g, rendimiento 21 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,86 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,20 (s, 6H).

10

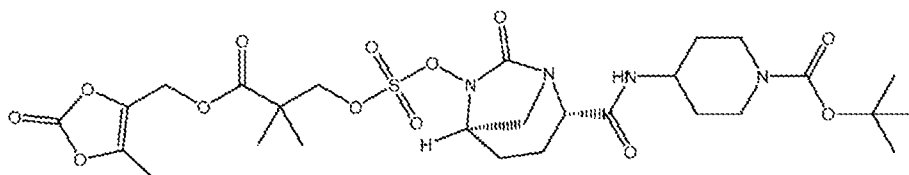
Paso 2: Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (80b).



Una solución de cloruro de sulfuro destilado (0,61 ml, 7,53 mmol) en Et₂O (15 ml) se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. Se añadió una solución de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (80a) (1,48 g, 6,43 mmol) en Et₂O (1 ml). Posteriormente, se añadió una solución de piridina (0,55 ml, 6,86 mmol) en Et₂O (1 ml) durante un período de 1 h. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h. Después de filtrar la mezcla, el filtrado se concentró al vacío para dar el producto (80b) en forma de un aceite amarillo (1,6 g, rendimiento del 76 %). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,90 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,33 (s, 6H).

20

Paso 3: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((2,2-dimetil-3-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-3-oxopropoxi) sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80c).

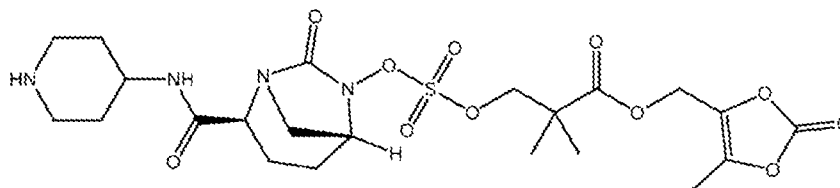


Se disolvió 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (80b) (2,18 mmol) en THF (14 ml) y 1,3-dimetiltetrahidropirimidin-2(1H)-ona (6 ml), y la solución resultante se enfrió hasta -78 °C bajo nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de NaHMDS en THF (IM, 2,62 ml, 2,62 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 10 min. Una solución de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (25b) (106b) (0,86 g, 2,62 mmol) en THF (1 ml) se añadió luego a la mezcla de reacción

25

a través de una jeringa. Después de agitar durante 1 h a -78°C , la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:3 a 1:1) como eluyente para dar el producto (80c) como una pasta amarilla (0,44 g, rendimiento 31 %). (0,44 g, yield 31 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,73 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,78-4,98 (m, 3H), 4,47 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 3,93-4,15 (m, 5H), 3,27 (d, 1H), 2,83-2,92 (m, 3H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,23-1,58 (m, 8H). MS (ESI) $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{13}\text{S} = 661$ ($\text{M}+\text{I}$) $^{+}$.

Paso 5: Síntesis de 2,2-dimetil-3-((((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (sal de TFA) (80).

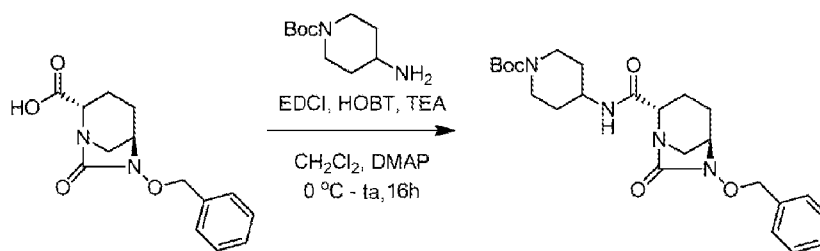


A una solución de 4-((2S,5R)-6-(((2,2-dimetil-3-((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi)-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxylato de *terc-butilo* (80c) (100 mg, 0,15 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,4 ml) a -10°C . La reacción se agitó a -10°C durante 1 h. El análisis LC/MS indicó que se consumió el material de partida. La mezcla se concentró al vacío para dar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna C18 eluyendo usando MeCN/ H_2O que contenía TFA al 0,1 % (5-80 %) para dar el compuesto del título (80) como un polvo blanquecino (55,2 mg, rendimiento del 55 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9,43 (br s, 1H), 9,05 (br s, 1H), 7,14 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,99 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 4,95 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,78 (d, 1H, $J = 14,1$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,14 (s, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 3,47 (d, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,04 (m, 2H), (d, 1H), 1,82-2,40 (m, 11H), 1,29-1,33 (ds, 6H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 173,9, 169,1, 167,3, 152,9, 141,0, 133,7, 80,3, 62,0, 60,4, 54,8, 46,8, 44,7, 43,4, 43,3, 28,5, 22,3, 22,0, 20,8, 18,0, 9,6. ^{19}F RMN (282 MHz, CDCl_3): δ -75,9. MS (ESI) $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{11}\text{S} = 561$ ($\text{M}+\text{I}$) $^{+}$.

La HPLC analítica se realizó en un sistema Agilent 1200 usando una columna Phenomenex® C18 (150 x 4,6 mm de i.d.). La fase móvil era un gradiente lineal de MeCN y agua (0,1 % de TFA, 5 % de MeCN a 100 % de MeCN en 15 min). El caudal se mantuvo a 1 ml/min y el eluyente se monitorizó con un detector UV a 220 nm y 254 nm. Tiempo de retención de HPLC: 7,25 min.

Ejemplo 81

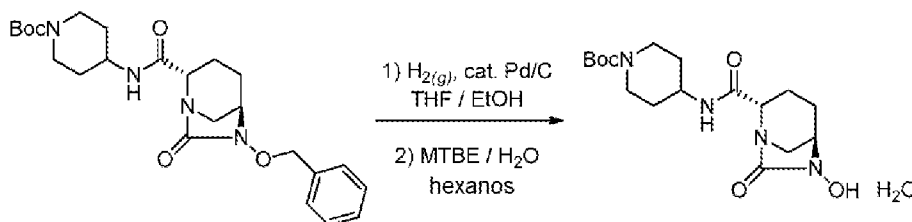
Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (81)



Ácido (2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (32,0 g, 113 mmol), Et_3N (50 ml, 359 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (24,4 g, 181 mmol) en DCM (500 ml) se enfrió hasta 0°C y la solución resultante se agitó a 0°C durante 30 min. A la mezcla de reacción se le añadió 4-aminopiperidin-1-carboxilato de *terc-butilo* (25,2 g, 120 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (3,0 g, 25 mmol), se calentó hasta 25°C y se agitó durante 16 h. La mezcla se lavó con H_2O (2 x 300 ml), solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2 x 300 ml), solución saturada de Na_2CO_3 (2 x 250 ml), H_2O (2 x 300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar una espuma pálida. El sólido se agitó con éter (300 ml) durante 2 h y se filtró para dar el producto (81) como un sólido. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:1 a 6:4) como eluyente para dar producto adicional (81). Rendimiento combinado: 43,1 g, 83 %. LC-MS: $m/z = 459,2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^{+}$; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,43-7,36 (m, 5H), 6,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,89 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,29 (br. s, 1H), 3,00 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 2,86 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,64 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,35-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 82

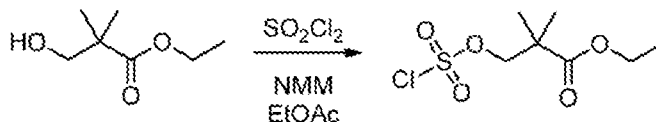
Síntesis de hidrato de 4-((2S,SR)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (82)



