



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0906871-6 A2



(22) Data do Depósito: 15/01/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA TRATAR UMA INFECÇÃO BACTERIANA, USO DO COMPOSTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO

(51) Int. Cl.: C07D 471/08; A61K 31/529; A61K 31/535; A61P 31/04; C07D 487/08; (...).

(30) Prioridade Unionista: 18/01/2008 US 61/011533.

(71) Depositante(es): MERCK SHARP & DOHME CORP..

(72) Inventor(es): TIMOTHY A. BLIZZARD; HELEN CHEN; CANDIDO GUDE; JEFFREY D. HERMES; JASON E. IMBRIGLIO; SEONGKON KIM; JANE Y WU; SOOKHEE HA; CHRISTOPHER J. MORTKO; IAN MANGION; NELO RIVERA; REBECCA T. RUCK; MICHAEL SHEVLIN.

(86) Pedido PCT: PCT US2009031047 de 15/01/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/091856 de 23/07/2009

(85) Data da Fase Nacional: 14/07/2010

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO Beta-lactamas bicíclicas substituídas de Fórmula I: (I), são inibidores de beta-lactamase, sendo que a, X, R1 e R2 são aqui definidos. Os compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos são úteis no tratamento de infecções bacterianas em combinação com antibióticos beta-lactama. Em particular, os compostos podem ser utilizados com um antibiótico de beta-lactama (e.g., imipenem, piperacilicina, ou ceftazidima) contra microorganismos resistentes aos antibióticos de beta-lactama devido à presença das beta-lactamases.

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

REFERÊNCIA CRUZADA AOS PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. de N° 61/011.533 (depositado aos 18 de Janeiro de 2008), cuja revelação é por meio deste aqui totalmente incorporada como referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção refere-se aos novos inibidores de beta-lactamase e ao seu uso contra resistência bacteriana aos antibióticos. Mais particularmente, a invenção refere-se às composições e aos métodos para suplantam a resistência bacteriana aos antibióticos.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Resistência bacteriana aos antibióticos tem se tornado uma das ameaças mais sérias no moderno cuidado da saúde. Cohen, *Science* 1992, 257: 1051-1055 revela que infecções causadas por bactérias resistentes resultam em internações hospitalares mais demoradas, mortalidade mais alta e custo de tratamento aumentado. Neu, *Science* 1992, 257: 1064-1073 revela que a necessidade de antibióticos novos continuará a se expandir porque as bactérias têm uma capacidade notável para desenvolverem resistência aos agentes novos tornando-os rapidamente ineficazes. Anderson, *Nature America* 1999, 5; 147-149 refere-se à disseminação de resistência aos antibióticos como uma pandemia e declara que uma solução para a ameaça crescente à saúde pública exigirá uma abordagem interdisciplinar.

A presente crise tem motivado vários esforços para se elucidarem os mecanismos responsáveis pela resistência bacteriana, Coulton *et al.*, *Progress in Medicinal Chemistry* 1994, 31: 297-349 ensinam que o uso disseminado de penicilinas e de cefalosporinas tem resultado na emergência de β -lactamases, uma família de enzimas bacterianas que catalisam a hidrólise

do anel β -lactama comum aos numerosos antibióticos presentemente utilizados. Mais recentemente, Dudley, *Pharmacotherapy* 1995, 15: 9S-14S tem descoberto que a resistência mediada por β -lactamases é um aspecto crítico no núcleo do desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos. Ácido clavulânico, que é um metabólito de *Streptomyces clavuligerus*, e dois inibidores semi-sintéticos, sulbactam e tazobactam são inibidores de β -lactamase presentemente disponíveis produzidos naturalmente ou semi-sinteticamente. US5698577, US5510343, US6472406 e Hubschwerlen *et al.*, *J. Med. Chem.* 1998, 41: 3961 e Livermore *et al.*, *J. Med. Chem.* 1997, 40: 335-343, revelam certos inibidores sintéticos de β -lactamase.

Outras referências de interesse são:

US 2003/0199541 A1 revela certos compostos azabicíclicos incluindo 7-oxo-6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamidas e seu uso como agentes antibacterianos.

US 2004/0157826 A1 revela compostos heterobicíclicos incluindo certos derivados de diazepina carboxamida e diazepina carboxilato e seu uso como agentes antibacterianos e inibidores de β -lactamase.

WO 2008/039420 A2 revela certas 7-oxo-2,6-diaza-biciclo[3.2.0]heptano-6-sulfo-óxi-2-carboxamidas e seu uso como inibidores de β -lactamase.

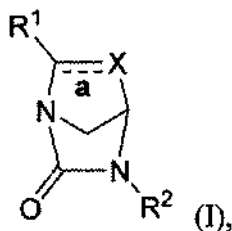
Poole, *Cell Mol. Life Sci.* 2004, 61: 2200-2223, apresenta uma revisão da resistência de patógenos bacterianos aos antibióticos de β -lactama e abordagens para suplantar a resistência.

Os inibidores de β -lactamase correntemente disponíveis são insuficientes para conter a diversidade constantemente crescente de β -lactamases. Há, portanto, uma necessidade de novos inibidores de β -lactamase.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção é direcionada a certos compostos de

carboxilato e de carboxamida diazabíclicos que são inibidores de beta-lactamase. Os compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, são úteis em combinação com antibióticos de beta-lactama para o tratamento de infecções bacterianas, particularmente de infecções bacterianas resistentes a antibióticos. Mais particularmente, a presente invenção inclui compostos de Fórmula I:



e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos, sendo que: a ligação identificada como "a" é uma ligação simples ou uma ligação dupla;

quando "a" é uma ligação simples,

10

X é:

- (1) CH₂,
- (2) CH₂CH₂,
- (3) CH₂CH₂CH₂,
- (4) CH=CH,
- (5) CH₂-CH=CH, ou
- (6) CH=CH-CH₂;

15

quando "a" é uma ligação dupla,

X é:

20

- (1) CH,
- (2) CH-CH₂, ou
- (3) CH-CH=CH;

R¹ é:

25

- (1) C(O)N(R³)R⁴,
- (2) C(O)OR³, ou
- (3) C(O)OR⁵;

R^2 é SO_3M , OSO_3M , SO_2NH_2 , PO_3M , OPO_3M , CH_2CO_2M , CF_2CO_2M , ou CF_3 ;

M é H ou um cátion farmacologicamente aceitável;

R^3 é:

5 (1) C_{1-8} alquila substituída com um total de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo de (i) zero a 2 $N(R^A)R^B$, (ii) zero a 2 R^C , e (iii) zero a 1 de AryA, HetA, ou HetB,

(2) CycA,

(3) HetA,

10 (4) AryA,

(5) HetB, ou

(6) AryB;

R^4 é H ou C_{1-8} alquila opcionalmente substituída com $N(R^A)R^B$;

15 ou alternativamente, quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$, R^3 e R^4 juntos com o átomo de N no qual estão ambos ligados formam um anel monocíclico saturado, de 4 a 9 membros opcionalmente contendo 1 heteroátomo em adição ao nitrogênio ligado em R^3 e R^4 selecionado de N, O, e S, onde o S está opcionalmente oxidado para $S(O)$ ou $S(O)_2$; sendo que o anel monocíclico

20 está opcionalmente fusionado para formar ponte com, ou espiro com um anel heterocíclico saturado, de 4 a 7 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, onde o S está opcionalmente oxidado para $S(O)$ ou $S(O)_2$, para formar um sistema de anel bicíclico, no

25 formado está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente: (1) C_{1-6} alquila, (2) C_{1-6} fluoro-alquila, (3) $(CH_2)_{1-2}G$ sendo que G é OH, O- C_{1-6} alquila, O- C_{1-6} fluoro-alquila, $N(R^A)R^B$, $C(O)N(R^A)R^B$, $C(O)R^A$ CO_2R^A , ou SO_2R^A (4) O- C_{1-6} alquila, (5) O- C_{1-6} fluoro-alquila, (6) OH, (7) oxo, (8) halogênio, (9) $N(R^A)R^B$, (10)

$C(O)N(R^A)R^B$, (11) $C(O)R^A$, (12) $C(O)-C_{1-6}$ fluoro-alquila, (13) $C(O)OR^A$, ou (14) $S(O)_2R^A$;

R^5 é C_{1-8} alquila substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente $N(R^A)C(O)-AryA$;

5 CyA é C_{4-9} ciclo-alquila que está opcionalmente substituída com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e zero a 2 $(CH_2)_nR^C$;

10 $HetA$ é um anel heterocíclico monoinsaturado ou saturado de 4 a 9 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para $S(O)$ ou $S(O)_2$ e quer 1 quer 2 carbonos de anel estão opcionalmente oxidados para $C(O)$; sendo que o anel está opcionalmente fusionado com uma C_{3-7} ciclo-alquila; e sendo que o anel heterocíclico monoinsaturado ou saturado, opcionalmente fusionado está opcionalmente
15 substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e zero a 2 $(CH_2)_nR^C$;

$AryA$ é fenila que está opcionalmente substituída com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e zero a 2 $(CH_2)_nR^C$;

20 $HetB$ é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de 1 a 3 átomos de N, zero ou 1 átomo de O, e zero ou 1 átomo de S; sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente fusionado com um anel heterocíclico saturado, de 5 a 7 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de
25 N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para $S(O)$ ou $S(O)_2$ e quer 1 quer 2 carbonos de anel não-fusionado estão opcionalmente oxidados para $C(O)$; e

sendo que o anel heteroaromático opcionalmente fusionado está opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes

selecionados de zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$;

AryB é um sistema de anel bicíclico que é fenila fusionada com um anel heterocíclico saturado de 5 a 7 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂, e sendo que o sistema de anel bicíclico está opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$;

cada n é independentemente um número inteiro que é 0, 1, 2, ou 3;

cada R^A é independentemente H ou C₁₋₈ alquila;

cada R^B é independentemente H ou C₁₋₈ alquila;

cada R^C é independentemente C₁₋₆ alquila, OH, O-C₁₋₈ alquila, OC(O)-C₁₋₈ alquila, C(-NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogênio, CN, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B, piridila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tio-morfolinila;

e com a condição de que:

(A) quando R¹ é C(O)OR³ e R³ é AryA, então AryA não é (i) fenila não substituída, (ii) fenila substituída com NH₂, (iii) fenila substituída com OH, (iii) fenila substituída com O-C₁₋₈ alquila, (iv) fenila substituída com um ou mais halogênios, ou (v) fenila substituída com C₁₋₆ alquila;

(B) quando R¹ é C(O)OR³ e R³ é C₁₋₆ alquila substituída com HetB, então HetB não é piridila;

(C) quando R¹ é C(O)OR³ e R³ é CH₂-AryA ou CH₂CH₂-AryA, então AryA não é (i) fenila não substituída, (ii) fenila substituída com NH₂, OH, O-C₁₋₆ alquila, ou C₁₋₆ alquila, ou (iii) fenila substituída com um ou mais halogênios;

(D) quando R¹ é C(O)N(R³)R⁴, R³ é AryA, CH₂-AryA ou CH₂CH₂-AryA, e R⁴ é H ou C₁₋₆ alquila, então AryA não é fenila não

substituída, fenila substituída com $N(CH_3)_2$, ou fenila substituída com $C(O)NH_2$;

(E) quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$, R^3 é C_{1-6} alquila substituída com HetB, e R^4 é H ou C_{1-6} alquila, então HetB não é piridila; e

5 (F) quando R^1 é $C(O)OR^3$ e R^3 é C_{1-6} alquila substituída com R^C , então R^C não é $C(O)NH_2$ -

Compostos de Fórmula I inibem β -lactamases e ampliam sinergicamente os efeitos antibacterianos de antibióticos de β -lactama (e.g., imipenem, ceftazidima e piperacilicina) contra microorganismos normalmente
10 resistentes aos antibióticos de β -lactama como um resultado da presença das β -lactamases. Os compostos da presente invenção são eficazes contra β -lactamases de classe A e de classe C e sua combinação com um antibiótico de beta-lactama, tal como imipenem, ceftazidima ou piperacilicina, pode fornecer um tratamento eficaz de infecções bacterianas causadas por
15 microorganismos produtores de β -lactamase de classe A e de classe C. Consequentemente, a presente invenção inclui combinações de um composto de Fórmula I com um antibiótico de β -lactama adequado para uso contra bactérias produtoras de β -lactamase de classe C tais como *Pseudomonas spp.* e contra bactérias produtoras de β -lactamase de classe A tais como *Klebsiella*
20 *spp.* A invenção também inclui composições compreendendo um composto de Fórmula I ou seu sal farmaceuticamente aceitável, e um veículo farmaceuticamente aceitável. A invenção adicionalmente inclui métodos para tratar infecções bacterianas e inibir crescimento bacteriano pelo uso de um composto de Fórmula I ou de seu sal ou de uma combinação ou composição
25 contendo o composto ou seu sal.

Modalidades, submodalidades, aspectos e características da presente invenção são quer adicionalmente descritos quer serão evidentes a partir da seguinte descrição, dos seguintes exemplos e das reivindicações anexadas.

DESCRIÇÃO BREVE DOS DESENHOS

Figura 1 é um padrão de difração de raios-X de pó para o mono-hidrato cristalino descrito em Exemplo 1D.

Figura 2 é a curva de DSC para o mono-hidrato cristalino descrito em Exemplo 1D.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como observado acima a presente invenção inclui compostos de Fórmula I, sendo que os compostos são inibidores de beta-lactamase adequados para uso em combinação com antibióticos de beta-lactama para o tratamento de infecções bacterianas.

O termo "inibidor de β -lactamase" refere-se a um composto que é capaz de inibir a atividade de β -lactamase. Inibição da atividade de β -lactamase significa inibição da atividade de uma β -lactamase de classe A, C, ou D. Para aplicações antimicrobianas inibição em uma concentração inibitória de 50% é preferivelmente alcançada em ou abaixo de cerca de 100 microgramas/mL, ou em ou abaixo de cerca de 50 microgramas/mL, ou em ou abaixo de cerca de 25 microgramas/mL. Os termos β -lactamases de "classe A", "classe C", e "classe D" são entendidos por aquelas pessoas experientes na técnica e são descritos em Waley, The Chemistry of β -lactamase. Page Ed., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228.

O termo " β -lactamase" denota uma proteína capaz de inativar um antibiótico de β -lactama. A β -lactamase pode ser uma enzima que catalisa a hidrólise do anel de β -lactama de um antibiótico de β -lactama. De interesse particular aqui são as β -lactamases microbianas. A β -lactamase pode ser, por exemplo, uma serina β -lactamase. β -lactamases de interesse incluem aquelas descritas em, e.g., Waley, The Chemistry of β -lactamase, Page Ed., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228. β -lactamases de interesse particular aqui incluem uma β -lactamase de classe C de *Pseudomonas aeruginosa* ou de *Enterobacter cloacae* P99 (daqui em diante β -lactamase P99) e beta-

lactamase de classe A de *Klebsiella spp.*

O termo "antibiótico" refere-se a um composto ou a uma composição que diminui a viabilidade de um microorganismo, ou que inibe o crescimento ou a proliferação de um microorganismo. A frase "inibe o crescimento ou a proliferação" significa o aumento do tempo de geração (i.e., o tempo exigido para a célula bacteriana se dividir ou para a população dobrar) em pelo menos cerca de duas vezes. Antibióticos preferidos são aqueles que podem aumentar o tempo de geração em pelo menos cerca de 10 vezes ou mais (e.g., pelo menos cerca de 100-vezes ou mesmo indefinidamente, como uma morte celular total). Como usado nesta revelação, um antibiótico é adicionalmente intencionado para incluir um agente antimicrobiano, bacteriostático, ou bactericida. Exemplos de antibióticos adequados para uso com respeito à presente invenção incluem penicilinas, cefalosporinas e carbapenemos.

O termo "antibiótico de β -lactama" refere-se a um composto com propriedades antibióticas que contém uma funcionalidade de β -lactama. Exemplos não limitantes de antibióticos de β -lactama úteis com respeito à invenção incluem penicilinas, cefalosporinas, penemos, carbapenemos, e monobactamos.

Uma primeira modalidade da presente invenção (alternativamente aqui chamada de "Modalidade E1") é um composto de Fórmula I (alternativamente aqui chamado de "Composto I") como originalmente definido (i.e., como definido acima no Sumário da Invenção), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e com a condição de que:

(A) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é AryA;

(B) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com HetB;

(C) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com AryA;

(D) quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$, R^3 é AryA ou C_{1-8} alquila substituída com AryA, e R^4 é H ou C_{1-8} alquila, então AryA não é fenila não substituída, fenila substituída com 1 ou 2 $N(R^A)R^B$, ou fenila substituída com 1 ou 2 $C(O)N(R^A)R^B$;

5 (E) quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$ e R^4 é H ou C_{1-8} alquila, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com HetB; e

(F) quando R^1 é $C(O)OR^3$ e R^3 é C_{1-8} alquila substituída com R^C , então R^C não é $C(O)N(R^A)R^B$.

10 Uma segunda modalidade da presente invenção (Modalidade E2) é um composto de Fórmula I como originalmente definido, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e com a condição de que:

(A) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é AryA;

(B) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com HetB;

15 (C) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com AryA;

(D) quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$, então R^3 não é AryA ou C_{1-8} alquila substituída com AryA;

20 (E) quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com HetB; e

(F) quando R^1 é $C(O)OR^3$, então R^3 não é C_{1-8} alquila substituída com R^C .

25 Uma terceira modalidade da presente invenção (Modalidade E3) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; sendo que:

R^1 é:

(1) $C(O)N(R^3)R^4$, ou

(2) $C(O)OR^3$;

R^3 é:

(1) C₁₋₈ alquila substituída com um total de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo de (i) zero a 2 N(R^A)R^B; (ii) zero a 2 R^C, e (iii) zero a 1 de AryA, HetA, ou HetB,

(2) CycA,

5

(3) HetA,

(4) AryA, ou

(5) HetB;

R⁴ é H ou C₁₋₈ alquila opcionalmente substituída com N(R^A)R^B;

10

HetA é um anel heterocíclico saturado de 4 a 9 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que o anel heterocíclico saturado está opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B e zero a 2 (CH₂)_nR^C;

15

cada R^C é independentemente C₁₋₆ alquila OH, O-C₁₋₈ alquila, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas; e com a condição de que:

20

(A) quando R¹ é C(O)OR³ e R³ é AryA, então AryA não é (i) fenila não substituída, (ii) fenila substituída com NH₂, (iii) fenila substituída com OH, (iii) fenila substituída com O-C₁₋₆ alquila, (iv) fenila substituída com um ou mais halogênios; ou (v) fenila substituída com C₁₋₆ alquila;

(B) quando R¹ é C(O)OR³ e R³ é C₁₋₆ alquila substituída com HetB, então HetB não é piridila;

25

(C) quando R¹ é C(O)OR³ e R³ é CH₂-AryA ou CH₂CH₂-AryA, então AryA não é (i) fenila não substituída, (ii) fenila substituída com NH₂, OH, O-C₁₋₆ alquila, ou C₁₋₆ alquila, ou (iii) fenila substituída com um ou mais halogênios;

(D) quando R¹ é C(O)N(R³)R⁴, R³ é AryA, CH₂-AryA ou

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-AryA}$, e R^4 é H ou C_{1-6} alquila, então AryA não é fenila não substituída nem fenila substituída com $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e

(E) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$, R^3 é C_{1-6} alquila substituída com HetB, e R^4 é H ou C_{1-6} alquila, então HetB não é piridila.

5 Uma quarta modalidade da presente invenção (Modalidade E4) é um composto de Fórmula I como definido em Modalidade E3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e com a condição de que:

(A) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, então R^3 não é AryA;

10 (B) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, então R^3 não é C_{1-6} alquila substituída com HetB;

(C) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, então R^3 não é C_{1-6} alquila substituída com AryA;

(D) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$, então R^3 não é AryA ou C_{1-6} alquila substituída com AryA; e

15 (E) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$, então R^3 não é C_{1-6} alquila substituída com HetB.

Uma quinta modalidade da presente invenção (Modalidade E5) é um composto de Fórmula I como definido em Modalidade E3, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; e com a condição de que:

20 (A) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, então R^3 não é AryA;

(B) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, então R^3 não é C_{1-6} alquila substituída com HetB;

(C) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$, então R^3 não é C_{1-6} alquila substituída com AryA;

25 (D) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$ então R^3 não é AryA ou C_{1-6} alquila substituída com AryA; e

(E) quando R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$, então R^3 não é C_{1-6} alquila substituída com HetB.

Uma sexta modalidade da presente invenção (Modalidade E6)

é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que "a" é uma ligação simples; X é-CH₂- ou-CH₂CH₂-; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades anteriormente mencionadas.

5 Uma sétima modalidade da presente invenção (Modalidade E7) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que "a" é uma ligação simples; X é-CH₂-; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades anteriormente mencionadas.

10 Uma oitava modalidade da presente invenção (Modalidade E8) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que "a" é uma ligação simples; X é-CH₂CH₂-; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades anteriormente mencionadas.

15 Uma nona modalidade da presente invenção (Modalidade E9) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R¹ é C(O)N(R³)R⁴; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta modalidade, R¹ é C(O)NH(R⁴).

20 Uma décima modalidade da presente invenção (Modalidade E10) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R² é OSO₃M; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

25 Uma décima primeira modalidade da presente invenção (Modalidade E11) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R² é OSO₃H; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma décima segunda modalidade da presente invenção (Modalidade E12) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é: (1) C_{1-4} alquila substituída com um total de 1 a 4 substituintes selecionados do grupo consistindo de (i) zero a 2 $N(R^A)R^B$; (ii) zero a 2 R^C , e (iii) zero a 1 de AryA, HetA, ou HetB, (2) CycA, (3) HetA, (4) AryA, ou (5) HetB; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma décima terceira modalidade da presente invenção (Modalidade E13) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é $(CH_2)_{2-3}N(R^A)R^B$, $(CH_2)_{1-3}$ -AryA, $(CH_2)_{1-3}$ -HetA, $(CH_2)_{1-3}$ -HetB, CycA, HetA, AryA, ou HetB; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma décima quarta modalidade da presente invenção (Modalidade E14) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA, CH_2 -HetA, CH_2CH_2 -HetA, $CH(CH_3)$ -HetA, ou $CH(CH_2OH)$ -HetA; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E14 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é como definido acima em Modalidade E14; e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E14.

Uma décima quinta modalidade da presente invenção (Modalidade E15) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é R^3 é HetA, CH_2 -HetA, ou CH_2CH_2 -HetA; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E15 é um composto de Fórmula I, ou um sal

farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é como definido acima em Modalidade E15; e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E15.

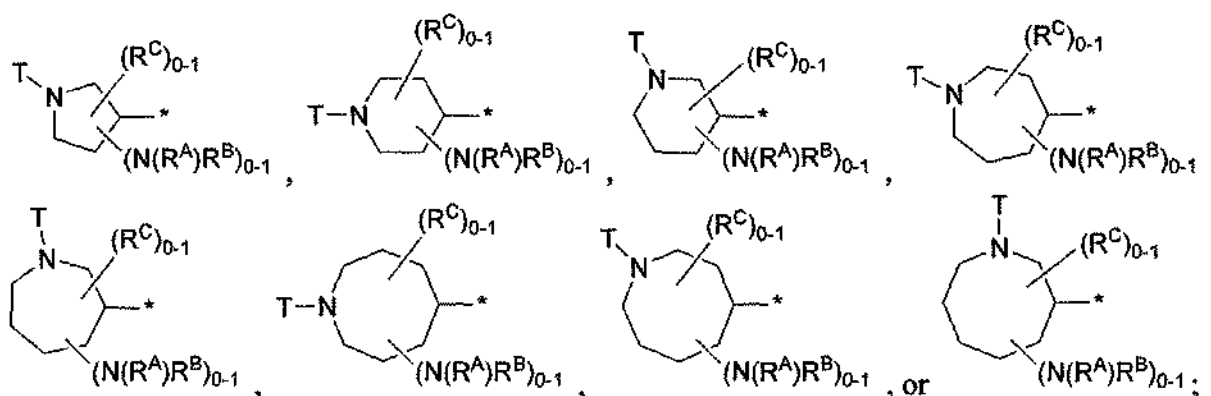
5 Uma décima sexta modalidade da presente invenção (Modalidade E16) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é R^3 é HetA ou CH_2 -HetA; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E16 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente
10 aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é como definido acima em Modalidade E16; e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E16.

Uma décima sétima modalidade da presente invenção (Modalidade E17) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente
15 aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E17 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é como definido acima em
20 Modalidade E17; e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E17.

Uma décima oitava modalidade da presente invenção (Modalidade E18) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA; HetA é um heterociclo saturado selecionado do grupo
25 consistindo de pirrolidinila, piperidinila, azepanila, e azocanila; sendo que o heterociclo saturado está opcionalmente substituído com $N(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(CH_2)_nR^C$ cada R^C é independentemente C_{1-6} alquila, OH, $O-C_{1-8}$ alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as

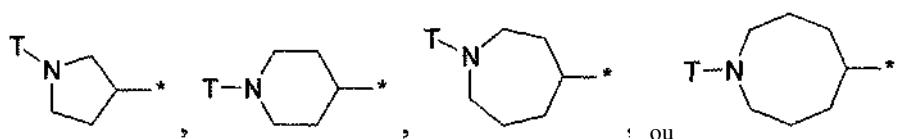
outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma décima nona modalidade da presente invenção (Modalidade E19) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA; HetA é:



sendo que o asterisco denota o ponto de ligação de HetA no restante do composto; T é H ou R^C ; R^C é C_{1-6} alquila, OH, $O-C_{1-8}$ alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma vigésima modalidade da presente invenção (Modalidade E20) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA; HetA é:



sendo que o asterisco denota o ponto de ligação de HetA no restante do composto; T é H ou R^C ; R^C é C_{1-6} alquila, OH, $O-C_{1-8}$ alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta modalidade, T é H.

Uma vigésima primeira modalidade da presente invenção

(Modalidade E21) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que HetA é um anel heterocíclico saturado, opcionalmente fusionado selecionado do grupo consistindo de azetidínica, pirrolidiníca, oxo-pirrolidiníca (e.g., 2-oxo-pirrolidiníca), piperidiníca, 5 piperaziníca, tetra-hidro-piraníca, tetra-hidro-tio-piraníca, morfoliníca, 1,1-dióxido-tetra-hidro-tio-piraníca, azepaníca, oxazepaníca, azocaníca, e aza-biciclo[3.1.0]ciclo-hexíca, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^A$ e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou 10 como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E21 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA, e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E21. Uma segunda submodalidade de Modalidade E21 é um composto de Fórmula I, ou 15 um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$; R^3 é HetA; e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E21. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, HetA está opcionalmente monossustituído com $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$.

20 Uma vigésima segunda modalidade da presente invenção (Modalidade E22) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que HetA é um anel heterocíclico saturado selecionado do grupo consistindo de pirrolidiníca, piperidiníca, azepaníca, e azocaníca; sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com 1 ou 2 25 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E22 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA; e HetA e todas as outras variáveis

são como definidas acima em Modalidade E22. Uma segunda submodalidade de Modalidade E22 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetA; e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em

5 Modalidade E22. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, HetA está opcionalmente monossustituído com $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(CH_2)_nR^C$.

Uma vigésima terceira modalidade da presente invenção (Modalidade E23) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente

10 aceitável do mesmo, sendo que HetA é como definido em Modalidade quer E21 quer E22; cada R^C é independentemente OH, O- C_{1-4} alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(-NH)NH_2$, Cl, Br, F, ou CN; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em uma primeira submodalidade R^3 é HetA; e

15 HetA é como definido acima em Modalidade E21. Em uma segunda submodalidade, R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetA; e HetA é como definido acima em Modalidade E22. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, HetA está opcionalmente monossustituído com $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(CH_2)_nR^C$.

20 Uma vigésima quarta modalidade da presente invenção (Modalidade E24) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que HetA é um anel heterocíclico como definido em Modalidade quer E21 quer E22; o anel heterocíclico em HetA está opcionalmente substituído com halogênio, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, NH_2 ,

25 $N(H)-C_{1-3}$ alquila, $N(-C_{1-3}$ alquila) $_2$, CH_2NH_2 , $CH_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $CH_2N(-C_{1-3}$ alquila) $_2$, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em uma primeira submodalidade R^3 é HetA; e HetA é como definido acima em Modalidade E24. Em uma segunda submodalidade, R^1 é

$C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetA; e HetA é como definido acima em Modalidade E24.

Uma vigésima quinta modalidade da presente invenção (Modalidade E25) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que HetA é um anel heterocíclico como definido em Modalidade quer E21 quer E22; o anel heterocíclico em HetA está
 5 opcionalmente substituído com F, CH_3 , OCH_3 , NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em uma primeira submodalidade R^3 é
 10 HetA; e HetA é como definido acima em Modalidade E25. Em uma segunda submodalidade, R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetA; e HetA é como definido acima em Modalidade E25.

Uma vigésima sexta modalidade da presente invenção (Modalidade E26) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente
 15 aceitável do mesmo, sendo que HetA é um anel heterocíclico selecionado do grupo consistindo de azetidinila, pirrolidinila, pirazolidinila, piperidinila, piperazinila, azepanila, oxazepanila, oxazolidinila, isoxazolidinila, morfolinila, e tetra-hidro-piranila, sendo que o anel heterocíclico está
 20 opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C_{1-3} alquila, CH_2NH_2 , $CH_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $CH_2N(-C_{1-3}$ alquila) $_2$, $O-C_{1-3}$ alquila, Cl, Br, F, NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alquila, $N(-C_{1-3}$ alquila) $_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)N(-C_{1-3}$ alquila) $_2$, $C(O)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)O-C_{1-3}$ alquila, $OC(O)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, ou $S(O)_2N(C_{1-3}$ alquila) $_2$; e todas as outras variáveis
 25 são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E26 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA, CH_2 -HetA, CH_2CH_2 -HetA; e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E26. Uma segunda

submodalidade de Modalidade E26 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)OR^3$; R^3 é HetA, CH_2 -HetA, CH_2CH_2 -HetA; e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E26. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma vigésima sétima modalidade da presente invenção (Modalidade E27) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que HetA é um anel heterocíclico selecionado do grupo consistindo de azetidina, pirrolidina, pirazolidina, piperidina, piperazina, azepina, oxazepina, oxazolidina, isoxazolidina, morfolina, e tetra-hidro-pirana, sendo que o anel heterocíclico está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , Cl, Br, F, NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$, ou $S(O)_2N(CH_3)_2$; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E27 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetA, CH_2 -HetA, CH_2CH_2 -HetA; e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E27. Uma segunda submodalidade de Modalidade E27 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)OR^3$; R^3 é HetA, CH_2 -HetA, CH_2CH_2 -HetA; e HetA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E27. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma vigésima oitava modalidade da presente invenção (Modalidade E28) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que AryA é fenila que está opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente

C_{1-3} alquila, CH_2NH_2 , $CH_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $CH_2N(C_{1-3} \text{ alquila})_2$, $O-C_{1-3}$ alquila, Cl, Br, F, NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alquila, $N(-C_{1-3} \text{ alquila})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)N(C_{1-3} \text{ alquila})_2$, $C(O)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)O-C_{1-3}$ alquila, $OC(O)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2N(C_{1-3} \text{ alquila})_2$, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH_2 -pirrolidinila, CH_2 -piperidinila, ou CH_2 -morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E28 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E28. Uma segunda submodalidade de Modalidade E28 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)OR^3$; R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E28. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma vigésima nona modalidade da presente invenção (Modalidade E29) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que AryA é fenila que está opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , Cl, Br, F, NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$, ou $S(O)_2N(CH_3)_2$, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH_2 -pirrolidinila, CH_2 -piperidinila, ou CH_2 -morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E29 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E29. Uma segunda submodalidade de Modalidade E29 é um composto de Fórmula

I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)OR^3$; R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E29. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

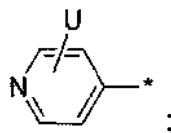
5 Uma trigésima modalidade da presente invenção (Modalidade E30) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetB; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E30 é um
10 composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é como definido acima em Modalidade E30; e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E30.

 Uma trigésima primeira modalidade da presente invenção (Modalidade E31) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente
15 aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetB; HetB é um anel heteroaromático selecionado do grupo consistindo de pirrolila, pirazolila, imidazolila, piridila, e pirimidinila, sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente monossustituído com $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou
20 2 grupos $(CH_2)_nR^C$; cada R^C é independentemente C_{1-6} alquila, OH, O- C_{1-8} alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

 Uma trigésima segunda modalidade da presente invenção (Modalidade E32) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente
25 aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetB; HetB é piridila que está opcionalmente monossustituída com $N(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos R^C ; cada R^C é independentemente C_{1-6} alquila, OH, O- C_{1-8} alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas

ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma trigésima terceira modalidade da presente invenção (Modalidade E33) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetB; HetB é:



- 5 U é H, $N(R^A)R^B$, ou R^C ; R^C é independentemente C_{1-6} alquila, OH, $O-C_{1-8}$ alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta modalidade, U está orto ao N de piridinila.
- 10 Em uma característica deste aspecto U é H, $NH(C_{1-4}$ alquila), $N(C_{1-4}$ alquila) $_2$, ou $O-C_{1-4}$ alquila.

- Uma trigésima quarta modalidade da presente invenção (Modalidade E34) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que HetB é um heteroaromático selecionado do grupo consistindo de pirrolila, pirazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, tiazolila, piperidotiazolila, pirrolidotiazolila, piperidopiridila, e pirrolidopiridila, sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos $(CH_2)_nR^C$; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E34 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é HetB; e HetB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E34. Uma segunda submodalidade de Modalidade E34
- 20
- 25 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetB; e HetB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E34. Em um aspecto

desta modalidade e suas submodalidades, o heteroaromático em HetB está opcionalmente monossustituído com $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$. Em outro aspecto desta modalidade e suas submodalidades, o anel heteroaromático em HetB está opcionalmente monossustituído com NH_2 , $\text{N}(\text{H})\text{-C}_{1-3}$ alquila, $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquila) $_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{-C}_{1-3}$ alquila, ou $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquila) $_2$; e está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C_{1-3} alquila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tio-morfolinila. Em ainda outro aspecto desta modalidade e suas submodalidades, o anel heteroaromático em HetB está opcionalmente monossustituído com NH_2 , $\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, ou $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; e está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH_3 , pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tio-morfolinila. Em ainda outro aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma trigésima quinta modalidade da presente invenção (Modalidade E35) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryA; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E35 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$; R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E35. Em um aspecto desta modalidade e sua submodalidade, R^2 é OSO_3H .

Uma trigésima sexta modalidade da presente invenção (Modalidade E36) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que AryA é fenila que está opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C_{1-3} alquila, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{-C}_{1-3}$ alquila, $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-3}$ alquila) $_2$, O-C_{1-3}

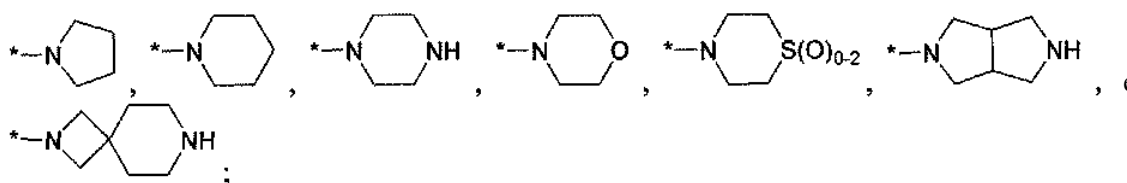
alquila, Cl, Br, F, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃ alquila, C(O)N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)-C₁₋₃ alquila, C(O)O-C₁₋₃ alquila, OC(O)-C₁₋₃ alquila, S(O)₂-C₁₋₃ alquila, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)-C₁₋₃ alquila, S(O)₂N(C₁₋₃ alquila)₂, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, ou CH₂-morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E36 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R³ é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E36. Uma segunda submodalidade de Modalidade E36 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R¹ é C(O)N(R³)R⁴; R³ é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E36. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R² é OSO₃H.

Uma trigésima sétima modalidade da presente invenção (Modalidade E37) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que AryA é fenila que está opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, OCH₃, Cl, Br, F, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, OC(O)CH₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)CH₃, ou S(O)₂N(CH₃)₂, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, ou CH₂-morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E37 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R³ é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E37. Uma segunda submodalidade de Modalidade E37 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R¹ é

$C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E37. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

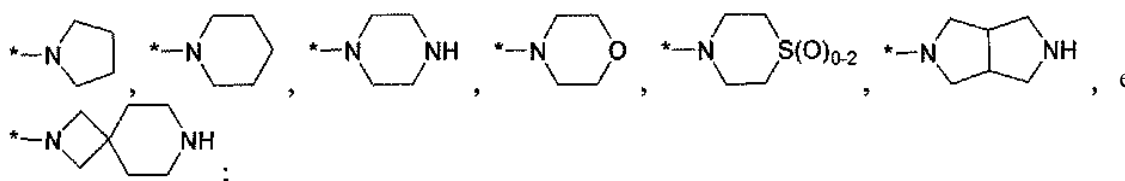
Uma trigésima oitava modalidade da presente invenção (Modalidade E38) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que AryA é fenila que está opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , Cl , Br , F , NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$, $S(O)_2N(CH_3)_2$, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH_2 -pirrolidinila, CH_2 -piperidinila, ou CH_2 -morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E38 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E38. Uma segunda submodalidade de Modalidade E38 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E37. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma trigésima nona modalidade da presente invenção (Modalidade E39) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 e R^4 juntos com o átomo de N no qual estão ambos ligados formam uma heterociclila selecionada do grupo consistindo de:



sendo que o anel está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C₁₋₃ alquila, CF₃, CH₂OH, CH₂O-C₁₋₃ alquila, CH₂OCF₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)-C₁₋₃ alquila, CH₂N(C₁₋₃ alquila)₂, O-C₁₋₃ alquila, OCF₃, oxo, Cl, Br, F, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃ alquila, C(O)N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)-C₁₋₃ alquila, C(O)O-C₁₋₃ alquila, ou S(O)₂-C₁₋₃ alquila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta modalidade, R² é OSO₃H.

10 Uma quadragésima modalidade da presente invenção (Modalidade E40) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R¹ é C(O)N(R³)R⁴; R³ e R⁴ juntos com o átomo de N no qual estão ambos ligados formam uma heterociclila selecionada do grupo consistindo de:



15 sendo que o anel está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH₃, CF₃, CH₂OH, CH₂OCH₃, CH₂OCF₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, OCH₃, OCF₃, oxo, Cl, Br, F, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, ou S(O)₂CH₃; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta modalidade, R² é OSO₃H.

25 Uma quadragésima primeira modalidade da presente invenção (Modalidade E41) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que R³ é AryB; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das

modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E41 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é AryB; e AryB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E41. Em um aspecto

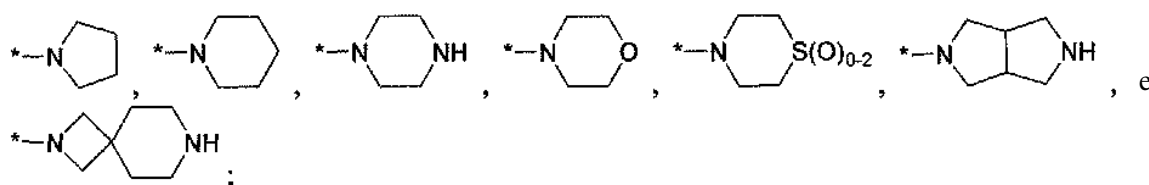
5 desta modalidade e sua submodalidade, R^2 é OSO_3H .

Uma quadragésima segunda modalidade da presente invenção (Modalidade E42) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryB; AryB é um anel bicíclico selecionado do grupo consistindo de 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, 1,2,3,4-

10 tetra-hidro-isoquinolinila, 2,3-di-hidro-1H-isoindolila e 2,3-di-hidro-1H-indolila, sendo que o anel bicíclico está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C_{1-3} alquila, CH_2NH_2 , $CH_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $CH_2N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, $O-C_{1-3}$ alquila, Cl, Br, F, NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alquila, $N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}$ alquila,

15 $C(O)N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, $C(O)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)O-C_{1-3}$ alquila, $OC(O)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH_2 -pirrolidinila, CH_2 -piperidinila, ou CH_2 -morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades

20 precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E42 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo,



sendo que R^3 é AryB; e AryB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E42. Uma segunda submodalidade de Modalidade E42 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente

25 aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é AryB; e AryB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E42. Em um

aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma quadragésima terceira modalidade da presente invenção (Modalidade E43) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryB; AryB é um anel bicíclico selecionado do grupo consistindo de 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolinila, 2,3-di-hidro-1H-isoindolila e 2,3-di-hidro-1H-indolila, sendo que o anel bicíclico está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , Cl , Br , F , NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$, ou $S(O)_2N(CH_3)_2$, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH_2 -pirrolidinila, CH_2 -piperidinila, ou CH_2 -morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Uma primeira submodalidade de Modalidade E43 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^3 é AryB, e AryB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E43. Uma segunda submodalidade de Modalidade E43 é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é ARYB, e AryB e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E43. Em um aspecto desta modalidade e suas submodalidades, R^2 é OSO_3H .

Uma quadragésima quarta modalidade da presente invenção (Modalidade E44) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^4 é H ou C_{1-4} alquila opcionalmente substituída com $N(R^A)R^B$; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta modalidade, R^4 é H ou C_{1-4} alquila.

Uma quadragésima quinta modalidade da presente invenção

(Modalidade E45) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^4 é H, C_{1-3} alquila, ou $(CH_2)_{2-3}N(R^A)R^B$; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta
5 modalidade, R^4 é H ou C_{1-3} alquila.

Uma quadragésima sexta modalidade da presente invenção (Modalidade E46) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^4 é H ou metila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das
10 modalidades precedentes.

Uma quadragésima sétima modalidade da presente invenção (Modalidade E47) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que R^4 é H; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades
15 precedentes.

Uma quadragésima oitava modalidade da presente invenção (Modalidade E48) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que cada R^A é independentemente H ou C_{1-4} alquila; cada R^B é independentemente H ou C_{1-4} alquila; e todas as outras
20 variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma quadragésima nona modalidade da presente invenção (Modalidade E49) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, sendo que cada R^A é independentemente H ou C_{1-3} alquila; cada R^B é independentemente H ou C_{1-3} alquila; e todas as outras
25 variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

Uma quinquagésima modalidade da presente invenção (Modalidade E50) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente

aceitável do mesmo, sendo que cada R^A é independentemente H ou CH_3 ; cada R^B é independentemente H ou CH_3 ; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

5 Uma quinquagésima primeira modalidade da presente invenção (Modalidade E51) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que cada R^C é independentemente C_{1-4} alquila, OH, $O-C_{1-4}$ alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e todas as
10 outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

 Uma quinquagésima segunda modalidade da presente invenção (Modalidade E52) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que cada R^C é
15 independentemente OH, $O-C_{1-4}$ alquila, $C(-NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, Cl, Br, F, ou CN; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

 Uma quinquagésima terceira modalidade da presente invenção (Modalidade E53) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente
20 aceitável do mesmo, sendo que cada R^C é independentemente C_{1-3} alquila, $O-C_{1-3}$ alquila, Cl, Br, F, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, $C(O)-C_{1-3}$ alquila, $C(O)O-C_{1-3}$ alquila, $OC(O)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)-C_{1-3}$ alquila, $S(O)_2N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH_2 -pirrolidinila, CH_2 -piperidinila, ou CH_2 -
25 morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

 Uma quinquagésima quarta modalidade da presente invenção (Modalidade E54) é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, sendo que cada R^C é independentemente CH_3 , OCH_3 , Cl,

Br, F, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, OC(O)CH₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)CH₃, ou S(O)₂N(CH₃)₂, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, ou CH₂-morfolinila; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas
5 ou como definidas em qualquer uma das modalidades precedentes.

A não ser que seja expressamente indicado ao contrário ou de outro modo está claro do contexto, que as condições A a F descritas na definição de Composto I no Sumário da Invenção aplicam-se aqui às modalidades precedentes e subsequentes. Está claro do contexto, por
10 exemplo, que quando qualquer uma das Modalidades E17 a E120 é incorporada na definição de Composto I como originalmente definido, nenhuma das condições se aplicam. Ademais, na medida em que qualquer modalidade se remeta à e incorpore a Modalidade E1 ou Modalidade E2 ela inclui as condições A a F descritas nesse particular, na medida em que
15 qualquer uma delas se aplica. É adicionalmente entendido que as definições de variáveis nas condições podem ser personalizadas para refletirem as definições de variáveis nas modalidades sendo nesse particular incorporadas. Por exemplo, quando Modalidade E9 (i.e., R¹ é C(O)N(R³)R⁴) é incorporada em Modalidade E1, a condição pode ser ajustada para ser lida como segue
20 (sendo que as condições A, B C e F não se aplicam)-e com a condição de que:

(D) quando R³ é AryA ou C₁₋₆ alquila substituída com AryA, e R⁴ é H ou C₁₋₆ alquila, então AryA não é fenila não substituída nem fenila substituída com 1 ou 2 N(R^A)R^B; e

(E) quando R⁴ é H ou C₁₋₆ alquila, então R³ não é C₁₋₆ alquila
25 substituída com HetB.

Como ainda outro exemplo, quando o composto é como definido na segunda submodalidade de Modalidade E36 (i.e., R¹ é C(O)N(R³)R⁴; R³ é AryA; e AryA e todas as outras variáveis são como definidas acima em Modalidade E36), então é para ser entendido que o seguinte se aplica: e com a

condição de que AryA não é fenila não substituída, fenila substituída com $N(CH_3)_2$, ou fenila substituída com $C(O)NH_2$. É adicionalmente entendido que condições opcionais descritas em Modalidades E1 e E2, adequadamente personalizadas, podem ser alternativamente aplicadas. A condição baseada em

5 Modalidade E1, por exemplo, é: e com a condição de que AryA não é fenila não substituída, fenila substituída com 1 ou 2 de NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alquila e $N(C_{1-3}$ alquila) $_2$, ou fenila substituída com 1 ou 2 de $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}$ alquila e $C(O)N(C_{1-3}$ alquila) $_2$.

Uma primeira classe de compostos da presente invenção

10 (alternativamente aqui chamada de "Classe C1") inclui compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetA; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas. Em um aspecto desta classe, R^4 é H.

Uma primeira subclasse da primeira classe (alternativamente

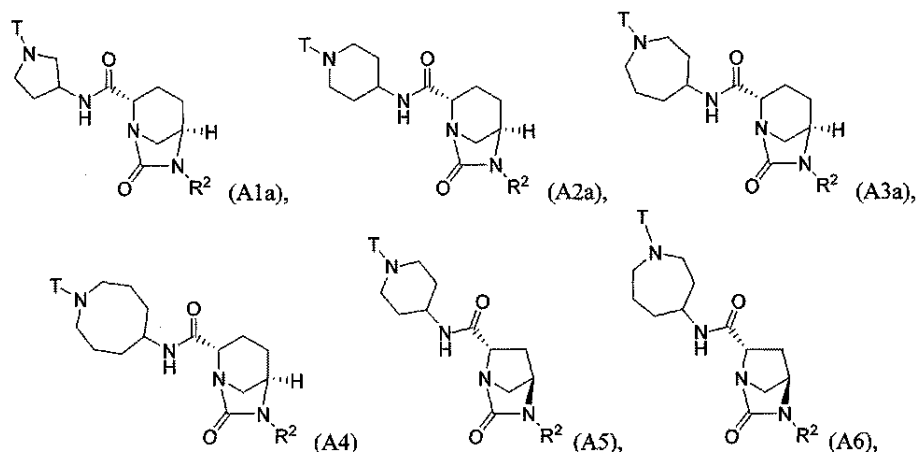
15 aqui chamada de "Subclasse C1-S1") inclui os compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$; R^3 é HetA; e HetA é um anel heterocíclico saturado selecionado do grupo consistindo de pirrolidinila, piperidinila, azepanila, e azocanila, sendo que o heterociclo saturado está opcionalmente monossubstituído com $N(R^A)R^B$ e

20 opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(CH_2)_nR^A$ e todas as outras variáveis são como originalmente definidas. Em um aspecto esta subclasse, R^4 é H.

Uma segunda subclasse da primeira classe (Subclasse C1-S2) inclui os compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que todas as variáveis são exatamente como definidas em

25 Subclasse C1-S1, exceto que cada R^C é independentemente OH, $O-C_{1-4}$ alquila, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(-NH)NH_2$, Cl, Br, F, ou CN. Em um aspecto desta subclasse, R^4 é H.

Uma terceira subclasse da primeira classe (Subclasse C1-S3) inclui os compostos de Fórmula I selecionados do grupo consistindo de:



e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; sendo que T é H ou $(\text{CH}_2)_{2-3}\text{R}^{\text{C}}$; e R^{C} e R^2 são cada um independentemente como originalmente definidos ou como definidos em qualquer uma das modalidades precedentes. Em um aspecto desta subclasse, T é H. Em outro aspecto desta subclasse R^2 é OSO_3H ou SO_3H . Em ainda outro aspecto desta subclasse, T é H e R^2 é OSO_3H ou SO_3H . Em ainda outro aspecto desta subclasse, T é H e R^2 é OSO_3H . Em ainda outro aspecto desta subclasse, cada R^{C} é independentemente C_{1-6} alquila, OH, O- C_{1-8} alquila, C(-NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila. Em uma característica deste aspecto, R^2 é OSO_3H .

Uma segunda classe de compostos da presente invenção (Classe C2) inclui compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$; R^3 é HetB; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas. Em um aspecto desta classe, R^4 é H.

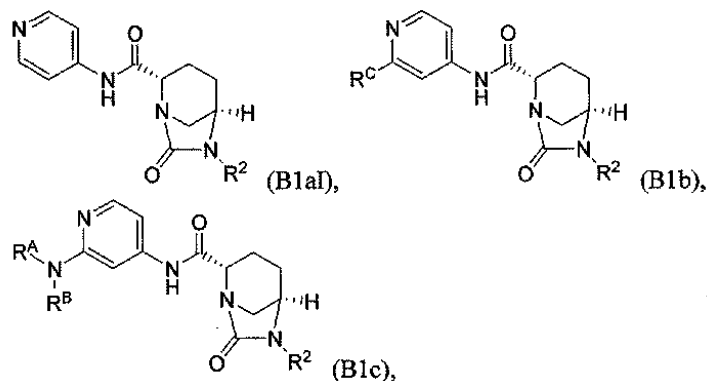
Uma primeira subclasse da segunda classe (Subclasse C2-S1) inclui os compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^1 é $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$; R^3 é HetB; e HetB é um anel heteroaromático selecionado do grupo consistindo de pirrolila, pirazolila, imidazolila, piridila, e pirimidinila, sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente monossustituído com $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^{\text{A}})\text{R}^{\text{B}}$ e opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos $(\text{CH}_2)_n\text{R}^{\text{C}}$; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas. Em um aspecto desta subclasse, R^4 é H.

Uma segunda subclasse da segunda classe (Subclasse C2-S2) inclui os compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que todas as variáveis são exatamente como definidas em Subclasse C2-S1, exceto que cada R^C é independentemente OH, O-C₁₋₄ alquila, C(=NH)NH₂, NH-C(-NH)NH₂, Cl, Br, F, ou CN. Em um aspecto desta subclasse, R^4 é H.

Uma terceira subclasse da segunda classe (Subclasse C2-S3) inclui os compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^1 é C(O)N(R³)R⁴; R³ é HetB; e HetB é piridila que está opcionalmente monossubstituída com N(R^A)R^B e opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos R^C . Em um aspecto desta subclasse, R^4 é H.

Uma quarta subclasse da segunda classe (Subclasse C2-S4) inclui os compostos de Fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que todas as variáveis são exatamente como definidas em Subclasse C2-S3, exceto que cada R^C é independentemente OH, O-C₁₋₄ alquila, C(=NH)NH₂, NH-C(-NH)NH₂, Cl, Br, F, ou CN. Em um aspecto desta subclasse, R^4 é H. Em ainda outro aspecto desta subclasse, cada R^C é independentemente C₁₋₆ alquila, OH, O-C₁₋₈ alquila, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogênio, CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila.

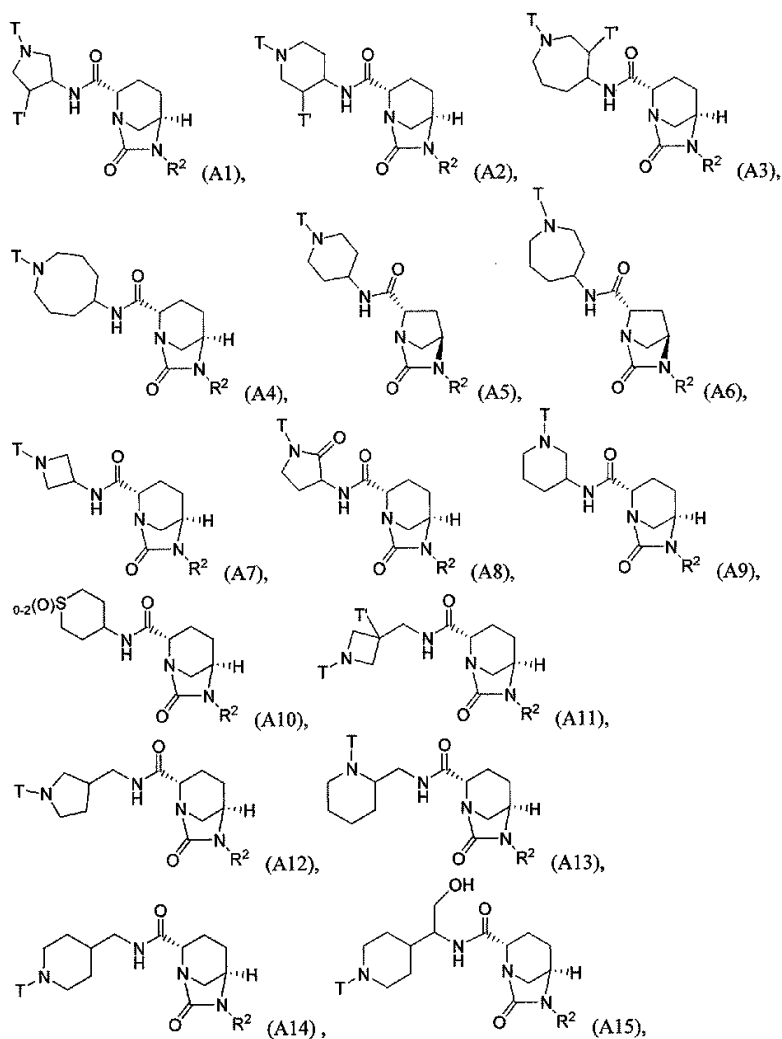
Uma quinta subclasse da segunda classe (Subclasse C2-S5) inclui os compostos de Fórmula I selecionados do grupo consistindo de:

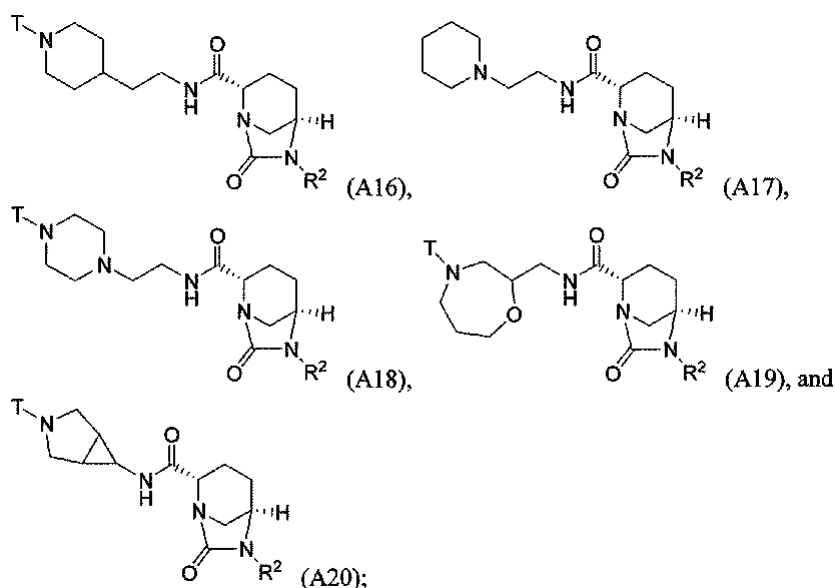


e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^C é C₁₋₆ alquila, OH, O-C₁₋₈ alquila, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogênio,

CN, piridila, pirrolidinila, ou piperidinila; e R^2 , R^A e R^B são cada um independentemente como originalmente definidos. Em um aspecto desta subclasse, $N(R^A)R^B$ é $NH(C_{1-4}$ alquila) ou $N(C_{1-4}$ alquila)₂ e R^C é $O-C_{1-4}$ alquila. Em outro aspecto desta subclasse, R^2 é OSO_3H ou SO_3H . Em ainda outro aspecto desta subclasse, R^C é OSO_3H . Em ainda outro aspecto desta subclasse, $N(R^A)R^B$ é $NH(C_{1-4}$ alquila) ou $N(C_{1-4}$ alquila)₂; R^C é $O-C_{1-4}$ alquila; e R^2 é OSO_3H ou SO_3H . Outros aspectos desta subclasse incluem compostos de Fórmula B1a, B1b, e B1c e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos, sendo que R^C , R^2 , R^A e R^B são cada um independentemente como definidos em qualquer uma das modalidades precedentes; i.e., cada combinação única destas variáveis constitui um aspecto diferente.

Uma terceira classe de compostos da presente invenção (Classe C3) inclui compostos de Fórmula I selecionados do grupo consistindo de:





e

e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos;

sendo que T é H, C₁₋₃ alquila, pirrolidin-3-ila, piperidin-4-ila, (CH₂)₂₋₃-O-C₁₋₃ alquila, (CH₂)₂₋₃OH, (CH₂)₂₋₃F, (CH₂)₂₋₃-piperidinila, (CH₂)₂₋₃-pirrolidinila; e T' é H, Cl, Br, F, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila, OH, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, ou N(C₁₋₃ alquila)₂; e R² é como originalmente definido.

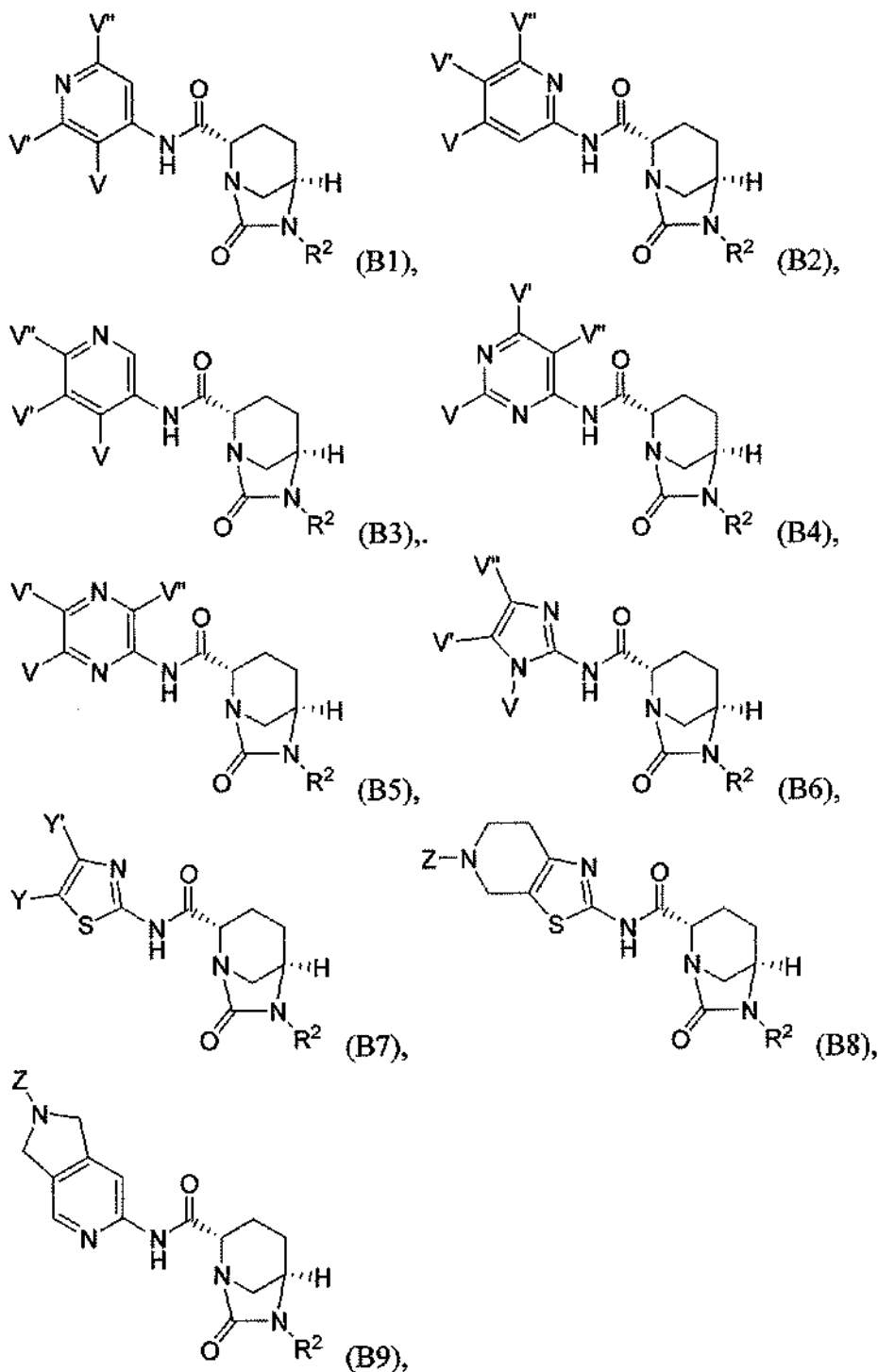
Uma primeira subclasse da terceira classe (Subclasse C3-S1) inclui os compostos de fórmulas (A1) a (A20) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; sendo que R² é OSO₃H; e todas as outras variáveis são como originalmente definidas em Classe C1.

Uma segunda subclasse da terceira classe (Subclasse C3-S2) inclui os compostos de fórmulas (A1) a (A20) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; sendo que T é H, CH₃, pirrolidin-3-ila, piperidin-4-ila, (CH₂)₂₋₃OCH₃, (CH₂)₂₋₃OH, (CH₂)₂₋₃F, (CH₂)₂₋₃-piperidinila, (CH₂)₂₋₃-pirrolidinila; T' é H, F, O-C₁₋₃ alquila, OH, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂; e e R² é como originalmente definido. Em um aspecto desta subclasse, R² é OSO₃H.

Uma terceira subclasse da terceira classe (Subclasse C3-S3) inclui os compostos de fórmulas (A1) a (A20) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; sendo que T é H; T' é H, F, OCH₃, ou OH; e R² é OSO₃H.

Uma quarta classe de compostos da presente invenção (Classe

C4) inclui compostos de Fórmula I selecionados do grupo consistindo de:



e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; sendo que V, V, V", Y, Y' e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de H, CH₃, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, 5 tio-morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, CH₂-piperazinila, CH₂-morfolinila, CH₂-tio-morfolinila, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, CH₂NH₂,

$\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ e $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$; com a condição de que:

(i)-pelo menos um de V, V e V" é H; e

(ii)-pelo menos um de Y e Y' é H.

Uma primeira subclasse da quarta classe (Subclasse C4-S1) inclui os compostos de fórmulas (B1) a (B9) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos; sendo que pelo menos dois de V, V e V" são H; e R² é OSO₃H.

Outra modalidade da presente invenção é um composto selecionado do grupo consistindo de os compostos de título de Exemplos 1 a 117 (ou, alternativamente, Compostos 1 a 117) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Outra modalidade da presente invenção é um composto selecionado do grupo consistindo de os compostos de título de Exemplos 1 a 13 (i.e., Compostos 1 a 13) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Outra modalidade da presente invenção é um composto selecionado do grupo consistindo de Compostos 1, 2, 4 e 6-9 e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Outra modalidade da presente invenção é um composto selecionado do grupo consistindo de:

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(5-piperidin-4-il-piridin-2-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de piperidin-4-il-metila; e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

5 Ainda outra modalidade da presente invenção é (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (i.e., o composto de Exemplo 1 ou alternativamente Composto 1) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10 Ainda outra modalidade da presente invenção é (2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (i.e., o composto de Exemplo 9, ou alternativamente Composto 9) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15 Ainda outra modalidade da presente invenção é (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (i.e., o composto de Exemplo 14, ou Composto 14) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

20 Outra modalidade da presente invenção é Composto 1 na forma de um mono-hidrato cristalino. O mono-hidrato cristalino tem um padrão de XRPD mostrado em Figura 1 e a curva de DSC mostrada em Figura 2. O mono-hidrato cristalino pode ser preparado como descrito em Parte A em Exemplo ID. Em uma modalidade, o mono-hidrato cristalino é caracterizado por um padrão de difração de raios-X de pó obtido usando radiação K_{α} de cobre (i.e., a fonte de radiação é uma combinação de radiações $K_{\alpha 1}$ e $K_{\alpha 2}$ de cobre) que compreende valores de 2Θ (i.e., reflexões em valores de 2Θ) em graus de cerca de 15,6, 17,4 e 20,4. Nesta modalidade, e em quaisquer
25 modalidades análogas que seguem, o termo "cerca de" é entendido para modificar cada um dos valores de 2Θ . Em outra modalidade, o mono-hidrato cristalino é caracterizado por um padrão de difração de raios-X de pó usando radiação K_{α} de cobre que compreende valores de 2Θ em graus de cerca de 15,6, 17,4, 20,4, 24,0, 26,3 e 29,3. Em ainda outra modalidade o mono-

hidrato cristalino o mono-hidrato cristalino é caracterizado por um padrão de difração de raios-X de pó usando radiação K_{α} de cobre que compreende valores de 2θ em graus de cerca de 13,5, 15,5, 15,6, 17,4,18,7,19,7, 20,4, 21,7, 22,6, 24,0, 24,3, 25,9, 26,3, 26,6, 27,0, 27,5, 29,3, 30,0, 31,3, 32,4, 32,9, 33,1, 34,0, 34,7, 35,5 e 38,9.

Em ainda outra modalidade, o mono-hidrato cristalino de Composto 1 é caracterizado pelo traçado de PDF derivado de seu padrão de difração de raios-X mostrado em Figura 1. O traçado em PDF fornece a impressão digital das distâncias interatômicas que definem o mono-hidrato cristalino. Um traçado em PDF pode ser obtido na maneira descrita em WO 2005/082050. Em um aspecto desta modalidade, o mono-hidrato cristalino é caracterizado pelas partes do traçado em PDF correspondendo aos valores em graus 2θ de cerca de 15,6, 17,4 e 20,4 no XRPD. Em outro aspecto desta modalidade, o mono-hidrato cristalino é caracterizado pelas partes do traçado em PDF correspondendo aos valores em graus 2θ de cerca de 15,6, 17,4, 20,4, 24,0, 26,3 e 29,3 no XRPD. Em ainda outro aspecto desta modalidade, o mono-hidrato cristalino é caracterizado pelas partes do traçado em PDF correspondendo aos valores em graus 2θ de cerca de 13,5, 15,5, 15,6, 17,4,18,7,19,7, 20,4, 21,7, 22,6, 24,0, 24,3, 25,9, 26,3, 26,6, 27,0, 27,5, 29,3, 30,0, 31,3, 32,4, 32,9, 33,1, 34,0, 34,7, 35,5 e 38,9 no XRPD.

O termo "cerca de", quando modificando a quantidade (e.g., kg, L, ou equivalentes) de uma substância ou composição, ou o valor de uma propriedade física, ou o valor de um parâmetro caracterizando uma etapa de processo (e.g., a temperatura na qual uma etapa de processo é conduzida), ou semelhantes refere-se à variação na quantidade numérica que pode ocorrer, por exemplo, através de típicos procedimentos de amostragem, manuseio e medição, envolvidos na preparação, na caracterização e/ou no uso da substância ou da composição; por meio de erro inadvertido nestes procedimentos; por intermédio de diferenças na manufatura, na fonte, ou na

pureza dos ingredientes utilizados para a preparação ou o uso de composições ou a realização dos procedimentos; e semelhantes. No caso particular dos valores de 2θ em graus em um XRPD aqui descrito, o termo "cerca de" tipicamente significa o valor $\pm 0,1$.

5 Outra modalidade da presente invenção é um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, como originalmente definido ou como definido em qualquer uma das modalidades, submodalidades, aspectos, classes ou subclasses anteriormente citadas, sendo que o composto ou seu sal está em uma forma substancialmente pura. Como
10 aqui usado "substancialmente pura" significa adequadamente pelo menos cerca de 60% em peso, tipicamente pelo menos cerca de 70% em peso, preferivelmente pelo menos cerca de 80% em peso, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% em peso (e.g., de cerca de 90% em peso a cerca de 99% em peso), ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 95% em peso (e.g.,
15 de cerca de 95% em peso a cerca de 99% em peso, ou de cerca de 98% em peso a 100% em peso), e muito mais preferivelmente pelo menos cerca de 99% em peso (e.g., 100% em peso) de um produto contendo um composto de Fórmula I ou seu sal (e.g., o produto isolado de uma mistura reacional dando o composto ou sal) consiste do composto ou sal. O nível de pureza dos
20 compostos e sais pode ser determinado usando um método padrão de análise tal como cromatografia em camada fina, eletroforese em gel, cromatografia líquida de desempenho alto, e/ou espectrometria de massa. Se mais do que um método de análise é utilizado e os métodos fornecem diferenças experimentalmente significativas no nível de pureza determinado, então o método fornecedor do nível de pureza mais elevado é o normativo. Um
25 composto ou sal de pureza de 100% é um que está livre de impurezas detectáveis conforme determinadas por um método padrão de análise. Com respeito a um composto da invenção que tem um ou mais centros assimétricos e pode ocorrer como misturas de estereoisômeros, um composto

substancialmente puro pode ser quer uma mistura substancialmente pura dos estereoisômeros quer um diastereômero ou enantiômero substancialmente puro.

5 Outras modalidades da presente invenção incluem as seguintes:

(a) Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de Fórmula I como definida acima, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

10 (b) A composição farmacêutica de (a), adicionalmente compreendendo uma quantidade eficaz de um antibiótico de β -lactama.

(c) A composição farmacêutica de (b), sendo que o antibiótico de beta-lactama é selecionado do grupo consistindo de imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilicina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, e ceftazidima.

(d) A composição farmacêutica de (b), sendo que o antibiótico de β -lactama é imipenem.

20 (e) A composição farmacêutica de (b), sendo que o antibiótico de β -lactama é ceftazidima.

(f) A composição farmacêutica de (b), sendo que o antibiótico de β -lactama é piperacilicina.

25 (g) A composição farmacêutica de (a), adicionalmente compreendendo quantidades eficazes de um antibiótico de β -lactama e um inibidor de DHP.

(h) A composição farmacêutica de (g), sendo que o antibiótico de beta-lactama é imipenem, e o inibidor de DHP é cilastatina ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

(i) Uma combinação de quantidades eficazes de um composto

de Fórmula I como definido acima, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, e um antibiótico de β -lactama.

(j) A combinação de (i), sendo que o antibiótico de beta-lactama é selecionado do grupo consistindo de imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, e ceftazidima.

(k) A combinação de (i), sendo que o antibiótico de β -lactama é imipenem.

(l) A combinação de (i), sendo que o antibiótico de β -lactama é ceftazidima.

(m) A combinação de (i), sendo que o antibiótico de β -lactama é piperacilina.

(n) Uma combinação de quantidades eficazes de um composto de Fórmula I como definido acima, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, um antibiótico de β -lactama e um inibidor de DHP.

(o) A combinação de (n), sendo que o antibiótico de beta-lactama é imipenem, e o inibidor de DHP é cilastatina ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

(p) Um método para tratar uma infecção bacteriana que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, opcionalmente em combinação com uma quantidade eficaz de um antibiótico de beta-lactama.

(q) Um método para tratar uma infecção bacteriana que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com quantidades eficazes de um antibiótico de beta-lactama e um inibidor de DHP.

(r) Um método para tratar uma infecção bacteriana que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz da composição de (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) e (h).

5 (s) Um método para tratar uma infecção bacteriana que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz da combinação de (i), (j), (k), (l), (m), (n) e (o).

(t) O método de tratar uma infecção bacteriana como descrito
10 em (p), (q), (r), ou (s), sendo que a infecção bacteriana é devido à *Pseudomonas spp.* ou *Klebsiella spp.*

A presente invenção também inclui um composto de Fórmula I, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, (i)-para uso em, (ii)-para uso como um medicamento para, ou (iii)-para uso na preparação (ou
15 manufatura) de um medicamento para o tratamento de infecção bacteriana. Nestes usos, os Compostos da presente invenção podem ser opcionalmente utilizados em combinação com um ou mais antibióticos de β -lactama e/ou um ou mais inibidores de DHP.

Modalidades adicionais da invenção incluem as composições
20 farmacêuticas, combinações e métodos descritos em (a)-(t) acima e os usos descritos no parágrafo precedente, sendo que o composto da presente invenção utilizado dessa maneira é um composto de uma das modalidades, submodalidades, classes ou subclasses descritas acima.

O composto pode ser opcionalmente usado na forma de um sal
25 farmacêuticamente aceitável nestas modalidades.

Modalidades adicionais da presente invenção incluem cada um(a) das(os) composições farmacêuticas, combinações, métodos e usos descritos nos parágrafos precedentes, sendo que o composto da presente invenção ou seu sal utilizado dessa maneira está substancialmente puro. Com

respeito à composição farmacêutica compreendendo um composto de Fórmula I ou seu sal e um veículo farmaceuticamente aceitável e opcionalmente um ou mais excipientes, é entendido que o termo "substancialmente puro" refere-se a um composto de Fórmula I ou seu sal per se; i.e., a pureza do ingrediente ativo na composição.

Como aqui usado, o termo "alquila" refere-se a um radical hidrocarboneto alifático saturado, de cadeia linear ou ramificada monovalente tendo um número de átomos de carbono na faixa especificada. Assim, por exemplo, "C₁₋₈ alquila" (ou "C₁-C₈ alquila") refere-se a qualquer um dos isômeros de alquilas octila, heptila, hexila e pentila bem como a n-, iso-, sec- e t-butila, n- e iso- propila, etila e metila. Como outro exemplo, "C₁₋₆ alquila" (ou "C₁-C₆ alquila") refere-se a qualquer um dos isômero de alquilas hexila e pentila bem como a n-, iso-, sec- e t-butila, n- e iso- propila, etila e metila. Como outro exemplo, "C₁₋₄ alquila" refere-se a n-, iso-, sec- e t-butila, n- e isopropila, etila e metila.

O termo "halo-alquila" refere-se a um grupo alquila como definido acima no qual um ou mais átomos de hidrogênio tem sido substituído por um halogênio (i.e., F, Cl, Br e/ou I). Assim, por exemplo, "C₁₋₆ halo-alquila" (ou "C₁-C₈ halo-alquila") refere-se a um grupo C₁ a C₆ alquila linear ou ramificado como definido acima com um ou mais substituintes halogênio. O termo "fluoro-alquila" tem um significado análogo exceto que os substituintes halogênio são restritos a fluoro. Fluoro-alkilas adequadas incluem a série (CH₂)₀₋₄CF₃ (i.e., trifluoro-metila, 2,2,2-trifluoro-etila, 3,3,3-trifluoro-n-propila, etc.).

O termo "halogênio" (ou "halo") refere-se a flúor, cloro, bromo e iodo (alternativamente chamado de fluoro, cloro, bromo, e iodo).

O termo "ciclo-alquila" refere-se a qualquer anel monocíclico monovalente de um alqueno tendo um número de átomos de carbono na faixa especificada. Assim, por exemplo, "C₄₋₉ ciclo-alquila" (ou "C₄-C₉ ciclo-

alquila") refere-se a ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, ciclo-heptila, ciclo-octila, e ciclo-nonila, e "C₄₋₇ ciclo-alquila" refere-se a ciclo-butila, ciclo-pentila, ciclo-hexila, e ciclo-heptila.

O termo "C(O)" refere-se a carbonila. Os termos "S(O)₂" e "SO₂" referem-se, cada um, a sulfonila. O termo "S(O)" refere-se a sulfinila.

O símbolo "*" na extremidade de uma ligação refere-se ao ponto de ligação de um grupo funcional ou de outro grupo químico no restante da molécula da qual ele faz parte.

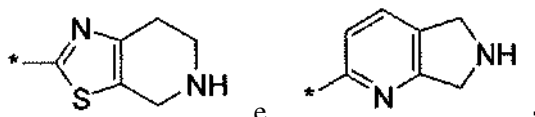
A não ser que seja expressamente limitado, o termo "substituído" refere-se à substituição única ou múltipla com um substituinte nomeado na extensão tal que substituição única ou múltipla (incluindo substituição múltipla no mesmo sítio) seja quimicamente permitida. A não ser que expressamente indicado de outra maneira, substituição com um substituinte nomeado é permitida em qualquer átomo em um anel (e.g., cicloalquila, fenila, um anel heteroaromático, ou um anel heterocíclico saturado) desde que tal substituição em anel seja quimicamente permitida e resulte em um composto estável. É entendido, contudo, que o grau de substituição pode ser qualificado. Por exemplo, a expressão "opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 N(R^A)R^B e zero a 2 R^C" significa que pode haver opcionalmente 4 substituintes no total com um máximo de 2 substituintes N(R^A)R^B e um máximo de 2 grupos R^C. Como outro exemplo, a expressão "AryA não é fenila não substituída nem fenila substituída com 1 ou 2 N(R^A)R^B" significa que AryA não é fenila, fenila monossustituída com N(R^A)R^B, ou fenila dissustituída com N(R^A)R^B, e diferentemente AryA é como alhures definido.

HetA é aqui definido para ser um anel heterocíclico monoinsaturado ou saturado de 4 a 9 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que o anel está opcionalmente fusionado com uma C₃₋₇ ciclo-alquila. Anéis

heterocíclicos saturados adequados para uso como HetA incluem, por exemplo, azetidínica, piperidínica, morfolinica, tio-morfolinica, tiazolidínica, isotiazolidínica, oxazolidínica, isoxazolidínica, pirrolidínica, imidazolidínica, piperazínica, tetra-hidro-furanica, tetra-hidro-tienica, pirazolidínica, hexa-
 5 hidro-pirimidinica, tiazinica, tiazepanica, azepanica, diazepanica, azocanica (= octa-hidro-azocinica), azonica (= octa-hidro-1H-azonica), tetra-hidro-piranica, tetra-hidro-tio-piranica, e dioxanica. Anéis heterocíclicos monoinsaturados adequados incluem, por exemplo, anéis correspondendo aos anéis saturados descritos na sentença precedente exceto que contêm uma
 10 ligação dupla (e.g., uma ligação dupla de carbono-carbono). Anéis heterocíclicos saturados fusionados com uma ciclo-alquila adequada para uso como HetA incluem, por exemplo,



HetB é aqui definido para ser um anel heteroaromático opcionalmente substituído to contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de
 15 1 a 3 átomos de N, zero ou 1 átomo de O, e zero ou 1 átomo de S, sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente fusionado com um anel heterocíclico saturado, de 5 a 7 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂ e quer 1 quer 2 carbonos de anel não-fusionado
 20 estão opcionalmente oxidados para C(O). Anéis heteroaromáticos adequados para uso como HetB incluem, por exemplo, piridila (também chamada de piridinica), pirrolila, pirazínica, pirimidínica, piridazínica, triazínica, imidazolila, pirazolila, triazolila, oxazolila, isooxazolila, oxadiazolila, oxatriazolila, tiazolila, isotiazolila, e tiadiazolila. Anéis fusionados adequados
 25 para uso como HetB incluem, por exemplo,



A não ser que seja expressamente indicado ao contrário em um contexto particular, qualquer um dos vários sistemas de anel ou anéis cíclicos aqui descritos podem ser ligados no restante do composto em qualquer átomo de anel (i.e., qualquer átomo de carbono ou qualquer heteroátomo) com a
5 condição de que resulte um composto estável.

A não ser que seja expressamente indicado ao contrário, todas as faixas aqui citadas são inclusivas. Por exemplo, um anel heteroaromático descrito como contendo de "1 a 4 heteroátomos" significa que o anel pode conter 1, 2, 3 ou 4 heteroátomos. Também é para ser entendido que qualquer
10 faixa aqui citada inclui dentro de seu escopo todas as subfaixas dentro daquela faixa. Assim, por exemplo, um anel heterocíclico descrito como contendo de "1 a 4 heteroátomos" é intencionado para incluir como seus aspectos, anéis heterocíclicos contendo 2 a 4 heteroátomos, 3 ou 4 heteroátomos, 1 a 3 heteroátomos, 2 ou 3 heteroátomos, 1 ou 2 heteroátomos, 1 heteroátomo, 2
15 heteroátomos, 3 heteroátomos, e 4 heteroátomos.

Quando qualquer variável (e.g., R^A ou R^B) ocorre mais do que uma vez em qualquer constituinte ou em Fórmula I ou em qualquer outra fórmula mostrando e descrevendo os compostos da presente invenção, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em ocorrência
20 alternada. Também, combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis apenas se tais combinações resultem em compostos estáveis.

Um composto "estável" é um composto que pode ser preparado e isolado e cujas estrutura e propriedades permanecem ou podem ser fornadas a permanecerem essencialmente inalteradas por um período de
25 tempo suficiente para permitir o uso do composto para os propósitos aqui descritos (e.g., administração terapêutica a um indivíduo). Os compostos da presente invenção são limitados aos compostos estáveis incluídos pela Fórmula I.

Os compostos da presente invenção têm pelo menos dois

centros assimétricos e podem ter um ou mais centros adicionais como um resultado da presença de certos substituintes e/ou padrões de substituintes. Conseqüentemente, os compostos da invenção podem ocorrer como misturas de estereoisômeros, ou como diastereômeros, ou enantiômeros individuais.

5 Todas as formas isoméricas destes compostos, sejam individualmente sejam em misturas, estão dentro do escopo da presente invenção.

O termo "composto" refere-se ao composto livre e, na medida que são estáveis, a qualquer seu hidrato ou solvato. Um hidrato é o composto complexado com água, e um solvato é o composto complexado com um
10 solvente orgânico.

Como indicado acima, os compostos da presente invenção podem ser utilizados na forma de sais farmacologicamente aceitáveis. O termo "sal farmacologicamente aceitável" refere-se a um sal que possui a eficácia do composto parental e que não é biologicamente ou diferentemente indesejável
15 (e.g., não é tóxico nem diferentemente prejudicial ao seu paciente recipiente).

Um sal farmacologicamente aceitável adequado é um sal formado pelo tratamento do composto da invenção (e.g., um composto de Fórmula I) com um equivalente molar de uma base suave (e.g., carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, bicarbonato de potássio, ou acetato de sódio).
20 Neste caso, M é um cátion, tal como Na^+ no caso do tratamento com uma base de sódio.

Quando M é H (e.g., R^2 é OSO_3H) e o composto da invenção contém uma base interna que é capaz de ser protonada (e.g., R^1 contém um nitrogênio básico), é entendido que o composto pode existir em uma forma na qual a base interna está completamente protonada por $\text{M} = \text{H}$ de tal modo que
25 R^2 possua uma carga negativa (e.g., $\text{R}^2 = \text{OSO}_3^-$) e a base interna tenha uma carga positiva, ou esteja parcialmente protonada de tal modo que R^2 possua uma carga negativa parcial, ou não esteja protonada. Similarmente, quando M é H e o composto da invenção contém duas ou mais bases internas que são

capazes de serem protonadas (e.g., R^1 contém dois ou mais nitrogênios básicos), é entendido que o composto pode existir em uma forma na qual uma ou outras das bases internas está(ão) completamente protonada(s)-por $M = H$ ou que duas ou mais das bases internas estejam cada uma suficientemente protonadas de tal modo que R^2 possua uma carga negativa, ou que uma ou mais das bases esteja(m)-parcialmente protonada(s) de tal modo que R^2 possua uma carga negativa parcial, ou que nenhuma das bases estejam protonadas. A presente invenção inclui todas tais formas do composto. Embora estes compostos possam estar na forma de um sal interno (i.e., um zwitterion), eles são considerados aqui compostos da invenção, não sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Por outro lado, para um composto da invenção que contém uma base interna (e.g., R^1 contém um nitrogênio básico, um sal farmacologicamente aceitável é um sal formado pelo tratamento do composto com uma quantidade adequada de um ácido (e.g., ácido clorídrico, ácido trifluoro-acético, ácido metano-sulfônico, ou semelhantes) de tal modo que a base interna seja protonada pelo ácido com a carga positiva da base protonada equilibrada por um contra-íon negativo (e.g., cloreto, trifluoreto, metano-sulfonato, ou semelhantes). Para compostos da invenção contendo duas bases internas (e.g., R^1 contém dois nitrogênios básicos), outro sal farmacologicamente aceitável é um sal formado pelo tratamento do composto com uma quantidade adequada de ácido de tal modo que uma das bases internas seja protonada pelo grupo sulfônico presente na molécula (i.e., R^2 tem uma carga negativa) e a outra seja protonada pelo ácido com a carga positiva da base protonada equilibrada por um contra-íon negativo adequado. Ainda outro sal farmacologicamente aceitável para compostos da invenção contendo duas bases internas pode ser obtido pelo tratamento do composto com ácido suficiente (e.g., ácido sulfúrico, HCl, ácido metano-sulfônico, ou TFA) de tal modo que o grupo ácido sulfônico presente na molécula

permaneça protonado (i.e., $M = H$) e as bases internas sejam protonadas e tenham associadas com as mesmas um contra-íon negativo adequado (e.g., sulfonato). Como está claro do discutido acima, a natureza e o tipo precisos do sal farmacologicamente aceitável que pode ser obtido dependem da natureza do composto específico sendo tratado (e.g., a presença ou ausência de nitrogênios básicos em R^1) e das condições de tratamento utilizadas; e.g., dependerá da escolha e da quantidade do ácido ou da base com o(a) qual o composto é tratado, do pH do meio de tratamento, e da quantidade e da escolha do tampão (se houver), e semelhantes. É entendido que a presente invenção inclui todos os tipos e todas as formas de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da presente invenção.

Como descrito acima, a presente invenção inclui composições farmacêuticas compreendendo um composto de Fórmula I da presente invenção, opcionalmente um ou mais outros componentes ativos (e.g., um antibiótico de β -lactama), e um veículo farmacologicamente aceitável. As características do veículo dependerão da rota de administração. "Farmacologicamente aceitável" significa que os ingredientes da composição farmacêutica precisam ser compatíveis entre si, não interferir com a eficácia do(s) ingrediente(s) ativo(s), e não serem prejudiciais (e.g., tóxicos)-para o seu paciente recipiente. Assim, as composições de acordo com a invenção podem, em adição ao inibidor, conter diluentes, cargas, sais, tampões, estabilizadores, agentes de solubilização, e outros materiais bem conhecidos na técnica.

Também como descrito acima, a presente invenção inclui um método para tratar uma infecção bacteriana que compreende administrar a um indivíduo em necessidade de tal tratamento uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de Fórmula I, ou de um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, opcionalmente em combinação com um antibiótico de beta-lactama e/ou um inibidor de DHP. O termo "indivíduo" (ou,

alternativamente, "paciente") como aqui usado refere-se a um animal, preferivelmente um mamífero, muito mais preferivelmente um humano, que tem sido o objeto de tratamento, observação ou experimento. O termo "administração" e suas variantes (e.g., "administrar" um composto) em referênci

5 a um composto de Fórmula I significa fornecer o composto, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, ao indivíduo em necessidade de tratamento. Quando um composto ou um seu sal é fornecido em combinação com um ou mais outros agentes ativos (e.g., um antibiótico carbapenem ou um inibidor de DHP ou ambos), "administração" e suas variantes são cada

10 uma entendidas para incluírem a condição de que composto ou seu sal e os outros agentes são administrados ao mesmo tempo ou em tempos diferentes. Quando os agentes de uma combinação são administrados ao mesmo tempo, podem ser administrados juntos em uma composição única ou podem ser administrados separadamente. É entendido que uma "combinação" de agentes

15 ativos pode ser uma composição única contendo todos os agentes ativos ou composições múltiplas cada uma contendo um ou mais dos agentes ativos. No caso de dois agentes ativos uma combinação pode ser quer uma composição única compreendendo ambos os agentes ou duas composições separadas cada uma compreendendo um dos agentes; no caso de três agentes ativos uma

20 combinação pode ser quer uma composição única compreendendo todos os três agentes, três composições separadas cada uma compreendendo um dos agentes, ou duas composições uma das quais compreendendo dois dos agentes e a outra compreendendo o terceiro agente; *et cetera*.

As composições e combinações da presente invenção são

25 adequadamente administradas em quantidades eficazes. O termo "quantidade eficaz" como aqui usado significa a quantidade de composto ativo ou de agente farmacêutico que induz a resposta biológica ou medicinal em um tecido, sistema, animal ou humano que está sendo buscada por um pesquisador, veterinário, médico ou outro clínico. Em uma modalidade, a

quantidade eficaz é uma "quantidade terapeuticamente eficaz" para o alívio dos sintomas da doença ou da condição sendo tratada (e.g., a cura das condições associadas com infecção bacteriana, e/ou resistência bacteriana à droga). Em outra modalidade, a quantidade eficaz é uma "quantidade profilaticamente eficaz" para a profilaxia dos sintomas da doença ou condição sendo prevenida. O termo também inclui aqui a quantidade de composto ativo suficiente para inibir β -lactamase e deste modo induzir a resposta sendo buscada (i.e., uma "quantidade eficaz inibitória"). Quando o composto ativo (i.e., o ingrediente ativo) é administrado como o sal, referências à quantidade de ingrediente ativo são à forma de ácido livre ou de base livre do composto.