Un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno se cargó con 4-((2S,5R)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (81) (5,0 g, 11 mmol), paladio sobre carbono (10 % en peso de carga en base seca; -50 % húmedo; 750 mg, 0,7 mmol), seguido de EtOH (30 ml) y THF (60 ml). El matraz de fondo redondo se cargó con hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 90 min. El matraz de hidrogenación y un recipiente receptor se enfriaron a -10°C (baño de hielo seco/salmuera). El catalizador se filtró sobre un lecho de Celite® en el recipiente receptor y el lecho se enjuagó con THF/EtOH 3:1 (20 ml). El filtrado se cargó con *terc*-butil metil éter (100 ml) seguido de H₂O destilada (8 ml) y la mezcla se se agitó a -10 °C durante varios minutos. La mezcla se cargó con 100 ml de hexanos y se agitó a -10°C durante 1 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La suspensión se concentró, el residuo se sometió a sonicación durante varios minutos en hexanos (50 ml) y la mezcla se concentró. Esto se repitió una vez más para dar el producto (82) (3,9 g, rendimiento del 93 %) como un sólido [Nota: Este sólido parecía ser estable en almacenamiento prolongado a 25 °C]. LC-MS: *m/z* = 369,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,69 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 3H), 3,85 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,16 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,87 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,78 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 2,41 (dd, *J* = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,99-1,88 (m, 3H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,40-1,31 (m, 2H); ¹H-RMN (300 MHz, *d*₆-DMSO): δ 9,70 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 3,87-3,72 (m, 3H), 3,64 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 4H), 1,37-1,27 (m, 1H); ¹³C-RMN (75 MHz, *d*₆-DMSO): δ 168,8, 167,0, 153,9, 78,6, 58,8, 58,7, 46,8, 46,1, 31,1, 31,0, 28,1, 20,3, 18,2.

Ejemplo 83

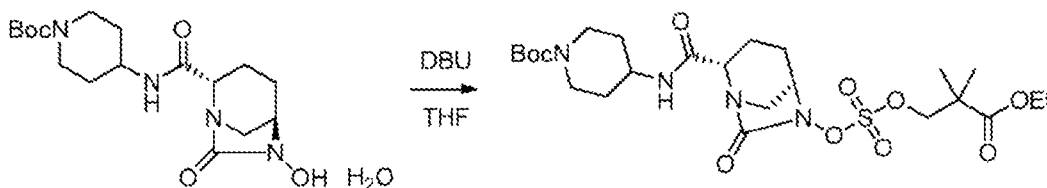
Síntesis de 3-((clorosulfonil)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (83)



Se cargó un matraz de fondo redondo con 17,6 g de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo. El H₂O se eliminó coevaporando el alcohol con hexanos (4 x 100 ml). El residuo de 3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (16,1 g, 110 mmol) se disolvió en EtOAc anhidro (80 ml) y se agitó a 0 °C durante 10 min. A la mezcla se añadió gota a gota 4-metilmorfolina (13,5 ml, 121 mmol) y se agitó a 0°C durante 10 min. Se añadió gota a gota cloruro de sulfuro (10,1 ml, 121 mmol) en EtOAc anhidro (40 ml) en el transcurso de 10 min y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 40 min. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y el filtrado se recuperó en un recipiente receptor que se enfrió hasta 0 °C. Luego se enjuagó la torta de filtración con EtOAc (2 x 50 ml) dando el producto (83) como una solución en EtOAc. Esto se usó en el siguiente paso sin purificación o concentración adicional. Se asumió que el rendimiento era cuantitativo. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 4,50 (s, 2H), 4,19 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,31-1,25 (m, 9H).

Ejemplo 84

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (84)

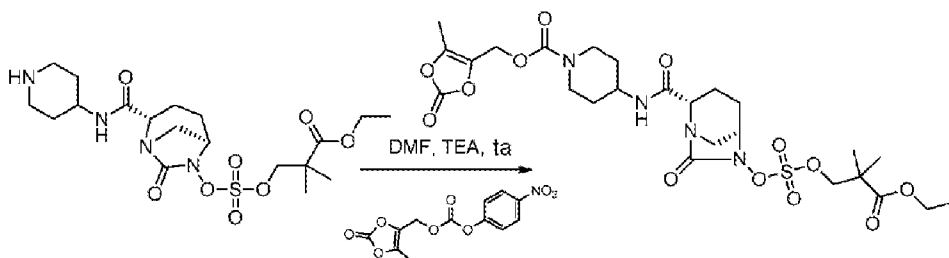


Se cargó un matraz con hidrato de 4-((2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (82) (3,7 g, 9,6 mmol) disuelto en THF (150 ml) y se enfrió hasta -78°C. Una solución de 3-

((clorosulfonyl)oxi)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (83) (ca. 0,67 M, 29 ml, 19 mmol) en EtOAc se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura de reacción no excediera los -55 °C, y esto se agitó durante 15 min. Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (4,4 ml, 29 mmol) a la mezcla de reacción a una tasa tal que la temperatura de reacción no excediera los -58 °C, y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se calentó hasta 0 °C a una tasa que no excediera los 20 °C por minuto. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C (baño de hielo/agua) hasta que se consumió el material de partida (en 1 h; la reacción fue seguida por HPLC a 196 nm). La mezcla se vertió en H₂O enfriada con hielo (300 ml), se extrajo con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (0:1 a 7:3) como eluyente para dar el producto (84) (4,4 g, 80 % de rendimiento) como una espuma blanca. LC-MS: *m/z* = 577,1 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,43 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,21-3,93 (m, 7H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 3H), 2,48-2,41 (m, 1H), 2,17-2,14 (m, 1H), 1,94-1,83 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,40-1,25 (m, 11H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 174,1, 167,9, 167,1, 154,7, 80,4, 79,9, 62,0, 61,3, 60,1, 47,1, 46,8, 42,8, 42,6, 32,1, 31,9, 28,5, 22,1, 21,7, 20,8, 17,6, 14,1.

Ejemplo 85

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (85)



Paso 1. Síntesis de (4-nitrofenil)carbonato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (85a).

A una mezcla agitada de cloroformiato de 4-nitrofenilo (3,0 g, 14,9 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se le añadió piridina (1,4 ml, 16,4 mmol). Después se añadió a la mezcla 4-(hidrometil)-5-metil-1,3-dioxol-2-ona (2,03 g, 15,6 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 18 h. Se añadió más DCM y la mezcla se lavó con H₂O (x 1), NaOH 0,5 N (x 1), H₂O (x2) y salmuera (x 1), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos como eluyente (0:1 a 3:2) para dar el producto deseado (85a) como un sólido blanquecino (3,7 g). ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,30 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,03 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); ¹³CRMN (75MHz, CDCl₃) δ 155,1, 152,3, 151,7, 145,7, 141,5, 132,2, 125,4, 121,7, 58,1, 9,5.

Paso 2: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonyl)oxi)propanoato de etilo (85b).

Se añadió TFA (5,8 ml, 76,2 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84) (1,0 g, 1,7 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. (*m/z* = 477,3 [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (85b) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. *m/z* = 477,3 [M+H]⁺.

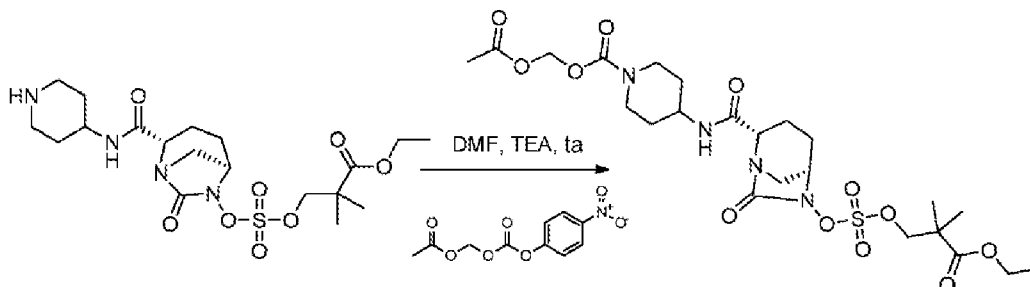
Paso 3: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonyl)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (85).