A administração de uma composição da presente invenção é adequadamente parenteral, oral, sublingual, transdermal, tópica, intranasal, intratraqueal, ou intrarretal, sendo que a composição é adequadamente formulada para administração pela rota selecionada usando métodos de formulação bem conhecidos na técnica, incluindo, por exemplo, os métodos para preparar e administrar as formulações descritas em capítulos 39, 41, 42, 44 e 45 em Remington-The Science e Practice of Pharmacy, 21^a edição, 2006. Em uma modalidade, compostos da invenção são administrados intravenosamente em um ambiente hospitalar. Em outra modalidade, administração é oral na forma de um tablete ou cápsula ou semelhantes. Quando administrada sistemicamente, uma composição terapêutica é adequadamente administrada em uma dosagem suficiente para alcançar um nível sanguíneo de inibidor de pelo menos cerca de 1 micrograma/mL, preferivelmente cerca de 10 microgramas/mL, e mais preferivelmente cerca de 25 microgramas/mL. Para administração localizada, concentrações muito menores do que esta podem ser eficazes, e concentrações muito mais elevadas podem ser toleradas.

Administração intravenosa de um composto da invenção pode ser conduzida pela reconstituição de uma forma em pó do composto com um

solvente aceitável. Tais solventes adequados incluem, por exemplo, soluções salinas (e.g., Cloreto de Sódio 0,9% para Injeção) e água estéril (e.g., Água Estéril para Injeção, Água Bacteriostática para Injeção com metil-parabeno ou propil-parabeno, ou Água Bacteriostática para Injeção com 0,9% de benzil-álcool). A forma em pó do composto pode ser obtida por irradiação-gama do composto ou por liofilização de uma solução do composto, após a qual o pó pode ser armazenado (e.g., em um frasco vedado) em ou abaixo da temperatura ambiente até ele ser reconstituído. A concentração do composto na solução IV reconstituída pode estar, por exemplo, dentro da faixa de cerca de 0,1 mg/mL a cerca de 20 mg/mL.

A presente invenção também inclui um método para inibir crescimento bacteriano que compreende administrar a uma cultura de célula bacteriana, ou a uma cultura de célula bacteriamente infectada, a um tecido bacteriamente infectado, ou a um organismo bacteriamente infectado, uma quantidade eficaz inibitória de um composto de Fórmula I. Modalidades adicionais da invenção incluem o método de inibir crescimento bacteriano há pouco descrito, sendo que o composto da presente invenção utilizado no mesmo é um composto de uma das modalidades, submodalidades ou classes descritas acima. O composto pode ser opcionalmente usado na forma de um sal farmacologicamente aceitável nestas modalidades. O método pode envolver administração de um composto de Fórmula I a uma cultura celular experimental *in vitro* para prevenir o crescimento de bactérias resistentes à β -lactama. O método pode alternativamente envolver a administração de um composto de Fórmula I a um animal, incluindo um humano, para prevenir o crescimento de bactérias resistentes à β -lactama *in vivo*. Nestes casos o composto de Formula I é tipicamente co-administrado com um antibiótico de β -lactama.

Compostos da invenção podem ser utilizados para o tratamento, a profilaxia ou a inibição de crescimento bacteriano ou de

infecções bacterianas devido às bactérias que são resistentes aos antibióticos de β -lactama. Mais particularmente, as bactérias podem ser cepas positivas para β -lactamase que são elevadamente resistentes aos antibióticos de β -lactama. Os termos "levemente resistentes" e "elevadamente resistentes" são bem entendidos por aquelas pessoas experientes na técnica (veja, e.g., Payne *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38:767-772 (1994); Hanaki *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30:11.20-11.26 (1995)). Para os propósitos desta invenção, as cepas bacterianas que são elevadamente resistentes ao imipenem são aquelas contra as quais a MIC de imipenem é $>16 \mu\text{g/mL}$, e cepas bacterianas que são levemente resistentes a imipenem são aquelas contra as quais a MIC de imipenem é $> 4 \mu\text{g/mL}$.

Compostos da invenção podem ser usado em combinação com agentes antibióticos para o tratamento de infecções causadas por cepas produtoras de β -lactamase de Classe C, em adição àquelas infecções que são agrupadas dentro do espectro antibacteriano do agente antibiótico. Exemplos de bactérias produtoras de β -lactamase de classe C são *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Acinetobacter baumannii*.

É geralmente vantajoso o uso de um composto de Fórmula I misturado com ou conjuntamente com um(a) carbapenem, penicilina, cefalosporina, ou outro antibiótico de β -lactama, ou uma sua pró-droga. É vantajoso o uso de um composto de Fórmula I em combinação com um ou mais antibióticos de β -lactama por causa das propriedades inibitórias de β -lactamase de classe C dos compostos. Como já observado, o composto de Formula I e o antibiótico de β -lactama podem ser administrados separadamente (ao mesmo tempo ou como tempos diferentes) ou na forma de uma composição única contendo ambos os ingredientes ativos.

Carbapenemos, penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos de β -lactama adequados para uso na presente invenção incluem

tanto aqueles conhecidos por mostrarem instabilidade às ou por serem diferentemente suscetíveis às β -lactamases de classe C quanto também os conhecidos por terem um grau de resistência à β -lactamase de classe C.

Quando os compostos de Fórmula I são combinados com um
 5 antibiótico carbapenem, um inibidor de desidropeptidase (DHP) também pode ser combinado. Muitos carbapenemos são suscetíveis ao ataque por uma enzima renal conhecida como DHP. Este ataque ou esta degradação pode reduzir a eficácia do agente antibacteriano carbapenem. Inibidores de DHP e seu uso com carbapenemos são revelados em, e.g., US4539208, US4616038,
 10 US4880793 e US5071843. Um inibidor de DHP preferido é ácido 7-(1-2-amino-2-carbóxi-etil-tio)-2-(2,2-dimetil-ciclo-propano-carboxamida)-2-heptenóico ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Carbapenemos adequados para co-administração com compostos da presente invenção incluem imipenem, meropenem, biapenem,
 15 ácido (4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carbóxi-fenil-carbamoil)-pirrolidin-3-iltio]-6-(1R)-1-hidróxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, cloreto de (1,8-nafto-sultam)-metil)-6-[1(R)-hidróxi-etil]-1-metil-carbapen-2-em-3-carboxilato de (1S,5R,6S)-2-(4-(2-(((carbamoil-metil)-1,4-diazonia-biciclo[222]oct-1-il)-etila, BMS181139 (ácido [4R-
 20 [4alfa,5beta,6beta(R*)])]-4-[2-[(amino-imino-metil)-amino]-etil]-3-[(2-ciano-etil)-tio]-6-(1-hidróxi-etil)-7-oxo-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico), B02727 (monocloridrato de ácido [4R-3[3S*,5S*(R*)], 4alfa,5beta,6beta(R*)])]-6-(1-hidróxi-etil)-3-[[5-[1-hidróxi-3-(metil-amino)-propil]-3-pirrolidinil]-tio]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciclo[3.2.0] hept-2-eno-2-
 25 carboxílico), E1010 (cloridrato de ácido (1R,5S,6S)-6-[1(R)-hidróxi-metil]-2-[2(S)-[1(R)-hidróxi-1-[pirrolidin-3(R)-il] metil]-pirrolidin-4(S)-il-sulfanil]-1-metil-1-carba-2-penam-3-carboxílico) e S4661 (ácido (1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(sulfamoil-amino-metil)-pirrolidin-3-il]tio)-6-[(1R)-1-hidróxi-etil]-1-metil-carbapen-2-em-3-carboxílico), cloreto de (1S,5R,6S)-1-metil-2-{7-[4-(amino-

carbonil-metil)-1,4-diazonia-biciclo(2.2.2)octan-1-il]-metil-fluoren-9-on-3-il}-6-(1R-hidróxi-etil)-carbapen-2-em-3 carboxilato.

Penicilinas adequadas para co-administração com compostos da presente invenção incluem benzil-penicilina, fenóxi-metil-penicilina, 5 carbenicilina, azidocilina, propicilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, ticarcilina, ciclacilina, pirbenicilina, azlocilina, mezlocilina, sulbenicilina, piperacilicina, e outras penicilinas conhecidas. As penicilinas podem ser usadas na forma de suas pró-drogas; por exemplo como ésteres hidrolisáveis *in vivo*, por exemplo os acetóxi-metil-, pivaloil-óxi-metil-, α -etóxi-carbonil- 10 óxi-etil- e ftalidil-ésteres de ampicilina, benzil-penicilina e amoxicilina; como adultos de aldeído ou de cetona de penicilinas contendo uma cadeia lateral de 6- α -amino-acetamido (por exemplo hetacilina, metampicilina e derivados análogos de amoxicilina); e como ésteres de carbenicilina e ticarcilina, por exemplo os fenil- e indanil- α -ésteres.

15 Cefalosporinas adequadas para co-administração com composto da presente invenção incluem cefatrizina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefacetil, cefapirina, nafato de cefamandol, cefradina, 4-hidróxi-cefalexina, cefaloglicina, cefoperazona, cefsulodina, ceftazidima, cefuroxima, cefmetazol, cefotaxima, ceftriaxona, e outras cefalosporinas 20 conhecidas, todas as quais podem ser usadas na forma de suas pró-drogas.

Antibióticos de β -lactama diferentes de penicilinas e cefalosporinas que podem ser co-administrados com compostos da presente invenção incluem aztreonam, latamoxef (marca comercial Moxalactam), e outros antibióticos de β -lactama conhecidos tais como carbapenemos como 25 imipenem, meropenem ou ácido (4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carbóxi-fenil-carbamoil)-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1R)-1-hidróxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, todos os quais podem ser usados na forma de suas pró-drogas.

Em uma modalidade, o antibiótico co-administrado com um

composto da presente invenção é selecionado do grupo consistindo de imipenem, meropenem e ácido (4R,5S,6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-carbóxi-fenil-carbamoil)-pirrolidin-3-il-tio]-6-(1R)-1-hidróxi-etil]-4-metil-7-oxo-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

5 Em outra modalidade, o antibiótico co-administrado com um composto da presente invenção é selecionado do grupo das penicilinas consistindo de ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilicina, azlocilina, mezlocilina, e ticarcilina. Tais penicilinas podem ser opcionalmente usadas na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis dos
10 mesmos, por exemplo seus sais de sódio. Ampicilina ou amoxicilina podem ser alternativamente utilizadas na forma de partículas finas da formas zwitteriônicas (geralmente como tri-hidrato de ampicilina ou tri-hidrato de amoxicilina) para uso em uma suspensão injetável ou infusível. Em um aspecto desta modalidade, a penicilina co-administrada com um composto da
15 presente invenção é amoxicilina, opcionalmente na forma de seu sal de sódio ou do tri-hidrato.

 Em outra modalidade, o antibiótico co-administrado com um composto da presente invenção é selecionado do grupo de cefalosporinas consistindo de cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima, que são opcionalmente
20 usadas na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, por exemplo seus sais de sódio.

 Quando co-administrada com um antibiótico de β -lactama, a combinação do composto da invenção e o antibiótico pode proporcionar um efeito sinérgico. Os termos "efeito sinérgico" e "sinergia" indicam que o
25 efeito produzido quando duas ou mais drogas são co-administradas é maior do que o que seria predito baseado no efeito produzido quando os compostos são administrados individualmente. Embora não haja o desejo de se ligar a teoria, acredita-se que os compostos da presente invenção são inibidores de β -lactamase que atuam para prevenir a degradação de antibióticos de β -lactama,

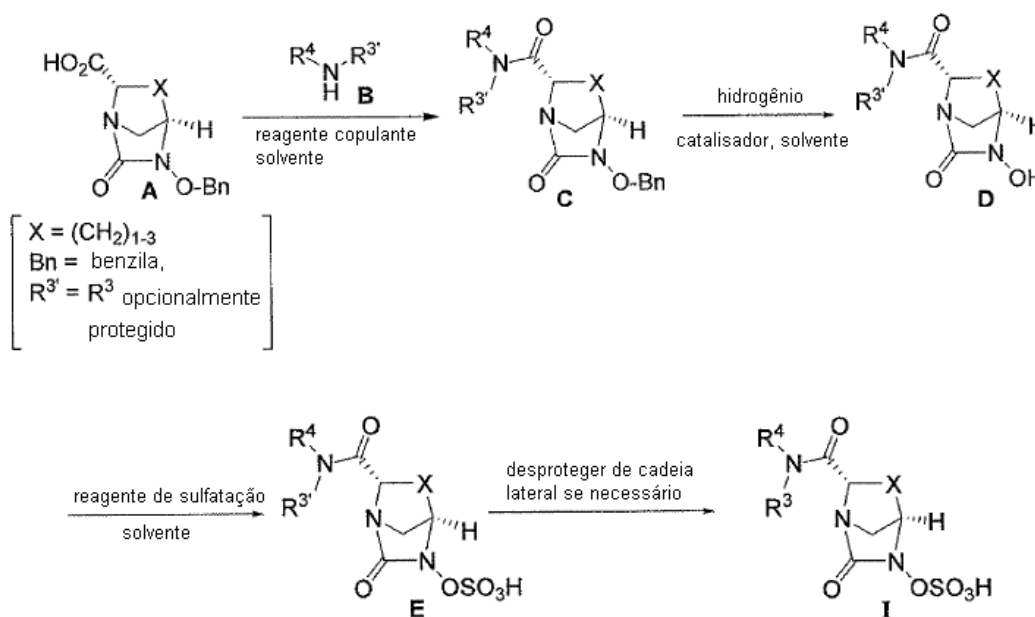
intensificando deste modo sua eficácia e produção de um efeito sinérgico.

Abreviações aqui utilizadas incluem as seguintes: acac = acetil-cetonato; AIBN = 2,2-azo-bisisobutiro-nitrila; BLI = inibidor de beta-lactamase; Bn = benzila; BOC (ou Boc) = t-butil-óxi-carbonila; BOC-ON = 2-(terc-butóxi-carbonil-óxi-amino)-2-fenil-acetonitrila; BOC-OSN = N-terc-butóxi-carbonil-óxi-succinimida; BOP = hexafluoro-metafosfato de benzotriazol-1-il-óxi)-tris(dimetil-amino)-fosfônio; BSA = albumina de soro bovino; CBZ (ou Cbz) = carbobenzoxila (alternativamente, benzil-óxi-carbonila); COD = ciclo-octadienoila; DBU = 1,8-diaza-biciclo[5.4.0]undec-7-eno; DCC = díciclo-hexil-carbodiimida; DCE = 1,2-dicloro-etano; DCM = dicloro-metano; DIPEA = diisopropil-etil-amina (ou base de Hunig); DMAC = N,N-dimetil-acetamida; DMAP = 4-dimetil-amino-piridina N,N-dimetil-amino-piridina; DME = 1,2-dimetóxi-etano; DMF = N,N-dimetil-formamida; DMSO = dimetil-sulfóxido; EDC = 1-etil-3-(3-dimetil-amino-propil)-carbodiimida; DSC = calorimetria diferencial de varredura; Et = etila; EtOAc = acetato de etila; HMDS = hexametil-dissilazida; HOBT = 1-hidróxi-benzotriazol; HOPO = 2-hidróxi-piridina-N-óxido; HPLC = cromatografia líquida de desempenho alto; IPA = isopropil-álcool; IPAc = acetato de isopropila; i-Pr = isopropila; LC/MS = cromatografia líquida / espectrometria de massa; Me = metila; MHBII = Caldo de Mueller Hinton de tipo II; MIC = concentração inibitória mínima; MSA = ácido metano-sulfônico; NMP = N-metil-pirrolidinona; PG = grupo protetor; Ph = fenila; TEA = trietil-amina; TFA = ácido trifluoro-acético; TFE = 2,2,2-trifluoro-etanol; THF = tetra-hidro-furano; TLC = cromatografia em camada fina; TSB = caldo de soja de tripticase; TsOH = ácido p-tolueno-sulfônico; XRPD = difração de raios-X de pó.

Os compostos da presente invenção podem ser prontamente preparados de acordo com os seguintes esquemas de reação e exemplos, ou suas modificações, usando materiais iniciais, reagentes e procedimentos de

síntese convencionais prontamente disponíveis incluindo, por exemplo, procedimentos descritos em US7112592. Nestas reações, também é possível fazer uso de variantes que são elas mesmas conhecidas por aquelas pessoas ordinariamente experientes na técnica, mas não são mencionadas com mais detalhe. Ademais, outros métodos para preparar os compostos da invenção serão prontamente evidentes para a pessoa ordinariamente experiente na técnica à luz dos seguintes esquemas de reação e exemplos. A não ser que sejam indicadas de outro modo, todas as variáveis são como definidas acima.

Compostos de carboxamida da presente invenção nos quais a é uma ligação simples e X é $(\text{CH}_2)_{1-3}$ podem ser preparados como mostrado em Esquema 1:



O intermediário bicíclico A pode ser obtido como descrito em US 7112592 ou via suas modificações rotineiras. A cadeia lateral pode ser atacada pela reação de ácido A com amina B (sendo que se necessário a amina incorpora um grupo protetor) sob condições padrão de formação de amida conhecidas na técnica. Por exemplo, uma solução de ácido A e amina B (1-2 equivalentes molares) em solvente (e.g., um halo-alcano tal como clorofórmio ou dicloro-metano seco) pode ser agitada na temperatura ambiente enquanto sequencialmente se adicionam trietil-amina (1-2

equivalentes), HOBT (1-2 equivalentes), e EDC (1-2 equivalentes) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional resultante pode então ser agitada na temperatura ambiente até que a reação seja completada (e.g., em cerca de 8 a 24 horas), e então a mistura reacional pode ser

5 concentrada sob vácuo e o resíduo purificado usando cromatografia em coluna de gel de sílica ou HPLC para dar a amida C. Desproteção do grupo protetor éter benzílico para dar o intermediário hidróxi-lactama D pode ser realizada por hidrogenação ou, em alguns casos, por hidrólise catalisada por ácido. Por exemplo, paládio sobre carbono (0,05-0,5 eq) pode ser adicionado

10 em uma solução do éter benzílico em um solvente adequado (e.g., um álcool tal como metanol ou etanol, um acetato de alquila tal como EtOAc, ou um éter tal como THF) e a mistura resultante agitada sob hidrogênio (101-304 kPa) até a reação ser completa (e.g., cerca de 1 a 24 horas) conforme determinado por uma técnica de monitoração adequada tal como TLC ou

15 HPLC. Após completitude, hidróxi-lactama D pode ser isolada usando técnicas convencionais. Por exemplo, a mistura reacional pode ser filtrada e o filtrado concentrado para dar uma hidróxi-lactama D bruta que em muitos casos pode ser utilizada diretamente na etapa seguinte sem purificação adicional. Se purificação adicional for necessária ou desejada, a hidróxi-

20 lactama D bruta pode ser purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica ou por HPLC para dar a hidróxi-lactama D pura. Sulfatação do intermediário D para dar o sulfato E pode ser realizada usando um reagente de sulfatação em um solvente apropriado. Assim, o complexo de piridina-trióxido de enxofre (2-10 equivalentes) pode ser adicionado em uma solução

25 de hidróxi-lactama D em um solvente aprótico (e.g., uma amida terciária tal como piridina, DMF, ou DMAC) na temperatura ambiente. A mistura resultante pode ser agitada na temperatura ambiente até que a reação seja completada (e.g., cerca de 4 a 24 horas) conforme monitorada por HPLC ou LC/MS. Complexo de piridina-trióxido de enxofre adicional pode ser

adicionado se necessário para levar a reação à completitude. Um produto de reação purificado pode ser obtido usando técnicas convencionais tais como por filtração da mistura reacional, concentração do filtrado em vácuo, suspensão do concentrado em uma solução aquosa saturada de di-hidrogeno-

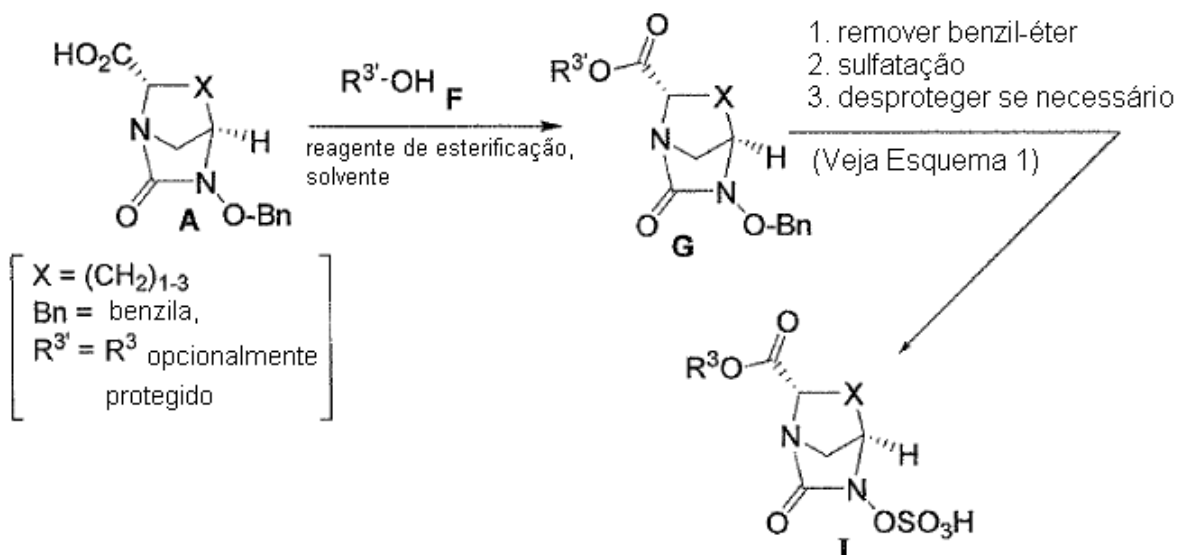
5 fosfato de potássio, lavagem da solução aquosa com um solvente orgânico adequado (e.g., EtOAc), adição de excesso de hidrogeno-sulfato de tetrabutil-

amônio na camada aquosa, extração da mistura com solvente orgânico (e.g., EtOAc 4X), combinação das camadas orgânicas, secagem das camadas orgânicas combinadas sobre sulfato de sódio, e concentração em vácuo para

10 dar o sal de tetrabutil-amônio de intermediário E. Nos casos onde não há grupo protetor na cadeia lateral, o produto da reação de sulfatação é um composto de Fórmula I da presente invenção. Quando um grupo protetor é incorporado na cadeia lateral de amida (e.g., a benzil-amina ou éter, BOC amina, ou uma CBZ amina), o grupo pode ser removido usando uma técnica

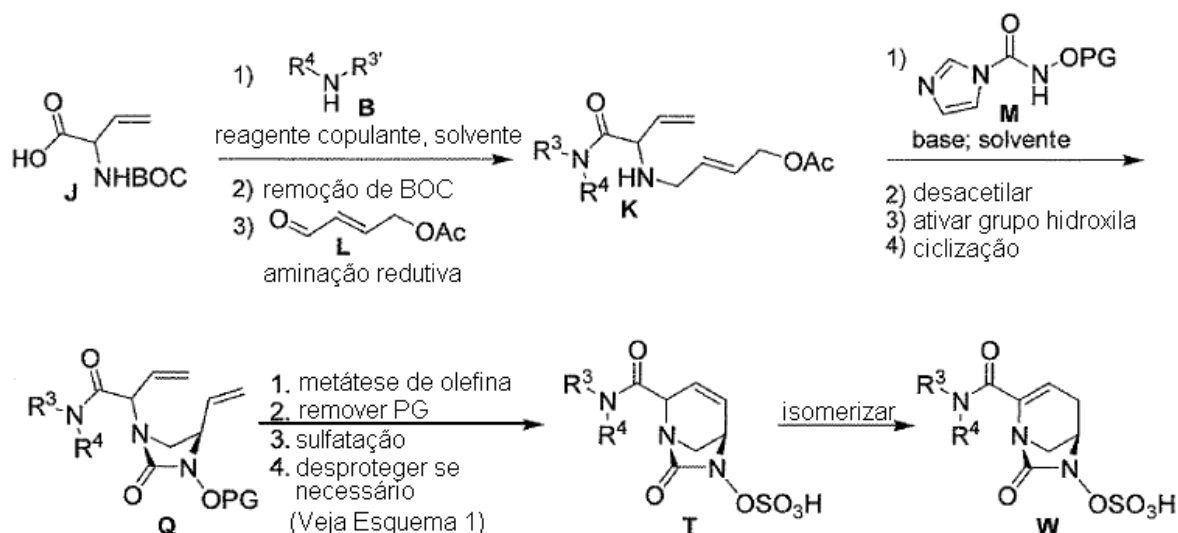
15 conhecida na técnica para dar o composto de formula I. Mais particularmente, em compostos de Fórmula I contendo um grupo amino na cadeia lateral (e.g. R³ é amino-alquila), o grupo amino é geralmente protegido para evitar reações secundárias indesejadas durante a síntese. Proteção pode ser adequadamente realizada por meio do uso de BOC, CBZ, ou um grupo protetor similar.

20 Compostos de carboxilato da presente invenção nos quais a é uma ligação simples e X é (CH₂)₁₋₃ podem ser preparados como mostrado em Esquema 2:



Em Esquema 2, éster G é obtido pela reação de intermediário uréia bicíclica A com álcool de cadeia lateral F (sendo que se necessário o álcool incorpora um grupo protetor) na presença de um reagente de esterificação (e.g., 1-2 equivalentes de DCC ou EDC) na presença de um catalisador (e.g., 0,05-0,25 equivalente de DMAP) em um solvente aprótico (e.g., um éter tal como dietil-éter ou THF ou um halo-alcano tal como diclorometano) em uma temperatura variando de cerca de 0°C a 35°C até que a reação seja completada (e.g., cerca de 1-24 horas) como monitorada por TLC ou HPLC. Intermediário G pode então ser convertido em um composto da presente invenção por um esquema de síntese (desbenzilação, sulfatação, e desproteção de cadeia lateral (se necessário)) análogo àquele esboçado em Esquema 1 para a síntese de análogos de amida

Compostos de carboxamida da presente invenção nos quais a é uma ligação simples e X é CH=CH (veja T abaixo) e aqueles nos quais a é uma ligação dupla e X é CH₂ (veja W abaixo) podem ser preparados como mostrado em Esquema 3:



Como mostrado em Esquema 3, aminoácido protegido J pode ser copulado com amina B (1-2 equivalentes molares) em solvente (e.g., um halo-alcano tal como clorofórmio ou dicloro-metano seco) com agitação na temperatura ambiente enquanto sequencialmente se adicionam trietil-amina (1-2 equivalentes), HOBT (1-2 equivalentes), e EDC (1-2 equivalentes) sob nitrogênio. A mistura reacional resultante pode então ser agitada na temperatura ambiente até que a reação seja completada (e.g., em cerca de 8 a 24 horas) e a amida intermediária é recuperada usando técnicas conhecidas (e.g., concentração da mistura reacional sob vácuo purificação do resíduo usando cromatografia em coluna de gel de sílica ou HPLC). O grupo protetor BOC pode ser então removido usando métodos conhecidos na técnica para dar uma amina que pode ser redutivamente aminada com aldeído L pela reação com um agente redutor tal como ciano-boro-hidreto de sódio (1-3 equivalentes molares) ou semelhantes em uma temperatura de 0°C a temperatura ambiente em um solvente alcoólico tal como metanol, etanol, ou semelhantes. A mistura reacional pode ser agitada até que a reação seja completada (e.g., em cerca de 1 a 24 horas), seguida por recuperação de amina K usando técnicas conhecidas (e.g., concentração da mistura reacional sob vácuo e purificação do resíduo via cromatografia). Amina K pode então ser acilada com M na presença de uma base forte tal como DBU (~ 1 equivalente) ou semelhantes em um solvente hidrocarboneto aromático tal

como benzeno, tolueno, ou semelhantes para dar uma uréia intermediária que é recuperada usando técnicas conhecidas (e.g., lavagem da mistura reacional com ácido aquoso, concentração da mistura lavada sob vácuo, e purificação do resíduo via cromatografia). O grupo protetor acetato pode então ser

5 removido usando técnicas bem conhecidas e o grupo hidroxila primário resultante pode ser ativado pela reação com ~1 a 1,5 equivalentes de cloreto de tosila, anidrido trifílico, ou semelhantes em um solvente não-nucleofílico (e.g., dicloro-metano, éter, benzeno, etc.) em temperatura baixa (e.g., de 0°C a 25°C). A hidroxila ativada pode ser então tratada com uma base não-

10 nucleofílica tal como DBU, t-butóxido de potássio, t-butil-lítio, ou semelhantes em temperatura baixa (e.g., de 0°C a 25°C) para dar intermediário ciclizado Q, que pode ser recuperado e purificado usando procedimentos de separação e purificação padrão. Técnicas de metátese de olefina bem conhecidas por aquelas pessoas experientes na técnica podem ser

15 aplicadas para ciclizar o intermediário de diolefina Q. Assim, por exemplo, Q pode ser tratado com uma quantidade catalítica (0,05 a 0,25 equivalente) de um catalisador de metátese de olefina de Grubbs em um solvente adequado (e.g., benzeno, tolueno, tetra-hidro-furano, ou semelhantes) a cerca de 25°C para dar um produto de ciclo-hexeno, após isto o grupo protetor PG na

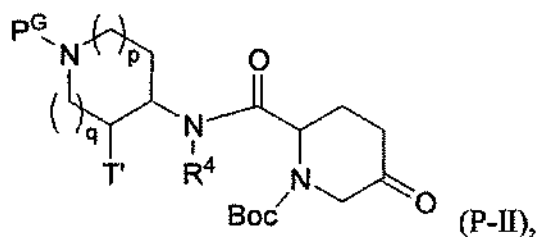
20 hidróxi-lactama pode ser removido usando técnicas bem conhecidas, e a hidróxi-lactama sulfada resultante para dar o sulfato. Por exemplo, uma solução de hidróxi-lactama em um solvente aprótico (e.g., uma amida terciária tal como piridina, DMF, ou DM AC) pode ser tratada com um complexo de piridina-trióxido de enxofre (2-10 equivalentes) a cerca de 25°C

25 para dar o produto desejado que pode ser removido e purificado usando técnicas conhecidas para dar T. Em casos nos quais não há grupo protetor na cadeia lateral, o produto da reação de sulfatação é um composto de Fórmula I da presente invenção. Quando um grupo protetor está incorporado na cadeia lateral de amida (e.g., uma benzil-amina ou éter, BOC amina, ou a CBZ

amina), o grupo protetor pode ser removido usando uma técnica conhecida na técnica para dar o composto de Formula I. A beta-gama-olefina em composto T pode ser isomerizada conjuntamente com a carbonila de amida de cadeia lateral por tratamento de com uma base não-nucleofílica (e.g., t-butóxido de potássio, hidreto de sódio, ou semelhantes) em um solvente não-nucleofílico (e.g., t-butanol, tetra-hidro-furano, éter, ou semelhantes) a de 0°C a 25°C. Alternativamente, a olefina pode ser isomerizada em conjugação sob condições ácidas usando um ácido tal como ácido trifluorometano-sulfônico ou semelhantes ou uma resina de troca iônica ácida em um solvente não-nucleofílico (e.g., t-butanol, tetra-hidro-furano, éter, ou semelhantes) a de 0°C a 25°C. O isômero de olefina resultante W pode ser recuperado e isolado usando técnicas de separação e purificação padrão.

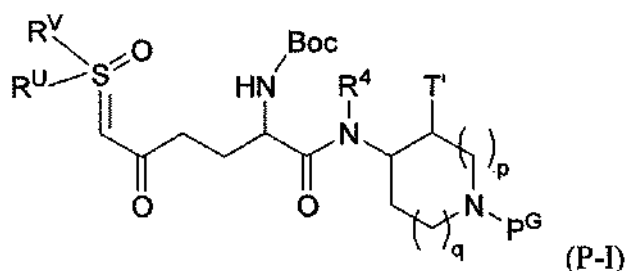
Em termos gerais, quando um grupo químico em um composto é aqui chamado de "protegido" ou é dito em incorporar um "grupo protetor", isto significa que o grupo químico é utilizado em uma forma modificada para evitar reações secundárias indesejadas no lado protegido. Grupos protetores adequados para uso na preparação de Compostos da presente invenção e técnicas para adicionar e remover tais grupos protetores são bem conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 e em T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edição, 1999, e 2ª edição, 1991, cujas revelações são aqui incorporadas em suas totalidades como referências.

A presente invenção também inclui um processo (alternativamente chamado de Processo P) para preparar um composto de Fórmula P-II:



que compreende:

(A) contactar um ilídio de ceto-sulfoxônio de Fórmula P-I:



com um catalisador de irídio, ródio, ou rutênio para obter o Composto P-II;

5 sendo que:

pG é um grupo protetor de amina selecionado do grupo consistindo de carbamatos e benzil-aminas;

R^U é CH₃ ou fenila;

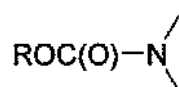
R^V é CH₃ ou fenila;

10 R⁴ é H ou C₁₋₄alquila;

T' é H, Cl, Br, F, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila, OH, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, ou N(C₁₋₃ alquila)₂;

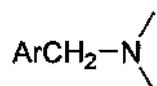
p é zero, 1 ou 2; q é zero, 1, ou 2; e p + q = zero, 1, 2, ou 3.

15 Composto P-II é um intermediário útil na síntese de certos compostos da presente invenção. O grupo protetor de amina PG pode ser um carbamato (i.e., um grupo protetor de fórmula



na qual R é alquila opcionalmente substituída, alila, benzila opcionalmente substituída, ou semelhantes) ou uma benzil-amina (i.e., um

grupo protetor de fórmula



na qual Ar é fenila opcionalmente substituída). Grupos protetores carbamato e benzil-amina adequados e métodos para a sua formação e clivagem são descritos em Protective Groups in Organic

5 Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 e em T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edição, 1999, e 2ª edição, 1991. Em uma modalidade, PG é (1) C(=O)-O-(CH₂)₀₋₁-CH=CH₂,

(2) C(=O)-O-CH₂-fenila na qual a fenila está opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo,-NO₂,-C₁₋₄ alquila, ou-O-C₁₋₄ alquila,

(3) C(=O)-O-C₁₋₄ alquila, ou (4) CH₂-fenila na qual a fenila está opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente halo,-NO₂,-C₁₋₄ alquila, ou-O-C₁₋₄ alquila. Em outra modalidade, PG é t-butil-óxi-carbonila (Boc), alil-óxi-carbonila (Alloc), benzil-óxi-carbonila (Cbz), p-metóxi-benzil-óxi-carbonila, p-nitrobenzil-óxi-carbonila, p-bromo-benzil-óxi-carbonila, p-cloro-benzil-óxi-carbonila, 2,4-dicloro-benzil-óxi-carbonila, ou benzila. Em ainda outra modalidade, PG é Cbz.

20 Outras modalidades de Composto P-II incluem as seguintes: (1) R^U e R^V são ambos CH₃ ou ambos fenila; (2a) T é H ou F; (2b) T' é H; (3a) R⁴ é H ou CH₃; (3b) R⁴ é H. Uma ou mais destas modalidades (1) a (3) podem ser combinadas entre si e/ou com as modalidades descritas acima para pG, sendo que cada tal combinação é uma modalidade separada de Composto P-II.

25

Etapa A envolve a inserção intramolecular de NH usando um íldio de ceto-sulfoxônio para formar um produto cíclico. A química de íldio utilizada em Etapa A proporciona um benefício de segurança com relação aos

métodos alternativos que utilizam diazo-metano (um perigo de explosão) para gerar uma diazo-cetona que pode então ser usada em um ciclização. Etapa A também pode dar um rendimento alto. Por exemplo, o rendimento de Etapa A usando uma quantidade catalítica de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ pode ser 85% ou mais alto.

5 Etapa A é conduzida em um solvente orgânico. Solventes adequados incluem tolueno, dicloro-metano, DCE, DMF, THF, cloro-benzeno, 1,2-dicloro-benzeno, ciclo-pentil-metil-éter, acetonitrila, IP Ac, nitro-metano, trifluoro-metil-benzeno, metil-etil-cetona, DME, e 2-MeTHF. Um solvente preferido é tolueno.

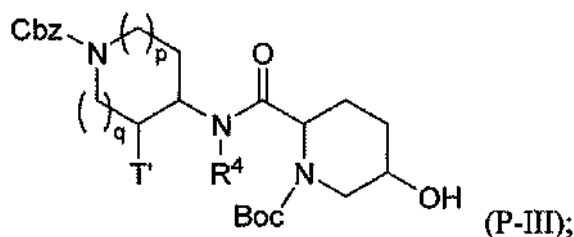
10 A ciclização em Etapa A é conduzida na presença de um catalisador de Ir, Rh, ou Ru. Catalisadores adequados incluem $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$, $[\text{RuCl}_2(\text{cimeno})]_2$, $[\text{RuI}_2(\text{cimeno})]_2$, (ciclo-pentadienil) $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2$, (indeno) $\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, $(\text{COD})_2\text{IrBF}_4$, $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$, $\text{IrCl}(\text{CO})_3$, $\text{Ir}(\text{COD})(\text{acac})$, $\text{Ir}(\text{CO})_2(\text{acac})$,
 15 (metil-ciclo-pentadienil)(COD) Ir , ou ((ciclo-hexil) $_3\text{P}$) $_3(\text{COD})\text{Ir}(\text{piridina})$. Uma classe de catalisadores adequados consiste de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$, $[\text{RuCl}_2(\text{cimeno})]_2$, $[\text{RuI}_2(\text{cimeno})]_2$, (ciclo-pentadienil) $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_2$, (indeno) $\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$. Um catalisador preferido é $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$. O catalisador é tipicamente utilizado em
 20 uma quantidade dentro de uma faixa de cerca de 0,25 a 5 por cento em mol baseada na quantidade de Composto P-I, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade dentro de uma faixa de cerca de 0,5 a cerca de 2 por cento em mol.

25 A reação em Etapa A pode ser adequadamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 50°C a cerca de 130°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 70°C a cerca de 110°C.

Uma modalidade de Processo P compreende Etapa A descrita imediatamente acima na qual pG é Cbz, para obter o Composto P-IIa (=

Composto P-II no qual PG está substituído por Cbz), e adicionalmente compreende:

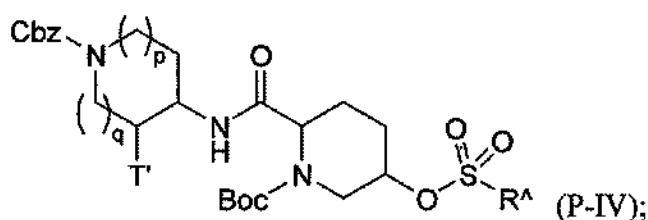
(B) tratar o Composto P-IIa com um agente redutor para obter um composto de Fórmula P-III:



5

e

(C) contactar o Composto P-III com um haleto de sulfonila de fórmula $R^{\wedge}\text{-SO}_2\text{W}$ na presença de uma base de amina terciária para obter um composto de Fórmula P-IV:



sendo que W é Halogênio; e R^{\wedge} é (1) fenila opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente C_{1-4} alquila, C_{1-4} halo-alquila, $O\text{-}C_{1-4}$ alquila, $O\text{-}C_{1-4}$ halo-alquila, Cl, Br, F, ou NO_2 , (2) C_{1-4} alquila; ou (3) C_{1-4} halo-alquila.

Etapa B é conduzida em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem tolueno, dicloro-metano, THF, isopropil-álcool, e acetonitrila. Solventes preferidos são tolueno e THF.

Agentes redutores adequados em Etapa B incluem LiBH_4 , NaBH_4 , KBH_4 , $(\text{Me}_4\text{N})\text{BH}_4$, $\text{LiAlH}(\text{O-t-Bu})_3$, $\text{LiBH}(\text{OEt})_3$, e $\text{Al}(\text{O-i-Pr})_3/\text{IPA}$. Uma classe de agentes redutores adequados consiste de LiBH_4 , NaBH_4 , e KBH_4 . Agentes redutores preferidos incluem LiBH_4 e NaBH_4 . O agente redutor é tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes por equivalente de Composto P-IIa, e é mais

tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 1,3 equivalentes.

A reação em Etapa B pode ser adequadamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de -20°C a cerca de 40°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de -15°C a cerca de 0°C.

Etapa C é conduzida em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem dicloro-metano, THF, acetato de etila, e MTBE. Um solvente preferido é dicloro-metano.

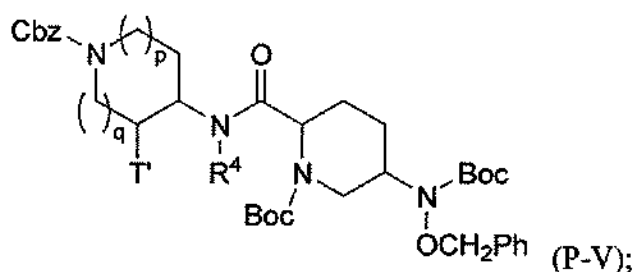
Haleto de sulfonila exemplares adequados para uso em Etapa C incluem cloreto de metano-sulfonila, cloreto de cloro-metano-sulfonila, cloreto de dicloro-metano-sulfonila, cloreto de benzeno-sulfonila, cloreto de p-trifluoro-metil-benzeno-sulfonila, cloreto de p-tolueno-sulfonila, cloreto de p-bromo-benzeno-sulfonila, cloreto de p-fluoro-benzeno-sulfonila, e cloreto de p-metóxi-benzeno-sulfonila. Uma classe adequada de haleto de sulfonila consiste de cloreto de cloro- metano-sulfonila, cloreto de p-trifluoro-metil-benzeno-sulfonila e cloreto de p-bromo-benzeno-sulfonila. Um haleto de sulfonila preferido é cloreto de p-trifluoro-metil-benzeno-sulfonila. O haleto de sulfonila é tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes por equivalente de Composto P-III, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 1,5 equivalentes (e.g., cerca de 1,3 equivalentes).

A amina terciária em Etapa C é adequadamente uma tri-C₁₋₄ alquil-amina. Uma classe de aminas adequadas consiste de TEA, DIPEA, e dietil-isopropil-amina. DIPEA é uma base preferida. A base é tipicamente utilizada em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 3 equivalentes por equivalente de Composto P-III, e é mais tipicamente utilizada em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1,1 a cerca de 2 equivalentes (e.g., cerca de 1,8 equivalentes).

A reação em Etapa C pode ser adequadamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 0°C a cerca de 40°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 10°C a cerca de 25°C.

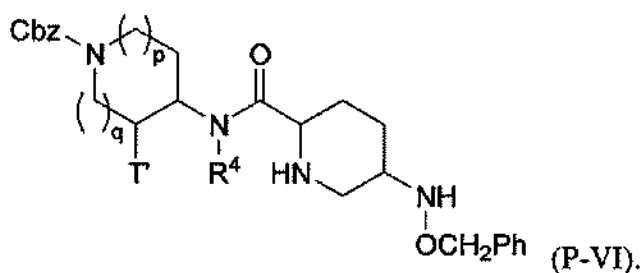
- 5 Outra modalidade de Processo P compreende Etapas A, B, e C há pouco descritas acima sendo que PG é Cbz, para obter o Composto P-IV, e adicionalmente compreende:

(D) contactar o Composto P-IV com N-Boc-O-benzil-hidroxi-amina na presença de uma base para obter um composto de Fórmula P-V:



- 10 e

(E) tratar o Composto P-V com um ácido para obter um composto de Fórmula P-VI:



- 15 Etapa D é conduzida em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem DMAC, DMF, NMP, THF e DME. Um solvente preferido é NMP.

- 20 Bases adequadas em Etapa D incluem t-butóxido de Li, t-butóxido de Na, t-butóxido de K, carbonato de cézio, KHMDS, e NaHMDS. Uma classe de bases adequadas consiste de t-butóxido de Li, t-butóxido de Na e t-butóxido de K. Uma base preferida é t-butóxido de K. A base é tipicamente utilizada em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca

de 2 equivalentes por equivalente de Composto P-IV, e é mais tipicamente utilizada em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 1,5 equivalentes (e.g., cerca de 1,3 equivalentes).

5 A N-Boc-O-benzil-hidroxi-amina é tipicamente utilizada em Etapa D em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 2 equivalentes por equivalente de Composto P-IV, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 1,5 equivalentes (e.g., cerca de 1,3 equivalentes).

10 A reação em Etapa D pode ser adequadamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 30°C a cerca de 60°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 35°C a cerca de 45°C.

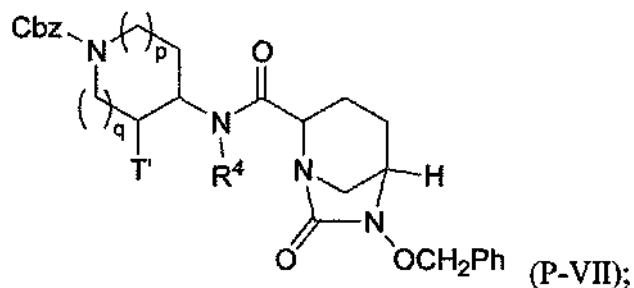
Etapa E é conduzida em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem DCM e acetonitrila.