A una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonyl)oxi)propanoato de etilo (85b) (0,82 g, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió Et₃N (2,9 ml, 20,6 mmol) seguido de (5-metil-2-(4-nitrofenil)carbonato de oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (85a) (0,61 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se diluyó con EtOAc y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos como eluyente (0:1 a 1:0) para dar el producto deseado (85) (100 mg) como un sólido (espuma). También se obtuvo de la columna el producto deseado con una pequeña cantidad de impureza (130 mg). Datos para producto puro *m/z* = 633,3 [M+H]⁺; ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,71 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,60 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,21-3,98 (m, 7H), 3,27 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,95-2,87 (m, 3H), 2,44-2,40 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,15-2,14 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 4H), 1,40-1,24 (m, 11H); ¹³CRMN (75MHz, CDCl₃) δ 174,4, 168,3, 167,3, 154,6, 140,3, 134,3, 80,8, 62,2, 61,6, 60,4, 55,2, 47,1, 43,3, 43,1,

32,0, 22,4, 22,0, 21,0, 17,8, 14,4, 9,8.

Ejemplo 86

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de acetoximetilo (86)



5

Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (86a).

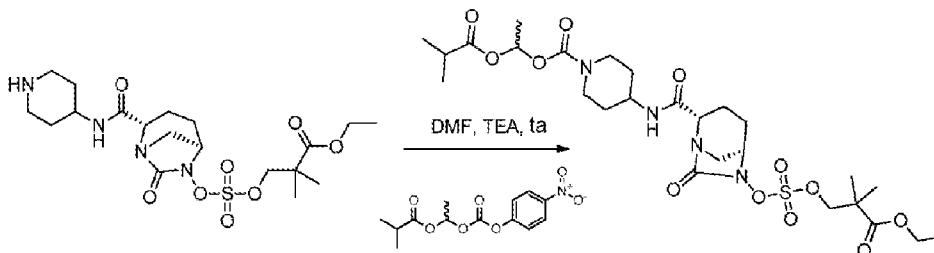
Se añadió TFA (5,8 ml, 76,2 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84) (1,0 g, 1,7 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 30 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (86a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ [M+H]⁺

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de acetoximetilo (86).

Se añadió Et₃N (2,9 ml, 20,6 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (86a) (0,82 g, 1,7 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de (((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metilo, preparado según la publicación internacional PCT No. WO 2009151392, (527 mg, 2,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto (86) (300 mg) como una espuma blanca. La RMN y la LCMS indicaron que el producto era puro, pero la HPLC mostró la presencia de una impureza desconocida. Una porción de la espuma blanca (90 mg) se purificó nuevamente mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (70 mg) como un sólido. $m/z = 593,1$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,44 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,71 (d, J= 9,0 Hz, 1H), 4,60 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 4,21-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, J= 11,7 Hz, 1H), 3,10-2,87 (m, 3H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 4H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 11H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 174,0, 169,9, 168,0, 166,9, 153,4, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 42,9, 42,9, 42,8, 32,0, 31,8, 31,5, 22,1, 21,6, 20,9, 20,7, 17,4, 14,1.

Ejemplo 87

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(isobutirilo)etilo (87)



Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (87a).

35

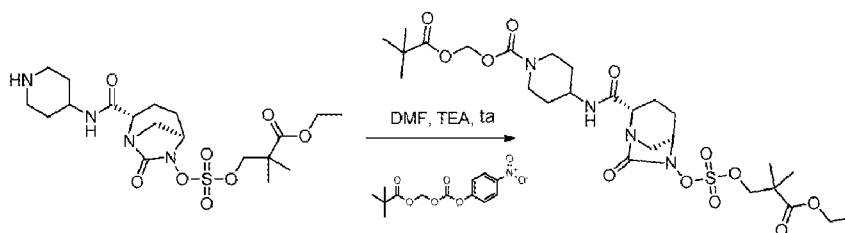
Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺)

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(isobutirilo)etilo (87).

Se añadió Et₃N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (87a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió isobutirato de 1-((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (ex-ChemScene No. de catálogo CS-B0942) (494 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto (290 mg) en forma de una espuma blanca. La RMN y la LCMS indicaron que el producto era puro, pero la HPLC mostró la presencia de una impureza desconocida. La espuma blanca se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (220 mg) como una espuma blanca. $m/z = 635,1$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,82-6,76 (q, 1H), 6,45 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,23-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,17-2,14 (m, 1H), 2,00-1,77 (m, 4H), 1,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,47-1,24 (m, 1H), 1,16 (d, $J = 7,2$ Hz, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 175,2, 174,1, 167,9, 166,9, 153,0, 90,0, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 46,7, 42,8, 42,8, 33,8, 31,8, 22,1, 21,6, 20,7, 19,8, 18,7, 18,7, 17,5, 14,1.

Ejemplo 88

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (pivaloiloxi)metil (88)



Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (88a).

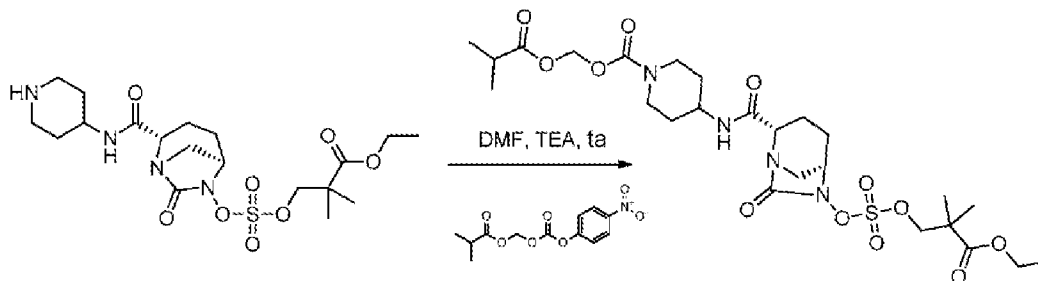
Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (88a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ [M+H]⁺ [Nota: exceso de TFA presente]

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (pivaloiloxi)metilo (88).

Se añadió Et₃N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (88a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió pivalato de (((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metilo (494 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto impuro (88). El producto impuro se purificó nuevamente mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (88) (100 mg) como una espuma blanca. LC/MS: $m/z = 635,2$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,22-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,97-2,87 (m, 3H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 4H), 1,42-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 9H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 177,5, 174,0, 167,9, 166,9, 153,4, 80,6, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 46,7, 42,9, 42,9, 42,8, 38,8, 31,8, 31,6, 26,9, 22,1, 21,6, 20,7, 17,4, 14,1.

Ejemplo 89

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (isobutirilo)metilo (89)



- 5 Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (89a).

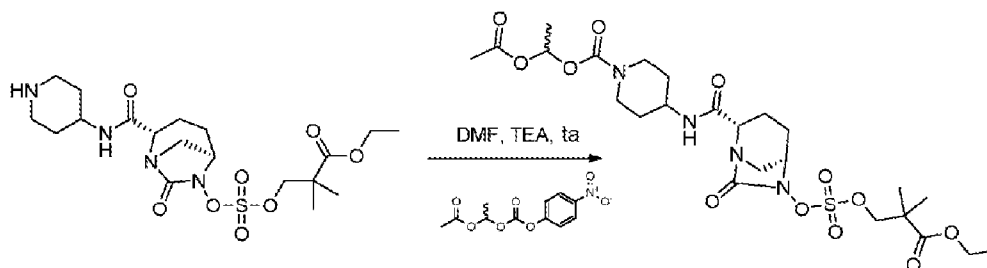
Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (89a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ [M+H]⁺ [Nota: exceso de TFA presente]

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (isobutirilo)metilo (89).

- 15 Se añadió Et₃N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (89a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió isobutirato de (((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metilo (471 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar un producto impuro. El producto impuro (89) se purificó nuevamente mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/H₂O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (89) (100 mg) como una espuma blanca. LC/MS: $m/z = 621,2$ [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,22-3,97 (m, 7H), 3,27 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 2,96-2,87 (m, 3H), 2,64-2,55 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 4H), 1,37-1,25 (m, 1H), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 176,7, 174,7, 168,6, 167,5, 154,1, 81,0, 62,5, 61,9, 60,6, 47,4, 47,4, 43,6, 43,5, 43,4, 34,4, 32,4, 22,7, 22,2, 21,3, 19,3, 18,1, 14,7.

Ejemplo 90

- 30 Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-acetoxietilo (90)



Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ylcarbamoyl)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ilo)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (90a).