15 Ácidos adequados em Etapa E incluem ácidos sulfônicos. Ácidos adequados em Etapa E incluem ácido metano-sulfônico, ácido trifluoro-metano-sulfônico, ácido cloro-metano-sulfônico, ácido benzeno-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico, ácido p-bromo-benzeno-sulfônico, ácido p-metóxi-benzeno-sulfônico, e ácido p-trifluoro-metil-benzeno-sulfônico.
20 Uma classe de ácidos adequados consiste de ácido p-tolueno-sulfônico e ácido metano-sulfônico. Um ácido preferido é ácido metano-sulfônico. O ácido é tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 6 equivalentes por equivalente de Composto P-V, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 3 a cerca de 5
25 equivalentes.

A reação em Etapa E pode ser adequadamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 25°C a cerca de 60°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 30°C a cerca de 40°C.

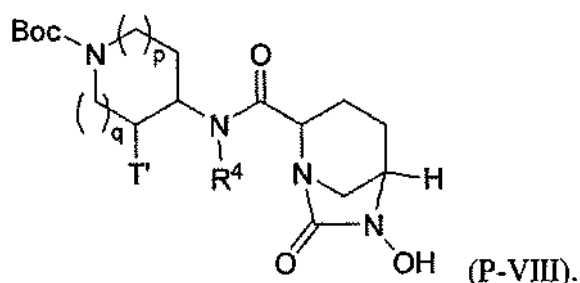
Outra modalidade de Processo P compreende Etapas A, B, C, D e E há pouco descritas acima sendo que PG é Cbz, para obter o Composto P-VI, e adicionalmente compreende:

5 (F) contactar o Composto P-VI com foscênio, difoscênio ou trifoscênio na presença de uma base de amina terciária, e então adicionar uma solução aquosa de ácido para obter um composto de Fórmula P-VII:



e

10 (G) contactar o Composto P-VII com uma fonte de hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenólise e na presença de um agente produtor de Boc para obter um composto de Fórmula P-VIII:



Etapa F é conduzida em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem DCM e acetonitrila. Um solvente preferido é DCM.

15 Ácidos adequados em Etapa F incluem ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido trifluoro-acético, e ácido fosfórico. Um ácido preferido é ácido fosfórico. O ácido é tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 6 equivalentes por equivalente de Composto P-VI, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 3 a cerca de 5 equivalentes (e.g., cerca de 3,2 equivalentes).

A amina terciária em Etapa F é adequadamente uma tri-C₁₋₄ alquil-amina. Uma classe de aminas adequadas consiste de TEA, DIPEA, e dietil-isopropil-amina. DIPEA é uma base preferida. A base é tipicamente utilizada em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 6
5 equivalentes por equivalente de Composto P-VI, e é mais tipicamente utilizada em uma quantidade em uma faixa de cerca de 3 a cerca de 5 equivalentes (e.g., cerca de 3,2 equivalentes).

O trifosgênio, difosgênio, ou fosgênio é tipicamente utilizado em Etapa F em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,5 a 1 equivalente
10 por equivalente de Composto P-VI, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,7 a cerca de 1 equivalente (e.g., cerca de 0,8 equivalente). Trifosgênio é preferido sobre difosgênio e fosgênio.

O contato de Composto P-VI com trifosgênio, difosgênio, ou fosgênio em Etapa F pode ser adequadamente conduzido em uma temperatura
15 em uma faixa de cerca de -15°C a cerca de 0°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 35°C a cerca de 45°C. As subseqüentes adição e reação com o ácido podem ser adequadamente conduzidas em uma temperatura em uma faixa de cerca de 0°C a cerca de 25°C.

20 Etapa G é conduzida em um solvente orgânico. Solventes orgânicos adequados incluem acetato de etila, DMAC, t-butanol, e THF. Um solvente preferido é THF.

Agentes produtores de Boc adequados em Etapa G incluem carbonato de di-t-butila, cloro-formiato de di-t-butila, BOC-ON e BOC-OSN.
25 Um agente preferido é carbonato de di-t-butila. O agente é tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,9 a cerca de 3 equivalentes por equivalente de Composto P-VII, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,9 to 1,5 equivalentes (e.g., de cerca de 0,95 a cerca de 1,1 equivalentes).

A fonte de hidrogênio Etapa G é tipicamente gás hidrogênio, opcionalmente em mistura com um gás carreador que é quimicamente inerte sob as condições de reação utilizadas em Etapa G (e.g., nitrogênio ou um gás nobre tal como hélio ou argônio). A pressão não é um aspecto crítico em Etapa G, embora pressões atmosférica e subatmosférica tendam a ser vantajosas. A pressão tipicamente é pelo menos cerca de 2 psig (cerca de 115 kPa man.). A fonte de hidrogênio pode ser alternativamente uma molécula de transferência de hidrogênio tal como formiato de amônio, cloro-hexeno, ou ciclo-hexadieno.

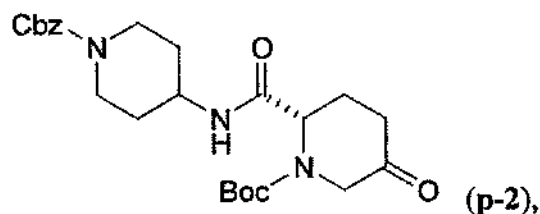
10 A absorção de hidrogênio não é um parâmetro crítico de processo, embora pelo menos uma quantidade estequiométrica de gás hidrogênio ou outra fonte de hidrogênio seja tipicamente utilizada.

O catalisador de hidrogenólise compreende um metal do Grupo 8 suportado ou não suportado ou um composto, sal ou completo de metal do Grupo 8 suportado ou não suportado. O catalisador tipicamente utilizado em Etapa G é metal Pd suportado ou não suportado ou um composto, sal ou complexo de Pd suportado ou não suportado. Suportes de catalisador adequados incluem carbono, sílica, alumina, carbetto de silício, fluoreto de alumínio e fluoreto de cálcio. Uma classe de catalisadores adequados consiste de negro de Pd (i.e., partículas de paládio finamente divididas), Pd(OH)₂, e Pd/C (i.e., paládio sobre um suporte de carbono). Pd/C é um catalisador de hidrogenólise preferido. O catalisador é tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 5 a cerca de 20% em peso relativa à quantidade de Composto VI, e é mais tipicamente utilizado em uma quantidade em uma faixa de cerca de 5 a cerca de 15% em peso (e.g., cerca de 10% em peso).

A reação em Etapa G pode ser adequadamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 10°C a cerca de 50°C e é tipicamente conduzida em uma temperatura em uma faixa de cerca de 15°C a

cerca de 30°C.

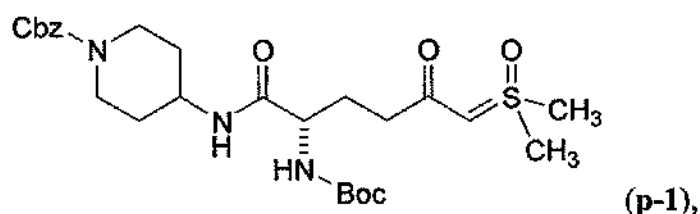
A submodalidade de Processo P compreende Etapa A há pouco descrita sendo que o composto de Formula P-II é Composto p-2:



sendo que a Etapa A compreende:

5

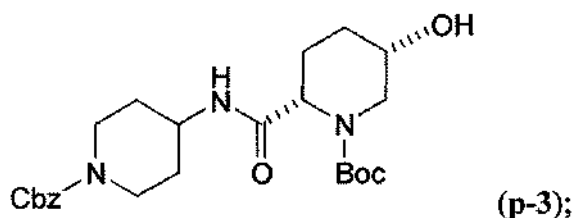
(A) contactar o ilídio de ceto-sulfoxônio p-1:



com um catalisador selecionado do grupo consistindo de dímero de cloreto de ciclo-octadieno de irídio, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$, $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$, e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, para obter o Composto p-2.

10 Outra submodalidade de Processo P compreende Etapa A há pouco descrita na submodalidade precedente para obter o Composto p-2, e adicionalmente compreende:

(B) tratar o Composto p-2 com um agente redutor selecionado do grupo consistindo de boro-hidreto de Li, boro-hidreto de Na e boro-hidreto de K, para obter o Composto p-3:

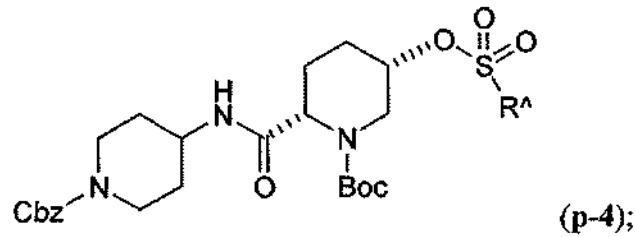


15

e

(C) contactar o Composto p-3 com um haleto de sulfonila de fórmula $\text{R}^-\text{SO}_2\text{W}$ na presença de uma base de tri- C_{1-4} alquil-amina para obter

um composto de Fórmula p-4:

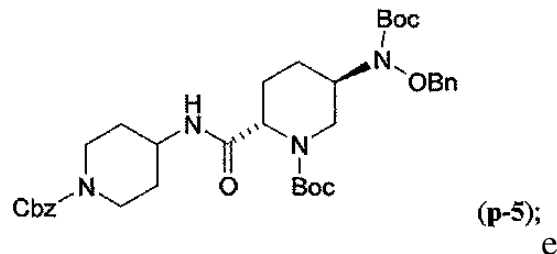


sendo que W é cloro; e

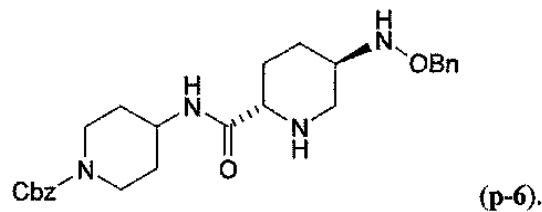
R^A é metila, cloro-metila, fenila, 4-bromo-fenila, 4-trifluoro-metil-fenila, ou 4-metil-fenila.

- 5 Outra submodalidade de Processo P compreende Etapas A, B e C há pouco descritas na submodalidade precedente para obter o Composto p-4, e adicionalmente compreende:

- (D) contactar o Composto p-4 com N-Boc-O-benzil-hidroxi-
 10 amina na presença de uma base selecionada do grupo consistindo de t-butóxido de Li, t-butóxido de Na, t-butóxido de K e amilóxido de K para obter o Composto p-5:

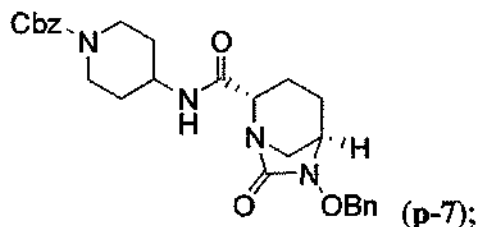


- (E) tratar o Composto p-5 com um ácido selecionado do grupo consistindo de ácido metano-sulfônico, ácido cloro-metano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e ácido benzeno-sulfônico para obter um composto de
 15 Fórmula p-6:



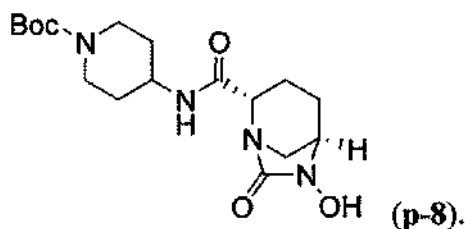
Outra submodalidade de Processo P compreende Etapas A, B, C, D e E há pouco descritas na submodalidade precedente para obter o

Composto p-6, e adicionalmente compreende: (F) contactar o Composto p-6 com trifosgênio na presença de uma base de tri-C₁₋₄ alquil-amina, e então adicionar uma solução aquosa de ácido fosfórico para obter o Composto p-7:



e

- 5 (G) contactar o Composto p-7 com hidrogênio na presença de um catalisador de Pd e um agente produtor de Boc selecionado do grupo consistindo de carbonato de di-t-butila e BOC-ON para obter o Composto p-8:

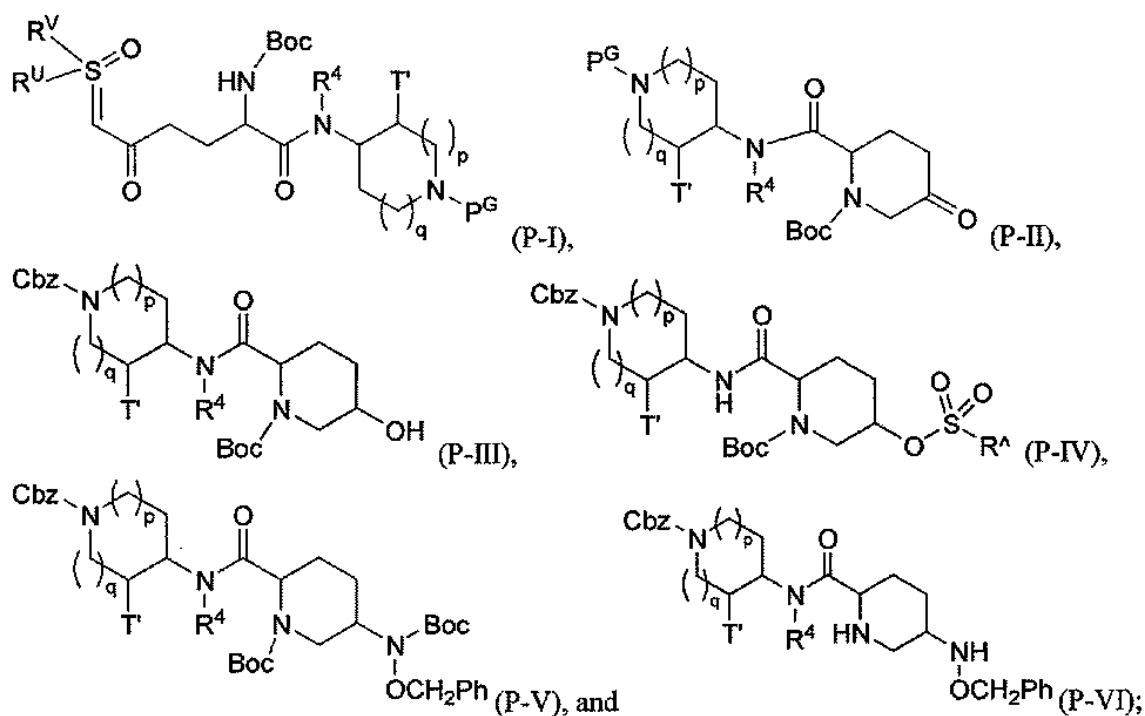


- Os solventes, agentes, catalisadores, quantidades de reação, temperaturas de reação, etc. descritos acima para as Etapas A a F em Processo P levando ao Composto P-VIII e suas modalidades são aplicáveis às Etapas A a F descritas nas submodalidades precedentes levando ao Composto p-8, exceto onde limitações explícitas são impostas em uma ou mais destas variáveis nas submodalidades. Por exemplo, a submodalidade de Processo P descrevendo a preparação de Composto p-2 a partir de Composto p-1
- 10 restringe o catalisador utilizado em Etapa A para um grupo específico de catalisadores de Ir, Ru e Rh. Conseqüentemente, uma revelação mais ampla de catalisadores adequados é fornecida no Processo P como originalmente
- 15 descrito acima não se aplica a esta submodalidade.

- É para ser entendido que os solventes, agentes, catalisadores, quantidades de reação, temperaturas de reação, etc. descritos acima com
- 20 respeito ao Processo P e suas modalidades e submodalidades são

intencionados apenas para ilustrarem, não limitarem, o escopo do Processo. Por exemplo, o solvente orgânico utilizado em qualquer uma das Etapas A a G pode ser qualquer solvente orgânico que sob as condições de reação utilizadas na etapa de interesse está na fase líquida, é quimicamente inerte, e
5 dissolverá, dispersará e/ou suspenderá os agentes reativos e quaisquer reagentes de modo a contactar os agentes reativos e reagentes e permitir que a reação proceda. Considerações similares aplicam-se à escolha de bases, catalisadores, e outros reagentes utilizados nas etapas de Processo. Ademais, cada uma das etapas pode ser conduzida em qualquer temperatura na qual a
10 reação formando o produto desejado pode ser detectavelmente prosseguida. Os agentes reativos, catalisadores e reagentes em uma dada etapa podem ser utilizados em quaisquer quantidades que resultarão na formação de pelo menos um pouco do produto desejado. Naturalmente, uma conversão alta (e.g., pelo menos cerca de 60% e preferivelmente mais elevada) de materiais
15 iniciais em combinação com um rendimento alto (e.g., pelo menos cerca de 50% e preferivelmente mais elevado) de produtos desejados é tipicamente o objetivo em cada etapa, e a escolha de solventes, agentes, catalisadores, quantidades de reação, temperaturas, etc. que podem proporcionar rendimentos e conversões relativamente bons de produto são preferidos. Os
20 solventes, agentes, catalisadores, quantidades de reação, temperaturas de reação particulares, etc. descritos acima com respeito ao Processo P e suas modalidades e submodalidades podem proporcionar rendimentos e conversões ótimos(as).

A presente invenção também inclui um composto selecionado
25 do grupo consistindo de:



sendo que:

pG é um grupo protetor de amina selecionado do grupo consistindo de carbamatos e benzil-aminas;

R^U é CH_3 ou fenila;

5 R^V é CH_3 ou fenila;

R^4 é H ou C_{1-4} alquila;

T é H, Cl, Br, F, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, OH, NH_2 , N(H)- C_{1-3} alquila, ou N(C_{1-3} alquila) $_2$;

p é zero, 1 ou 2; q é zero, 1, ou 2; p + q = zero, 1,2, ou 3; e

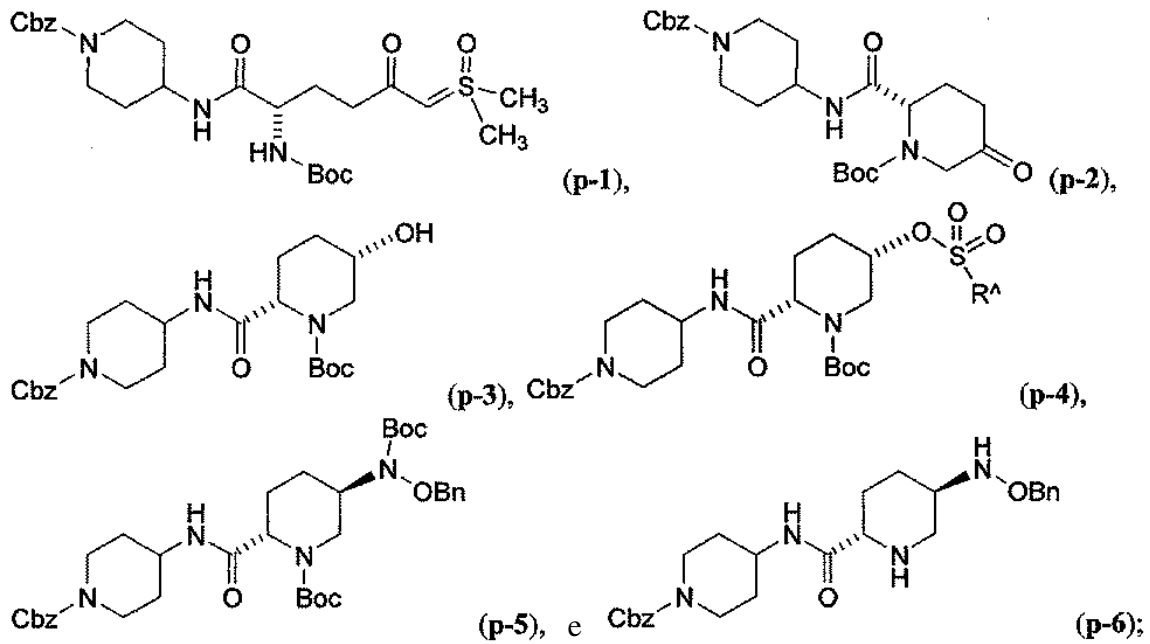
10 R^A é:

(1) fenila opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente C_{1-4} alquila, C_{1-4} halo-alquila, O- C_{1-4} alquila, O- C_{1-4} halo-alquila, Cl, Br, F, ou NO_2 ;

(2) C_{1-4} alquila; ou

15 (3) C_{1-4} halo-alquila.

A presente invenção também inclui a composto selecionado do grupo consistindo de:

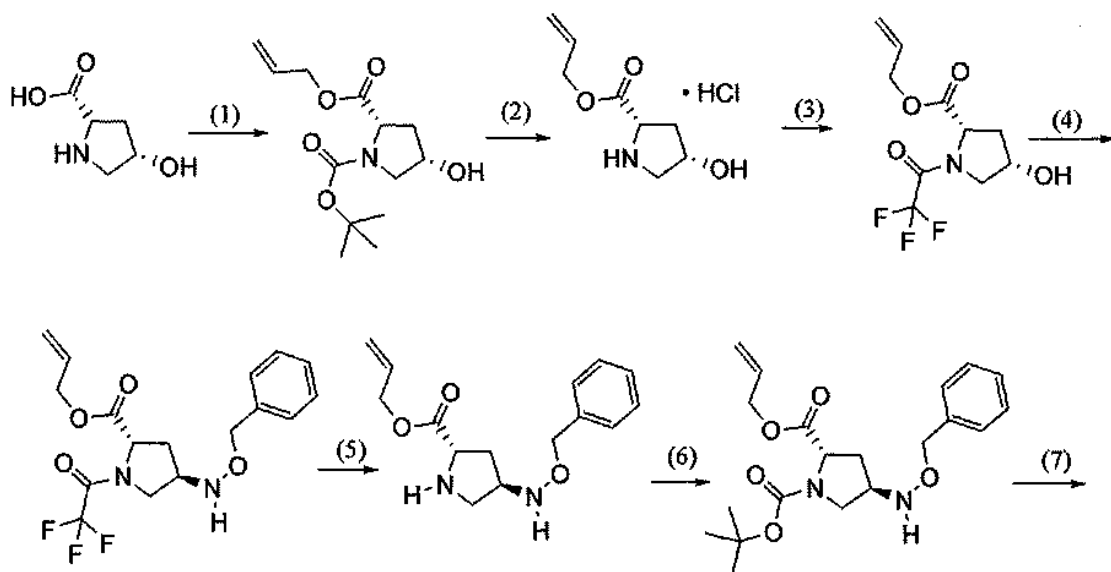


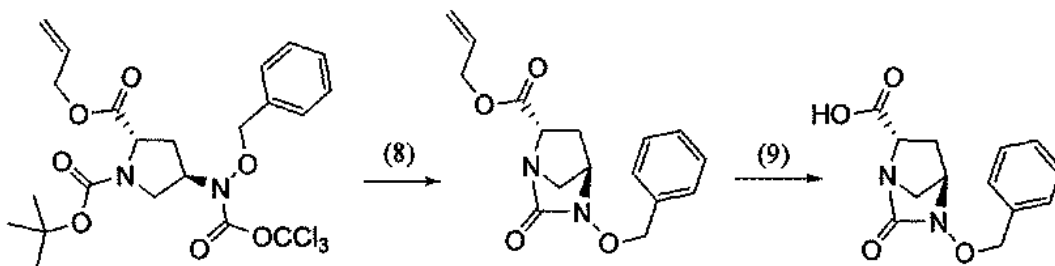
sendo que R^A é metila, cloro-metila, fenila, 4-bromo-fenila, 4-trifluoro-metil-fenila, ou 4-metil-fenila.

Os seguintes exemplos servem apenas para ilustrarem a invenção e sua prática. Os exemplos não são para serem entendidos como limitações do escopo ou do espírito da invenção.

EXEMPLO PREPARATIVO 1

Ácido (4R,6S)-3-(benzil-óxi)-2-oxo-1,3-diazabicyclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico





Etapa 1:

(2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alila 1-terc-butila

Dicarbonato de di-terc-butila (0,532 mL, 2,291 mmol) foi adicionado em uma solução de cis-4-hidróxi-1-prolina (265 mg, 2,02 mmol) em DMF (5 mL) e hidróxido de sódio aquoso (2 mL, 2 mmol). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Brometo de alila (0,18 mL, 2,08 mmol) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com HCl aquoso diluído, água, bicarbonato de sódio saturado e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo para dar o composto do título como um óleo transparente.

Etapa 2:

Sal de cloridrato de (4S)-4-hidróxi-1-prolinato de alila

Ácido clorídrico (solução 4,2 M em dioxano, 5 mL, 21 mmol) foi adicionado em uma solução de 2-alil 1-terc-butil (2S,4S)-4-hidróxi-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alila 1-terc-butila (1,05 g, 4,87 mmol) em dicloro-metano (20 mL). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 4 horas então concentrada sob vácuo para dar o composto do título.

Etapa 3:

(4S)-4-Hidróxi-1-(trifluoro-acetil)-1-prolinato de alila

THF (18 mL) foi adicionado em sal de cloridrato de (4S)-4-hidróxi-L-prolinato de alila (1,011 g, 4,87 mmol). A suspensão resultante foi

esfriada para 0°C e trietil-amina (3,0 mL, 21,5 mmol) foi adicionada seguida por anidrido trifluoro-acético (2 mL, 14,2 mmol). A mistura resultante foi agitada a 0°C por 30 minutos então água foi adicionada. A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente por 30 minutos então diluída com acetato de etila e lavada com solução de HCl 1 N, água, solução diluída de bicarbonato de sódio, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo. Com o propósito de hidrolisar algum éster de trifluoro-acetato que possa ter se formado como subproduto, o resíduo foi recolhido em tetra-hidrofurano (11,5 mL) e água (11,5 mL). A solução turva resultante foi agitada na temperatura ambiente por 7 horas. A solução límpida resultante foi diluída com acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% e salmoura, então seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo para dar o produto bruto. O produto bruto foi purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto do título como um óleo castanho-amarelado pálido.

Etapa 4:

(4R)-4-[(Benzil-óxi)-amino]-1-(trifluoro-acetil)-1-prolinato de alila

Uma solução de (4S)-4-hidróxi-1-(trifluoro-acetil)-1-prolinato de alila (844 mg, 3,16 mmol) em acetonitrila (16 mL) foi esfriada para -10°C e 2,6-lutidina (0,62 mL, 5,32 mmol) foi adicionada seguida por anidrido trifluoro-metano-sulfônico (0,85 mL, 5,15 mmol). Após a adição, a temperatura foi permitida subir para 0°C. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 1 hora então O-benzil-hidroxi-amina (1 mL, 8,67 mmol) foi adicionada seguida por 2,6-lutidina (0,62 mL, 5,32 mmol). A mistura reacional foi permitida aquecer para a temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi então diluída com acetato de etila e lavada com solução de bicarbonato de sódio 5% e salmoura, seca sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada sob vácuo. O resíduo oleoso castanho-

amarelado (2,57 g) foi cromatografado sobre gel de sílica eluído inicialmente com dicloro-metano:acetato de etila 95:5 e finalmente com dicloro-metano : acetato de etila 80:20 para dar o composto do título como um sólido amarelo pálido.

5 Etapa 5:

(4R)-4-[(Benzil-óxi)-amino]-1-prolinato de alila

Uma solução de (4R)-4-[(benzil-óxi)-amino]-1-(trifluoro-acetil)-1-prolinato de alila (1,19 g, 3,20 mmol) em metanol (9,5 mL) foi lentamente adicionada uma solução de boro-hidreto de sódio (312 mg, 8,25 mmol) em metanol (9,5 mL) a -10°C. A mistura reacional foi permitida aquecer para 0°C lentamente então agitada a 0°C por 3 horas. Boro-hidreto de sódio adicional (0,29 g, 7,67 mmol) foi adicionado a 0°C e a mistura reacional foi agitada a 0°C por três horas então gel de sílica (para pré-absorver o produto bruto para cromatografia) foi adicionada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluído com dicloro-metano : acetato de etila : metanol 15:9:1 para dar o composto do título como um óleo incolor.

Etapa 6:

(2S,4R)-4-[(Benzil-óxi)-amino]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alila 1-terc-butila

20 Uma solução de (4R)-4-[(benzil-óxi)-amino]-1-prolinato de alila (1,2 g, 4,34 mmol) em dicloro-metano (29 mL) foi adicionada em dicarbonato de di-terc-butila (1,1 mL, 4,34 mmol) e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica eluído com hexano então com hexano : acetato de etila 4:1 para dar o composto do título como uma goma incolor.

25 Etapa 7: (2S,4R)-4-[(Benzil-óxi)-[(triclouro-metóxi)-carbonil]-amino]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alila 1-terc-butila

Difosgênio (0,1 mL, 0,804 mmol) foi lentamente adicionado

uma solução de (2S,4R)-4-[(benzil-óxi)-amino]-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alila 1-terc-butila (261 mg, 0,745 mmol) e trietil-amina (0,13 mL, 0,933 mmol) em dicloro-metano (4 mL) a 0°C. A mistura reacional foi agitada a 0°C por 4 horas então permitida repousar na temperatura ambiente durante a
5 noite. A mistura reacional foi cromatografada sobre gel de sílica eluído primeiro com hexano então com hexano : acetato de etila 4:1 para dar o composto do título como uma goma incolor.

Etapa 8:

(4R,6S)-3-(Benzil-óxi)-2-oxo-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-
10 6-carboxilato de alila

Ácido clorídrico (solução 4,2 M em dioxano, 16 mL, 70,4 mmol) foi adicionado em (2S,4R)-4-[(benzil-óxi) [(triclora-metóxi)-carbonil] amino}-pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 2-alila 1-terc-butila (80 mg, 1,49 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a
15 noite então o solvente foi removido sob vácuo. Dicloro-metano (82 mL) foi adicionado no resíduo seguido por trietil-amina (0,62 mL, 4,45 mmol). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente durante a noite então o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre gel de sílica (sistema de cromatografia ISCO) usando um gradiente de hexano por 2
20 minutos para hexano : acetato de etila 7:3 durante 6 minutos, mantido por 3 minutos e para EtOAc 100% durante 8 minutos para dar o composto do título como um óleo transparente.

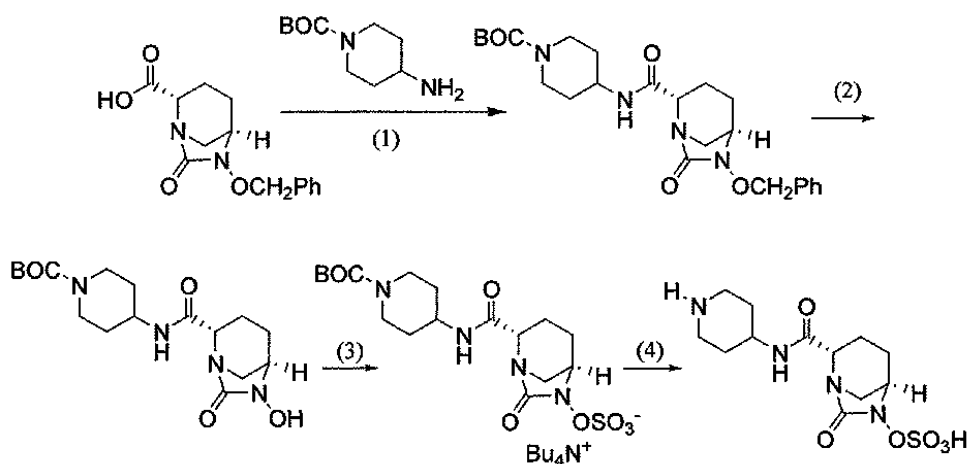
Etapa 9:

Ácido (4R,6S)-3-(benzil-óxi)-2-oxo-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]
25 heptano-6-carboxílico

2-Etil-hexanoato de sódio (0,5 M em acetato de etila, 2,5 mL, 1,25 mmol) foi adicionado em uma solução de (4R,6S)-3-(benzil-óxi)-2-oxo-1,3diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxilato de alila (459 mg, 1,52 mmol), complexo de dicloro-metano-dicloreto de 1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno-

paládio(II) (116 mg, 0,14 mmol) em tetra-hidro-furano (7,6 mL). A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas (precipitado formou). Acetona (37 mL) foi adicionada. A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por 2 horas e a mistura foi centrifugada. O sólido foi colhido e lavado com acetona e éter e seco sob vácuo para dar o composto do título como um sólido castanho-amarelado. LC-MS (ionização positiva) m/e 363 (M+H).

EXEMPLO 1 (2S,5R)-7-Oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



10 Etapa 1: 4-(([(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-4,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (0,141 g, 0,509 mmol) (nota: este intermediário é revelado em US 7.112.592 Exemplo 32b) em dicloro-metano seco (3 mL) foi adicionado 4-amino-1-BOC-piperidina (0,1532 g, 0,765 mmol), trietil-amina (0,16 mL, 1,148 mmol), HOBT (0,1145 g, 0,748 mmol), e EDC (0,1455 g, 0,759 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC (coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm; 5 micrômetros; 35 mL/minuto; 210 nM; 15% a 100% de CH₃CN + 0,05% de TFA/água + 0,05% de TFA durante 15 minutos; produto desejado elui em 50% de CH₃CN +

0,05% de TFA/água + 0,05% de TFA) para dar o composto do título.

Etapa 2: 4-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

Paládio sobre carbono (30,5 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em
5 uma solução de 4-({[(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (151 mg, 0,33 mmol) em metanol (3 mL), e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio (cilindro) por 3 horas. Análise por TLC mostrou que a reação estava completa. A mistura reacional foi filtrada através de um
10 microfiltro e o filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo.

Etapa 3: [({(2S,5R)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-il-amino)-carbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il}-óxi)-sulfonil]-oxidanida de N,N,N-tributil-butan-1-amínio

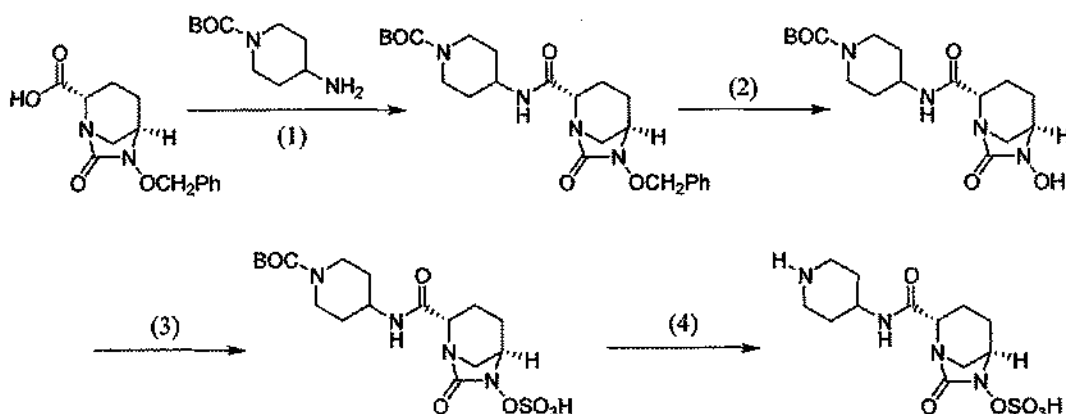
15 Em uma solução de 4-({[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (36 mg, 0,098 mmol) em piridina (0,5 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (70 mg, 0,440 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a
20 reação estava incompleta. A reação foi filtrada e os sólidos foram lavados com piridina seca e dicloro-metano. O filtrado foi colhido e concentrado sob vácuo. O resíduo foi redissolvido em piridina seca (0,75 mL) e complexo de piridina-trióxido de enxofre (31 mg) foi adicionado seguido por peneiras moleculares 4Å ativadas. A reação foi agitada por 4 horas mas houve pouca mudança por
25 LC/MS. A reação foi filtrada e as peneiras foram lavadas com dicloro-metano. O filtrado foi concentrado em vácuo e suspenso em solução aquosa saturada de di-hidrogeno-fosfato de potássio. A mistura resultante foi lavada com acetato de etila. A camada aquosa foi colhida e hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio (0,034 mg, 0,098 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada por 10 minutos

então extraída com EtOAc (4X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas em vácuo para dar o composto do título como um óleo amarelo.

5 Etapa 4: (2S,5R)-7-Oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida:

Em uma solução de [(2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-il-amino)-carbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il}-óxi)-sulfonil]-oxidanida de N,N,N-tributil-butan-1-amínio (22.4 mg, 0,050 mmol) em dicloro-metano anidro (2 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoro-acético (0,1 mL, 1,298 mmol) em gotas. A mistura reacional foi agitada por 1 hora então concentrada sob vácuo. Éter foi adicionado no resíduo e o precipitado branco resultante foi colhido por centrifugação. O sólido foi lavado com éter (2X para dar o composto do título contaminado com hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio e piridina. O sólido foi triturado com acetonitrila (2X) e o sólido branco foi colhido por centrifugação para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS (ionização negativa) m/e 347 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 349 (M+H), 381 (M+Na); ¹HRMN (600 MHz, D₂O; sem referência) (δ, ppm) 4,19 (1H, br d, J = 2,5 Hz), 3,98-4,06 (2H, m), 3,47 (2H, br d, J = 13 Hz), 3,31 (1H, br d, J = 12 Hz), 3,12 (2H, br dd, J = 13,3 Hz), 3,06 (1H, d, J = 12 Hz), 2,04-2,21 (m, 4H), 1,87-20 1,95 (1H, m), 1,72-1,83 (m,3H).

EXEMPLO 1A (2S,5R)-7-Oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: 4-({[(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila:

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1,484 g, 5,37 mmol) em dicloro-
5 metano seco (60 ml) foram adicionados trietil-amina (1,88 ml, 13,49 mmol),
iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (1,60 g, 6,26 mmol), e 4-amino-1-BOC-
piperidina (1,30 g, 6,49 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob
nitrogênio. A reação foi então aquecida para 50°C por 1 hora. A mistura
reacional foi concentrada sob vácuo e purificada por cromatografia em gel de
10 sílica em um Isco Combiflash (40 g de gel de sílica, 40 mL/min, 254 nM,
15% a EtOAc 100%/hexano sobre 14 volumes de coluna então EtOAc 100%
por 4 volumes de coluna; composto do título eluído em 65% acetato de
etila/hexano) para dar o composto do título como um sólido laranja pálido.

Etapa 2: 4-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-
15 biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-
butila:

Paládio sobre carbono (394 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em
uma solução do produto de etapa 1 (1,81 g, 3,95 mmol) em metanol (50,6
mL) e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio (cilindro) durante a
20 noite. Análise por LC/MS indicou que a reação não estava completa. Ácido
acético (6 gotas) e catalisador adicional (159 mg de Pd 10%/C) foram
adicionados na reação e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio
(cilindro) por um adicional de 90 minutos. Catalisador adicional (0,2085 g de
Pd 10%/C) foi adicionado na reação e agitação sob hidrogênio foi continuada
25 por um adicional de 2,5 horas em cujo tempo a reação foi julgada completa
pela análise por LC/MS. A reação foi filtrada através de uma camada de celite
e o sólido coletado foi bem lavado com MeOH. O filtrado foi concentrado sob
vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor que foi usado sem
purificação na etapa seguinte.

Etapa 3: 4-({[(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila:

Em uma solução do produto de etapa 2 (1,455 g, 3,95 mmol; rendimento teórico de etapa 2) em piridina seca (30 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (3,2 g, 20,11 mmol) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura espessa resultante foi agitada durante o final de semana. A reação foi filtrada e os sólidos brancos insolúveis foram bem lavados com dicloro-metano. O filtrado foi concentrado em vácuo. O resíduo foi depois azeotropicamente destilado com tolueno para remover excesso de piridina para dar o composto do título que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

Etapa 4: (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida:

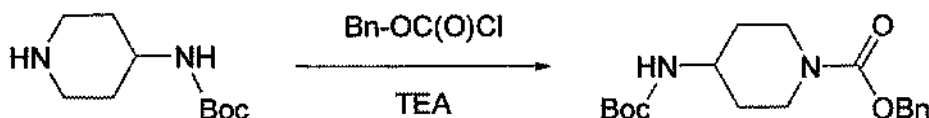
Em uma mistura do produto de etapa 3 (1,772 g, 3,95 mmol; rendimento teórico de etapa 3) em dicloro-metano seco (30 ml) a 0°C sob nitrogênio foi lentamente adicionado ácido trifluoro-acético (6,1 ml, 79 mmol). Imediatamente a reação tornou-se uma solução. Após 1 hora, ácido trifluoro-acético adicional (8 ml) foi adicionado na reação. A reação foi agitada a 0°C até julgada completa pela análise por LC/MS então concentrada em vácuo. O resíduo foi triturado com éter (3X) para remover excesso de TFA e impurezas orgânicas. O sólido branco insolúvel resultante foi colhido via centrifugação, seco em vácuo, então purificado por HPLC preparativa (coluna Fenomenex Synergi Polar-RP 80A de 250 mm x 21,2 mm; 10 micrômetros; 35 mL/min.; 210 nM; 0% a 30% metanol/água durante 15 minutos; pouco composto eluído em 10% metanol/água). Frações contendo o composto do título foram combinadas e liofilizadas durante a noite para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS (modo de ionização negativa) m/e 347 (M-H).

EXEMPLO 1C

(2S,5R)-7-Oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Etapa 1:

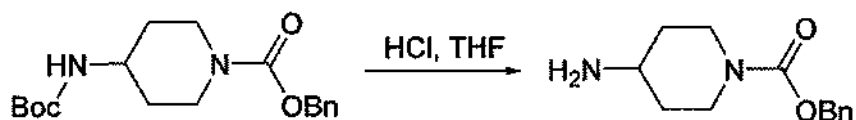
5 4-[(terc-Butóxi-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de benzila



4-(N-BOC amino)-piperidina (17 kg, 84,88 mol) foi dissolvida em DCM (90 kg), trietil-amina (10,14 kg, 100,16 mol) foi adicionada, e a solução resultante foi esfriada para 0-5°C. Cloro-formiato de benzila (16,51 kg, 96,76 mol) foi adicionado durante 45 minutos enquanto a temperatura era mantida a < 25°C, após o qual a solução foi maturada por 30 minutos a 2°C. HCl 2 M (61 kg, 118,13 mol) foi então adicionado durante 10 minutos enquanto a temperatura era mantida em < 25°C. A mistura foi agitada por 10 minutos e então a agitação foi interrompida e as fases foram permitidas se separarem. As fases foram então separadas umas das outras, e a fase orgânica foi destilada em vácuo para um volume de 35 L. Acetato de isopropila (89 kg) foi então adicionado, e a batelada foi concentrada por destilação a vácuo a abaixo de 35°C para um volume de ~ 50 L para cristalizar o produto do título. Heptano (47 kg) foi então adicionado durante 10 minutos, e a pasta fluida resultante foi esfriada para e maturada a 2°C por 20 minutos, após os quais a pasta fluida maturada foi filtrada, lavada com heptano (17 kg), e seca por jato de N₂ sobre o filtro para dar o produto do título como um sólido branco (24,7 kg, 87 %). ¹H RMN (CDCl₃) 7,33 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,47 (1H, m), 4,11 (2 H, m), 3,61 (1 H, m), 2,93 (2H, m), 1,94 (2H, m), 1,45 (9H, s) e 1,30 (2H. m).

25 Etapa 2:

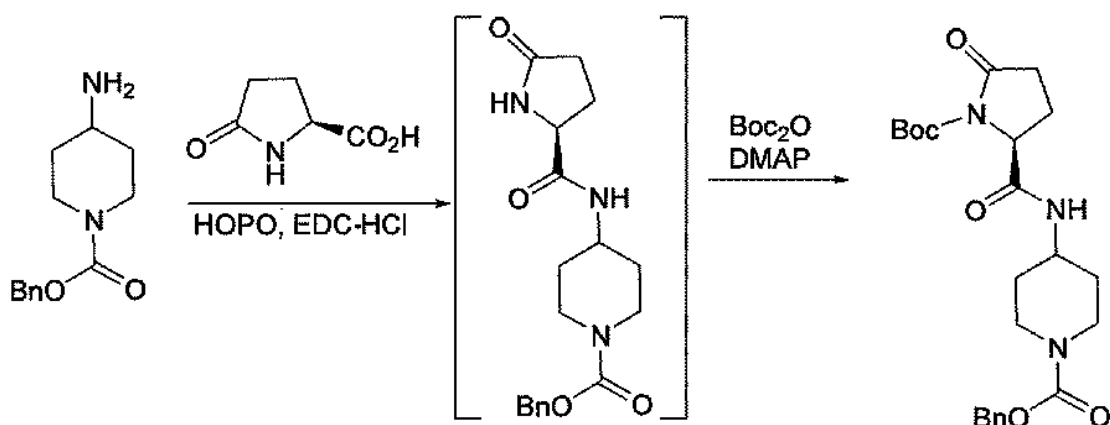
4-Amino-piperidina-1-carboxilato de benzila



4-(N-Boc amino)-CBz-piperidina (24,4 kg 73,42 mol), THF (65 kg) e HCl 5 M (23,0 kg, 110,13 mol) foram combinados e aquecidos a 30-35°C por ~2 horas, e então a 55°C durante a noite. Após esfriamento da mistura reacional para 10°C, dicloro-metano (97 kg) e NaOH 10 M (7,97 kg, 145,12 mol) foram adicionados, enquanto a temperatura era mantida em < 25°C. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com solução de NaCl 25% em peso (27,5 kg). A fase orgânica lavada foi destilada em pressão atmosférica para um volume de 70 L. Dicloro-metano (162 kg) foi então adicionado, e a mistura foi concentrada por destilação para um volume de 120L para dar o produto do título como uma solução em DCM (17,2 kg 100%). ¹HRMN (CDCl₃) 7,33 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,14 (2 H, br s), 2,87 (3H, m), 1,83 (2H, m), 1,66 (3H, m) e 1,28 (2H, m).

Etapa 3:

4-{[1-(terc-Butóxi-carbonil)-5-oxo-1-prolil]-amino}piperidina-1-carboxilato de benzila



2-Hidróxi-piridina-N-óxido (811 g, 7,3 mol), ácido L-piroglutâmico (9,43 kg, 73 mol), 4-amino-piperidina-1-carboxilato de benzila (17,1 kg em dicloro-metano, volume 120 L, 73 mol) e dicloro-metano (80 kg) foram misturados juntos e maturados a 2°C por 10 minutos para formar uma pasta fluida espessa. Cloridrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-

carbodiimida (16,8 kg, 87,6 mol) foi adicionado em porções na pasta fluida, enquanto a temperatura era mantida em $<30^{\circ}\text{C}$. A pasta fluida foi então maturada a 25°C por 30 minutos, após os quais ácido clorídrico 1M (94 kg, 85,5 mol) foi adicionado. As fases foram deixadas sedimentarem durante a

5 noite e então separadas, e a fase orgânica foi então lavada com carbonato de sódio 2 M (109 kg) e então o solvente foi mudado para acetonitrila, volume final 50 L. Tolueno (88,2 kg) foi adicionado e a batelada foi esfriada para 0°C . Dicarbonato de di-terc-butila (18,32 kg, 83,95 mol) e 4-dimetil-amino-piridina (223 g, 1,83 mol) foram adicionados na batelada e a solução foi

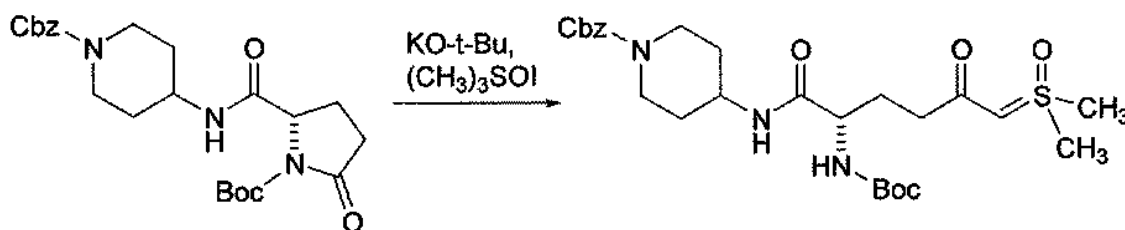
10 aquecida para 25°C e maturada durante a noite. A batelada foi então concentrada por destilação para um volume de 80 L. Tolueno adicional (88,2 kg) foi adicionado e a batelada foi adicionalmente concentrada para 50 L. Acetato de isopropila (30 kg) foi adicionado e a pasta fluida resultante foi maturada por 10 minutos. Heptano (70 kg) foi então adicionado em gotas na

15 pasta fluida durante 30 minutos, e a pasta fluida foi maturada por 30 minutos então filtrada, lavada com acetato de isopropila / heptano (22,5 kg/17,4 kg), e então seca em vácuo a 55°C para dar o composto do título como um sólido branco (27,5 kg, 95,5% em peso, 82 %). $^1\text{HRMN}$ (CDCl_3) 7,33 (5H, m), 6,19 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4,48 (1H, dd), 4,15 (2H, m), 3,97 (1H, m), 2,95 (2H, m), 2,73 (1H, d tr), 4,65 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,18 (2H, m), 1,45 (9H, s) e

20 1,30 (2Hm).

Etapa 4:

4-({N-(terc-butóxi-carbonil)-6-[dimetil-(óxido)-λ 4-sulfanilideno]-5-oxo-L-norleucil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de benzila

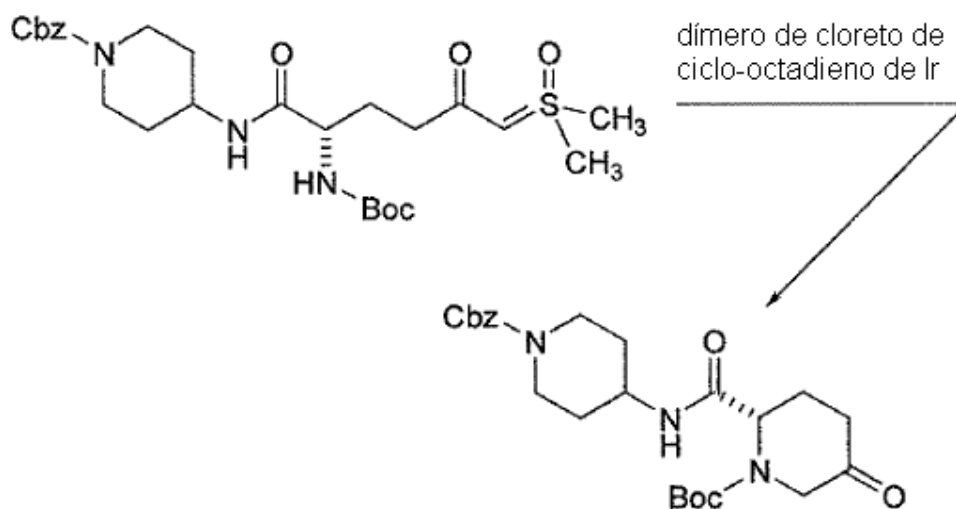


25

terc-Butóxido de potássio (9,58 kg, 85,38 mol) foi adicionado

em três em uma solução de iodeto de trimetil-sulfoxônio (18,79 kg, 85,38 mol) em DMF (115 kg) a 15-25°C. A suspensão foi maturada a 20-25°C por uma hora, seguida pela adição do material inicial 4-[[1-(terc-butóxi-carbonil)-5-oxo-1-prolil]-amino-piperidina-1-carboxilato de benzila (27,17 kg, 60,99 mol) em quatro porções durante 30 minutos, então maturada por 30 minutos a 2°C. Água (54 kg) e material semente (10 g) foram adicionados (nota: cristalização ocorrerá sem o uso de semente, mas a utilização de semente é preferida porque ela tipicamente fornece um produto mais consistente e um rendimento melhor), e a suspensão foi maturada a 2°C por 30 minutos. Solução de NaCl 10% (543 kg) foi adicionada durante 1 hora enquanto a temperatura era mantida abaixo de 25°C. A pasta fluida foi então esfriada para 3°C durante 1 hora e maturada durante a noite a 3°C, após a qual a pasta fluida foi filtrada, lavada três vezes com água (136 L, 82 L, 82 L), e seca sob vácuo a 55°C, para dar o composto do título como um sólido amarelo (32,8 kg, 83 %), ¹HRMN (CDCl₃) 7,49 (1H, br s), 7,33 (5H, m), 5,83 (1H, br s), 5,13 (2H, s), 4,48 (1H, s), 4,08 (3H, m), 3,96 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,68 (5H, s) e 1,44 (12H, s).

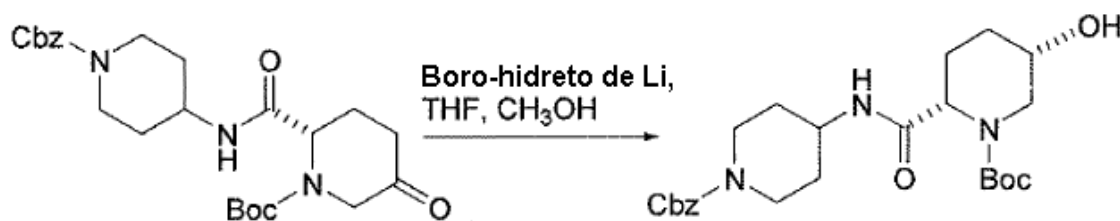
Etapa 5: (2S)-2-[[1-[(Benzil-óxi)-carbonil]-piperidin-4-il]-amino)-carbonil]-5-oxo-piperidina-1-carboxilato de terc-butila



Dímero de cloreto de ciclo-octadieno de irídio (336,3 g, 0,502

mol) em tolueno (318 kg) foi desoxigenado por desgaseificação usando 3 ciclos de desgaseificação a vácuo seguidos por aspersão subsuperficial de nitrogênio por 30 minutos, após os quais a solução foi aquecida para 105°C. Uma solução do material inicial de íldio (27,0 kg, 50,22 mol) em DMF (128 kg) a 25°C foi desoxigenada por desgaseificação usando 3 ciclos de desgaseificação a vácuo seguidos por aspersão subsuperficial de nitrogênio por 30 minutos. A solução desgaseificada foi então adicionada na solução quente de catalisador durante 30 minutos, enquanto a temperatura da mistura reacional era mantida acima de 102°C. A mistura reacional foi maturada a 105°C por 40 minutos, e então esfriada para 20°C. A mistura reacional orgânica foi lavada duas vezes com solução de cloreto de lítio 5% em peso (81 L x 2) então com água (81 L). As fases orgânica e aquosa foram separadas, e então tolueno foi removido da fase orgânica por destilação em vácuo para um volume de 130 L e a fase destilada foi armazenada refrigerada e então usada na etapa seguinte.

Etapa 6: (2S,5S)-2-[(1-[(Benzil-óxi)-carbonil]-piperidin-4-il]-amino)-carbonil]-5-hidróxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

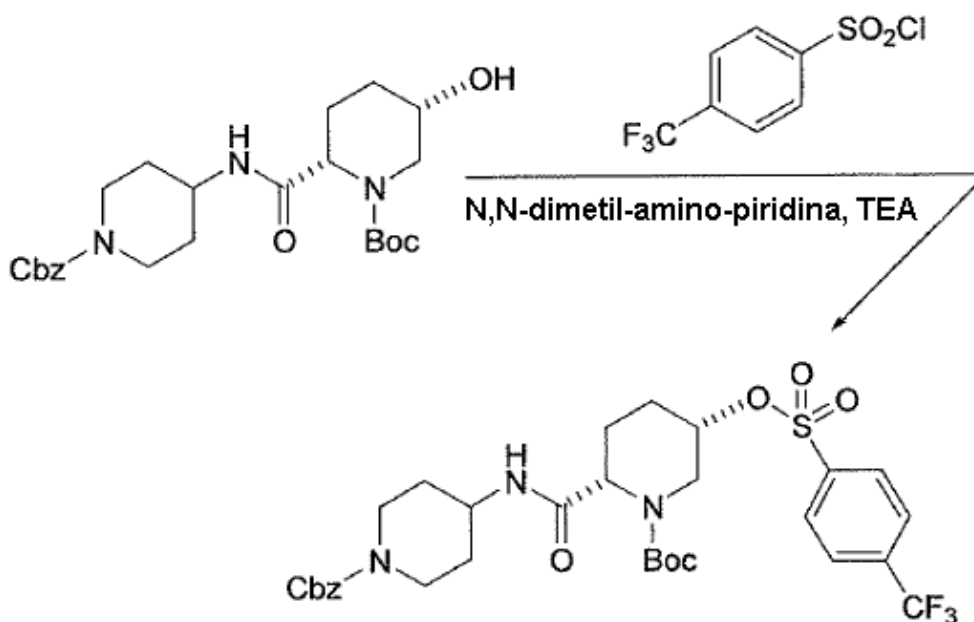


Solução de boro-hidreto de lítio (22,2 kg de solução 4,1 M em THF, 101,9 mol) foi diluída com THF (290 kg), após a qual metanol (3,26 kg) foi adicionado a 2°C e a solução foi maturada por 30 minutos antes do esfriamento para -4°C. Uma solução da cetona em tolueno (46,8 kg em ~ 4 mL/g de solução em tolueno, 101,9 mol) foi adicionada na solução de boro-hidreto maturada enquanto a temperatura de reação era mantida em < 0°C. A reação foi interrompida com uma solução de ácido acético (30,6 kg, 509,5 mol, dissolvidos em 183 kg de metanol), enquanto a temperatura era mantida em < 20°C. A mistura de reação interrompida foi então maturada a 2°C por 1

hora, após a qual ela foi concentrada em vácuo para um volume de 184 L. Metanol (203 kg) foi adicionado, e a batelada foi destilada em vácuo para um volume de 184 L. Isopropanol (294 kg) foi adicionado e a batelada foi destilada em vácuo para um volume de 184 L, mantendo a temperatura interna a ~30°C. Semente (5 g) foi adicionada (nota: cristalização ocorrerá sem o uso de semente, mas a utilização de semente é preferida porque ela tipicamente fornece um produto mais consistente e um rendimento melhor), e a batelada foi maturada por 1 hora para formar um leite de semente. Água (560 kg) foi então adicionada durante ~60 minutos, seguida pela adição de isopropanol (111 kg). A pasta fluida foi filtrada, lavada três vezes com MTBE (30 kg, 35 kg, 5 kg), e então seca em vácuo a 55°C para dar o composto do título (26,74 kg, 57% de rendimento de íldio). ¹HRMN (CDCl₃) 7,33 (5H, m), 6,17 (1H, br s), 5,13 (2H, s), 4,61 (1H, m), 4,11 (3H, m), 3,94 (1H, m), 3,64 (1H, m), 2,98 (2H, m), 2,59 (1H, dd), 2,33 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,71 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,48 (9H, s) e 1,35 (2H, m).

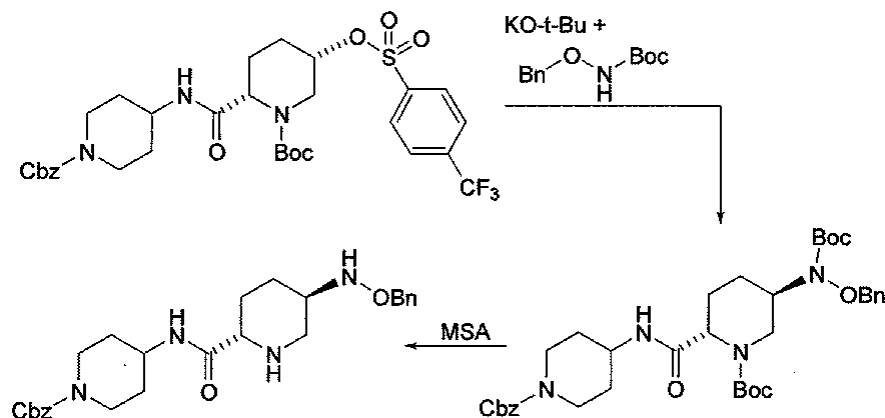
Etapa 7:

(2S,5S)-2-[(1-[(Benzil-óxi)-carbonil]-piperidin-4-il]-amino)-carbonil]-5-([4-(trifluoro-metil)-fenil]-sulfonil)-óxi)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila



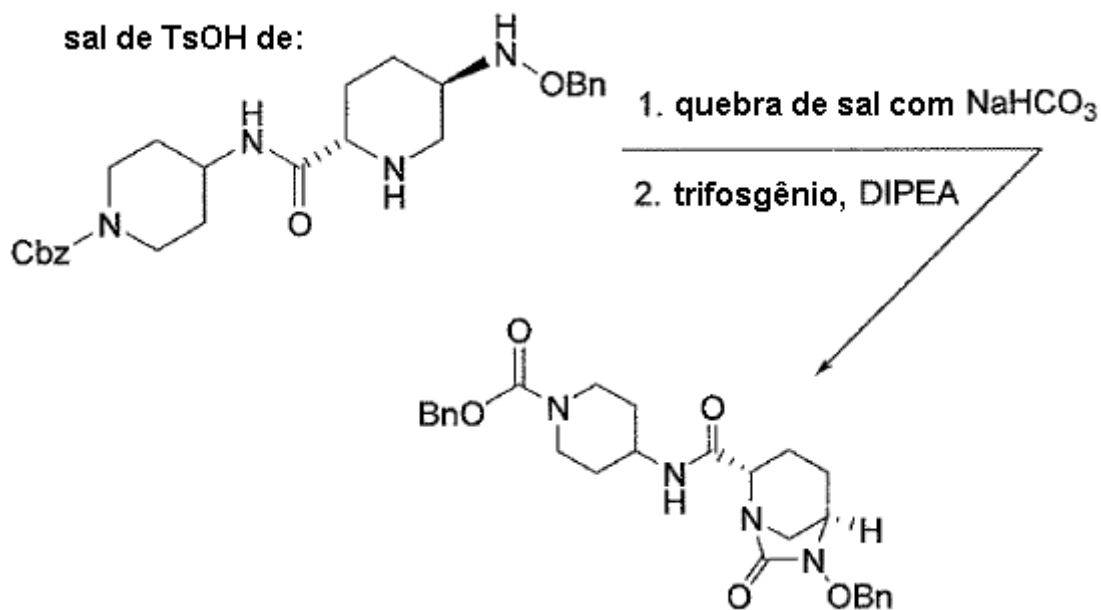
O material inicial álcool (26,6 kg, 57,7 mol) foi dissolvido em dicloro-metano (120 kg) e passado através de um cartucho de carbono ativado. N,N-dimetil-amino-piridina (1,06 kg, 8,66 mol) e TEA (11,1 kg, 109,63 mol) foram adicionadas na solução de álcool, seguidas pela adição de cloreto de 4-trifluoro-metil-benzeno-sulfonila (18,0 kg, 73,6 mol) como uma solução em dicloro-metano (30 kg) durante 20 minutos em uma temperatura de < 25°C. A batelada foi então maturada por 3 horas, após as quais água (110 kg) foi adicionado, enquanto a temperatura era mantida em < 25°C. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada duas vezes com água (80 kg x 2), então com HCl aquoso (15 L de HCl concentrado 37% em água (80 kg)). A camada orgânica foi diluída com dicloro-metano (75 kg) e destilada em vácuo para 72 L. MTBE (157 kg) foi então adicionado e a batelada foi destilada em vácuo para 170 L para cristalizar o produto. A pasta fluida foi maturada por 1 hora e então heptano (58 kg) foi adicionado durante um período de ~20 minutos e a pasta fluida foi maturada a 2°C por 18 horas. A pasta fluida maturada foi então filtrada, lavada com heptano (20 kg) e MTBE (40 kg) e seca sobre o filtro usando uma corrente de nitrogênio por 24 horas para dar o produto do título (38,3 kg, 98%). ¹HRMN (CDCl₃) 8,20 (2H, d), 7,85 (2H, d), 7,33 (5H, m), 6,09 (1H, br s), 5,13 (2H, s), 4,59 (1H, m), 4,46 (1H, m), 4,10 (3H, m), 3,91 (1H, m), 2,96 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,33 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,48 (9H, s) e 1,35 (2H, m).

Etapa 8: 4-[(2S,5R)-5-[(benzil-óxi)-amino]-piperidin-2-il]-carbonil)-amino]-piperidina-1-carboxilato de benzila



N-Boc-O-benzil-hidroxi-amina (8,65 g, 38,7 mmol, como uma solução em DMAC volume 38 mL) foi adicionada em uma solução de terc-butóxido de potássio (4,35 g, 38,7 mmol) em DMAC (80 mL), enquanto a temperatura era mantida entre 18°C e 25°C. A solução foi maturada por 30 minutos após os quais ela se tornou uma pasta fluida. O material inicial sulfonato (20 g, 29,9 mmol) dissolvido em DMAC (40 mL) foi adicionado na pasta fluida durante 15 minutos a 2°C, e a mistura resultante foi aquecida a 40°C por 3,5 horas e então deixada a 2°C durante a noite. Água (350 mL) foi adicionada na mistura enquanto a temperatura era mantida em < 30°C. DCM (350 mL) foi então adicionado, e fases separadas. A fase orgânica foi lavada três vezes com água (350 mL x 3). A fase orgânica lavada foi então destilada sob pressão atmosférica para o volume de 90 mL, após o qual ácido metano-sulfônico (10 mL) foi adicionado e a solução foi aquecida a 35-40°C por 8 horas. A solução foi então esfriada para 20°C e NaOH 2 N (200 mL) adicionado, seguido pela adição de DCM (90 mL). As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água (90 mL), e então o solvente foi mudado na pressão atmosférica para acetonitrila, volume 50 mL. Ácido p-tolueno-sulfônico (4 g, 1 equiv. baseado em ensaio de produto) foi adicionado como uma solução em acetonitrila (40 mL) a 40°C para cristalizar o produto. MTBE (45 mL) foi então adicionado e a pasta fluida foi esfriada para 20°C, maturada a 2°C por 1 hora, e então filtrada para dar o produto do título como um sal cristalino de mono-tosilato (9,8 g, 53 %). ¹HRMN (CDCl₃) 7,75 (1H, br s), 7,59 (2H, d), 7,36 (5H, m), 7,20 (3H, m), 7,14 (2H, d), 6,98 (2H, d), 5,30 (1H, m), 5,10 (2H, m), 4,37 (2H, s), 3,88 (3H, m), 3,61 (2H, m), 3,23 (2H, m), 2,22 (3H, s), 1,65 (1H, m), 1,26 (5H, m) e 1,21 (3H,m).

Etapa 9: 4-({[(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de benzila



4-[(2S,5R)-5-[(Benzil-óxi)-amino]-piperidin-2-il]-carbonil-amino]-piperidina-1-carboxilato de benzila na forma de um sal de tosilato (8,1 kg, 12,68 mol) foi transformado em pasta fluida em dicloro-metano (108 kg), após o qual NaHCO_3 5% em peso (42 kg, 25,36 mol) foi adicionado e a

5 mistura bifásica resultante foi agitada vigorosamente por 30 minutos. As fases foram separadas, e a fase orgânica foi lavada com água (40,5 kg). A fase orgânica foi então destilada na pressão atmosférica para ~ 20 L, seguida pela adição de DCM (108 kg). DIPEA (5,25 kg, 40,58 mol) foi então adicionada e a batelada esfriada para 0~5°C. Trifosgênio (3,01 kg, 10,14 mol) foi

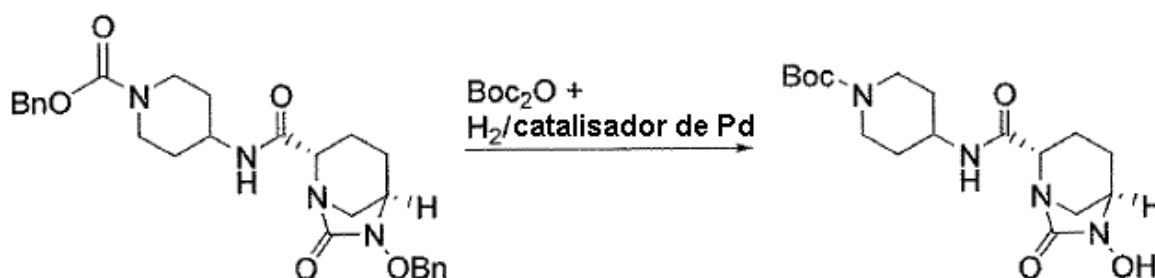
10 adicionado em quatro porções, enquanto a temperatura era mantida em <10°C. Após 30 minutos, uma solução diluída de ácido fosfórico (4,97 kg de ácido fosfórico 85% em peso em 32 kg água) foi adicionada, e a batelada maturada a 2°C durante a noite. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com NaHCO_3 5% em peso (26 kg) e água (25 kg). A fase orgânica foi

15 então destilada na pressão atmosférica para 30 L. Etanol (77 kg) foi então adicionado, seguido pela adição de semente (10 g). (Nota: cristalização ocorrerá sem o uso de semente, mas a utilização de semente é preferida porque ela tipicamente fornece um produto mais consistente e um rendimento melhor). A pasta fluida foi destilada em vácuo para um volume de 33 L, então

20 heptano (55 kg) foi adicionado em gotas. A pasta fluida foi então esfriada

para 0°C, filtrada, lavada com heptano : etanol 3:1 (30 L), e seca sobre filtro sob corrente de nitrogênio para dar o produto do título (5,90 kg, 94 %).
¹HRMN (CDCl₃) 7,35 (10 H, m), 6,57 (1H, d), 5,14 (2H, s), 5,07 (1H, d), 4,92 (1H, d), 4,13 (2H, m), 3,95 (1H, m), 3,89 (1H, d), 3,31 (1H, s), 2,99 (3H, m),
 5 2,65 (1H, d), 2,38 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,62 (2H, m) e 1,34 (2H, m).

Etapa 10: 4-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

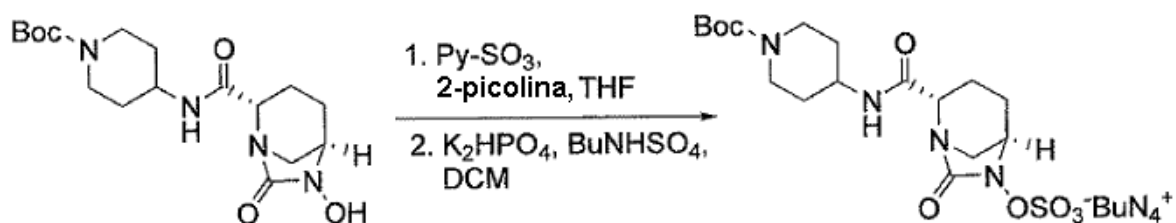


Material inicial 4-({[(2R,5S)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piperidina-1-carboxilato de benzila
 10 (1,9 kg @ 97% em peso) e Boc20 (0,776 kg) foram carregados em um frasco de vidro, e os sólidos foram dissolvidos em THF (15 L). A solução foi então carregada para um reator de hidrogenação juntamente com Pd(OH)₂ (184,3 g) e outra porção de THF (10,8 L). A reação foi realizada em 310 kPa (relativo)
 15 de H₂, 23°C por 5 horas. Após a completude da reação conforme determinada por análise por HPLC, a solução foi filtrada através de floco solka para remover o catalisador e o bolo do filtro foi lavado com THF. O filtrado e as lavagens foram então mudados de solvente por destilação a vácuo para EtOAc para um volume de 10 L. Aproximadamente 30 L de EtOAc
 20 foram usados durante a mudança de solvente e o nível de THF após uma destilação de volume constante (10 L em uma temperatura máxima de 20°C) determinado por RMN de próton foi ~ 4% em mol de THF:EtOAc. A pasta fluida de EtOAc resultante foi maturada na temperatura ambiente por 1 hora, após a qual hexanos (4 L) foi adicionado durante 1 hora na temperatura
 25 ambiente. A pasta fluida foi maturada por um adicional de 1 hora após a qual

a concentração do sobrenadante foi medida (alvo: ~ 6 mg/g). Os sólidos foram então filtrados e lavados com solução de EtOAc 60 % / hexanos (3 x 3 L) e secos sob vácuo e N₂ na temperatura ambiente para dar o composto do título (80% de rendimento isolado). ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): 8,60 (br s, 1H), 6,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 2H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,19 (dt, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1 H), 2,90(t, *J* = 11,9 Hz, 2H) 2,82 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,45 (dd, *J* = 15,0, 6,7 Hz, 1H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,02-1,85 (m, 3H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,30 (m, 2H)

10

Etapa 11: O sal de sulfato de tetrabutil-amônio



4-(((2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-

il]-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila, (3,0 kg), THF (30 L), 2-picolina (1,61 L) e complexo de piridina-SO₃ (4,54 kg) foram carregados em um frasco sob nitrogênio. Não foi observada

15

exoterma. A mistura heterogênea foi permitida ser agitada durante a noite (~15 h). DCM (8 L) foi então adicionado e a mistura foi concentrada por destilação a vácuo, removendo ~30 L de THF/DCM. DCM adicional (28 L) foi adicionado, seguido pela adição de água (20 L). O frasco foi colocado em um banho de gelo e K₂HPO₄ (2,20 kg) foi adicionado

20

durante 4 minutos, seguido por lavagem com água (1 L). Bu₄NHSO₄ (2,90 kg) foi então adicionado durante 10 minutos seguido por água adicional (4 L). A mistura bifásica foi agitada por 30 minutos, após os quais a camada orgânica de fundo foi transferida para um extrator de 100-L via um filtro em linha. A camada aquosa restante dentro do frasco foi lavada com DCM

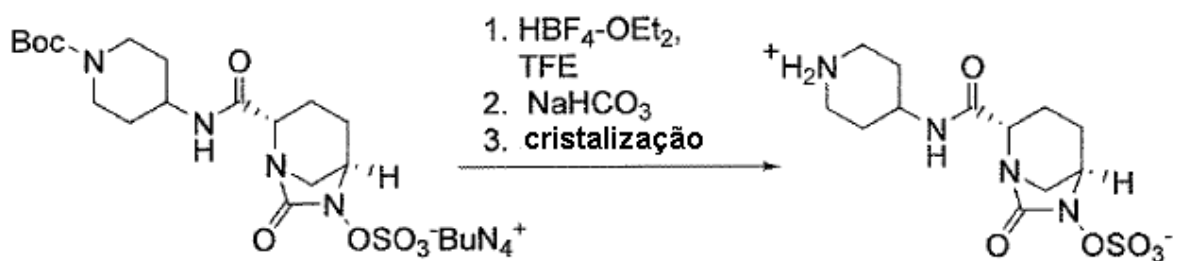
25

adicional DCM (2x4 L), e então também transferida para o extrator. Uma

quantidade pequena de camada aquosa (~2 L) também havia sido transferida, e as duas camadas foram separadas. A camada orgânica foi retornada para o extrator e lavada com água (1 x 6 L); pH foi 4,5. A camada orgânica foi separada e transferida para um frasco novo via um filtro em linha. A mistura teve o solvente trocado para 2,2,2-trifluoroetanol por destilação a vácuo (volume final de 34 L) e usada como tal na etapa seguinte. O teor de água por titulação de Karl-Fisher foi de 1900 ppm.

Em um experimento em escala menor usando o mesmo procedimento, evaporação do solvente deu um sólido cujos dados de ¹HRMN foram obtidos, ¹HRMN (400 MHz, CDCl₃): 6,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 2H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,36-3,27 (m, 9H), 2,95-2,79 (m, 2H), 2,75 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,42 (dd, *J* = 15,0, 6,9 Hz, 1H), 2,24-2,11 (m, 2H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,74-1,60 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,46 (m, 8H), 1,39 (m, 2H), 1,01 (t, *J* = 7,3, 12H)

Etapa 12: (2S,5R)-7-Oxo-N-piperidin-4-il-6-{sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



A solução de sal de Bu₄N⁺OSO₃ em TFE (34 L) foi usada como recebida da etapa anterior com um rendimento assumido de 100%. A mistura reacional foi esfriada em um banho de gelo, e HBF₄-Et₂O (1,57 L) foi adicionado via funil de adição durante 11 minutos entre 18°C e 22°C.

A pasta fluida branca resultante foi permitida agitar durante a noite (12 horas). TFE (~15 L) foi removido por destilação a vácuo. DCM (15 L) foi então adicionado. Em um extrator de 100-L foram carregados água livre de pirogênio (35 L) e NaHCO₃ (274 g), e a solução

foi esfriada para 13°C. A mistura reacional foi transferida por vácuo para dentro do extrator com temperatura de 11-13°C. O frasco de reação foi lavado com DCM adicional (5 L) e a suspensão também foi transferida para o extrator. A mistura reacional foi aquecida para 18,5°C e água sem pirogênio (12 L) foi adicionada para solubilizar todos os sólidos. O pH final pH foi 4,5. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa foi lavada com DCM (2 x 16 L). Ensaio da camada aquosa mostrou 2,38 kg (83,8 %).

A camada aquosa foi carregada para um frasco limpo. A solução foi concentrada por destilação a vácuo seguida por destilação azeotrópica com IPA. Neste momento, análise por ¹HMRN da razão de IPA:H₂O indicou a presença de 13,4 L de água e 24,6 L de IPA. IPA (22 L) foi adicionado. O sólido cristalino branco foi filtrado e lavado com 7:1 IPA: água sem pirogênio (16 L) e seco sob vácuo e nitrogênio na temperatura ambiente para dar o composto do título na forma de um hidrato de canal cristalino, 1,5% em peso de água. (rendimento = 1,715 kg, 57,4% sobre Etapas 11 e 12), ¹HMRN (400 MHz, DMSO-d₆): 8,3 (br s, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,75 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H) 3,28(dd, *J* = 12,9, 2,5 Hz, 2H) 3,05-2,93 (m, 4H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,95-1,79(m, 3H), 1,75-1,59(m, 4H).

EXEMPLO 1D

Mono-hidrato cristalino de (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Parte A: Preparação

EXEMPLO 1D

Mono-hidrato cristalino de (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

Parte A: Preparação

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida amorfa (1 g) e água deionizada (5 mL) foram adicionados em um frasco de vidro, e a pasta fluida resultante foi agitada na temperatura ambiente até que monitoração por XRPD (veja Parte B) indicasse que a conversão para uma forma diferente estava completa. O sólido cristalino foi então colhido via filtração por gravidade e seco na temperatura ambiente.

A pasta fluida cristalina foi alternativamente isolada por remoção evaporativa que, por causa do hidrato cristalino ser solúvel em água (cerca de 55 g/mL na temperatura ambiente), pode resultar em um rendimento mais alto.

Secagem pode desidratar os cristais, e deste modo em geral não devem ser utilizados métodos de secagem usando vácuo e/ou temperaturas altas. Controle da umidade relativa do ambiente de secagem pode minimizar ou evitar a reidratação. Por exemplo, os cristais podem ser secos usando uma corrente de nitrogênio com um teor de umidade controlado (e.g., em uma faixa de cerca de 40% a cerca de 70% de umidade relativa) para evitar reidratação.

O hidrato cristalino também pode ser obtido por transformação em pasta fluida em uma mistura de isopropil-álcool e água e usando qualquer um dos procedimentos de isolamento descritos acima. A razão de isopropil-álcool : água é adequadamente de cerca de 7:1 em volume.

Parte B: Caracterização

Um padrão de XRPD de um mono-hidrato cristalino preparado de acordo com o método descrito em Parte A foi gerado em um difratômetro de raios-X Philips Panalytical X'Pert Pro com um console PW3 040/60 usando uma varredura contínua de 4 a 40 graus 2θ . Radiações K-Alfa1 ($K_{\alpha 1}$) e K-Alfa2 ($K_{\alpha 2}$) de cobre foram usadas como a fonte. O experimento foi conduzido com uma amostra na temperatura ambiente e aberta para a atmosfera. O padrão de XRPD é mostrado em Figura 1. Valores de 2θ e os

espaçamentos-d correspondentes no padrão de XRPD incluem os seguintes:

Tabela 1-XRPD de mono-hidrato cristalino

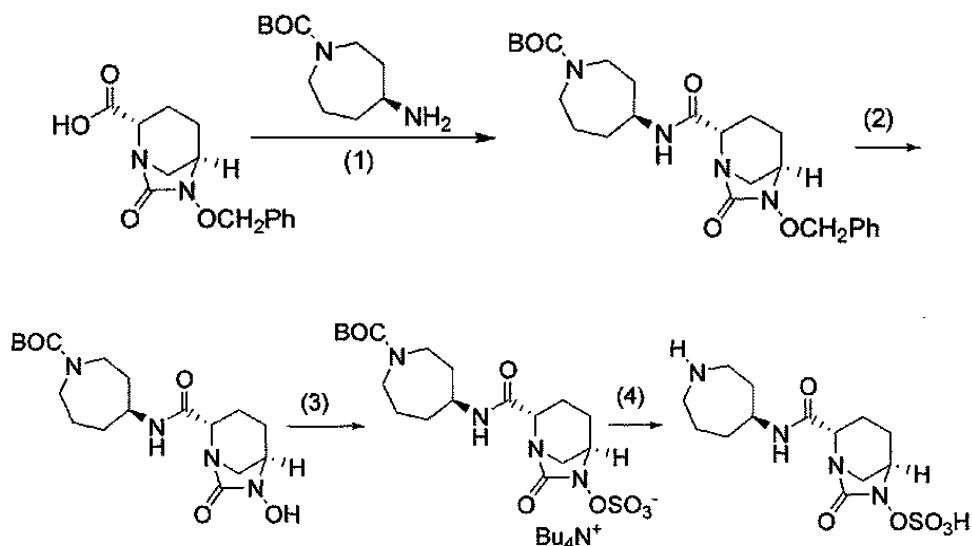
Número do pico	Espaçamento-d (nm)	2 θ
1	0,65	13,5
2	0,57	15,5
3	0,56	15,6
4	0,51	17,4
5	0,47	18,7
6	0,45	19,7
7	0,44	20,4
8	0,41	21,7
9	0,38	22,6
10	0,37	24,0
11	0,36	24,3
12	0,34	25,9
13	0,33	26,3
14	0,33	26,6
15	0,32	27,0
16	0,32	27,5
17	0,30	29,3
18	0,29	30,0
19	0,28	31,3
20	0,27	32,4
21	0,27	32,9
22	0,26	33,1
23	0,26	34,0
24	0,25	34,7
25	0,25	35,5
26	0,23	38,9

Mono-hidrato cristalino preparado de acordo com o método descrito em Parte A foi analisado com um calorímetro diferencial de varredura (DSC) TA Instruments DSC Q 1000 em uma velocidade de aquecimento de 10°C/minuto de 25°C a 350°C em um recipiente de alumínio aberto em uma atmosfera de nitrogênio. A curva de DSC, (veja Figura 2) exibiu uma endoterma devido à perda de água com uma temperatura inicial de 22,5°C e mudança de entalpia de 186 J/g. Decomposição é observada acima de 270°C.

Uma análise termogravimétrica (TGA) do mono-hidrato cristalino preparado de acordo com o método descrito em Parte A foi realizada em um TA Instruments TGA Q 500 sob nitrogênio em uma velocidade de aquecimento de 10°C/minuto de 25°C a 300°C. A TGA mostrou uma perda de peso de 4,9% em peso até 100°C seguida por decomposição acima de 270°C. A perda de 4,9% em peso corresponde à

perda de 1 mol de água por mol do composto o que está consistente com um mono-hidrato.

EXEMPLO 2 (2S,5R)-N-[(4S)-Azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida



5 Etapa 1: (4S)-4-({[(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}-amino)-azepano-1-carboxilato de terc-butila

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (51,7 mg, 0,187 mmol) em dicloro-
 10 metano seco (2 mL) foi adicionada uma solução de (4S)-4-amino-azepano-1-carboxilato de terc-butila (69 mg, 0,275 mmol), trietil-amina (0,090 mL, 0,646 mmol), HOBT (42,5 mg, 0,278 mmol), e EDC (54,7 mg, 0,285 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC em uma coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm eluído com 15% a 100% de CH₃CN + 0,05% de TFA/água + 0,05% de TFA durante 15 minutos para dar o composto do título
 15 como um sólido branco após liofilização.

Etapa 2: (4S)-4-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-azepano-1-carboxilato de terc-butila
 20 Paládio sobre carbono (11,8 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em

uma solução de (4S)-4-({[(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-azepano-1-carboxilato de terc-butila (49,7 mg, 0,33 mmol) em metanol (1,5 mL) e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio (cilindro) por 3 horas. Análise por TLC mostrou que a reação
5 estava completa. A mistura reacional foi filtrada através de um microfiltro e o filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título impuro como uma espuma branca (44,8 mg) que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

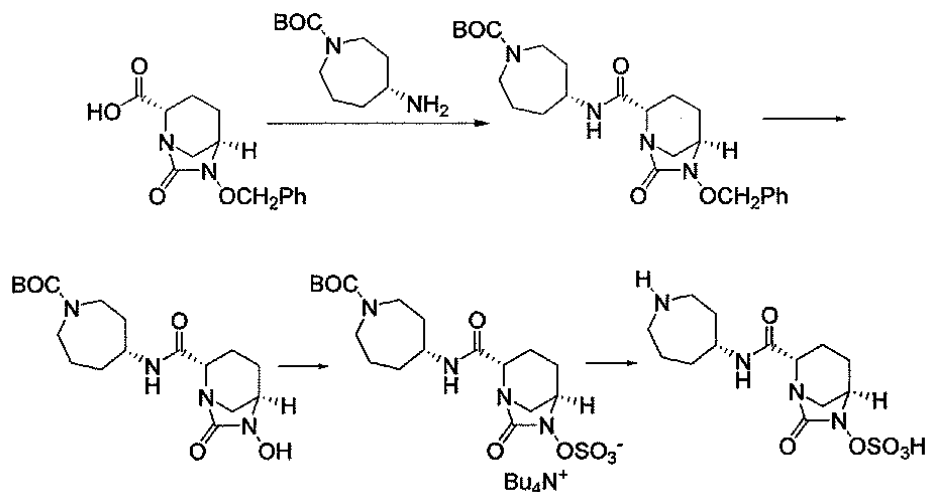
Etapa 3: {[(2S,5R)-2-{{(4S)-Azepan-4-il-amino}-carbonil}-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-óxi]-sulfonil}-oxidanida de N,N,N-tributil-butan-1-amínio
10

Em uma solução de (4S)-4-({[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-azepano-1-carboxilato terc-butila impuro (40,2 mg, 0,105 mmol) em piridina (1 mL) foi adicionado
15 complexo de piridina-trióxido de enxofre (42,1 mg, 0,265 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a reação estava incompleta). Piridina adicional foi adicionada seguida por complexo de piridina-trióxido de enxofre adicional (40 mg). A mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente por cinco
20 horas. A reação foi filtrada e os sólidos foram lavados com dicloro-metano. O filtrado foi concentrado em vácuo e suspenso em solução aquosa saturada de di-hidrogeno-fosfato de potássio. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila. A camada aquosa foi colhida e hidrogeno-sulfato de tetrabutyl-amônio (0,036 mg, 0,105 mmol) foi adicionado. A mistura foi
25 agitada por 10 minutos então extraída com EtOAc (4X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas em vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor.

Etapa 4: (2S,5R)-N-[(4S)-Azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida:

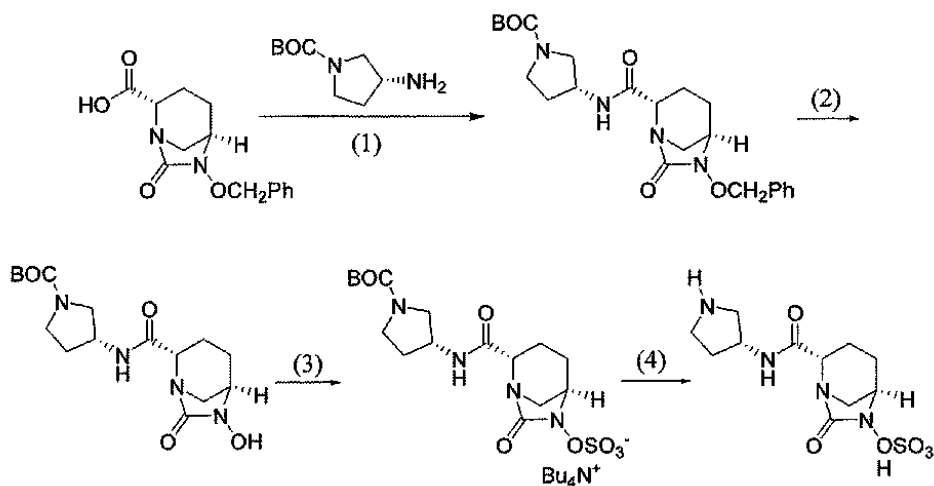
Em uma solução de {[(2S,5R)-2-{[(4S)-azepan-4-il-amino]-carbonil}-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il)-óxi]-sulfonil}-oxidanida de N,N,N-tributil-butan-1-amínio (30,9 mg, 0,067 mmol) em dicloro-metano anidro (7 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoro-acético (0,5 mL, 6,5 mmol) em gotas. A mistura reacional foi agitada por duas horas então concentrada sob vácuo. Éter foi adicionado no resíduo e o precipitado branco resultante foi colhido por centrifugação. O precipitado foi purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergy Polar-RP 80A e liofilizado para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS (ionização negativa) m/e 361 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 385 (M+Na); ¹HRMN (600 MHz, D₂O; sem referência) (δ, ppm) 4,17 (1H, br d, *J* = 3 Hz), 3,96-4,03 (2H, m), 3,27-3,38 (3H, m), 3,15-3,22 (2H, m), 3,02 (1H, d, *J* = 12 Hz), 1,62-2,18 (m, 12H).

EXEMPLO 3 (2S,5R)-N-[(4R)-Azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Pela substituição de (4S)-4-amino-azepano-1-carboxilato de terc-butila por (4R)-4-amino-azepano-1-carboxilato de terc-butila no procedimento de Exemplo 2, o composto do título pode ser preparado.

EXEMPLO 4 (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida



Etapa 1: (3R)-3-({[(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (53 mg, 0,192 mmol) em dicloro-metano seco (2 mL) foi adicionada uma solução de (3R)-3-amino-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (55 mg, 0,288 mmol), trietil-amina (0,061 mL, 0,441 mmol), HOBt (44,1 mg, 0,288 mmol), e EDC (55,2 mg, 0,288 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi agitada na temperatura ambiente por seis horas. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC em uma coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm eluída com 15% a 100% de CH₃CN + 0,05% de TFA/água + 0,05% de TFA durante 15 minutos para dar o composto do título.

Etapa 2: (3R)-3-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila

Paládio sobre carbono (9,18 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em uma solução de (3R)-3-({[(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (38 mg, 0,085 mmol) em metanol (2 mL) e a mistura resultante foi

agitada sob hidrogênio (cilindro) por 3 horas. Análise por TLC mostrou que a reação estava completa. A mistura reacional foi filtrada através de um microfiltro e o filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título impuro como um óleo.