- 35 Se añadió TFA (4,7 ml, 60,9 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (84) (0,8 g, 1,4 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ [M+H]⁺ para el producto deseado). La mezcla se

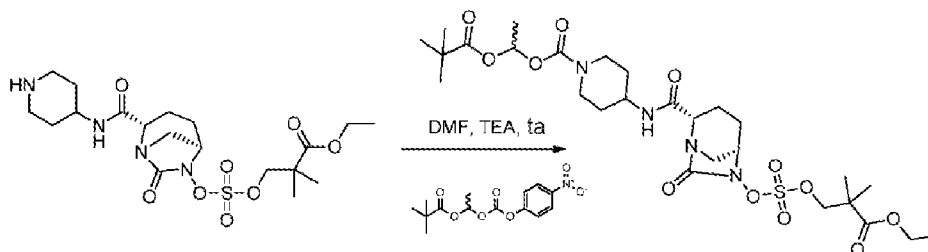
concentró al vacío para dar el producto crudo (90a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ $[M+H]^+$ [Nota: exceso de TFA presente]

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-acetoxietilo (90).

- 5 Se añadió Et_3N (2,3 ml, 16,6 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (90a) (0,66 g, 1,4 mmol) en DMF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió acetato de 1-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (450 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto impuro (90). El producto impuro se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/ H_2O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (90) (160 mg) como un gel blanco. LC/MS: $m/z = 607,1$ $[M+H]^+$; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,82-6,76 (m, 1H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,22-3,96 (m, 7H), 3,26 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,01-2,87 (m, 3H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,16-2,11 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,03-1,77 (m, 4H), 1,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 3H), 1,38-1,24 (m, 1H); ^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): δ 174,0, 169,0, 167,9, 166,9, 152,9, 90,0, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,8, 46,7, 42,8, 31,6, 22,0, 21,6, 21,0, 20,6, 19,8, 17,5, 14,1.

Ejemplo 91

- 20 Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(pivaloiloxi)etilo (91)



Paso 1: Síntesis de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (91a).

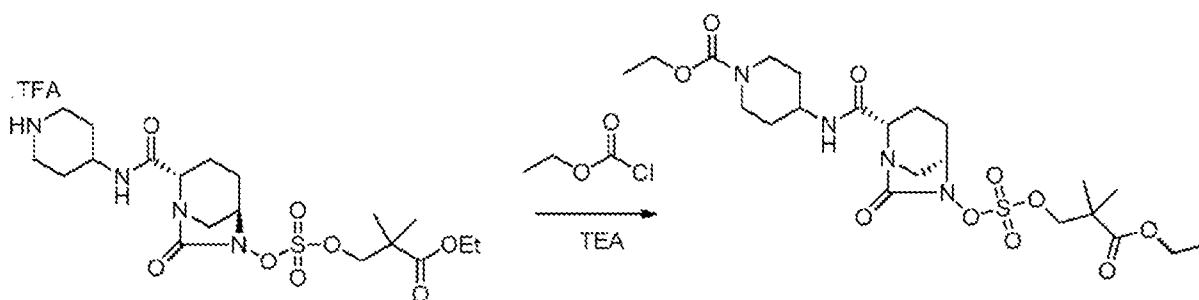
- 25 Se añadió TFA (4,1 ml, 53,3 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (84) (0,7 g, 1,2 mmol) en DCM (10 ml) a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 60 min. LC-MS indicó que el material de partida se consumió por completo. ($m/z = 477,3$ $[M+H]^+$ para el producto deseado). La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo (91a) que contenía una pequeña cantidad de TFA. El compuesto se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. $m/z = 477,3$ $[M+H]^+$ [Nota: exceso de TFA presente]

- 30 Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(pivaloiloxi)etilo (91).

- 35 Se añadió Et_3N (2,0 ml, 14,4 mmol) a una mezcla agitada de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (0,57 g, 1,2 mmol) en DMF (20 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió pivalato de 1-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (450 mg, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y H_2O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:0) como eluyente para dar el producto impuro (91). El producto impuro se purificó de nuevo mediante HPLC en fase inversa usando MeCN/ H_2O (1:9 a 95:5) como eluyente para dar el producto (91) (115 mg) como un gel blanco. LC/MS: $m/z = 649,1$ $[M+H]^+$; ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6,79-6,74 (q, 1H), 6,45 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 4,71 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,21-3,91 (m, 7H), 3,26 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 3,00-2,87 (m, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,17-2,12 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 4H), 1,48 (d, $J = 5,4$ Hz, 3H), 1,42-1,26 (m, 1H), 1,24 (s, 9H); ^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3): δ 176,6, 174,1, 167,89, 166,9, 153,0, 110,0, 90,1, 80,4, 61,9, 61,2, 60,0, 46,9, 46,7, 42,8, 42,8, 38,7, 31,7, 26,9, 22,1, 21,6, 20,7, 19,7, 17,4, 14,1.

Ejemplo 92

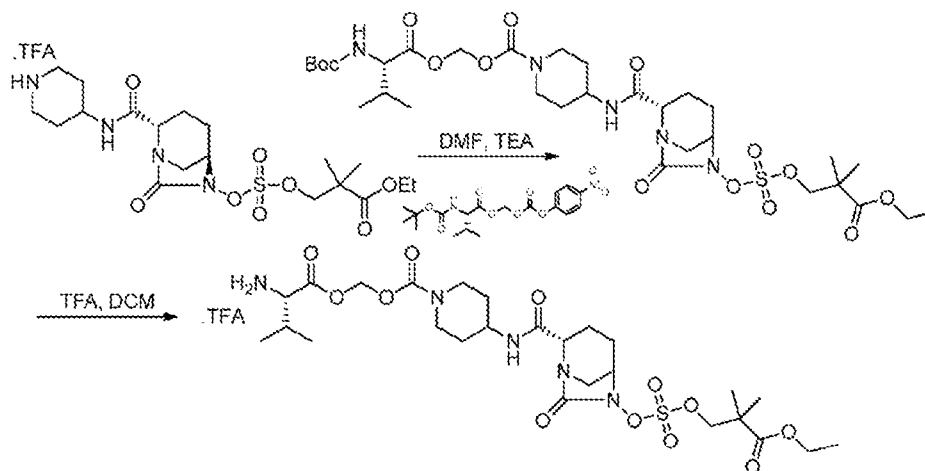
Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de etilo (92)



Se añadió lentamente Et₃N (5,1 ml, 36,6 mmol) a una mezcla agitada de sal de TFA de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (sal de TFA 91a) (1,8 g, 3,0 mmol) en DCM (50 ml) a 0 °C. Luego se añadió cloroformato de etilo (0,32 ml, 3,4 mmol) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 50 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:9) como eluyente para dar el compuesto del título (92) (1,2 g) como un sólido. LC/MS: LC/MS: *m/z* = 549,37 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,20-3,93 (m, 9H), 3,27 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,00-2,87 (m, 3H), 2,50-2,40 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,40-1,23 (m, 14H); ¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃) δ 174,0, 167,8, 166,9, 155,4, 80,4, 61,9, 61,4, 61,2, 60,0, 46,9, 46,7, 42,8, 42,6, 42,6, 32,0, 31,7, 22,0, 21,6, 20,7, 17,4, 14,7, 14,0.

Ejemplo 93

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (((S)-2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metilo (sal de TFA) (93)



Paso 1: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)oxi)metilo (93a).