5 Etapa 3: ([(2S,5R)-2-([(3R)-1-(terc-butóxi-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amino)-carbonil]-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]-óxi)-sulfonil)-oxidanida de N,N-dibutil-butan-1-amínio.

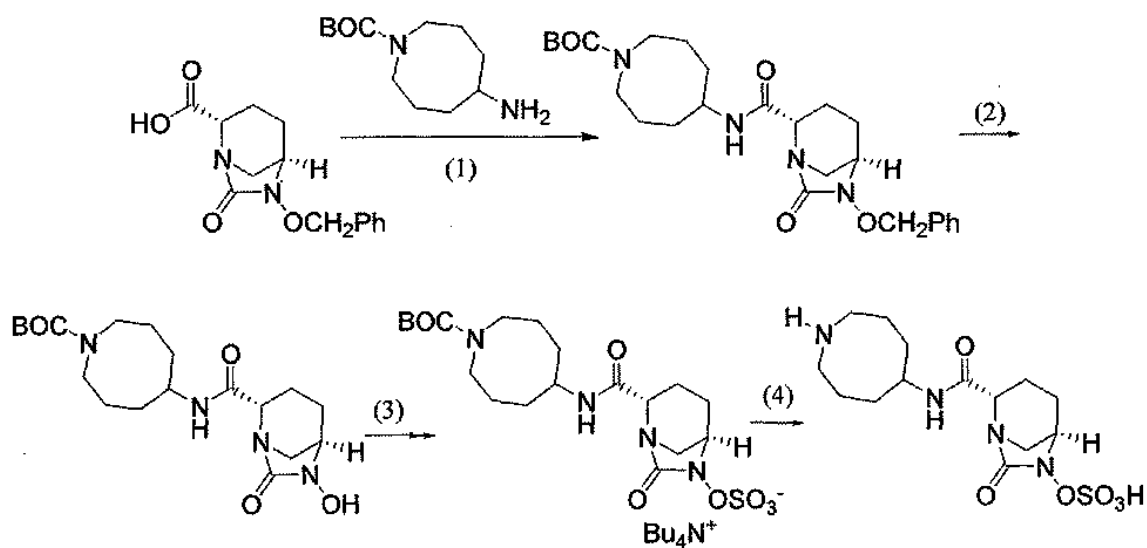
Em uma solução de (3R)-3-([(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil)-amino)-pirrolidina-1-carboxilato de
 10 terc-butila (30 mg, 0,085 mmol) em piridina (1 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (53,9 mg, 0,339 mmol) e peneiras moleculares de 4Å. A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a reação estava incompleta. A mistura reacional foi filtrada e o filtrado foi
 15 concentrado sob vácuo. O resíduo foi cromatografado sobre HPLC para recuperar material inicial não reagido que foi submetido de novo às condições de reação. O produto combinado foi suspenso em solução aquosa saturada de di-hidrogeno-fosfato de potássio. A mistura resultante foi lavada com acetato de etila. a camada aquosa foi colhida e hidrogeno-
 20 sulfato de tetrabutyl-amônio foi adicionado. A mistura foi agitada por 10 minutos então extraída com EtOAc (4X). As camadas orgânicas foram combinadas, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas em vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor.

Etapa 4: (2S,5R)-7-Oxo-n-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-
 25 1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida:

Em uma solução de ([(2S,5R)-2-([(3R)-4-(terc-butóxi-carbonil)-pirrolidin-3-il]-amino)-carbonil]-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]-óxi)-sulfonil)-oxidanida de N,N-dibutil-butan-1-amínio (2 mg, 0,046 mmol) em dicloro-metano anidro (0,5 mL) a 0°C sob

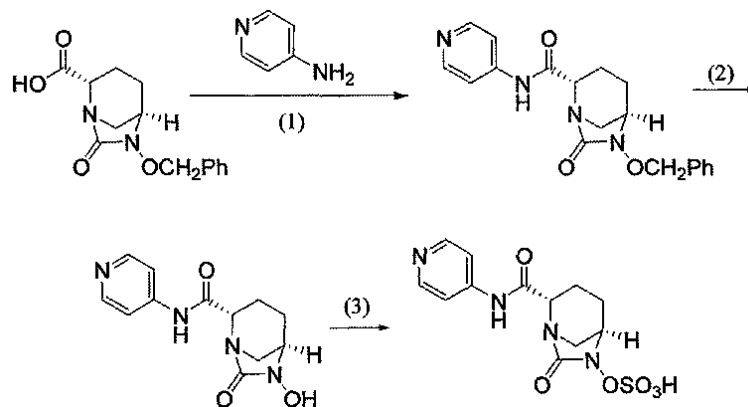
nitrogênio foi adicionado ácido trifluoro-acético (0,525 mL, 0,046 mmol) em gotas. A mistura reacional foi agitada por duas horas então concentrada sob vácuo. Éter foi adicionado no resíduo e o precipitado branco resultante foi colhido por centrifugação, purificado por HPLC em
 5 uma coluna Fenomenex Synergy Polar-RP 80A e liofilizado para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS (ionização negativa) m/e 333 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 336 (M+H);¹HRMN (600 MHz, D₂O; sem referência) (δ, ppm) 4,50-4,54 (1H, m), 4,20 (1H, dd, *J* = 3, 6 Hz), 4,03 (1H, br d, *H* = 7 Hz), 3,54 (1H, dd, *J* = 7, 13 Hz),
 10 3,40-3,48 (1H, m), 3,30-3,35 (2H, m), 3,24 (1H, dd, *J* = 5,13 Hz), 3,07 (1H, d, *J* = 12 Hz), 2,31-2,37 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,88-1,98 (1H, m), 1,76-1,84 (1H, m).

EXEMPLO 5 (2*S*,5*R*)-*N*-Azocan-5-il-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



15 Pela substituição de 4-amino-1-BOC-piperidina por 5-amino-azocano-1-carboxilato de terc-butila for no procedimento de Exemplo 1, o composto do título pode ser preparado.

EXEMPLO 6 (2*S*,5*R*)-7-Oxo-*N*-piridin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: (2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (51,5 mg, 0,186 mmol) em dicloro-
 5 metano seco (5 mL) foram adicionados trietil-amina (0,065 mL, 0,466 mmol),
 iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (63,4 mg, 0,248 mmol), e 4-amino-piridina
 (19,2 mg, 0,204 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob
 nitrogênio. A reação foi então aquecida para 50°C por 1,5 horas. LC/MS
 mostrou que a reação estava completa. A mistura reacional foi concentrada e
 10 purificada por HPLC em uma coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm
 para dar o composto do título como um sólido laranja após liofilização.

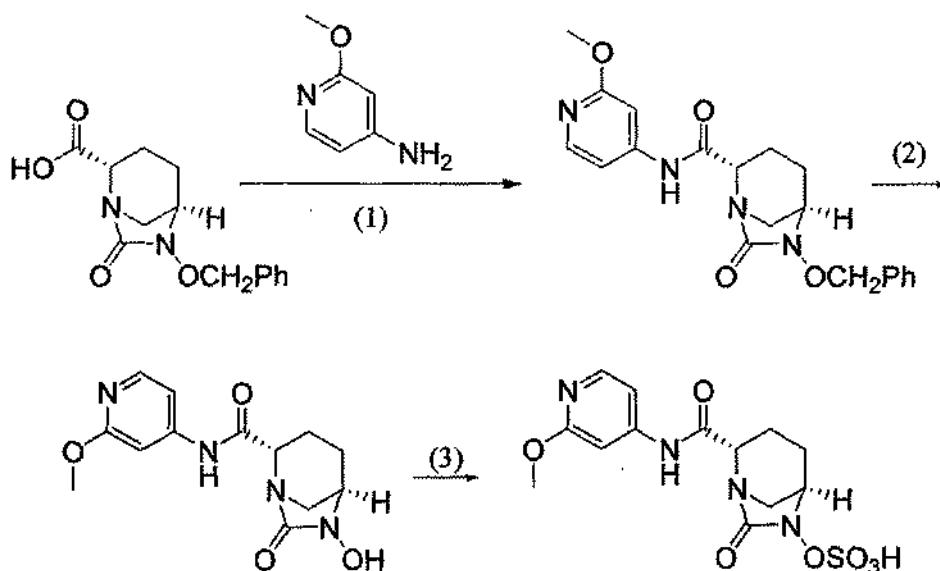
Etapa 2: (2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Paládio sobre carbono (13,2 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em
 15 uma solução de (2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diaza-
 biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (52,7 mg, 0,15 mmol; produto
 combinado de duas preparações) em metanol (1,5 mL) e a mistura resultante
 foi agitada sob hidrogênio (cilindro) por 5 horas. Análise por TLC e HPLC
 mostrou uma quantidade pequena de material inicial restando. Catalisador
 20 adicional (5,6 mg) foi adicionado e a mistura resultante foi agitada sob
 hidrogênio (cilindro) por um adicional de 1 hora. A mistura reacional foi
 filtrada através de um microfiltro e o filtrado foi concentrado sob vácuo para
 dar o composto do título como um óleo incolor.

Etapa 3: (2S,5R)-7-Oxo-N-piridin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de (2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-N-piridin-4-il-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (9,2 mg, 0,035 mmol) em piridina seca (0,5 mL) foram adicionada peneiras moleculares 4Å secas e complexo de piridina-trióxido de enxofre (22 mg, 0,138 mmol) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura foi agitada por quatro horas. A mistura reacional foi filtrada e os sólidos lavados com dicloro-metano, acetonitrila, e metanol O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi triturado com acetato de etila. O resíduo foi seco sob vácuo, dissolvido em di-hidrogeno-fosfato de sódio saturado e purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergi Polar-RP 80A para dar o composto do título como um sólido branco após liofilização. LC-MS (ionização negativa) m/e 341 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 343 (M+H); ¹HRMN (600 MHz, D₂O; sem referência) (δ, ppm) 8,57 (2H, br s), 8,15 (2H, br s), 4,27 (1H, br d, J = 7 Hz), 4,20 (1H, br s), 3,33 (1H, d, J = 12 Hz), 3,10 (1H, d, J = 12 Hz), 2,28-2,32 (1H, m), 2,08-2,11 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 1,83-1,88 (1H, m).

EXEMPLO 7 (2S,5R)-N-(2-Metóxi-piridin-4-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: (2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-N-(2-metóxi-piridin-4-il)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (38,9 mg, 0,141 mmol) em dicloro-
5 metano seco (2 mL) foram adicionados trietil-amina (0,049 mL, 0,352 mmol),
iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (53,3 mg, 0,209 mmol), e 2-metóxi-4-
amino-piridina (20,2 mg, 0,163 mmol) sequencialmente na temperatura
ambiente sob nitrogênio. A reação foi então aquecida para 50°C por 1,5 horas.
LC/MS mostrou que reação estava completa. A mistura reacional foi
10 concentrada e purificada por HPLC em uma coluna Waters Sunfire de 30 mm
x 100 mm para dar o composto do título como um sólido laranja após
liofilização.

Etapa 2: (2S,5R)-6-Hidróxi-N-(2-metóxi-piridin-4-il)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

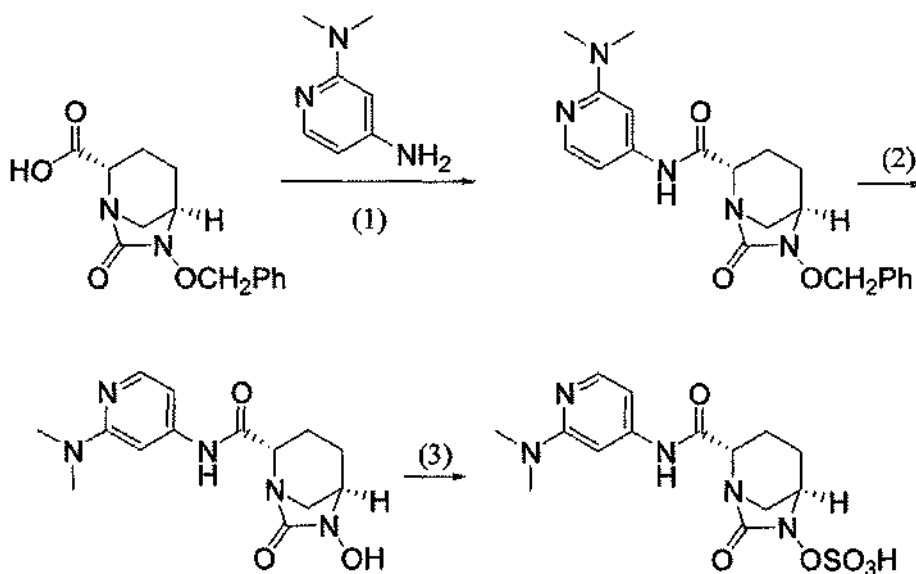
15 Paládio sobre carbono (13,4 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em
uma solução de (2S,5R)-6-(benzil-óxi)-N-(2-metóxi-piridin-4-il)-7-oxo-1,6-
diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (43,6 mg, 0,114 mmol) em metanol
(1 mL) e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio (cilindro) durante a
noite. Análise por HPLC mostrou que reação estava completa. A mistura
20 reacional foi filtrada através de um microfiltro e o filtrado foi concentrado sob
vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor impuro.

Etapa 3: (2S,5R)-N-(2-Metóxi-piridin-4-il)-7-oxo-6-(sulfo-
óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de (2S,5R)-6-hidróxi-N-(2-metóxi-piridin-4-
25 il)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (33 mg, 0,114 mmol)
em piridina seca (1 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de
enxofre (111 mg, 0,696 mmol) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A
mistura foi agitada por quatro horas. A mistura reacional foi filtrada e os
sólidos lavados com dicloro-metano, acetonitrila, e metanol. O filtrado foi

concentrado sob vácuo e o resíduo foi triturado com acetato de etila então seco sob vácuo, dissolvido em di-hidrogeno-fosfato de sódio saturado e purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergi Polar-RP 80A para dar um sólido branco que foi mais adiante purificado em uma coluna Waters Sunfire para dar um sólido branco que foi adicionalmente purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergi Polar-RP 80A para dar o composto do título como um sólido branco após liofilização. LC-MS (ionização negativa) m/e 371 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 373 (M+H); ¹HRMN (600 MHz, D₂O; sem referência) (δ, ppm) 8,10 (1H, br d, *J* = 6 Hz), 7,59 (1H, s), 7,41 (1H, d, *J* = 6 Hz), 4,26 (1H, br d, *J* = 7 Hz), 4,23 (1H, br s), 4,07 (3H, s), 3,36 (1H, d, *J* = 12 Hz), 3,12 (1H, d, *J* = 12 Hz), 2,29-2,33 (1H, m), 2,10-2,14 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m).

EXEMPLO 8 (2S,5R)-N-[2-(Dimetil-amino)-piridin-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



15 Etapa 1: (2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-N-[2-(dimetil-amino)-piridin-4-il]-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (37,3 mg, 0,135 mmol) em dicloro-
 20 metano seco (2,5 mL) foram adicionados trietil-amina (0,047 mL, 0,338 mmol), iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (38,3 mg, 0,15 mmol), e 2-dimetil-

amino-4-amino-piridina (21,7 mg, 0,158 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi então aquecida para 50°C por 1,5 horas. LC/MS mostrou que reação estava completa. A mistura reacional foi concentrada e purificada por HPLC em uma coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm, para dar o composto do título como um sólido quase branco após liofilização.

Etapa 2:

(2S,5R)-N-[2-(Dimetil-amino)-piridin-4-il]-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

10 Paládio sobre carbono (10,4 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em uma solução de (2S,5R)-6-(benzil-óxi)-N-[2-(dimetil-amino)-piridin-4-il]-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (47,8 mg, 0,121 mmol) em metanol (2 mL) e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio (cilindro) durante a noite. Análise por HPLC mostrou que
15 reação estava completa. A mistura reacional foi filtrada através de um microfiltro e o filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor que foi usado na etapa seguinte sem purificação adicional.

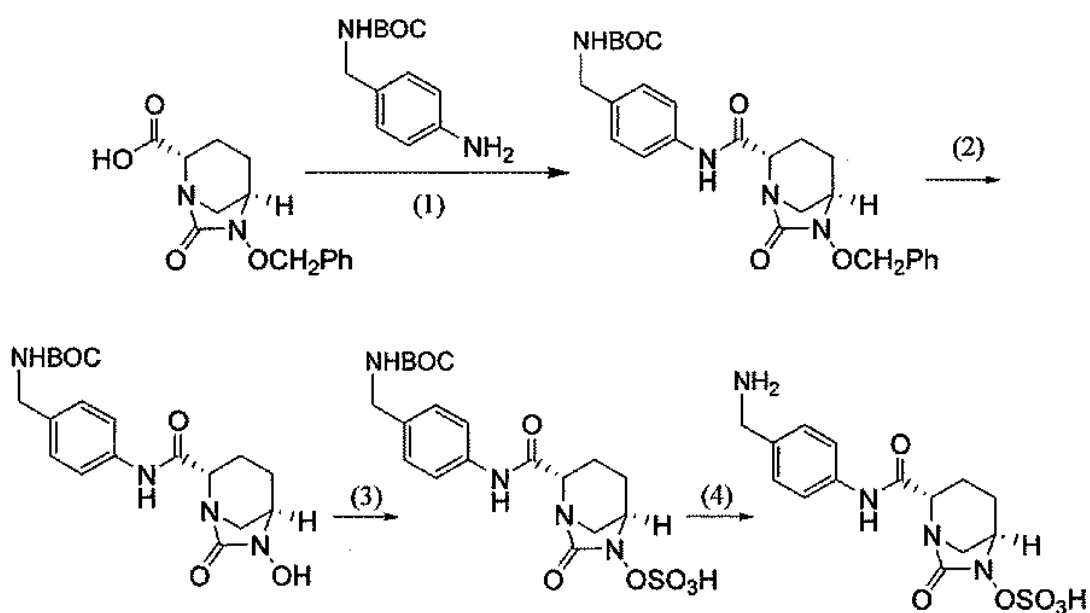
Etapa 3:

20 (2S,5R)-N-[2-(Dimetil-amino)-piridin-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de (2S,5R)-N-[2-(dimetil-amino)-piridin-4-il]-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (37 mg, 0,121 mmol) em piridina seca (1,5 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (92 mg, 0,578 mmol) na temperatura ambiente sob
25 nitrogênio. A mistura foi agitada por sete horas. Análise por RMN de uma alíquota mostrou que a reação estava incompleta. Piridina adicional (2 mL) e complexo de piridina-trióxido de enxofre (60 mg) foram adicionados e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio. A

mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergi Polar-RP 80A para dar produto impuro que foi mais adiante purificado em uma coluna Waters Sunfire para dar o composto do título como um sólido branco após liofilização. LC-MS (ionização negativa) m/e 384 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 386 (M+H); ¹HRMN (600 MHz, D₂O; sem referência) (δ, ppm) 7,77 (1H, br d, J = 6 Hz), 7,41 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 6 Hz), 4,23 (2H, br s), 3,36 (1H, d, J = 12 Hz), 3,18 (6H, s), 3,11 (1H, d, J = 12 Hz), 2,29-2,32 (1H,m), 2,10-2,14 (1H,m), 1,93-1,99 (1H,m), 1,84-1,90 (1H,m).

10 **EXEMPLO 9** (2S,5R)-N-[4-(Amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: [4-({[(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-benzil]-carbamato de terc-butila

15 Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (29,9 mg, 0,108 mmol) em dicloro-metano seco (3 mL) foram adicionados trietil-amina (0,038 mL, 0,271 mmol), iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (41,0 mg, 0,160 mmol), e 4-(N-BOC-amino-metil)-anilina (30,6 mg, 0,138 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A reação foi então aquecida para 60°C por 2 horas.

LC/MS mostrou que não restou material inicial. A mistura reacional foi concentrada e purificada por HPLC em uma coluna Waters Sunfire para dar o composto do título.

5 Etapa 2: [4-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-benzil]-carbamato de terc-butila

Paládio sobre carbono (7,8 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em uma solução do produto de etapa 1 (35 mg, 0,073 mmol) em metanol (2 mL), e a mistura resultante foi agitada sob hidrogênio (cilindro) durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a reação estava completa. A mistura reacional foi filtrada através de um microfiltro e o filtrado foi concentrado sob vácuo que foi azeotropicamente destilado com tolueno para dar o composto do título como um sólido branco.

10

15 Etapa 3: [4-({[(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-benzil]-carbamato de terc-butila

Em uma solução do produto de etapa 2 (28,9 mg, 0,074 mmol) em piridina seca (1 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (60,3 mg, 0,379 mmol) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a reação estava aproximadamente 50% completa.

20

Complexo de piridina-trióxido de enxofre adicional (64,4 mg) foi adicionado na mistura reacional e agitação foi continuada na temperatura ambiente. Após 7 horas, análise por LC/MS mostrou principalmente o produto. A mistura reacional foi filtrada e os sólidos insolúveis foram bem lavados com diclorometano. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi

25

azeotropicamente destilado com tolueno para remover excesso de piridina. O produto do título bruto assim obtido foi usado sem purificação adicional na reação seguinte.

Etapa 4:

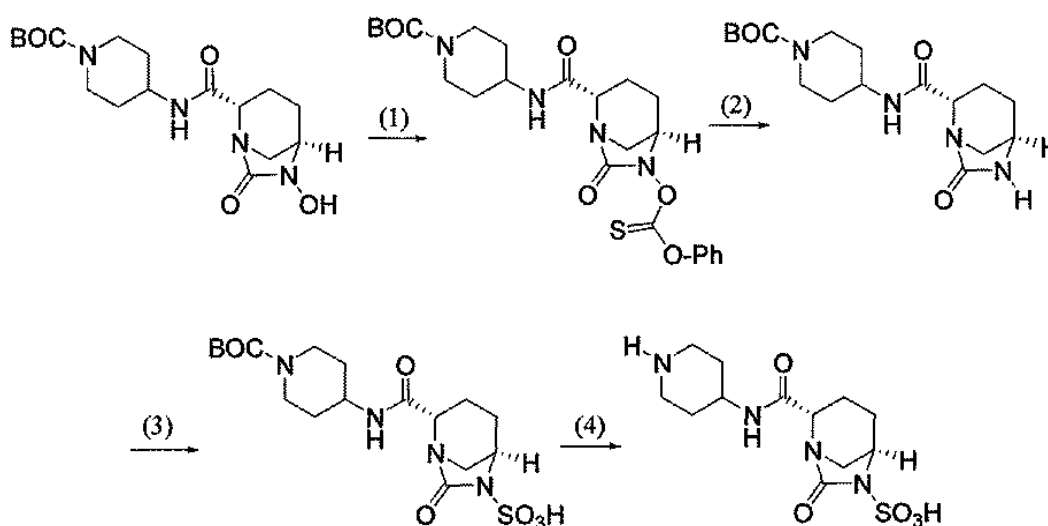
(2S,5R)-N-[4-(Amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-

diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma mistura do produto de etapa 3 (34,8 mg, 0,074 mmol) em dicloro-metano seco (3 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoro-acético (1,0 mL, 13 mmol). Todos os sólidos se dissolveram imediatamente com a adição de ácido trifluoro-acético, a solução foi agitada por 1,5 horas em cujo tempo a análise por LC/MS mostrou que reação estava completa. A mistura reacional foi concentrada sob vácuo e o resíduo foi triturado com éter para remover o excesso de ácido trifluoro-acético e as impurezas orgânicas. O sólido pegajoso resultante foi seco sob vácuo e armazenado no congelador durante a noite. O produto bruto foi purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergi Polar-RP 80A para dar o composto do título impuro como um sólido branco após liofilização. O sólido foi triturado com acetonitrila (3X) para dar o composto do título puro como um sólido branco. LC-MS (ionização negativa) m/e 369 (M-H); LC-MS (ionização positiva) m/e 354 (M+H-NH₃); ¹HRMN (600 MHz, [3.2.1]; sem referência) (δ, ppm) 7,53 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 7,46 (2H, d, *J* = 8,5 Hz), 4,23 (2H, br s), 4,11 (2H, s), 3,39 (1H, d, *J* = 12 Hz), 3,18 (1H, d, *J* = 12 Hz), 2,27-2,31 (1H, m), 2,09-2,14 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 1,813-1,89 (1H, m).

EXEMPLO 10

Ácido (2*S*,5*R*)-7-Oxo-2-[(piperidin-4-il-amino)-carbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-sulfônico



Etapa 1:

4-(((2S,5R)-7-oxo-6-[(fenóxi-carbonil-tiol)-óxi]-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]oct-2-il}-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

5 Uma solução de cloro-tiono-carbonato de fenila (1,25 eq.) em dicloro-metano é adicionado em uma solução de piridina (1,25 eq.), 4-dimetil-amino-piridina (0,1 eq.) e 4-(((2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (veja Exemplo 1, Etapa 2) em dicloro-metano. A mistura resultante é
10 agitada na temperatura ambiente durante a noite então esfriada em um banho de gelo e a reação é interrompida pela adição de água. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída com dicloro-metano. As camadas orgânicas combinadas são secas sobre sulfato de sódio, filtradas, e concentradas sob vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia em gel de
15 sílica para dar o composto do título.

Etapa 2: 4-(((2S,5R)-7-Oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil)-amino)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

AIBN (0,1 eq.) é adicionada em uma solução de 4-(((2S,5R)-7-oxo-6-[(fenóxi-carbonil-tiol)-óxi]-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]oct-2-il]-
20 carbonil)-amino] piperidina-1-carboxilato de terc-butila em benzeno seco e a mistura resultante é aquecida para refluxar. Uma solução de hidreto de tributil-estanho (1,25 eq.) em benzeno é adicionado durante um período de uma hora e a mistura resultante é refluxada por um adicional de 3 horas. A
25 mistura reacional é concentrada sob vácuo e o resíduo é purificado por cromatografia em gel de sílica para dar o composto do título.

Etapa 3:

Ácido (2S,5R)-2-([1-(terc-butóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-amino)-carbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-sulfônico

O produto de etapa 2 é sulfatado de acordo com o

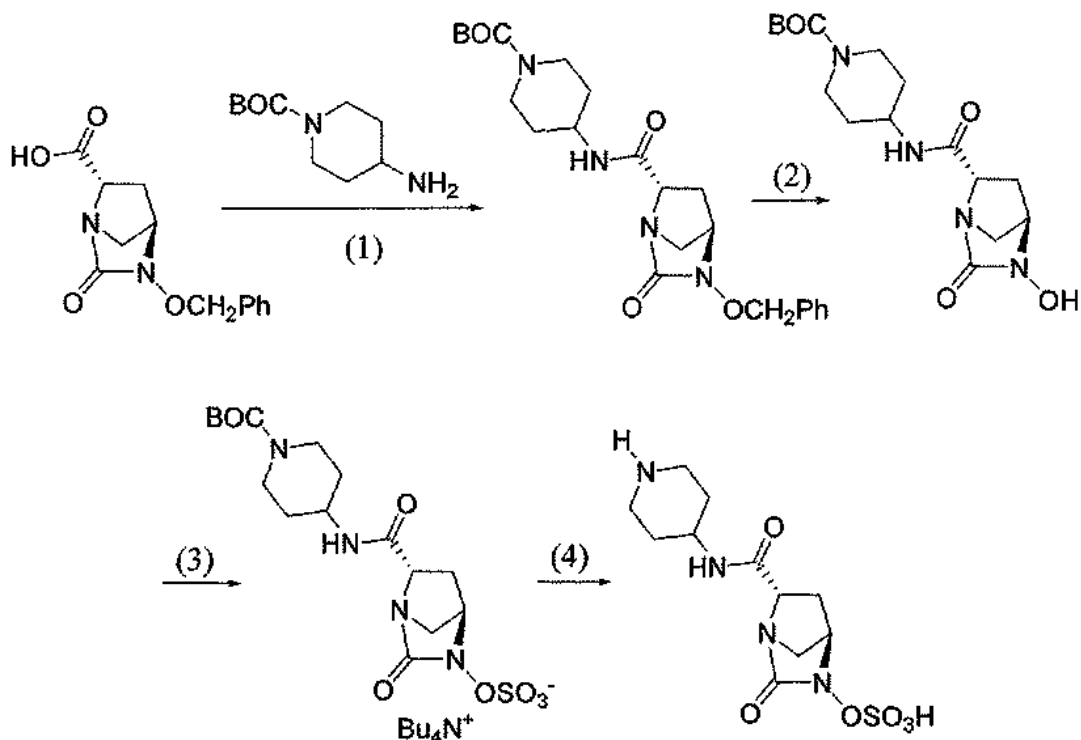
procedimento de Etapa 3 de Exemplo 1 para dar o composto do título.

Etapa 4:

Ácido (2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-il-amino)-carbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-sulfônico

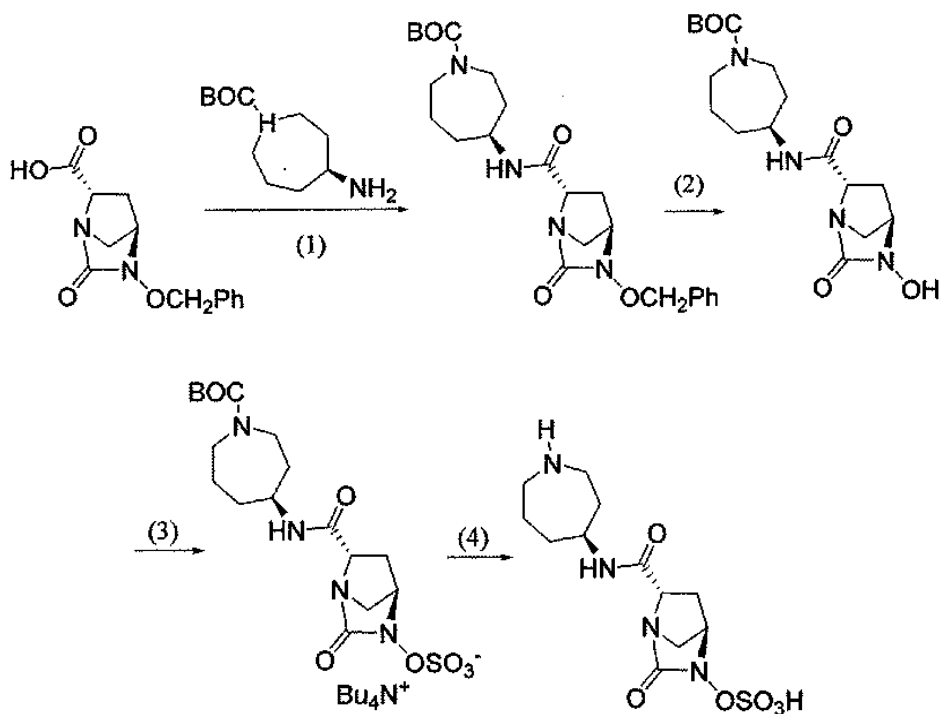
5 Ácido (2S,5R)-2-([1-(terc-butóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-amino)-carbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-sulfônico é desprotegido de acordo com o procedimento de Etapa 4 de Exemplo 1 para dar o composto do título.

10 **EXEMPLO 11** (4R,6S)-2-Oxo-N-piperidin-4-il-3-(sulfo-óxi)-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxamida



Pela substituição de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico por ácido (4R,6S)-3-(benzil-óxi)-2-oxo-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico no procedimento de Exemplo 1, o composto do título pode ser preparado.

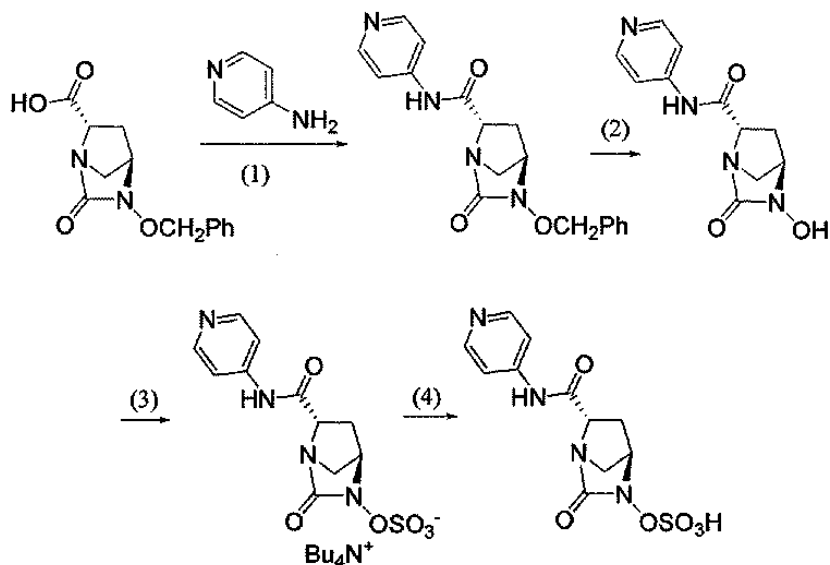
15 **EXEMPLO 12** (4R,6S)-2-Oxo-N-[(4S)-azepan-4-il]-3-(sulfo-óxi)-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxamida



Pela substituição de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico por ácido (4R,6S)-3-(benzil-óxi)-2-oxo-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxílico no procedimento de Exemplo 2, o composto do título pode ser preparado.

5

EXEMPLO 13 (4R,6S)-2-Oxo-N-piridin-4-il-3-(sulfo-óxi)-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxamida

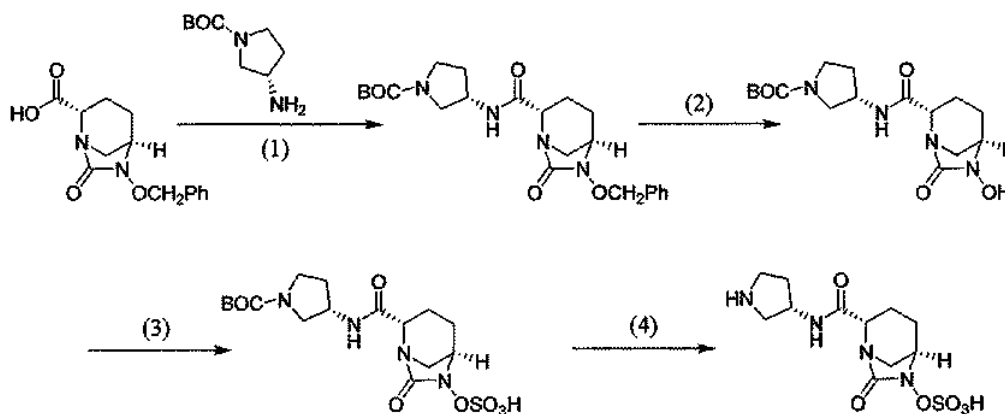


Pela substituição de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico por ácido (4R,6S)-3-(benzil-óxi)-2-oxo-1,3-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-6-carboxílico no procedimento de

Exemplo 6, o composto do título pode ser preparado.

EXEMPLO 14

(2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



5 Etapa 1: (3S)-3-({[(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila

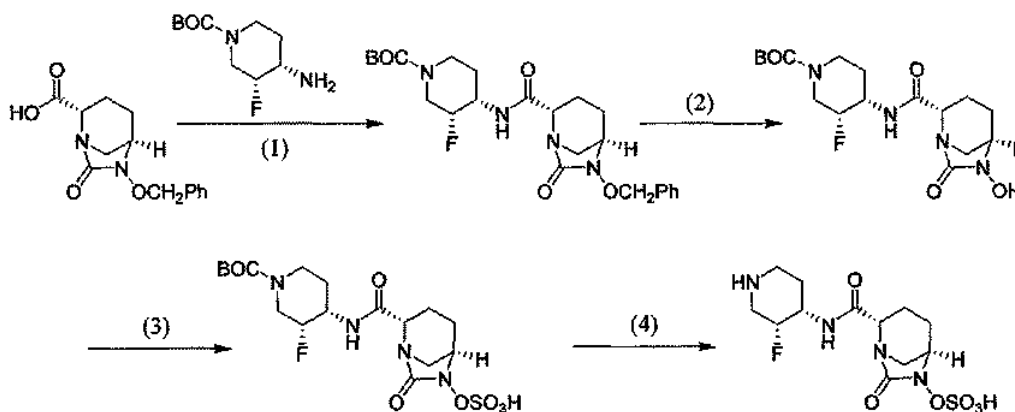
Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1 g, 3,62 mmol) em dicloro-metano seco (30 mL) foram adicionados dimetil-amino-piridina (884 mg/L, 7,24 mmol), EDC (1,388 g, 7,24 mmol), e (3S)-3-amino-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (742 mg, 3,98 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente durante o fim de semana. A mistura reacional foi então concentrada sob vácuo e o resíduo
10 foi purificado por HPLC em uma coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm eluído com 15% a 100% de CH₃CN + 0,05% de TFA / água + 0,05% de TFA durante 15 minutos para dar o composto do título como um sólido branco.

20 Etapa 2: (3S)-3-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila

Paládio sobre carbono (335 mg; Pd 10%/C) foi adicionado em uma solução do produto de Etapa 1 (1,4 g, 3,15 mmol) em metanol (30 mL) e

(1.H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 1,72-1,80 (1H, m).

EXEMPLO 15 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-Fluoro-piperidin-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



5 Etapa 1: (3R,4S)-4-({[(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (2,108 g, 7,63 mmol) dimetil-
 10 formamida anidra (15 mL) foi adicionado BOP (4,05 g, 9,15 mmol) e a mistura resultante foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio por 5 minutos. Diisopropil-etil- amina (2,66 mL, 15,26 mmol) foi então adicionada seguida por uma solução de (3R,4S)-4-amino-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (1,665 g, 7,63 mmol) em 20 mL de dicloro-metano.
 15 A solução resultante foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio por 2 horas então concentrada sob vácuo e o resíduo foi dividido entre acetato de etila e água. A camada aquosa foi lavada duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca sobre sulfato de sódio, e concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado via cromatografia flash em
 20 gel de sílica (aparelho Isco Combiflash-120 g de gel de sílica, 80 mL/min, 254 nM, EtOAc 0% a 100%/hexano sobre 6 volumes de coluna então EtOAc 100% para 9 volumes de coluna; pouco composto eluído em EtOAc 100%).

Frações contendo pouco composto do título foram colhidas e concentradas em vácuo para dar um sólido castanho-amarelado. Frações contendo o produto impuro também foram colhidas e repurificadas por HPLC (coluna Sunfire 30 mm x 100 mm, 5 micrômetros, 35 mL/min, 10% a 100% de CH₃CN + 0,1% de TFA / água + 0,1% de TFA durante 15 min.; pouco composto eluído em 70% de CH₃CN + 0,1% de TFA). Frações contendo produto puro foram combinadas e concentradas em vácuo. O resíduo aquoso resultante então extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi colhida e seca sobre sulfato de magnésio. Concentração em vácuo deu um sólido branco que foi combinado com material isolado de cromatografia em gel de sílica para dar o composto do título.

Etapa 2: (3R,4S)-4-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

Em uma solução do produto de Etapa 1 (3,0175 g, 6,33 mmol) em metanol (80 mL) e acetato de etila (20 mL), foi adicionado paládio 10% sobre carbono (0,73 g, 6,86 mmol) e a mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (cilindro) durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a reação estava completa. A mistura reacional foi filtrada através de um microfiltro e o sólido colhido foi bem lavado com metanol. O filtrado foi concentrado sob vácuo e azeotropicamente destilado com tolueno para dar o composto do título como uma espuma amarela que foi usada diretamente na etapa seguinte sem purificação.

Etapa 3: (3R,4S)-4-({[(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butila

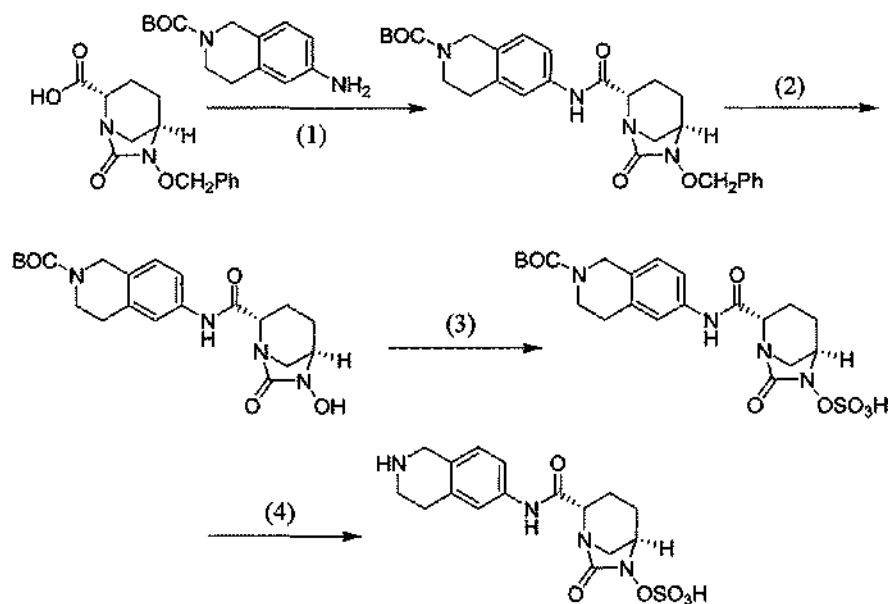
Em uma solução do produto de Etapa 2 (2,59 g, 6,7 mmol, rendimento teórico de Etapa 2) em piridina (30 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (5,40 g, 34 mmol). A mistura foi agitada na

temperatura ambiente sob nitrogênio por 3 horas então adicional complexo de piridina-trióxido de enxofre (5,40 g, 34 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente durante a noite. Dicloro-metano foi então adicionado e a mistura foi filtrada. O sólido colhido foi lavado intensamente com dicloro-metano e os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para dar o composto do título bruto. O resíduo foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

Etapa 4: (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoro-piperidin-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução do produto de Etapa 3 (3,13 g, 6,7 mmol, rendimento teórico de Etapa 3) em dicloro-metano anidro (50 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoro-acético (10 mL, 130 mmol) em gotas. A mistura reacional foi permitida aquecer para a temperatura ambiente então agitada por duas horas. Ácido trifluoro-acético adicional (6 mL, 78 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente por um adicional de 3 horas então concentrada sob vácuo. Éter foi adicionado no resíduo e o precipitado branco resultante foi colhido por centrifugação (trituração em éter foi repetida mais duas vezes). O sólido resultante foi purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergy Polar-RP 80A eluído com metanol/água e liofilizado para dar o composto do título como um sólido de cor creme que continha ~6% piridina por RMN. Este produto impuro foi triturado e sonificado duas vezes com acetonitrila (sólido isolado por centrifugação) para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS (modo de ionização negativa) m/e 365 (M-H).

EXEMPLO 16 (2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1: 6-({[(2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3,4-di-hidro-isoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (53,3 mg, 0,193 mmol) em dicloro-
 5 metano seco (2 mL) foram adicionados trietil-amina (0,067 mL, 0,482 mmol), iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (58,7 mg, 0,230 mmol), e 6-amino-2-N-BOC-1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolina (54,8 mg, 0,221 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional
 10 foi então aquecida a 50°C por 45 minutos então o produto de reação foi concentrado em vácuo. Não foram bem sucedidas as tentativas para a dissolução do produto de reação no eluente (CH₃CN/DMSO/água 2:1:1) para HPLC, assim ele foi dividido entre camada aquosa e dicloro-metano. A camada orgânica foi colhida, seca sobre sulfato de sódio, concentrada em
 15 vácuo e reservada para purificação separada. A camada aquosa também foi colhida e purificada por HPLC (coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm; 5 micrômetros; 35 mL/min.; 210 nM; 15% a 100% de CH₃CN + 0,05% de TFA / água + 0,05% de TFA durante 15 minutos; o composto do título foi eluído em 80% de CH₃CN + 0,05% de TFA / água + 0,05% de TFA).

20

Frações contendo o composto do título foram liofilizadas

durante a noite para dar o composto do título como um sólido pegajoso branco. A camada orgânica da partição do produto bruto foi purificada por TLC preparativa (placa de gel de sílica de 1.000 micrômetros eluída com acetato de etila 50%/hexano) para dar o composto do título. Ambas as
5 bateladas do composto do título foram combinadas e usadas sem purificação adicional na etapa seguinte.

Etapa 2: 6-({[(2S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3,4-di-hidro-isoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila.

10 Em uma solução do produto de Etapa 1 (79,6 mg, 0,157 mmol) em metanol (4 mL) e acetato de etila (2 mL), foi adicionado paládio 10% sobre carbono (18 mg) e a mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (cilindro) durante a noite. Análise por LC/MS mostrou que a reação não estava inteiramente completa assim paládio 10% sobre carbono
15 adicional (10 mg) foi adicionado e a mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (cilindro) por um adicional de 6 horas. A mistura reacional foi filtrada através de um microfiltro e o sólido colhido foi bem lavado com metanol. O filtrado foi concentrado sob vácuo e azeotropicamente destilado com tolueno para dar o composto do título como um óleo marrom
20 claro que foi usado diretamente na etapa seguinte sem purificação

Etapa 3: 6-({[(2S,5R)-7-Oxo-6-sulfo-óxi-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3,4-di-hidro-isoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butila

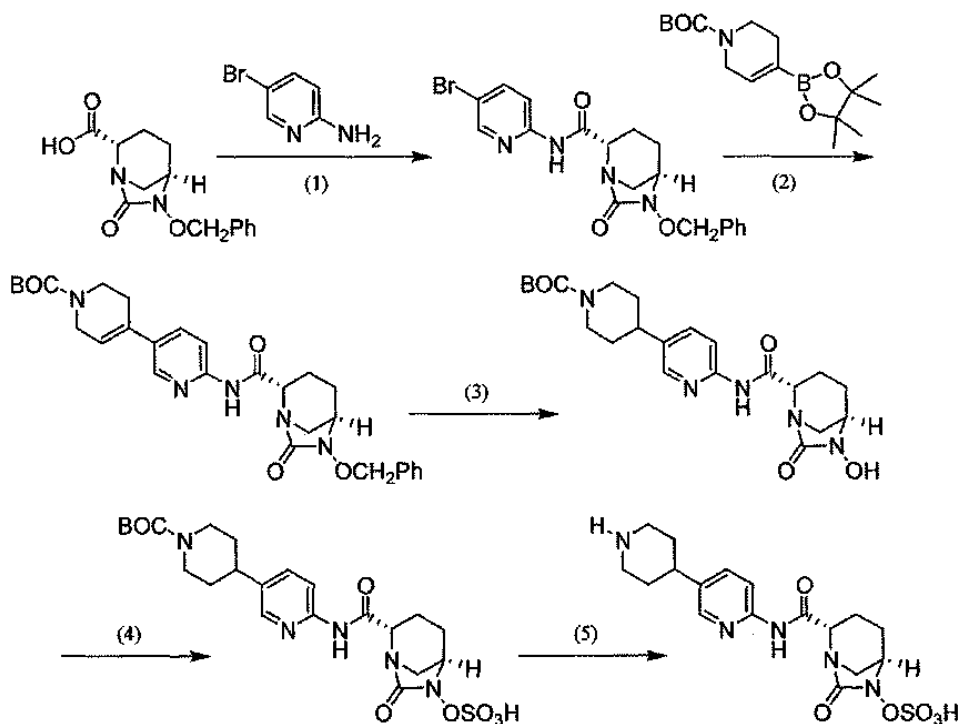
25 Em uma solução do produto de Etapa 2 (64,6 mg, 0,155 mmol) em piridina (1,5 mL) foi adicionado complexo de piridina-trióxido de enxofre (129,5 mg, 0,814 mmol). A mistura foi agitada na temperatura ambiente sob nitrogênio durante o fim de semana. Dicloro-metano foi então adicionado e a mistura foi filtrada. O sólido colhido foi lavado intensamente com dicloro-metano e os filtrados combinados foram concentrados sob vácuo para dar o

composto do título bruto. O resíduo foi usado sem purificação adicional na etapa seguinte.

Etapa 4: (2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

5 Em uma solução do produto de Etapa 3 (77 mg, 0,155 mmol, rendimento teórico de Etapa 3) em dicloro-metano anidro (3 mL) a 0°C sob nitrogênio foi adicionado ácido trifluoro-acético (1 mL, 13 mmol) em gotas. A mistura reacional foi agitada por uma hora então concentrada sob vácuo. Éter foi adicionado no resíduo e o precipitado branco resultante foi colhido por centrifugação (trituração em éter foi repetida mais duas vezes). O sólido resultante foi purificado por HPLC em uma coluna Fenomenex Synergy Polar-RP 80A eluído com metanol/água e liofilizado para dar o composto do título como um sólido branco. LC-MS (modo de ionização negativa) m/e 395 (M-H).

15 **EXEMPLO 17** (2S,5R)-7-Oxo-N-(5-piperidin-4-il-piridin-2-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



Etapa 1

(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-N-(5-bromo-piridin-2-il)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (0,400 g, 1,448 mmol) em dicloro-
 5 metano seco (17,66 mL) foram adicionados trietil-amina (0,504 ml, 3,62 mmol), iodeto de 2-cloro-1-metil-piridínio (0,433 g, 1,694 mmol), e 2-amino-5-bromo-piridina (0,311 g, 1,795 mmol) sequencialmente na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi aquecida a 50°C por 1 hora
 10 então purificada em HPLC direcionada por massa (coluna Waters Sunfire de 30 mm x 100 mm; 5 micrômetros; 50 ml/min; acetonitrila/água com 0,1% de TFA durante 15 min). Frações contendo o composto do título foram concentradas sob vácuo então liofilizadas durante a noite para dar o composto do título como um sólido amarelo.

15 Etapa 2:

6-({[(2S,5R)-6-(benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-3',6'-di-hidro-3,4'-bipiridina-1-(2'H)-carboxilato 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-di-hidro-piridina-1(2H)-carboxilato de terc-butila (215 mg, 0,696 mmol) foi adicionado no produto de
 20 Etapa 1 (150 mg, 0,348 mmol) em um frasco de reação então dicloreto de bis(trifenil-fosfina)-paládio(II) (24 mg, 0,035 mmol) foi adicionado seguido por carbonato de sódio aquoso 1 M (0,869 mL, 0,869 mmol) e acetonitrila (0,899 mL). A mistura reacional foi desgaseificada então deixada brevemente em um banho de óleo preaquecido a 70°C então foi esfriada para a
 25 temperatura ambiente e filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica eluído com acetato de etila/hexano (0-50% sobre 1500 mL então 50-100% sobre 750 mL) para dar o composto do título como um óleo amarelo.

Etapa 3: 4-[6-({[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piridin-3-il]-piperidina-1-carboxilato

Em uma mistura do produto de Etapa 2 (50 mg, 0,094 mmol) em acetato de etila (6 ml) foi adicionado paládio 10% sobre carbono (9,97 mg). A mistura reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (cilindro) durante a noite então filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

Etapa 4: 4-[6-([(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-piridin-3-il]-piperidina-1-carboxilato

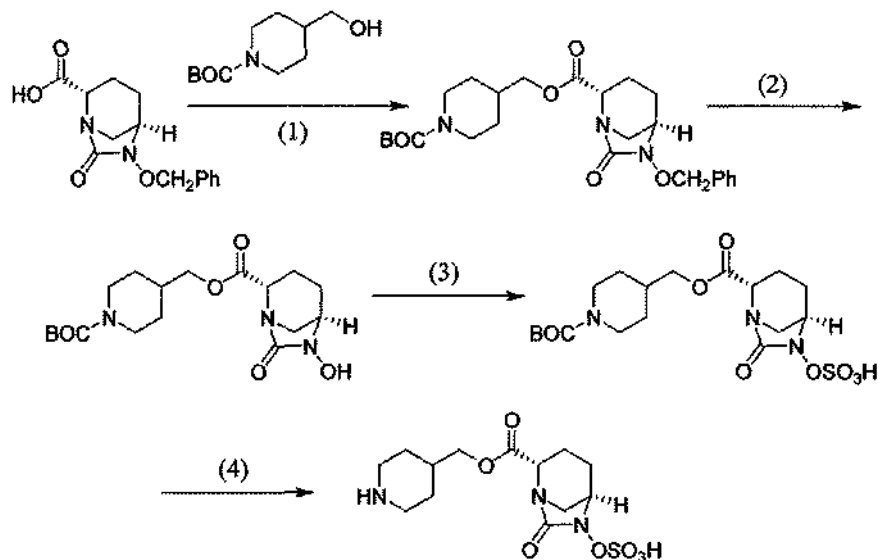
Em uma solução do produto de Etapa 3 (30 mg, 0,067 mmol) em piridina seca (1,5 ml) foi adicionado piridina-trióxido de enxofre (53,6 mg, 0,337 mmol) na temperatura ambiente, no escuro, sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada durante o fim de semana então filtrada (o sólido colhido foi bem lavado com dicloro-metano). O filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título como um óleo incolor que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

Etapa 5: (2S,5R)-7-oxo-N-(5-piperidin-4-il-piridin-2-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Em uma solução do produto de Etapa 4 (35 mg, 0,067 mmol; rendimento teórico de etapa 4) em dicloro-metano seco (3 mL) foi adicionado ácido trifluoro-acético (0,00513 mL, 0,067 mmol) a 0°C sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada por 30 minutos então concentrada sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter para remover o excesso de ácido trifluoro-acético e impurezas solúveis orgânicas. O sólido resultante foi seco, dissolvido em água, e purificado por HPLC preparativa em uma coluna Fenomenex Synergy Polar-RP 80A eluída com metanol/água e liofilizado para dar o composto do título. LC-MS (modo de ionização negativa) m/e 424 (M-H).

EXEMPLO 18

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxilato de piperidin-4-il-metila



Etapa 1:

5 (2S,5R)-6-(Benzil-óxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de [1-(terc-butóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-metila

Cloridrato de N-(3-dimetil-amino-propil)-N'-etil-carbodiimida (109 mg, 0,57 mmol) e 4-dimetil-amino-piridina (69,6 mg, 0,57 mmol) foram adicionados sequencialmente em uma solução de ácido (2S,5R)-6-(fenil-metóxi)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (105 mg, 0,38 mmol) em dicloro-metano seco na temperatura ambiente. 4-(Hidróxi-metil)-piperidina-1-carboxilato de terc-butila (123 mg, 0,57 mmol) foi então adicionado e a mistura reacional foi agitada na temperatura ambiente durante a noite, e então concentrada sob vácuo. O resíduo foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título.

15

Etapa 2:

(2 S,5R)-6-Hidróxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de [1-(terc-butóxi-carbonil)-piperidin-4-il]- metila

Em uma mistura do produto de Etapa 1 (100 mg, 0,211 mmol) em metanol foi adicionado paládio 10% sobre carbono (6,74 mg). A mistura

20

reacional foi agitada sob uma atmosfera de hidrogênio (cilindro) durante a noite então filtrada. O filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

Etapa 3: (2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo
5 [3.2.1]octano-2-carboxilato de [1-(terc-butóxi-carbonil)-piperidin-4-il]-metila

Em uma solução do produto de Etapa 2 (50 mg, 0,13 mmol) em piridina seca (1 mL) foi adicionado piridina-trióxido de enxofre (104 mg, 0,652 mmol) na temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada durante a noite então filtrada (o sólido colhido foi bem lavado com
10 dicloro-metano). O filtrado foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título que foi usado sem purificação na etapa seguinte.

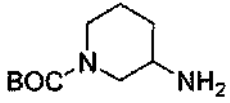
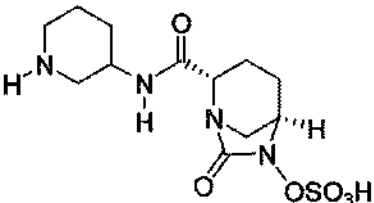
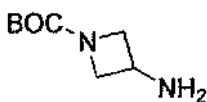
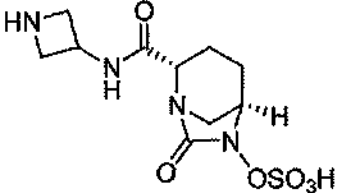
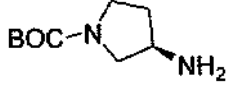
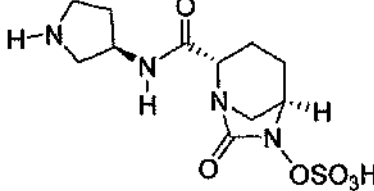
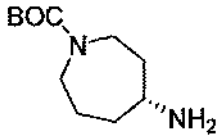
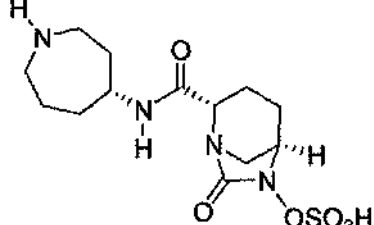
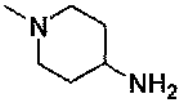
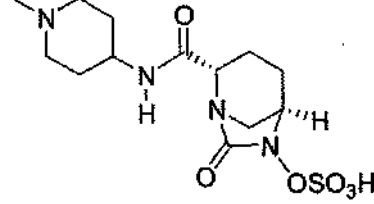
Etapa 4:

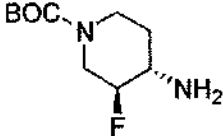
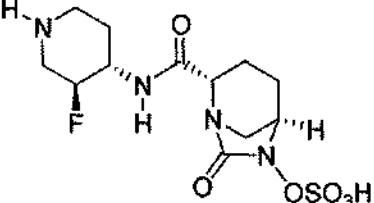
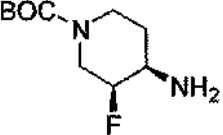
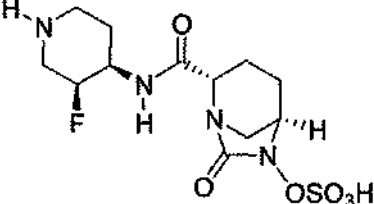
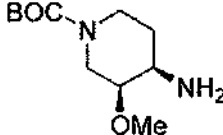
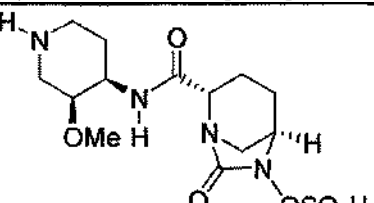
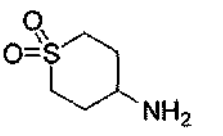
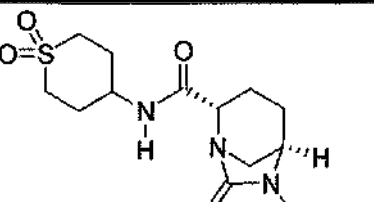
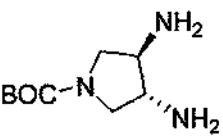
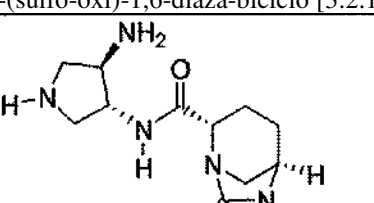
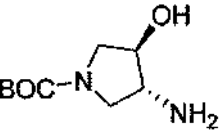
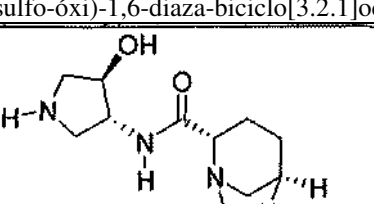
(2S,5R)-7-Oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-
15 carboxilato de piperidin-4-il-metila

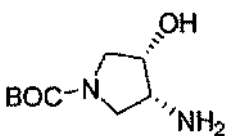
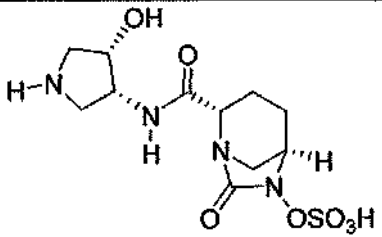
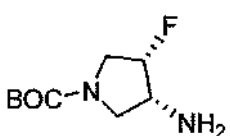
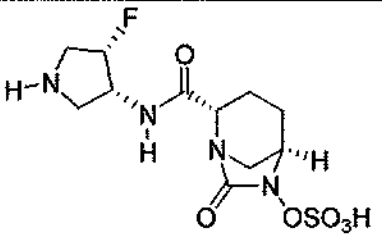
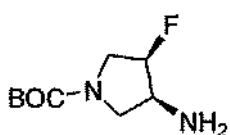
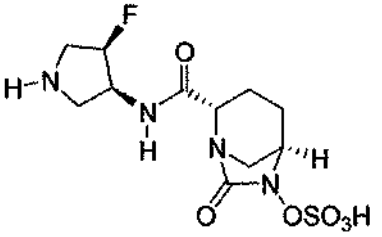
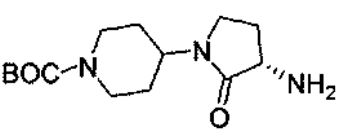
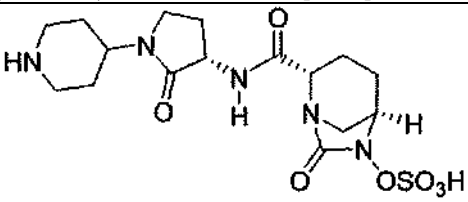
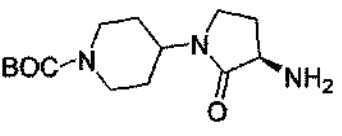
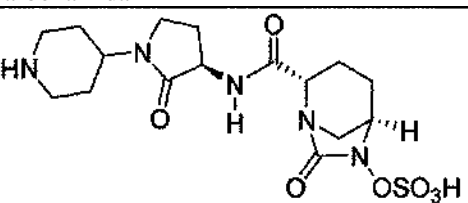
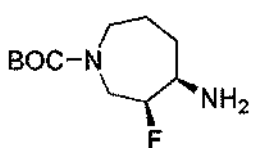
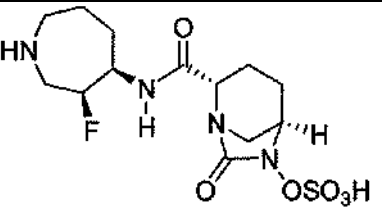
TFA foi adicionado no produto de Etapa 3 a 0°C sob nitrogênio. A mistura reacional foi agitada por 1 hora então concentrada sob vácuo. O resíduo foi triturado com éter para remover o excesso de ácido trifluoro-acético e impurezas solúveis orgânicas. O sólido resultante foi seco, dissolvido em água, e purificado por HPLC preparativa em uma coluna
20 Fenomenex Synergy Polar-RP 80A eluído com metanol/água e liofilizado para dar o composto do título. LC-MS (modo de ionização negativa) m/e 362 (M-H).

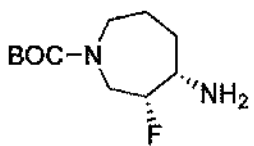
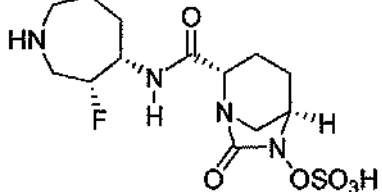
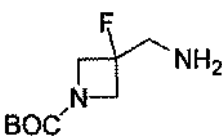
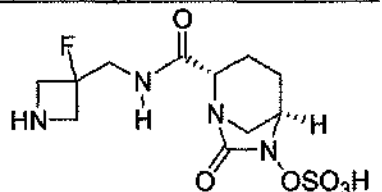
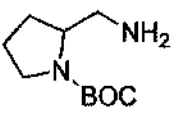
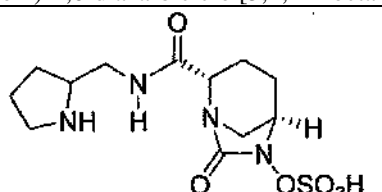
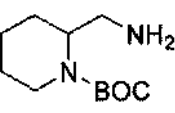
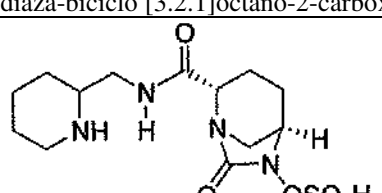
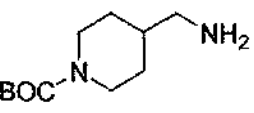
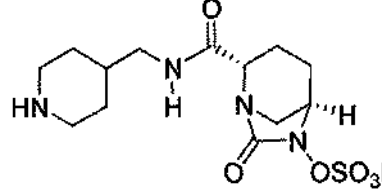
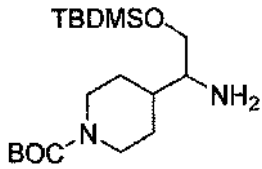
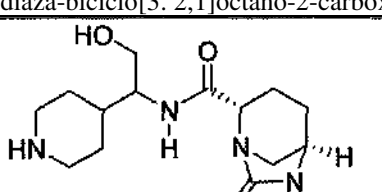
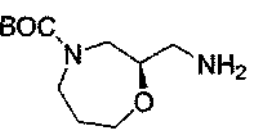
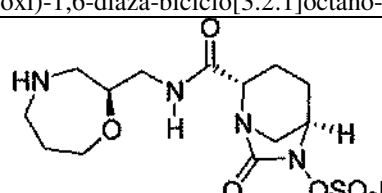
EXEMPLOS 19-56

O procedimento descrito em Exemplo 1A foi usado para
25 preparar os seguintes compostos, sendo que o material inicial aminado indicado foi substituto de 4-amino-1-BOC-piperidina em Etapa 1.

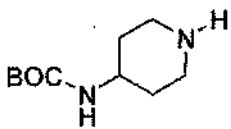
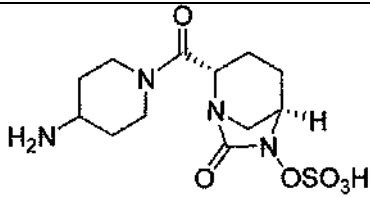
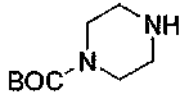
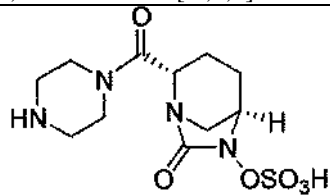
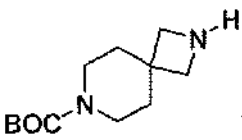
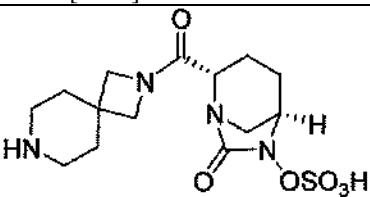
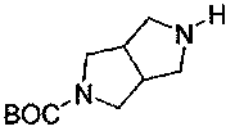
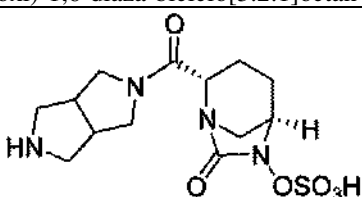
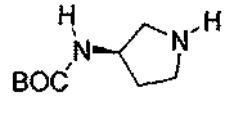
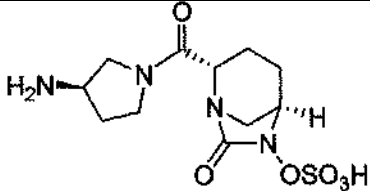
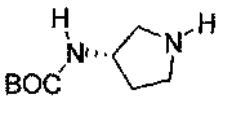
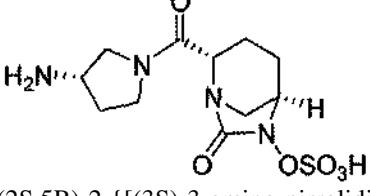
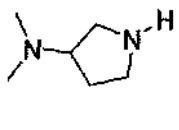
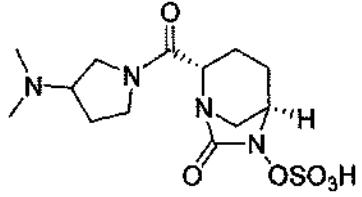
Exemplo	Amina	Produto
19A& 19B	 <p>(racêmico)</p>	<p>Diastereômeros isolados (Diastereômero 1 e Diastereômero 2) de:</p>  <p>[Os diastereômeros eluídos de uma coluna de HPLC (coluna Fenomenex Synergi Polar RP80A de 250 mm x 21,2 mm, 10 micrômetros, eluída em gradiente com 35 mL/min em 0% a 40% de metanol/água durante 15 minutos; detectando a 210 nm). O primeiro diastereômero (Diastereômero 1) eluído com 15% de metanol/água, e o segundo diastereômero (Diastereômero 2) eluído com 18% de metanol/água. A estereoquímica absoluta dos dois diastereômeros não tem sido determinada. Um dos diastereômeros é (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-piperidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida e é o isômero-(3S) correspondente].</p>
20		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-azetidin-3-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
21		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
22		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(4R)-azepan-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
23		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[1-metil-piperidin-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>

Exemplo	Amina	Produto
24	 <p>(racêmico)</p>	 <p>Mistura de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4S)-3-fluoro-piperidin-4-yl]-6-(sulfo-ôxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida e seu diastereômero 3R,4R</p>
25		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4R)-3-fluoro-piperidin-4-yl]-6-(sulfo-ôxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
26		 <p>(2S,5R)-7-oxo-N-[1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-tio-piran-4-yl]-6-(sulfo-ôxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
27		 <p>(2S,5R)-N-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-tiopiran-4-yl)-7-oxo-6-(sulfo-ôxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
28		 <p>(2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-amino-pirrolidin-3-yl]-7-oxo-6-(sulfo-ôxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>
29		 <p>(2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-hidróxi-pirrolidin-3-yl]-7-oxo-6-(sulfo-ôxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida</p>

Exemplo	Amina	Produto
30		 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hidróxi-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
31		 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
32		 (2S,5R)-N-[(3S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
33		 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-1-piperidin-4-il-2-oxo-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
34		 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-1-piperidin-4-il-2-oxo-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
35		 (2S,5R)-N-[(3S,4R)-3-fluoro-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

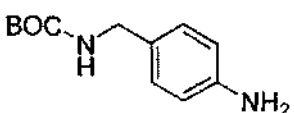
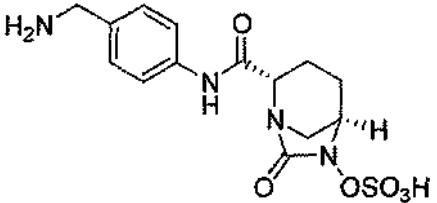
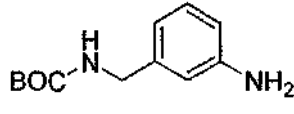
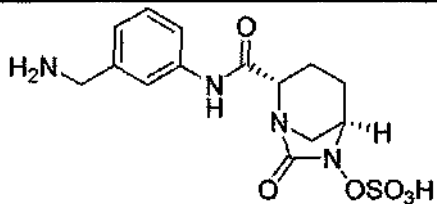
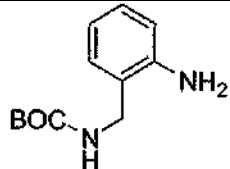
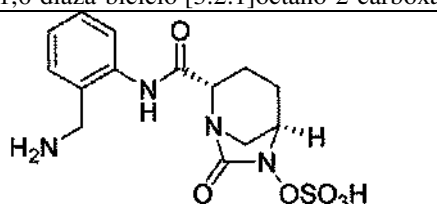
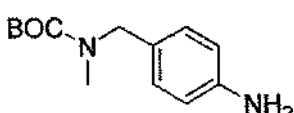
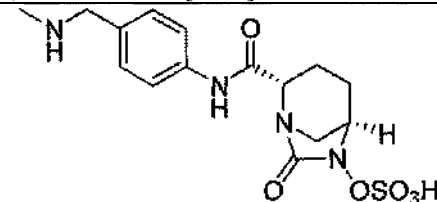
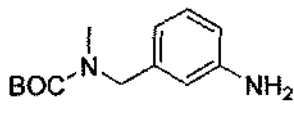
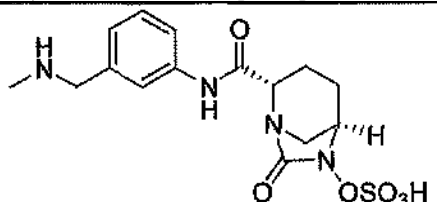
Exemplo	Amina	Produto
36		 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoro-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo- óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
37		 (2S,5R)-N-[(3-fluoro-azetidin-3-il)-metil]-7-oxo-6-(sulfo- óxi)-1,6-diaza-biciclo [3,2,1]-octano-2-carboxamida
38		 (2S,5R)-7-oxo-N-(pirrolidin-2-il-metil)-6-(sulfo-óxi)-1,6- diaza-biciclo [3,2,1]octano-2-carboxamida
39		 (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-2-il-metil)-6-(sulfo-óxi)-1,6- diaza-biciclo[3, 2,1]octano-2-carboxamida
40		 (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-il-metil)-6-(sulfo-óxi)-1,6- diaza-biciclo[3, 2,1]octano-2-carboxamida
41		 (2S,5R)-N-(2-hidróxi-1-piperidin-4-il-etil)-7-oxo-6-(sulfo- óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
42		 (2S,5R)-N-[(2S)-1,4-oxazepan-2-il-metil]-7-oxo-6-(sulfo- óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

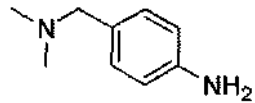
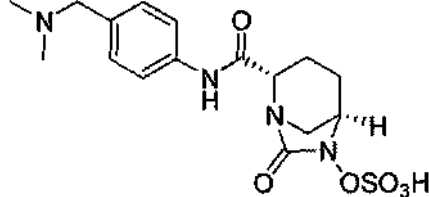
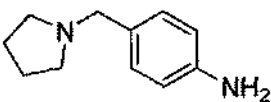
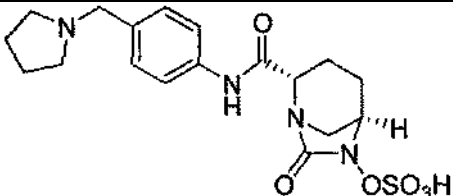
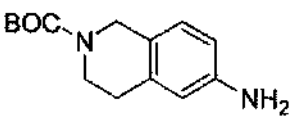
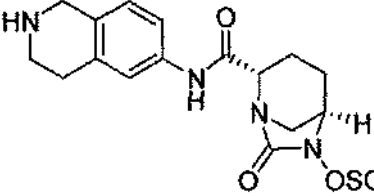
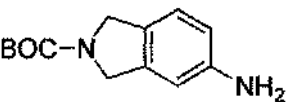
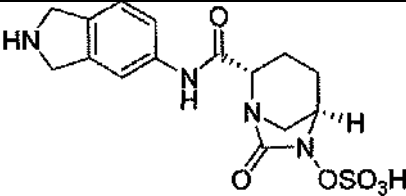
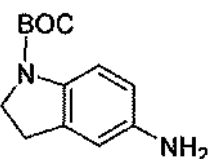
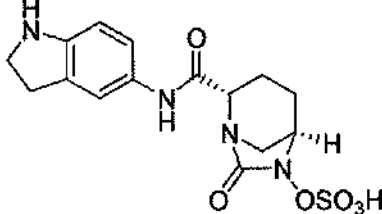
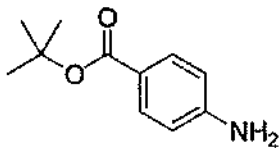
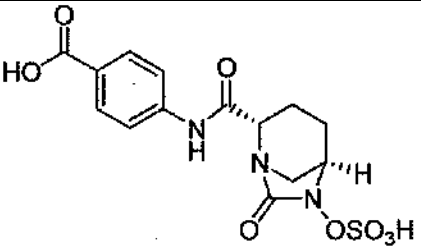
Exemplo	Amina	Produto
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49		

Exemplo	Amina	Produto
50		 (2S,5R)-2-[(4-amino-piperidin-1-il)-carbonil]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]octan-7-ona
51		 (2S,5R)-2-(piperazin-1-il-carbonil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona
52		 (2S,5R)-2-(2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il-carbonil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona
53		 (2S,5R)-2-(hexa-hidro-pirroló[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il-carbonil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona
54		 (2S,5R)-2-[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-carbonil}-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona
55		 (2S,5R)-2-[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-carbonil}-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octan-7-ona
56		 (2S,5R)-2-[[3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il]-carbonil]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octan-7-ona

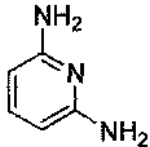
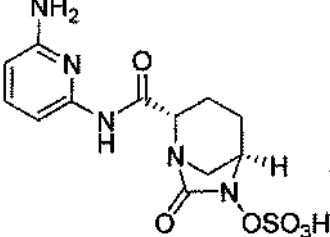
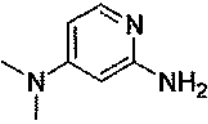
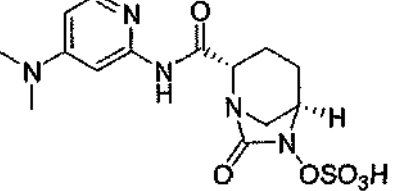
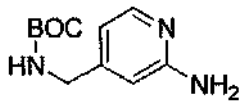
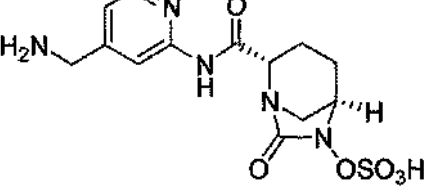
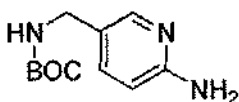
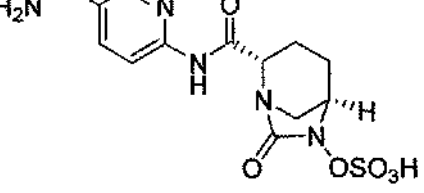
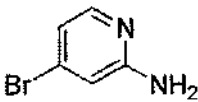
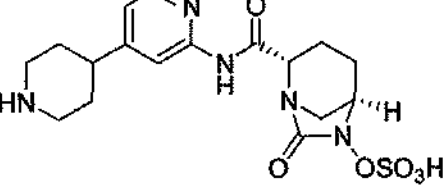
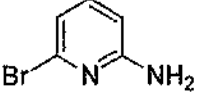
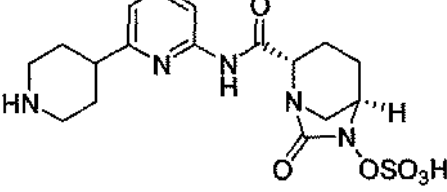
EXEMPLOS 57-90

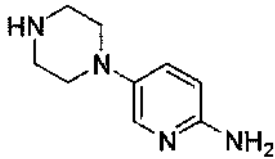
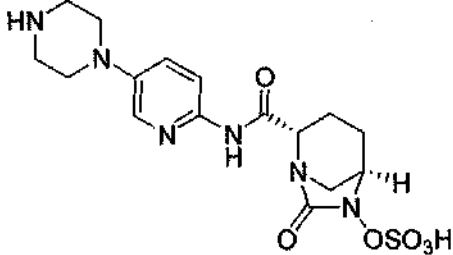
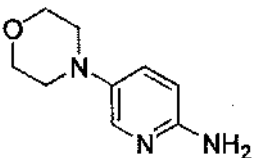
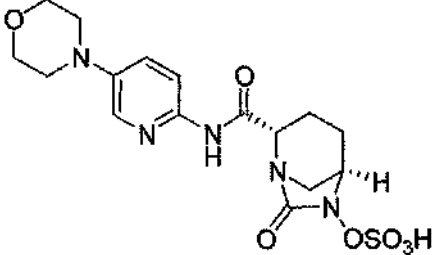
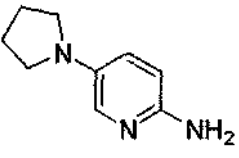
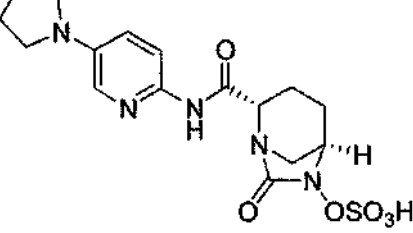
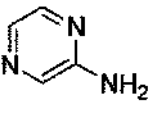
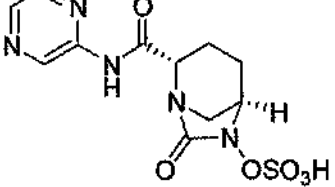
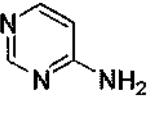
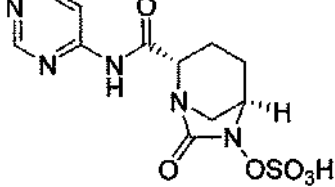
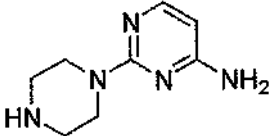
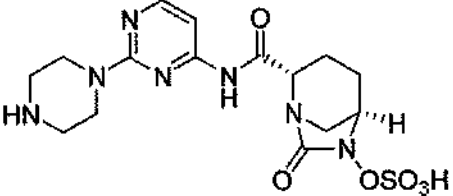
O procedimento descrito Exemplo 6 foi usado para preparar os compostos de Exemplos 57-77 e 80-90, sendo que o material aminado indicado foi substituído de 4-amino-piridina em Etapa 1. O procedimento descrito em Exemplo 17 foi usado para preparar os compostos de Exemplos 78 e 79, sendo que o material inicial de piridina foi substituído de 2-amino-5-bromo-piridina in Etapa 1.

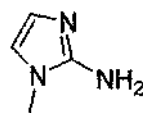
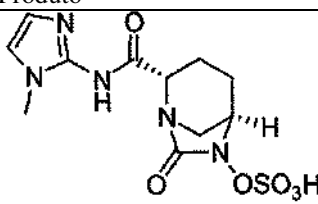
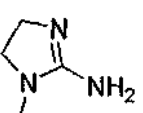
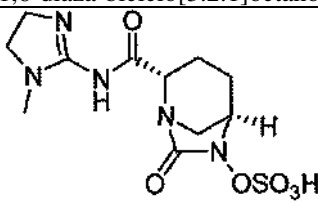
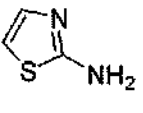
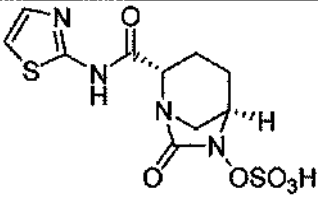
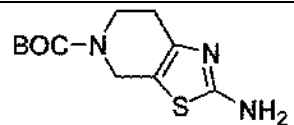
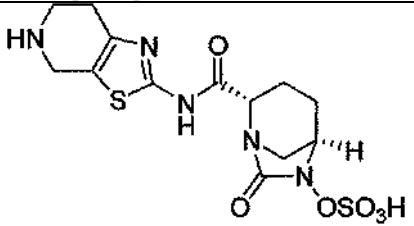
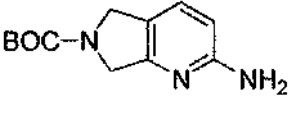
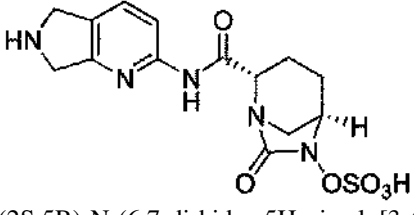
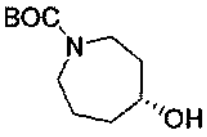
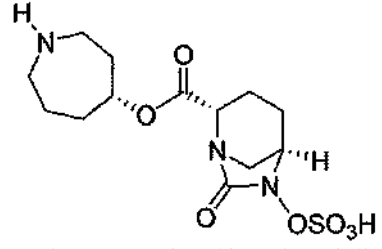
Exemplo	Amina	Produto
57		 (2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
58		 (2S,5R)-N-[3-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
59		 (2S,5R)-N-[2-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
60		 (2S,5R)-N-{4-[(metil-amino)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
61		 (2S,5R)-N-{3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

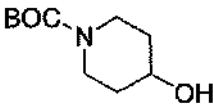
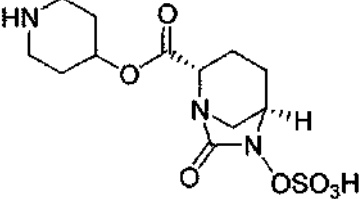
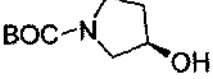
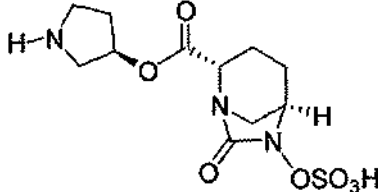
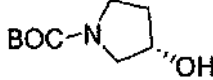
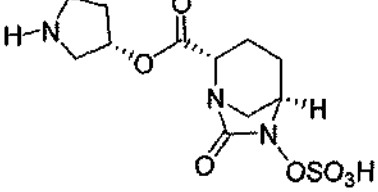
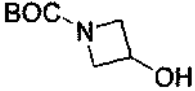
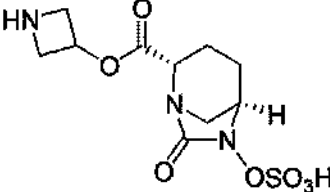
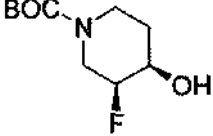
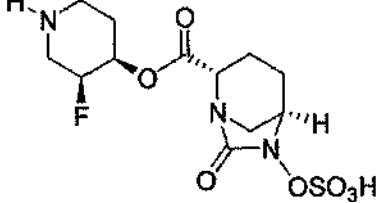
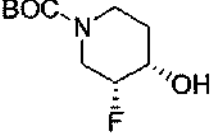
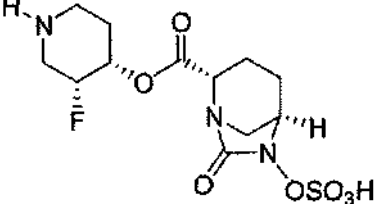
Exemplo	Amina	Produto
62		 (2S,5R)-N-{4-[(dimetil-amino)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
63		 (2S,5R)-N-{4-[(pirrolidinila)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
64		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo-[3.2.1]octano-2-carboxamida
65		 (2S,5R)-N-(2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
66		 (2S,5R)-N-(2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
67		 ácido 4-([(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo-[3.2.1]oct-2-il]-carbonil)-amino)-benzóico

Exemplo	Amina	Produto
68		 (2S,5R)-N-[4-(amino-carbonil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
69		 (2S,5R)-N-[4-(amino-sulfonil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
70		 (2S,5R)-N-[3-(amino-carbonil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
71		 (2S,5R)-7-oxo-N-piridin-3-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
72		 (2S,5R)-7-oxo-N-piridin-2-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
73		 (2S,5R)-N-(2,6-dipirrolidin-1-il-piridin-4-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

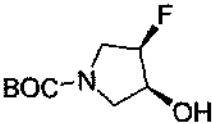
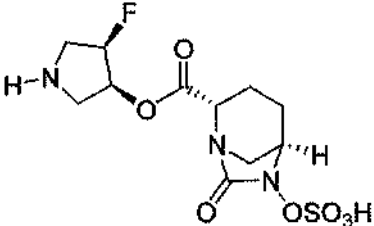
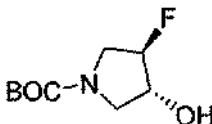
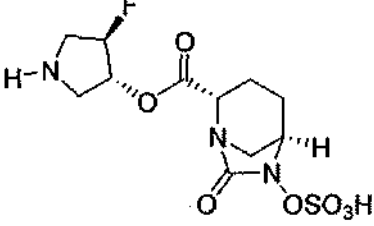
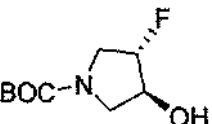
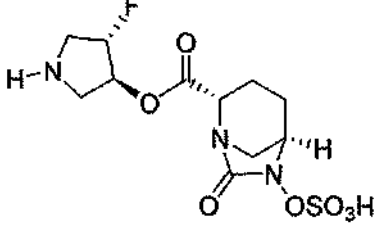
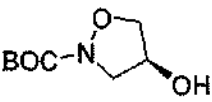
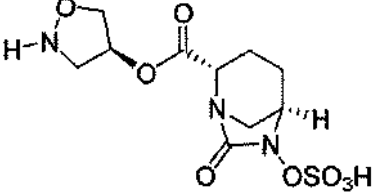
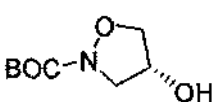
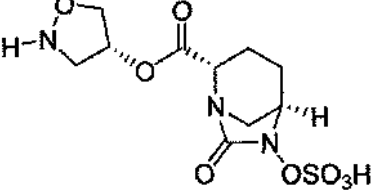
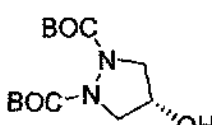
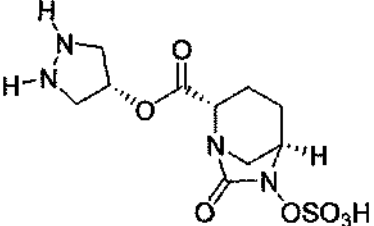
Exemplo	Amina	Produto
74		 (2S,5R)-N-(6-amino-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
75		 (2S,5R)-N-[4-(dimetil-amino)-piridin-2-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
76		 (2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-piridin-2-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
77		 (2S,5R)-N-[5-(amino-metil)-piridin-2-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
78		 (2S,5R)-N-(4-piperidin-4-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
79		 (2S,5R)-N-(6-piperidin-4-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Exemplo	Amina	Produto
80		 (2S,5R)-N-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
81		 (2S,5R)-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
82		 (2S,5R)-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida
83		 (2S,5R)-7-oxo-N-pirazin-2-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
84		 (2S,5R)-7-oxo-N-pirimidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
85		 (2S,5R)-7-oxo-N-(2-piperazin-1-il-pirimidin-4-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida

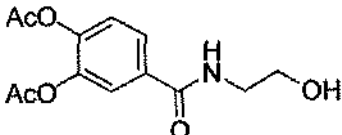
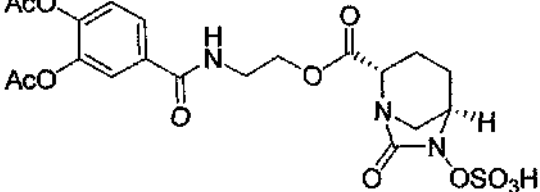
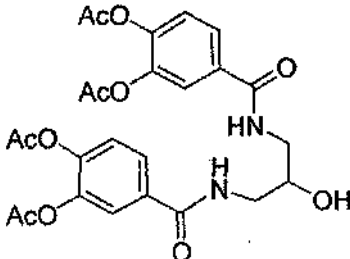
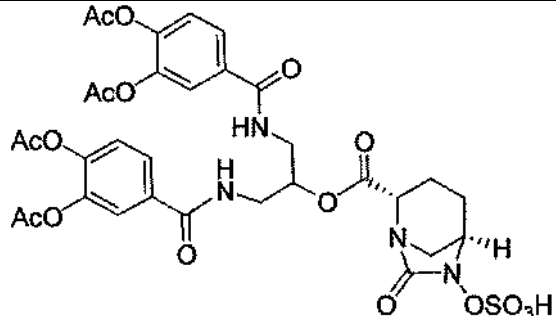
Exemplo	Amina	Produto
86		 (2S,5R)-N-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
87		 (2S,5R)-N-(1-metil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
88		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-1,3-tiazol-2-il-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
89		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro[1,3]tiazolo[5,4-c]piridin-2-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
90		 (2S,5R)-N-(6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida
92		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4R)-azepan-4-ila

Exemplo	Amina	Produto
93		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de piperidin-4-ila
94		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3R)-pirrodin-3-ila
95		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S)-pirrolidin-3-ila
96		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de azetidin-3-ila
97		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-ila
98		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-ila

Exemplo	Amina	Produto
99		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3R,4R)-3-fluoropiperidin-4-ila
100		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-ila
101		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S,4S)-4-fluoropiperidin-3-ila
102		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S,4R)-4-fluoropiperidin-3-ila
103		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3R,4S)-4-fluoropirrolidin-3-ila

Exemplo	Amina	Produto
104		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S,4R)-4-fluoropirrolidin-3-ila
105		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3R,4R)-4-fluoropirrolidin-3-ila
106		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (3S,4S)-4-fluoropirrolidin-3-ila
107		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4S)-isoxazolidin-4-ila
108		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de (4R)-isoxazolidin-4-ila
109		 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de pirazolidin-4-ila

Exemplo	Amina	Produto
110		
111		
112		
113		
114		
115		

Exemplo	Amina	Produto
116		 <p>(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-[[3,4-bis(acetil-óxi)-benzoil]-amino]-etila</p>
117		 <p>(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de 2-[[3,4-bis(acetil-óxi)-benzoil]-amino]-1-[[3,4-bis(acetil-óxi)-benzoil]-amino]-etil</p>

EXEMPLO 118

Atividade enzimática: Determinação de IC₅₀

As atividades de enzima de Classe C foram medidas na presença do inibidor de teste em ensaio espectrofotométrico contra o substrato comercialmente disponível, nitrocefina. A enzima AmpC (*P. aeruginosa*), e o substrato, foram dissolvidos em tampão KH₂PO₄ 100 mM (pH 7).