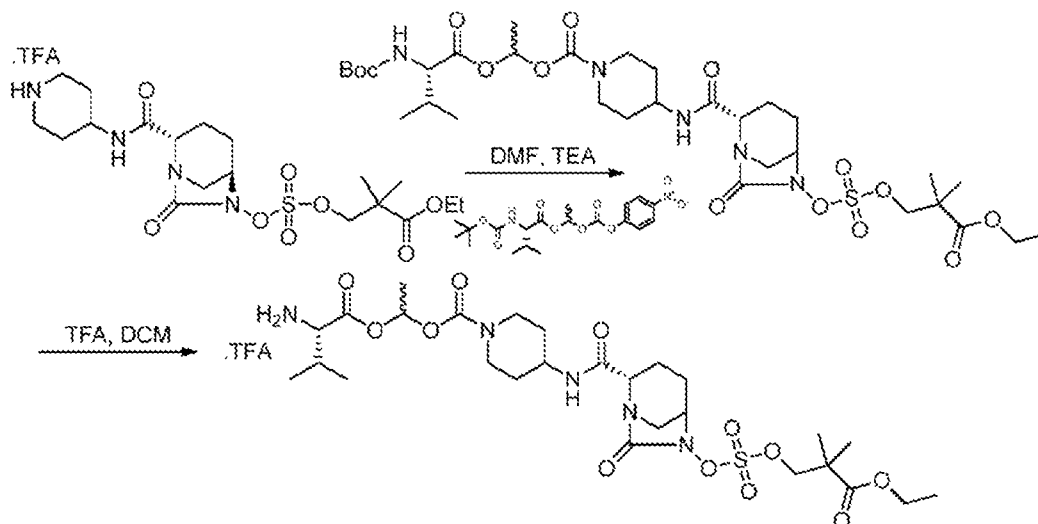
Se añadió Et₃N (15,8 ml, 113,3 mmol) a una mezcla agitada de sal de TFA de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (sal de TFA 91a) [Nota: exceso de TFA presente] (4,5 g, 9,4 mmol) en DMF (30 ml). 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (S)-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)metilo (5,6 g, 9,4 mmol; nota: 70 % de pureza) en DMF (20 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 a 1:4) como eluyente para dar el compuesto del título (93a) (1,2 g) como un aceite [Nota: También se obtuvieron 1,4 g adicionales de producto menos puro (93a)]. LC/MS: *m/z* = 750,08 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,47 (s, 1H), 5,84-5,78 (dd, *J* = 5,4 Hz, 4,2Hz, 2H), 4,98 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 4,29-3,97 (m, 8H), 3,28 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 3,30-2,87 (m, 3H), 2,48-2,41(dd, *J* = 6,6, 5,4 Hz, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,44-1,23 (m, 20H), 0,96 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,87 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (((S)-2-amino-3-metilbutanoil)oxi)metilo (sal de TFA) (93).

Se añadió TFA (5,7 ml, 74,7 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de (((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)oxi)metilo (93a) (1,4 g, 1,9 mmol) en DCM (40 ml) a -10 °C. La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 90 min. La mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC en fase inversa. (MeCN/H₂O (+ 0,1 % de TFA); 1:9 a 7:3) para dar el compuesto del título (93) (1,62 g; sal de TFA) en forma de un sólido. LC/MS: *m/z* = 650,30 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(((S)-2-amino-3-metilbutanoil)oxi)etilo (sal de TFA) (94)



Paso 1: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)oxi)etilo (94a).

Se añadió Et₃N (6,2 ml, 44,7 mmol) a una mezcla agitada de sal de TFA de 2,2-dimetil-3-(((2S,5R)-7-oxo-2-(piperidin-4-ilcarbamoil))-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-il)oxi)sulfonil)oxi)propanoato de etilo (91a) [nota: exceso de TFA presente] (2,2 g, 3,7 mmol) en DMF (11 ml). 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoato de (2S)-1-(((4-nitrofenoxi)carbonil)oxi)etilo (3,9 g, 4,6 mmol; nota: 50 % de pureza) en DMF (11 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc y H₂O y las capas acuosa y orgánica se sometieron a partición. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dejar un residuo crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (columna de 40 g) usando EtOAc/hexanos (0:1 t 1:0) como eluyente para dar el compuesto del título (94a) en forma de un aceite. LC/MS: *m/z* = 764 [M+H]⁺; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,88-6,82 (m, 1H), 6,47-6,44 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,59 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 4,22-3,98 (m, 8H), 3,30-3,26 (m, 1H), 2,95-(m, 3H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,00-1,77 (m, 5H), 1,52 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,28-1,24 (m, 10H), 0,97-0,87 (m, 6H).

Paso 2: Síntesis de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(((S)-2-amino-3-metilbutanoil)oxi)etilo (sal de TFA) (94).

Se añadió TFA (11,2 ml, 146,6 mmol) a una mezcla agitada de 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de 1-(((S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-metilbutanoil)oxi)etilo (94a) en DCM (80 ml) a -10 °C. La mezcla se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 90 min. La mezcla se concentró al vacío, se combinó con una ejecución previa de este experimento y se purificó mediante HPLC en fase inversa (MeCN/H₂O (+ 0,1 % de TFA); 1:9 a 9:1) para dar el compuesto del título (94) (1,56 g; sal de TFA). LC/MS: *m/z* = 664,29 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

Biodisponibilidad oral en ratas

Se realizó un estudio farmacocinético (PK) en tres ratas Sprague-Dawley (SD) macho después de administraciones intravenosas (IV) y orales (PO) de relebactam a 2 mg/kg y compuestos de prueba a 10 mg/kg, respectivamente y relebactam medido en plasma.

Se disolvió relebactam en solución salina tamponada con fosfato (PBS) (pH 7,5) a 0,4 mg/ml para inyección intravenosa (IV). Los compuestos para administración oral se formularon en 10 % de etanol/40 % de polietilenglicol

(PEG) 400/50 % de agua para inyección (WFI) (pH 6,5) a 1 mg/ml. Los volúmenes de dosificación son 5 ml/kg para IV y 10 ml/kg para PO. Todos los aspectos de este trabajo, incluido el alojamiento, la experimentación y la eliminación de animales, se realizaron en general de acuerdo con la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition" (National Academies Press, Washington, D.C., 2011); and Suckow *et al.*, Ed. The Laboratory Rat. 2nd Edition. Academic Press. New York. 2005. Los animales tuvieron acceso a una dieta estándar de laboratorio y a agua del grifo esterilizada en autoclave *ad libitum*.

Se recolectaron alícuotas de sangre (300 μ L a 400 μ L) de ratas cateterizadas en la vena yugular en tubos recubiertos con heparina de litio en diversos momentos. Los tubos se mezclaron suavemente y se mantuvieron en hielo y luego se centrifugaron a 2500 rpm durante 15 minutos a 4 °C, dentro de 1 hora después de la recolección. Para los animales en los grupos de control, se recolectó sangre mediante punción cardíaca y el plasma se recolectó y se mantuvo congelado a -70 °C hasta su posterior análisis. Beaudoin *et al.*, Validación de procedimiento bioanalítico para la determinación simultánea de ceftazidima y avibactam en plasma de rata. *Bioanalysis*. 2016 8:111-22.

Las muestras de plasma se procesaron mediante precipitación con acetonitrilo y se analizaron mediante LC-MS/MS. Se generó una curva de calibración de plasma con alícuotas de plasma libre de fármaco enriquecidas con la sustancia de prueba en los niveles de concentración especificados. Las muestras de plasma enriquecidas se procesaron junto con las muestras de plasma desconocidas utilizando el mismo procedimiento. Las muestras de plasma procesadas se almacenaron a -70 °C hasta recibir el análisis LC-MS/MS, momento en el cual se registran las áreas de los picos y se determinaron las concentraciones de la sustancia de prueba en las muestras de plasma desconocidas usando la curva de calibración respectiva. Se determinó el rango lineal reportable del ensayo, junto con el límite inferior de cuantificación (LLQ). Se construyeron gráficas de concentración plasmática del compuesto frente al tiempo. Los parámetros farmacocinéticos del compuesto después de la dosificación IV y PO ($AUC_{\text{último}}$, AUC_{INF} , $T_{1/2}$, $T_{\text{máx}}$ y $C_{\text{máx}}$) se obtuvieron del análisis no compartimental (NCA) de los datos del plasma utilizando WinNonlin. WinNonlin® Certara L.P. Pharsight, St. Louis, MO.

En estas pruebas, el relebactam exhibió una biodisponibilidad oral (%F) del 1,8 %, y los compuestos (75), (77), (78) y (80) exhibieron una biodisponibilidad oral (%F) de relebactam mayor que 5 %.

Ejemplo 96

Concentración mínima inhibitoria

Los valores de concentración mínima de inhibidor (MIC) de los monobactamas e inhibidores de β -lactamasa en investigación se determinan mediante pruebas de susceptibilidad por microdilución en caldo realizadas de acuerdo con las pautas del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-Tenth Edition. CLSI document M07-A10. CLST, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087-1898 USA, 2015; CLST. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: Twenty-Sixth Informational Supplement. CLSI document M100-S26, CLSI, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, PA 19087 USA, 2016) contra un panel de cepas bacterianas que expresan β -lactamasas caracterizadas que confieren resistencia a las β -lactámicas. Zasowski *et al.*, The Lactams Strike Back: Ceftazidime-Avibactam. *Pharmacotherapy*, 2015 35:755-70; Levasseur *et al.*, actividad antibacteriana *in vitro* de la combinación ceftazidima-avibactam contra enterobacterias, incluidas cepas con β -lactamasas bien caracterizadas. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015 59:1931-4. Los compuestos se almacenan como polvo seco y se almacenan a -20 °C antes de realizar el ensayo. Estos compuestos y fármacos de comparación se solubilizan en el disolvente apropiado el día del ensayo. Todos los fármacos se prueban utilizando un rango de concentración de fármaco de 0,001 μ g/ml a 64 μ g/ml. Los inhibidores de β -lactamasa se prueban a una concentración constante de 4 μ g/ml. Los aislados se mancharon en medios apropiados y se incubaron durante la noche a 35 °C. Los valores de MIC se determinan utilizando caldo Mueller Hinton ajustado a cationes (MHBII; BD, Sparks, MD) de acuerdo con las pautas CLSI en placas de formato de 96 pocillos. Las MIC se registran después de 18 h de incubación a 35 °C. La MIC se lee y registra como la concentración más baja de fármaco que inhibe el crecimiento visible del organismo.

Ejemplo 97

Biodisponibilidad oral en perros

Se evalúa la biodisponibilidad oral de ciertos profármacos de relebactam proporcionados por la presente divulgación en perros.

Las formulaciones de dosificación se preparan el día de la dosificación. Las formulaciones intravenosas se preparan en condiciones asépticas, se filtran de forma estéril y se llevan a temperatura ambiente antes de la dosificación. La formulación intravenosa puede incluir relebactam en una concentración final de 2,0 mg/ml en PBS a pH 7,5.

Las formulaciones de dosificación oral pueden tener una concentración final de relebactam o un profármaco de relebactam de 2 mg/ml en una solución de 1 ml de etanol, 4 ml de PEG400 y 5 ml de agua para inyección, con el pH ajustado a 7 con NaOH 1N.

Las formulaciones se administran a perros Beagle machos que pesan entre 8 kg y 410 kg. Los animales se mantienen de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio, National Research Council, The National Academies Press, Washington, DC, 2011.

- 5 Los perros reciben una dosis en bolo intravenoso de 10 mg/kg o una dosis peroral de 20 mg/kg. Los niveles de dosis se seleccionan para cerrar la brecha entre los datos de control históricos primarios y el estudio NHP (American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines on Euthanasia. 2013) para predecir con precisión la actividad del profármaco en humanos. La administración intravenosa se realiza en la vena cefálica seguida de un lavado de 0,5 ml con solución salina estéril. La administración oral se realiza hasta el estómago mediante un catéter de 18 French seguido de un enjuague de 15 ml con agua desionizada. Se utilizan dos perros para cada brazo del estudio.
- 10 La concentración plasmática de relebactam se mide a intervalos después de la administración. A los 2 minutos de la recolección, se transfieren 100 µL de sangre entera a tubos de K₂EDTA que contienen 300 µL de acetonitrilo. Cada vial con la mezcla de sangre/acetonitrilo se agita durante aproximadamente 30 segundos y se congela inmediatamente en hielo seco y se mantiene congelado (-55 °C a -85 °C) hasta el análisis. La concentración de relebactam se determina mediante LC/MS/MS.
- 15 El área bajo la concentración vs. curvas de tiempo (AUC) se calculan utilizando el procedimiento trapezoidal lineal con interpolación lineal. El porcentaje de biodisponibilidad oral (%F) de relebactam se determina comparando el AUC después de la administración oral con el AUC después de la administración intravenosa sobre una base de dosis normalizada.

Ejemplo 98

20 Biodisponibilidad oral en monos

Se evalúa la biodisponibilidad oral de ciertos profármacos de relebactam proporcionados por la presente divulgación en monos Cynomolgus macho.

- 25 Las formulaciones de dosificación se preparan el día de la dosificación. Las formulaciones intravenosas se preparan en condiciones asépticas, se filtran de forma estéril y se llevan a temperatura ambiente antes de la dosificación. La formulación intravenosa puede incluir relebactam en una concentración final de 2,0 mg/ml en PBS a pH 7,5.

Las formulaciones de dosificación oral pueden tener una concentración final de relebactam o un producto de relebactam de 2 mg/ml en una solución de 1 ml de etanol, 4 ml de PEG400 y 5 ml de agua para inyección, con el pH ajustado a 7 con NaOH 1N.

- 30 Las formulaciones se administran a monos Cynomolgus macho que pesan de 2 kg a 4 kg. Los animales se mantienen de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio, National Research Council, The National Academies Press, Washington, DC, 2011.

- 35 Los monos reciben una dosis en bolo intravenoso de 10 mg/kg o una dosis peroral de 20 mg/kg. Los niveles de dosificación se seleccionan para imitar concentraciones sistémicas terapéuticamente eficaces en humanos. La administración intravenosa es por la vena safena. La administración oral es *a través de* intubación oral a través de un tubo oral flexible. Se utilizan dos monos para cada brazo del estudio.

- 40 La concentración plasmática de relebactam se mide a intervalos después de la administración. A los 2 minutos de la recolección, se transfieren 100 µl de sangre entera a tubos K₂EDTA que contienen 300 µl de acetonitrilo. Cada vía con la mezcla de sangre/acetonitrilo se agita durante aproximadamente 30 segundos y se congela inmediatamente en hielo seco y se mantiene congelada (-55 °C a -85 °C) hasta el análisis. La concentración de relebactam se determina mediante LC/MS/MS.

El área bajo la concentración vs. curvas de tiempo (AUC) se calculan utilizando el procedimiento trapezoidal lineal con interpolación lineal. El porcentaje de biodisponibilidad oral (%F) de relebactam se determina comparando el AUC después de la administración oral con el AUC después de la administración intravenosa sobre una base de dosis normalizada.

45 Ejemplo 99

Biodisponibilidad oral en perros Beagle

Se evaluó la biodisponibilidad oral de ciertos profármacos de relebactam proporcionados por la presente divulgación en perros Beagle.

- 50 Las formulaciones de dosificación se preparan el día de la dosificación. Las formulaciones intravenosas se preparan en condiciones asépticas, se filtran de forma estéril y se llevan a temperatura ambiente antes de la dosificación. La formulación intravenosa incluía relebactam a una concentración final de 2,8 mg/ml en PBS a pH 7,5.

Las formulaciones de dosificación oral de los profármacos de relebactam tenían una concentración final de un

profármaco de relebactam de 10 mg/ml en una solución de 15 % (v/v) de Campul MCM C8, 15 % (v/v) de Gelucire 44/14, y etanol al 10 % (v/v) en agua purificada.

Las formulaciones se administraron a perros Beagle macho que pesaban aproximadamente 10 kg. Los animales se mantuvieron de acuerdo con la Guía para el cuidado y uso de animales de laboratorio, National Research Council, The National Academies Press, Washington, DC, 2011.

Los perros recibieron una dosis en bolo IV de 9,9 mg/kg, o una dosis peroral de 22 mg/kg (Compuesto 87) o 20,0 mg/kg (Compuesto 88). Los niveles de dosis se seleccionaron para cerrar la brecha entre los datos de control históricos primarios y el estudio NHP (American Veterinary Medical Association. AVMA Guidelines on Euthanasia. 2013) para predecir con precisión la actividad del profármaco en humanos. La administración intravenosa se realizó en la vena cefálica seguida de un lavado de 0,5 ml con solución salina estéril. La administración oral fue a través de el estómago usando un catéter de 18 French seguido de un lavado de 15 ml con agua desionizada. Se utilizaron dos perros para cada brazo del estudio.

La concentración plasmática de relebactam se midió a intervalos después de la administración. A los 2 minutos de la recolección, se transfirieron 100 µl de sangre entera a tubos K₂EDTA que contenían 300 µl de acetonitrilo. Cada vial con la mezcla de sangre/acetonitrilo se agitó durante aproximadamente 30 segundos y se congeló inmediatamente en hielo seco y se mantuvo congelado (-55 °C a -85 °C) hasta el análisis. La concentración de relebactam se determinó mediante LC/MS/MS.

El área bajo la concentración vs. curvas de tiempo (AUC) se calcularon utilizando el procedimiento lineal/log trapezoidal con interpolación lineal. El porcentaje de biodisponibilidad oral (%F) de relebactam fue determinado comparando el AUC después de la administración oral con el AUC después de la administración intravenosa sobre una base de dosis normalizada.

La concentración plasmática media después de la administración IV de relebactam o la administración peroral del Compuesto (86) o del Compuesto (87) se muestra en la FIG. 1. Un resumen de los resultados se muestra en la Tabla 1.

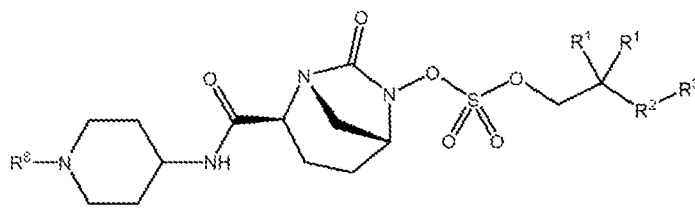
Tabla 1. Resumen experimental.

	Aliviado	Compuesto (87)	Compuesto (88)
Administración	IV	PO	PO
Dosis nominal (mg/kg)	10,0	20,0	20,0
Dosis administrada (mg/kg)	9,88	22,0	20,4
MW	348,38	634,7	634,7
Dosis equivalente de relebactam (mg/kg) (NOMINAL)	10	11,0	11,0
Dosis equivalente de relebactam (mg/kg) (ACTUAL)	9,88	12,1	11,2
AUC _{0-inf} (ng.h/ml)	29379 (3734) ¹	12523 (1136)	4914 (2509)
AUC _{0-inf} /D	2974 (580)	1037 (94)	439 (224)
F %	-	35,4(4)	15,0 (7)

¹ Media (DE).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (1)



(1)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde,

5 cada R¹ se selecciona independientemente de alquilo C₁₋₆, o cada R¹ y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C₃₋₆, un anillo heterocicloalquilo C₃₋₆, un anillo de cicloalquilo C₃₋₆ sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C₃₋₆ sustituido;

10 R² se selecciona de un enlace simple, alcanodiilo C₁₋₆, heteroalcanodiilo C₁₋₆, cicloalcanodiilo C₅₋₆, heterocicloalcanodiilo C₅₋₆, arenodiilo C₆, heteroarenodiilo C₅₋₆, alcanodiilo C₁₋₆ sustituido, heteroalcanodiilo C₁₋₆ sustituido, cicloalcanodiilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalcanodiilo C₅₋₆ sustituido, arenodiilo C₆ sustituido y heteroarenodiilo C₅₋₆ sustituido;

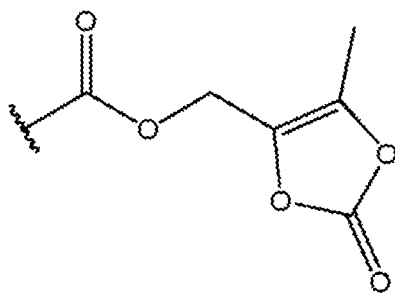
15 R³ se selecciona de alquilo C₁₋₆, -O-C(O)-R⁴, -S-C(O)-R⁴, -NH-C(O)-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -S-C(O)-O-R⁴, -NH-C(O)-O-R⁴, -C(O)-O-R⁴, -C(O)-S-R⁴, -C(O)-NH-R⁴, -O-C(O)-O-R⁴, -O-C(O)-S-R⁴, -O-C(O)-NH-R⁴, -S-S-R⁴, -S-R⁴, -NH-R⁴, -CH(-NH₂)(-R⁴), heterocicloalquilo C₅₋₆, heteroarilo C₅₋₆, cicloalquilo C₅₋₆ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₆ sustituido, arilo C₅₋₆ sustituido, heteroarilo C₅₋₆ sustituido y -CH=C(R⁴)₂, donde,

20 R⁴ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, cicloalquilo C₅₋₈, heterocicloalquilo C₅₋₈, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀, arilo C₆₋₈, heteroarilo C₅₋₈, arilalquilo C₇₋₁₀, heteroarilalquilo C₅₋₁₀, alquilo C₁₋₈ sustituido, heteroalquilo C₁₋₈ sustituido, cicloalquilo C₅₋₈ sustituido, heterocicloalquilo C₅₋₈ sustituido, cicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, heterocicloalquilalquilo C₅₋₁₀ sustituido, arilo C₆₋₈ sustituido, heteroarilo C₅₋₈ sustituido, arilalquilo C₇₋₁₀ sustituido y heteroarilalquilo C₅₋₁₀ sustituido; y

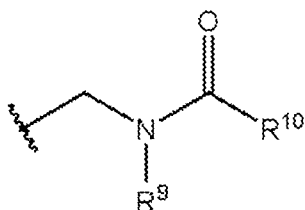
R⁶ se selecciona de una fracción de Fórmula (2), una fracción de Fórmula (3), una fracción de Fórmula (4), y una fracción de Fórmula (5):



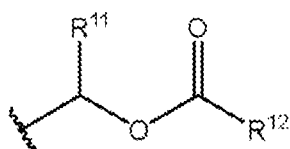
(2)



(3)



(4)



(5)

donde,

cada R^7 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , o cada R^7 y el átomo de carbono geminal al que están unidos forma un anillo cicloalquilo C_{3-6} , un anillo heterocicloalquilo C_{3-6} , un anillo de cicloalquilo C_{3-6} sustituido o un anillo de heterocicloalquilo C_{3-6} sustituido;

n es un número entero de 1 a 4;

X se selecciona entre O y NH;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^9 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ;

R^{10} se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido;

R^{11} se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^{12} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , cicloalquilo C_{5-8} , heterocicloalquilo C_{5-8} , cicloalquilalquilo C_{5-10} , heterocicloalquilalquilo C_{5-10} , arilo C_{6-8} , heteroarilo C_{5-8} , arilalquilo C_{7-10} , heteroarilalquilo C_{5-10} , alquilo C_{1-8} sustituido, heteroalquilo C_{1-8} sustituido, cicloalquilo C_{5-8} sustituido, heterocicloalquilo C_{5-8} sustituido, cicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, heterocicloalquilalquilo C_{5-10} sustituido, arilo C_{6-8} sustituido, heteroarilo C_{5-8} sustituido, arilalquilo C_{7-10} sustituido y heteroarilalquilo C_{5-10} sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde,

cada R^1 es independientemente alquilo C_{1-6} .

R^2 es un enlace simple; y

R^3 es $-C(O)-O-R^4$, donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-8} , heteroalquilo C_{1-8} , arilalquilo C_{7-9} y heterocicloalquilo C_{5-7} .

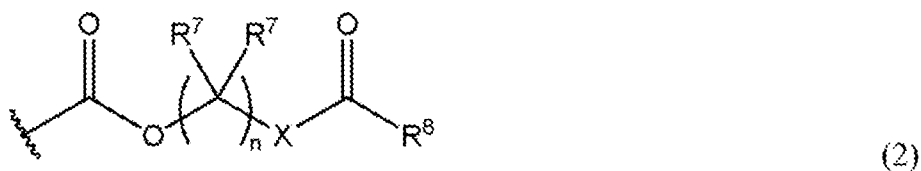
3. El compuesto de la reivindicación 1, donde,

cada R^1 es metilo;

R^2 es un enlace simple; y

5 R^3 es $-C(O)-O-R^4$; donde R^4 se selecciona de alquilo C_{1-10} , heteroalquilo C_{1-10} , alquilareno C_{7-10} y heteroalquilocicloalquilo C_{5-10} .

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^6 es una fracción de Fórmula (2):



donde,

cada R^1 es alquilo C_{1-6} ;

10 R^2 es un enlace simple; R^3 es $-C(O)-O-$;

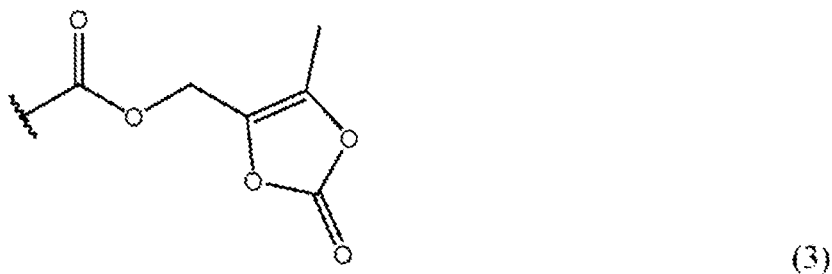
R^4 es alquilo C_{1-6} ;

n es 1;

cada R^7 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} y $-CH(-R^{13})-NH_2$, donde R^{13} se selecciona de alquilo C_{1-6} .

15 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^6 es una fracción de Fórmula (3):



donde,

cada R^1 es alquilo C_{1-6} ;

R^2 es un enlace simple;

20 R^3 es $-C(O)-O-$; y

R^4 es alquilo C_{1-6} .

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde R^6 es una fracción de Fórmula (4):



donde,

cada R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es un enlace simple;

R³ es -C(=O)-O-;

R⁴ es alquilo C₁₋₆;

5 R⁹ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

R¹⁰ se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, donde R⁶ es una fracción de Fórmula (5):



donde,

10 cada R¹ es alquilo C₁₋₆;

R² es un enlace simple;

R³ es -C(=O)-O-;

R⁴ es alquilo C₁₋₆;

R¹¹ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo e isopropilo; y

15 R¹² se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona de:

tert-butil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

20 (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

25 (pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

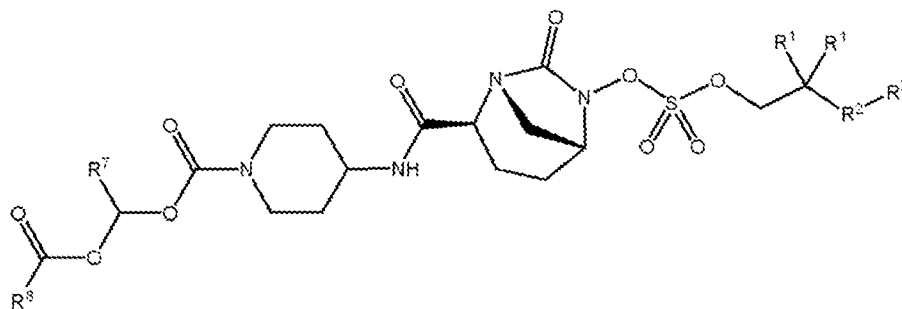
(isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

30 1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato;

1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicilo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato,

una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, y una combinación de cualquiera de los anteriores.

35 9. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la estructura de Fórmula (13):



(13)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde,

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C₁₋₃;

R² es un enlace simple;

5 R³ es -C(O)-O-R⁴, donde R⁴ es alquilo C₁₋₄;

R⁷ se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁₋₄; y

R⁸ puede ser alquilo C₁₋₄.

10. El compuesto de la reivindicación 9, donde,

cada R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

10 R⁴ se selecciona de metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

R⁷ se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

R⁸ se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

11. El compuesto de la reivindicación 9, donde cada compuesto se selecciona de:

15 acetoximetil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (6/86);

1-(isobutiriloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (7/87);

(pivaloiloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (8/88);

20 (isobutiriloxi)metil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (9/89);

1-acetoxietil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (10/90);

25 1-(pivaloiloxi)etil 4-((2S,5R)-6-(((3-etoxi-2,2-dimetil-3-oxopropoxi)sulfonil)oxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato (11/91);

o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

12. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, donde la composición farmacéutica comprende además un antibiótico, y donde el antibiótico comprende un antibiótico β-lactámico.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, en donde la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación oral.

35 15. El compuesto de la reivindicación 1 para uso en un método para tratar una infección bacteriana en un paciente, comprendiendo el procedimiento administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento:

una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de cualquiera de las anteriores; y

una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico β -lactámico.

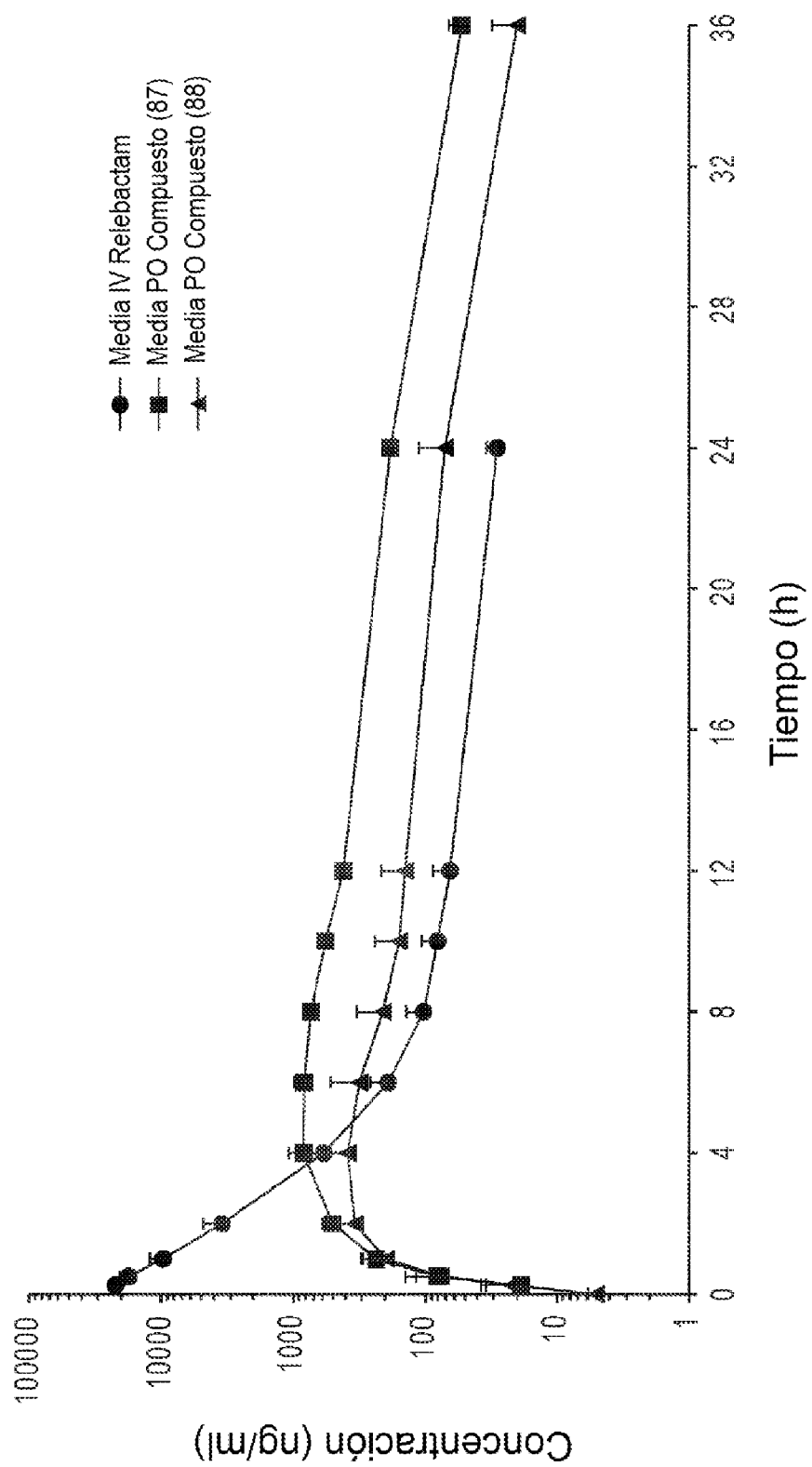


FIG. 1