O tampão também contém 0,005% de BSA. O inibidor de teste foi dissolvido em DMSO e diluído 1:20 no ensaio, resultando em uma faixa de concentração final de 50 µM a 0,0002 µM. Em uma microplaca de 96 cavidades, o inibidor de teste foi incubado com a enzima beta-lactamase por 40 minutos na temperatura ambiente, a solução de substrato foi adicionada, e a incubação foi continuada por mais 40 minutos. A reação espectrofotométrica foi interrompida pela adição de ácido acético 2,5 N e a absorbância a 492 nm foi medida. O valor de IC₅₀ foi determinada de plotagens semi-logarítmicas da inibição da enzima versus a concentração de inibidor, com uma curva gerada usando um ajuste de 4 parâmetros.

As atividades de enzima de Classe A foram medidas usando o

mesmo protocolo de teste descrito acima para as enzimas de Classe C exceto que a enzima KPC-2 (*K. pneumoniae*) substituiu AmpC.

5 Compostos representativos da presente invenção exibem inibição de β -lactamases de Classe C e de Classe A neste ensaio. Por exemplo, os compostos de Exemplos 1, 2, 4 e 6-9 foram testados neste ensaio e foi verificado que têm os valores de IC₅₀ mostrados na Tabela 2. Tabela 3 contém os dados de ensaio para os outros compostos exemplificados.

Protocolo de ensaio de sinergia:

10 O ensaio determina a concentração de um inibidor de β -lactamase exigida para reduzir a MIC de um antibiótico de β -lactama pela metade, em um quarto, em um oitavo, em um dezesseis avos ou em um trinta e dois avos contra cepas de bactérias normalmente resistentes ao antibiótico em questão. Isto é realizado pela titulação do BLI em uma diluição serial através de uma placa de microtítulo enquanto que ao mesmo tempo se titula o
15 antibiótico em uma diluição serial descendente na placa de microtítulo e então se inocula a placa com a cepa bacteriana em questão e se permite que as bactérias cresçam durante a noite. Cada cavidade neste tabuleiro de microplaca contém uma combinação diferente de concentrações do inibidor e do antibiótico permitindo uma determinação completa de alguma sinergia
20 entre os dois.

Combinações de cepa bacteriana / antibiótico:

CL 5701 (*Pseudomonas aeruginosa*; Pa AmpC)/Imipenem
MB 2646 (*Enterobacter cloacae*; P99)/Ceftazidima
CL 5513 (*Klebsiella pneumoniae*; SHV-5)/Ceftazidima
25 CL 6188 (*Acinetobacter baumannii*; Oxa40)/Imipenem
CL 6569 (*Klebsiella pneumoniae*; KPC-2)/Imipenem
CL 5761 (*Klebsiella pneumoniae*; KPC-3)/Imipenem
CLB 21648 (*Acinetobacter baumannii*; Ab AmpC)/Imipenem

Método geral em tabuleiro:

1. Todas as cavidades em filas B-H de placas de microtítulo MIC 2000 são cheias com 100 µL de MHBII + 1% de DMSO.

2. Todas as cavidades em fila A de placas de microtítulo MIC 2000 são cheias com 100 µL de 2X MHBII + 2% de DMSO.

5 3. 100 µL de 4X a concentração de antibiótico final desejada são adicionados em cavidade A1 das placas MIC 2000.

4. 100 µL de 2X a concentração de antibiótico final desejada são adicionados em cavidades A2-A12 das placas MIC 2000.

10 5. 100 µL são serialmente diluídos da fila A para a fila G de cada placa MIC 2000.

6. 100 µL são removidos de cerca de cavidade na fila G de cada placa MIC 2000.

15 7. 100 µL de 2X a concentração de inibidor final desejada (em MHBII + 1 % de DMSO) são adicionados em todas as cavidades em coluna 1 das placas de microtítulo.

8. 100 µL são serialmente diluídos da coluna 1 para a coluna 11 de cada placa MIC 2000.

9. 100 µL são removidos de cada cavidade em coluna 11 de cada placa MIC 2000.

20 10. Placas são então inoculadas com uma crescimento durante a noite (em TSB) da cepa a ser testada usando um inoculador MIC 2000.

11. Placas são deixadas a 37°C por cerca de 20 horas e é determinado seu escore para crescimento por observação visual.

25 Meios (todos são esterilizados por autoclavagem antes de qualquer adição de DMSO):

MHBII + 1% de DMSO

MHBII cátion ajustado (BBL™)	4,4 g
DMSO	2,0 mL
Água destilada	198,0 mL

2X MHBII + 2% de DMSO

MHBII cátion ajustado (BBL™)	8,8 g
DMSO	4,0 mL
Água destilada	196,0 mL

5 1,02X MHBII

MHBII cátion ajustado (BBL™)	4,4 g
Água destilada	198,0 mL

1,1 X MHBII + 1% de DMSO

MHBII cátion ajustado (BBL™)	4,4 g
DMSO	2,0 mL
Água destilada	178,0 mL

TSB

Caldo de soja de tripticase (BBL™) foi preparado como orientado no frasco.

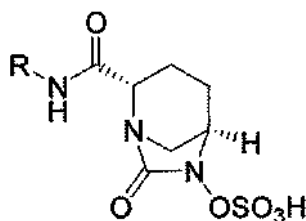
15 Sinergia pode ser expressada como uma razão da concentração inibitória mínima (MIC) de um antibiótico testado na ausência de um inibidor de β -lactamase para a MIC do mesmo antibiótico testado na presença do inibidor de β -lactamase. Uma razão de um (1) indica que o inibidor de β -lactamase não tem efeito sobre a potência do antibiótico. Uma razão maior do que um (1) indica que

20 o inibidor de β -lactamase produz um efeito sinérgico quando co-administrado com o agente antibiótico. Os inibidores de β -lactamase preferidos da presente invenção exibem uma razão de sinergia de pelo menos cerca de 2, compostos mais preferidos exibem uma razão de pelo menos cerca de 4, ainda mais preferivelmente de pelo menos cerca de 8, e muito mais preferidos de pelo

25 menos cerca de 16. Alternativamente, o efeito de sinergia pode ser expressado como um fator, de novo, utilizando uma concentração do BLI para abaixar a MIC dos antibióticos. Assim, se a MIC do antibiótico é 20 $\mu\text{g/mL}$ e uma concentração de 1,5 μM de BLI abaixa a MIC para 5 ng/mL , o efeito de sinergia é quadruplicado ou "sinergia de 4X" em 1,5 μM de BLI.

Compostos representativos da presente invenção exibem um efeito de sinergia. Por exemplo, os compostos de Exemplos 1, 2, 4 e 6-9 conforme determinado tiveram concentrações de sinergia de 2X em uma faixa de cerca de 100 μM ou menor. As concentrações de sinergia para os exemplos 1, 2, 4 e 6-9 contra *P. aeruginosa* cepa CL5701 e *Klebsiella pneumoniae* cepa CL6569 são mostradas na Tabela 2.

Tabela 2. Dados biológicos



Exemplo	R (* indica ponto de ligação)	P.a. AmpC IC ₅₀ (nM)	Sinergia 2X/4X/8X CL5701 (μM) ¹	K.p. KPC-2 IC ₅₀ (nM)	Sinergia 16X/32X/64X CL6569 (μM) ²
1		465	0,2/3,12/6,25	208	6,25/12,5/12,5
2		69	3,12/6,25/6,25	245	6,25 /12,5 / 25
4		29,000	100/100/>100	4,400	50/100/100
6		6	12,5/25/100	54	50/50/>100
7		1,1	50/100/>100	8	25/50/>100
8		1,6	12,5/100/>100	1,6	25/25/50
9		20	0,78/3,12/6,25	72	6,25/6,25/12,5
Sulbactam		17,000	54/>150/>300	33,000	>500/>500/>500

1. Estas são as concentrações para 2X, 4X e 8X com imipenem contra *P. aeruginosa* cepa CL5701. Por exemplo, uma concentração de 6,25 μM do composto de Exemplo 1 reduz a MIC de imipenem versus *P.*

aeruginosa cepa CL5701 por um fator de 8 (sinergia de 8X).

2. Estas são as concentrações para 16X, 32X e 64X com imipenem contra *K. pneumoniae* cepa CL6569. Por exemplo, uma concentração de 12,5 µM do composto de Exemplo 1 reduz a MIC de imipenem versus *K. pneumoniae* cepa CL6569 por um fator de 64 (sinergia de 64X).

Parece que os dados na Tabela 3 foram gerados na mesma maneira usando as mesmas enzimas que na Tabela 2 (Tabela 2 está não modificada pelo preenchimento provisório). Planejo APAGAR as entradas na Tabela 3 para Exemplos 2,6, 7 e 8 porque estes dados duplicam os dados na Tabela 2. CONTUDO, a entrada na Tabela 2 para o Exemplo 7, é "1,1" NÃO "11" como mostrado na Tabela 3. Também, as entradas na Tabela 2 para Exemplo 8 são ambas "1,6", não "16" como mostrado na Tabela 3. Por favor, esclarecer estas diferenças.

Os dados mostrados em dados de Exemplo 1A são gerados em uma preparação separada, ou é suposto que são iguais aos do Exemplo 1? Observar que "208" na Tabela 2 versus "210" na Tabela - por que a diferença? Eu proponho apagar a entrada para o exemplo 1A de Tabela 3 porque ela é essencialmente igual à entrada na Tabela 2 para exemplo 1.

Você não deseja a inclusão de dados de sinergia para estes compostos? Seria útil a inclusão deles, pelo menos em alguns dos exemplos (poderia inserir em uma tabela separada). Recomendamos a inclusão deles em Exemplo 14, porque é provavelmente um candidato de cópia de segurança.

Temos uma comparação com sulbactam na Tabela 2. Como MK-8712 se compara com isto? É importante a inclusão de 8712 dados comparativos? Quaisquer outros compostos conhecidos estruturalmente similares que você possui podem incorrer em uma comparação?

Tabela 3-Dados biológicos

Número do Exemplo	M-H (m/e) ¹	K.p. KPC-2 IC ₅₀ (nM)	P.a. AmpC IC ₅₀ (nM)
	Planejar apagar as entradas mostras em azul		

1A	347	210	465
2	361	245	69
6	341	54	6
7	371	8	11
8	384	16	16
14	333	355	110
15	365	130	49
16	395	19	14
17	424	28	6
18	362	10	180
19a	347	480	64
19b	347	240	480
20	319	17	1.000
21	333	4.300	29.100
22	361	225	520
23	361	240	500
24	365	90	110
25	365	270	20
26	377	290	120
27	396	150	9.5
28	348	660	740
29	349	250	2.500
30	349	520	2.250
31	351	190	150
32	351	710	19
33	430	21	620
34	430	280	45
35	379	150	13
36	379	130	18
37	351	120	40
38	347	120	250
39	361	190	530
40	361	77	30
41	391	320	700
42	379	110	100
43	379	100	15
44	375	45	11
45	375	150	180
46	376	96	42
47	345	10.000	720
48	361	2.500	290
49	361	780	7.500
50	347	8	820
51	333	520	2.200
52	373	1.000	590
53	359	33	1.000
54	333	3.200	840
55	333	1.500	1.400
56	361	1.600	270
57	369	72	20
58	369	104	34
59	369	109	292
60	383	56	18
61	383	78	22
62	397	54	18
63	423	85	22
64	395	19	14
65	381	60	16
66	381	41	56

67	384	10	11
68	383	30	7
69	419	22	7
70	383	26	3
71	341	42	37
72	341	36	1.2
73	478	130	515
74	356	11	8
75	384	410	3
76	370	1.300	2
77	370	42	3
78	424	470	0.8
79	424	24	270
80	425	15	2
81	427	17	5
82	410	10	4
83	342	58	6
84	342	55	0.8
85	426	20	260
86	344	135	240
87	346	840	200
88	347	36	1.8
89	402	39	10
90	382	NA	NA
91	362	6	83
92	362	6.400	33.000
93	348	9	170
94	334	40	3.000
95	334	21	210
96	320	18	600
97	366	26	49
98	366	9	46
99	366	8	40
100	366	4	33
101	366	15	81
102	366	4	76
103	352	3	39
104	352	24	38
105	352	13	200
106	352	10	200
107	336	11	39
108	336	11	62
109	335	62	700
110	308	30	610
111	376	20	1.200
112	376	13	165
113	376	8	36
114	378	11	340
115	370	2	24
116	528	70	440
117	777	12	61

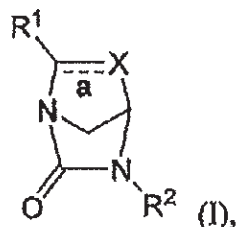
1. Valores obtidos via LC/MS (modo de íon negativo).

Embora o relatório descritivo precedente ensine os princípios da presente invenção, com exemplos fornecidos para o propósito de ilustração, a prática da invenção inclui todas as variações, adaptações e/ou modificações

costumeiras que fazem parte do escopo das reivindicações seguintes. Todas(os) as publicações, patentes e pedidos de patente aqui citadas(os) são incorporados(as) como referências em suas totalidades na revelação, sendo que no caso de inconsistências, a presente revelação prevalecerá.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser de Fórmula I:



, sendo que:

5

X é:

(1) CH₂,

(2) CH₂CH₂,

(3) CH₂CH₂CH₂,

(4) CH=CH,

10

(5) CH₂-CH=CH, ou

(6) CH=CH-CH₂;

R¹ é C(O)N(R³)R⁴,

R² é SO₃M, OSO₃M, SO₂NH₂, PO₃M, OPO₃M, CH₂CO₂M,

CF₂CO₂M, ou CF₃;

15

M é H ou um cátion farmacologicamente aceitável;

R³ é:

(1) C₁₋₈ alquila substituída com AryA, HetA, ou HetB,

(2) CycA,

(3) HetA,

20

(4) AryA,

(5) HetB, ou

(6) AryB;

R⁴ é H ou C₁₋₈ alquila opcionalmente substituída com

N(R^A)R^B;

25

ou alternativamente, R³ e R⁴ juntos com o átomo de N no

qual estão ambos ligados formam um anel monocíclico saturado, de 4 a 9 membros opcionalmente contendo 1 heteroátomo em adição ao nitrogênio ligado em R^3 e R^4 selecionado de N, O, e S, onde o S está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂; sendo que o anel monocíclico está

5 opcionalmente fusionado ou ligado para formar ponte com, ou espiro com um anel heterocíclico saturado, de 4 a 7 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, onde o S está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂, para formar um sistema de anel bicíclico, no qual o sistema de anel monocíclico ou o sistema de anel

10 bicíclico assim formado está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente: (1) C₁₋₆ alquila, (2) C₁₋₆ fluoro-alquila, (3) (CH₂)₁₋₂G sendo que G é OH, O-C₁₋₆ alquila, O-C₁₋₆ fluoro-alquila, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A, ou SO₂R^A, (4) O-C₁₋₆ alquila, (5) O-C₁₋₆ fluoro-alquila, (6) OH, (7) oxo, (8) halogênio, (9)

15 N(R^A)R^B, (10) C(O)N(R^A)R^B, (11) C(O)R^A, (12) C(O)-C₁₋₆ fluoro-alquila, (13) C(O)OR^A, ou (14) S(O)₂R^A;

CyA é C₄₋₉ ciclo-alquila que está opcionalmente substituída com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B e zero a 2 (CH₂)_nR^C;

20 HetA é um anel heterocíclico monoinsaturado ou saturado de 4 a 9 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂ e quer 1 quer 2 carbonos de anel estão opcionalmente oxidados para C(O); sendo que o anel está opcionalmente

25 fusionado com uma C₃₋₇ ciclo-alquila; e sendo que o anel heterocíclico monoinsaturado ou saturado, opcionalmente fusionado está opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B e zero a 2 (CH₂)_nR^C;

AryA é fenila que está opcionalmente substituída com um total

de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$;

HetB é um anel heteroaromático de 5 ou 6 membros contendo de 1 a 4 heteroátomos selecionados de 1 a 3 átomos de N, zero ou 1 átomo de O, e zero ou 1 átomo de S; sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente fusionado com um anel heterocíclico saturado, de 5 a 7 membros contendo 1 ou 2 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂ e quer 1 quer 2 carbonos de anel não-fusionado estão opcionalmente oxidados para C(O); e sendo que o anel heteroaromático opcionalmente fusionado está opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$;

AryB é um sistema de anel bicíclico que é fenila fusionada com um anel heterocíclico saturado de 5 a 7 membros contendo de 1 a 3 heteroátomos independentemente selecionados de N, O e S, sendo que qualquer S de anel está opcionalmente oxidado para S(O) ou S(O)₂, e sendo que o sistema de anel bicíclico está opcionalmente substituído com um total de 1 a 4 substituintes selecionados de zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ e zero a 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$;

cada n é independentemente um número inteiro que é 0, 1, 2, ou 3;

cada R^A é independentemente H ou C₁₋₈ alquila;

cada R^B é independentemente H ou C₁₋₈ alquila;

cada R^C é independentemente C₁₋₆ alquila, OH, O-C₁₋₈ alquila, OC(O)-C₁₋₈ alquila, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogênio, CN, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B, piridila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, ou tio-morfolinila;

e com a condição de que:

(D) quando R¹ é C(O)N(R³)R⁴, R³ é AryA ou C₁₋₈ alquila

substituída com AryA, e R^4 é H ou C_{1-6} alquila, então AryA não é fenila não substituída, fenila substituída com 1 ou 2 $N(R^A)R^B$, ou fenila substituída com com 1 ou 2 $N(R^A)R^B$;

(E) quando R^1 é $C(O)N(R^3)R^4$ e R^4 é H ou C_{1-8} alquila, então
5 R^3 é C_{1-8} alquila substituída com HetB.

2. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que X é $-CH_2-$ ou $-CH_2CH_2-$.

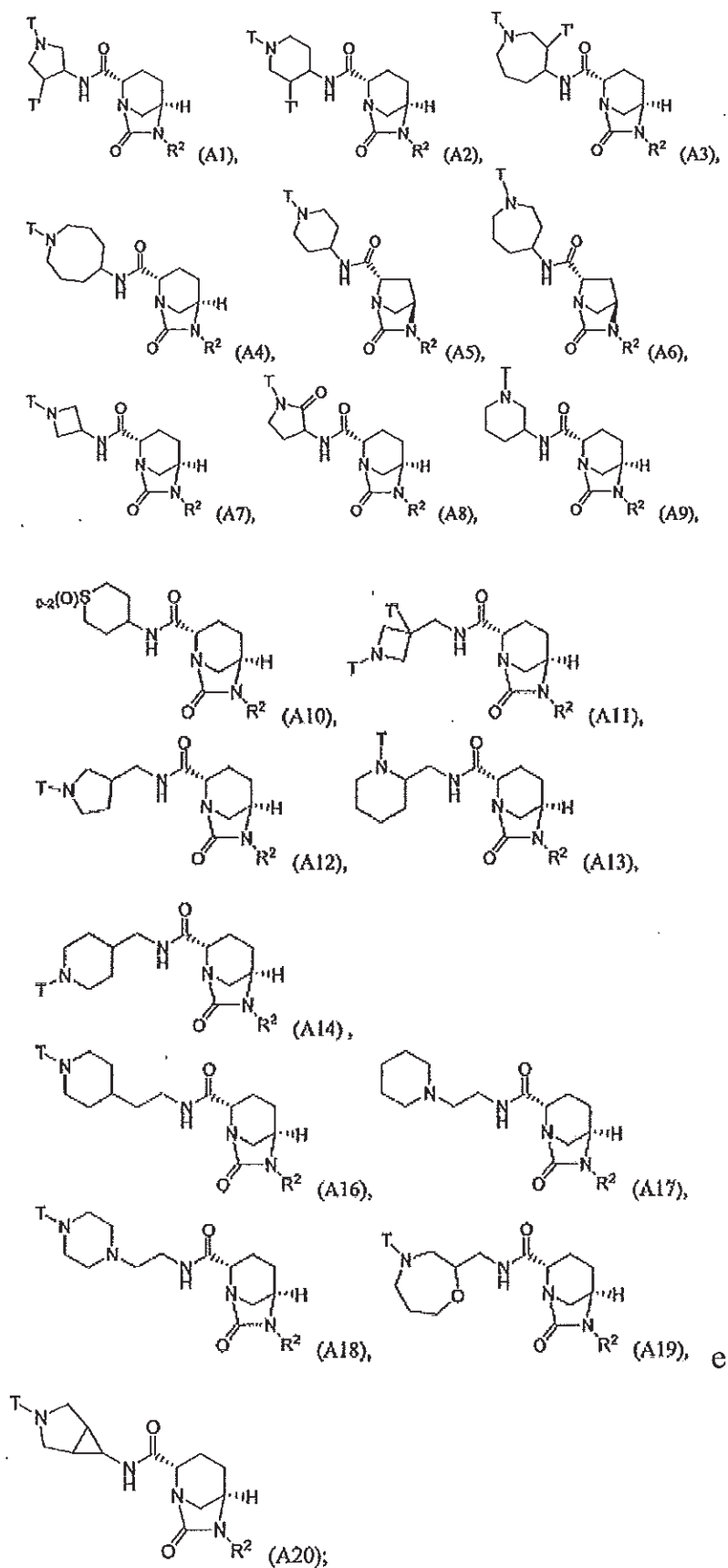
3. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo
10 de acordo com a reivindicação 1 ou reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^2 é OSO_3M .

4. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R^2 é OSO_3H .

5. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do
15 mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^3 é HetA, CH_2 -HetA, CH_2CH_2 -HetA ou $CH(CH_3)$ -HetA.

6. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que HetA é um
20 anel heterocíclico saturado, opcionalmente fusionado selecionado do grupo consistindo de azetidinila, pirrolidinila, oxo-pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, tetra-hidro-piranila, tetra-hidro-tio-piranila, morfolinila, 1,1-dióxido-tetra-hidro-tio-piranila, azepanila, oxazepanila, azocanila, e aza-biciclo[3.1.0]ciclo-hexila, sendo que o heterociclo está opcionalmente substituído com 1 ou 2 $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ e opcionalmente substituído com 1 ou
25 2 $(CH_2)_nR^C$.

7. Composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que é um composto selecionado do grupo consistindo de:



sendo que T é H, C₁₋₃ alquila, pirrolidin-3-ila, piperidin-4-ila, (CH₂)₂₋₃-O-C₁₋₃ alquila, (CH₂)₂₋₃OH, (CH₂)₂₋₃F, (CH₂)₂₋₃-piperidinila, (CH₂)₂₋₃-pirrolidinila; e

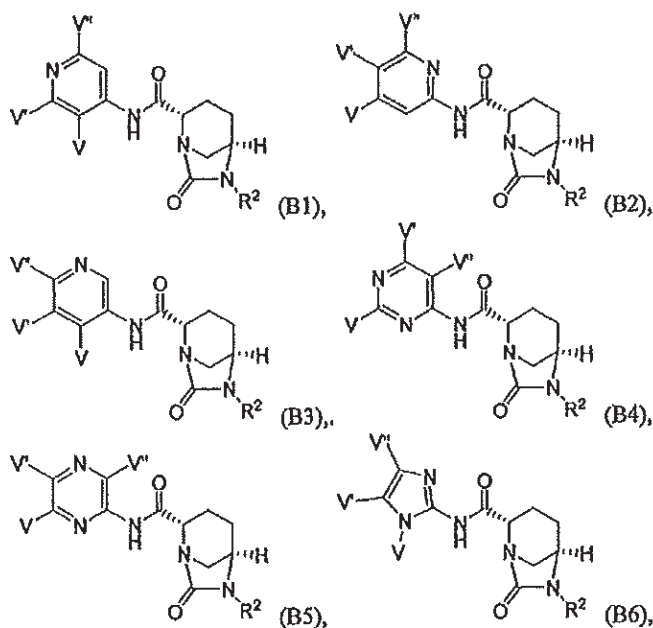
T é H, Cl, Br, F, C₁₋₃ alquila, O-C₁₋₃ alquila, OH, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, ou N(C₁₋₃ alquila)₂.

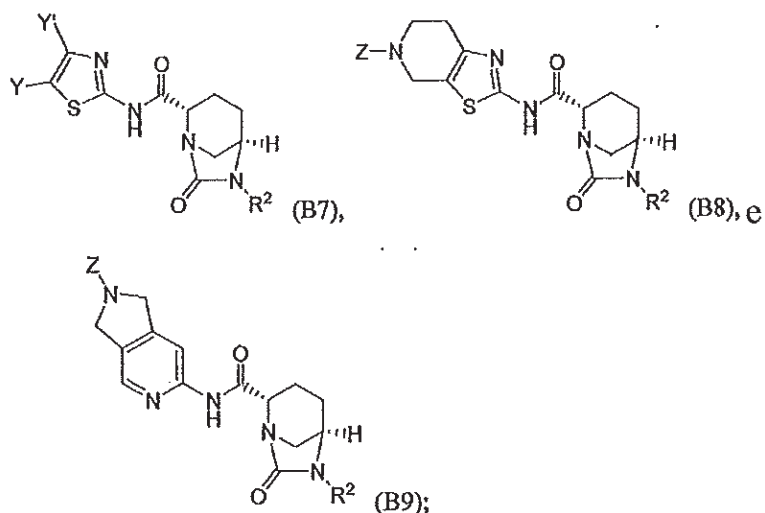
8. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que T é H, CH₃, pirrolidin-3-ila, piperidin-4-ila, (CH₂)₂₋₃OCH₃, (CH₂)₂₋₃OH, (CH₂)₂₋₃F, (CH₂)₂₋₃-piperidinila, (CH₂)₂₋₃-pirrolidinila; e T é H, F, O-C₁₋₃ alquila, OH, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂.

9. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é HetB.

10. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que HetB é um heteroaromático selecionado do grupo consistindo de pirrolila, pirazolila, imidazolila, piridila, pirimidinila, tiazolila, piperidotiazolila, pirrolidotiazolila, piperidopiridila, e pirrolidopiridila, sendo que o anel heteroaromático está opcionalmente substituído com 1 ou 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B e opcionalmente substituído com 1 ou 2 grupos (CH₂)_nR^C.

11. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que é um composto selecionado do grupo consistindo de:





sendo que V, V, V'', Y, Y' e Z são cada um independentemente selecionados do grupo consistindo de H, CH₃, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, tio-morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, CH₂-piperazinila, CH₂-morfolinila, CH₂-tio-morfolinila, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂,
 5 CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃ e CH₂N(CH₃)₂; com a condição de que:

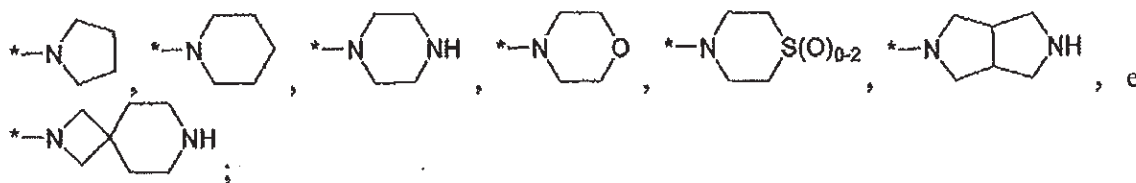
- (i) pelo menos um de V, V e V'' é H; e
- (ii) pelo menos um de Y e Y' é H.

12. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é
 10 AryA.

13. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que AryA é fenila que está opcionalmente substituída com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C₁₋₃ alquila, CH₂NH₂, CH₂N(H)-C₁₋₃
 15 alquila, CH₂N(C₁₋₃ alquila)₂, O-C₁₋₃ alquila, Cl, Br, F, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃ alquila, C(O)N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)-C₁₋₃ alquila, C(O)O-C₁₋₃ alquila, OC(O)-C₁₋₃ alquila, S(O)₂-C₁₋₃ alquila, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)-C₁₋₃ alquila, S(O)₂N(C₁₋₃ alquila)₂, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, ou CH₂-
 20 morfolinila.

14. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do

mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ e R⁴ juntos com o átomo de N no qual estão ambos ligados formam uma heterociclila selecionada do grupo consistindo de:



sendo que o anel está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C₁₋₃ alquila, CF₃, CH₂OH, CH₂O-C₁₋₃ alquila, CH₂OCF₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)-C₁₋₃ alquila, CH₂N(C₁₋₃ alquila)₂, O-C₁₋₃ alquila, OCF₃, oxo, Cl, Br, F, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃ alquila, C(O)N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)-C₁₋₃ alquila, C(O)O-C₁₋₃ alquila, ou S(O)₂-C₁₋₃ alquila.

10 15. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R³ é AryB.

15 16. Composto ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a reivindicação 15, caracterizado pelo fato de que AryB é um anel bicíclico selecionado do grupo consistindo de 1,2,3,4-tetra-hidro-quinolinila, 1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolinila, 2,3-di-hidro-1H-isoindolila e 2,3-di-hidro-1H-indolila, sendo que o anel bicíclico está opcionalmente substituído com 1 ou 2 substituintes cada um dos quais é independentemente C₁₋₃ alquila, CH₂NH₂, CH₂N(H)-C₁₋₃ alquila, CH₂N(C₁₋₃ alquila)₂, O-C₁₋₃ alquila, Cl, Br, F, NH₂, N(H)-C₁₋₃ alquila, N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃ alquila, C(O)N(C₁₋₃ alquila)₂, C(O)-C₁₋₃ alquila, C(O)O-C₁₋₃ alquila, OC(O)-C₁₋₃ alquila, S(O)₂-C₁₋₃ alquila, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)-C₁₋₃ alquila, S(O)₂N(C₁₋₃ alquila)₂, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, CH₂-pirrolidinila, CH₂-piperidinila, ou CH₂-morfolinila.

25 17. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um composto selecionado do grupo consistindo de:

(2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(4S)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

5 (2S,5R)-N-[(4R)-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-azocan-5-il-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-piridin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

15 (2S,5R)-N-(2-metóxi-piridin-4-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[2-(dimetil-amino)-piridin-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

20 (2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-2-[(piperidin-4-il-amino)-carbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-6-sulfônico ácido;

(4R,6S)-2-oxo-N-piperidin-4-il-3-(sulfo-óxi)-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]-heptano-6-carboxamida;

25 (4R,6S)-2-oxo-N-[(4S)-azepan-4-il]-3-(sulfo-óxi)-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]-heptano-6-carboxamida;

(4R,6S)-2-oxo-N-piridin-4-il-3-(sulfo-óxi)-1,3-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-6-carboxamida; e

sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

18. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um composto selecionado do grupo consistindo de:

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrodin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

5 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoro-piperidin-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-7-oxo-N-(5-piperidin-4-il-piridin-2-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

diastereômero 1 de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3)-piperidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

diastereômero 2 de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3)-piperidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida;

15 (2S,5R)-7-oxo-N-azetidín-3-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

20 (2S,5R)-7-oxo-N-[(4R)-azepan-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[1-metil-piperidin-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4S)-3-fluoro-piperidin-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida ou seu diastereômero 3R,4R ou uma sua mistura;

25 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S,4R)-3-fluoro-piperidin-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-tio-piran-4-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(1,1-dióxido-tetra-hidro-2H-tiopiran-4-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-amino-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

5 (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-hidróxi-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hidróxi-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-fluoro-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(3S,4R)-4-fluoro-pirrolidin-3-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-1-piperidin-4-il-2-oxo-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

15 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-1-piperidin-4-il-2-oxo-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(3S,4R)-3-fluoro-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

20 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoro-azepan-4-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(3-fluoro-azetidín-3-il)-metil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(pirrolidin-2-il-metil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

25 (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-2-il-metil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-il-metil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(2S)-1,4-oxazepan-2-il-metil]-7-oxo-6-(sulfo-

óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[(2R)-1,4-oxazepan-2-il-metil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(2-piperidin-4-il-etil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-

5 diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(2-piperidin-1-il-etil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-

diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(2-piperazin-1-il-etil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-

diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-N-3-aza-biciclo[3.1.0]hex-6-il-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-metil-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-

diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-2-{[2-(amino-metil)-piperidin-1-il]-carbonil}-6-

15 (sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-2-[(4-amino-piperidin-1-il)-carbonil]-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-2-(piperazin-1-il-carbonil)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]octan-7-ona;

20 (2S,5R)-2-(2,7-diaza-espiro[3.5]non-2-il-carbonil)-6-(sulfo-

óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-2-(hexa-hidro-pirrol[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il-carbonil)-

6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-2-{[(3R)-3-amino-pirrolidin-1-il]-carbonil}-6-(sulfo-

25 óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-2-{[(3S)-3-amino-pirrolidin-1-il]-carbonil}-6-(sulfo-

óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-2-{[3-(dimetil-amino)-pirrolidin-1-il]-carb-onil}-6-

(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-7-ona;

(2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[3-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

5 (2S,5R)-N-[2-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-{4-[(metil-amino)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-N-{3-[(metil-amino)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-{4-[(dimetilil-amino)metil]-pb, enil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-{4-[(pirrolidinila)-metil]-fenil}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

15 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo-[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(2,3-di-hidro-1H-isoindol-5-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida;

20 (2S,5R)-N-(2,3-di-hidro-1H-indol-5-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

ácido 4-({[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-2-il]-carbonil}-amino)-benzóico;

(2S,5R)-N-[4-(amino-carbonil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

25 (2S,5R)-N-[4-(amino-sulfonil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[3-(amino-carbonil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-piridin-3-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-piridin-2-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(2,6-dipirrolidin-1-il-piridin-4-il)-7-oxo-6-(sulfo-

5 óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(6-amino-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-

diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[4-(dimetil-amino)-piridin-2-il]-7-oxo-6-(sulfo-

óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-piridin-2-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[5-(amino-metil)-piridin-2-il]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo [3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(4-piperidin-4-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

15 1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(6-piperidin-4-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

20 (2S,5R)-N-(5-morfolin-4-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(5-pirrolidin-1-il-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-pirazin-2-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

25 biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-pirimidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(2-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-6-(sulfo-

óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(1-metil-1H-imidazol-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-(1-metil-4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

5 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-1,3-tiazol-2-il-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(4,5,6,7-tetra-hidro[1.3]tiazolo[5,4-c]-piridin-2-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2S,5R)-N-(6,7-di-hidro-5H-pirrolo[3,4-b]-piridin-2-il)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida; e

sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

19. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é um composto selecionado do grupo consistindo de:

15 (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-N-[4-(amino-metil)-fenil]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

20 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-N-(1,2,3,4-tetra-hidro-isoquinolin-6-il)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S,5R)-7-oxo-N-(5-piperidin-4-il-piridin-2-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

25 (2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de piperidin-4-il-metila; e

sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, caracterizado pelo fato de que é (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-

biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

21. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-il]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

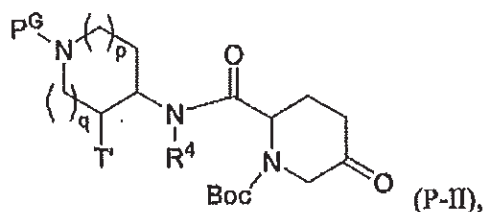
22. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é (2S,5R)-7-oxo-N-piperidin-4-il-6-(sulfo-óxi)-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida na forma de um mono-hidrato cristalino.

23. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender o composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmacêuticamente aceitável.

24. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente um antibiótico de beta-lactama.

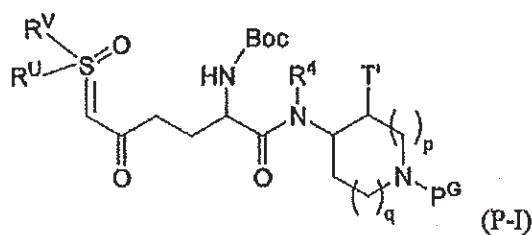
25. Uso do composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 22, opcionalmente em combinação com um antibiótico de beta-lactama, caracterizado pelo fato de ser na manufatura de um medicamento para tratar uma infecção bacteriana.

26. Processo para preparar um composto de Fórmula P-II:



caracterizado pelo fato de compreender:

(A) contactar um ílídio de ceto-sulfoxônio de Fórmula P-I:



com um catalisador de irídio, ródio, ou rutênio para obter o Composto P-II;

sendo que:

5 pG é um grupo protetor de amina selecionado do grupo consistindo de carbamatos e benzil-aminas;

R^U é CH_3 ou fenila;

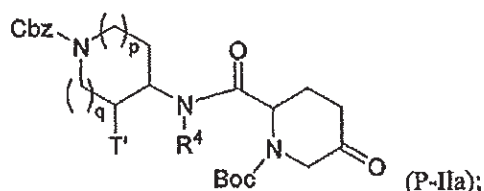
R^V é CH_3 ou fenila;

R^4 é H ou C_{1-4} alquila;

10 T' é H, Cl, Br, F, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, OH, NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alquila, ou $N(C_{1-3}$ alquila) $_2$;

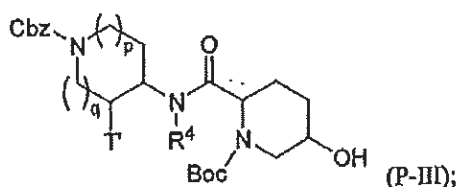
p é zero, 1 ou 2; q é zero, 1, ou 2; e $p + q =$ zero, 1,2, ou 3.

27. Processo de acordo com a reivindicação 26, sendo que PG é Cbz e Composto P-II é Composto P-IIa:



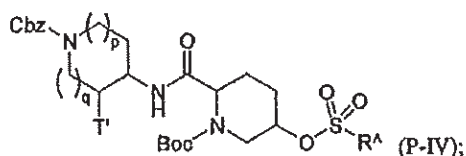
caracterizado pelo fato de que adicionalmente compreende:

15 (B) tratar o Composto P-IIa com um agente redutor para obter um composto de Fórmula P-III:



(C) contactar o Composto P-III com um haleto de sulfonila de fórmula R^W-SO_2W na presença de uma base de amina terciária para obter um

composto de Fórmula P-IV:



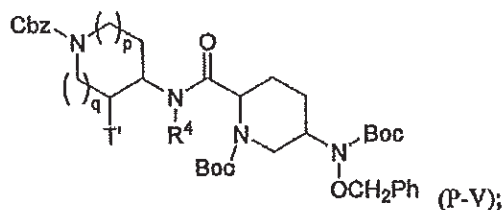
sendo que:

W é Halogênio; e

R[^] é:

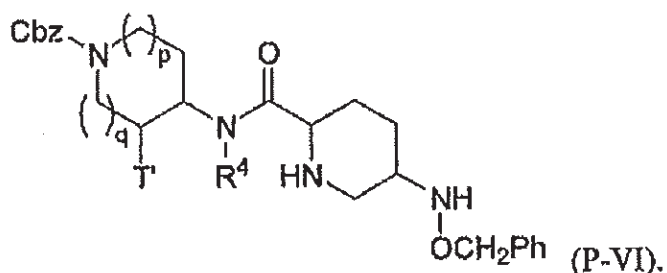
- 5 (1) fenila opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes cada um dos quais é independentemente C₁₋₄ alquila, C₁₋₄ halo-alquila, O-C₁₋₄ alquila, O-C₁₋₄ halo-alquila, Cl, Br, F, ou NO₂;
- (2) C₁₋₄ alquila; ou
- (3) C₁₋₄ halo-alquila.
- 10 28. Processo de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente:

(D) contactar o Composto P-IV com N-Boc-O-benzil-hidroxil-amina na presença de uma base para obter um composto de Fórmula P-V:



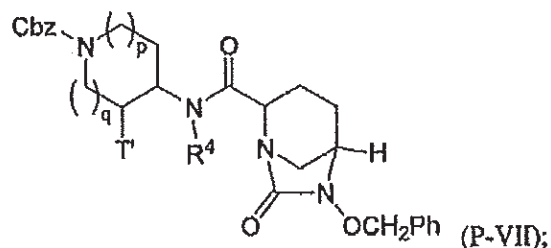
e

- 15 (E) tratar o Composto P-V com um ácido para obter um composto de Fórmula P-VI:



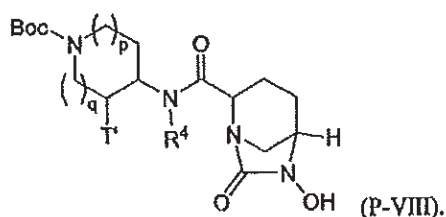
29. Processo de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente:

(F) contactar o Composto P-VI com fosgênio, difosgênio ou trifosgênio na presença de uma amina terciária, e então adicionar uma solução aquosa de ácido para obter um composto de Fórmula P-VII:

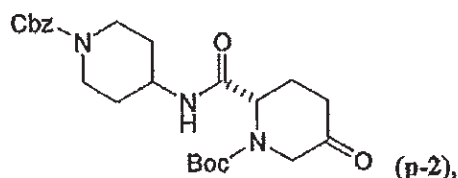


e

5 (G) contactar o Composto P-VII com uma fonte de hidrogênio na presença de um catalisador de hidrogenólise e na presença de um agente produtor de Boc para obter um composto de Fórmula P-VIII:

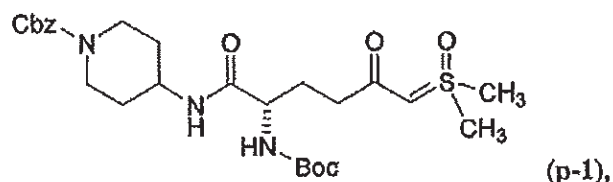


30. Processo de acordo com a reivindicação 26, sendo que o composto de Formula P-II é Composto p-2:



10 caracterizado pelo fato de compreender:

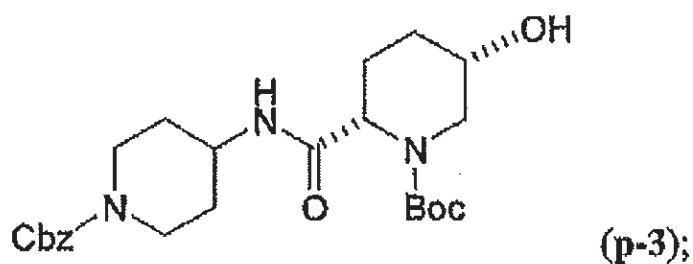
(A) contactar o íldio de ceto-sulfoxônio p-1:



com um catalisador selecionado do grupo consistindo de dímero de cloreto de ciclo-octadieno de irídio, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)$, $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$, e $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, para obter o Composto p-2.

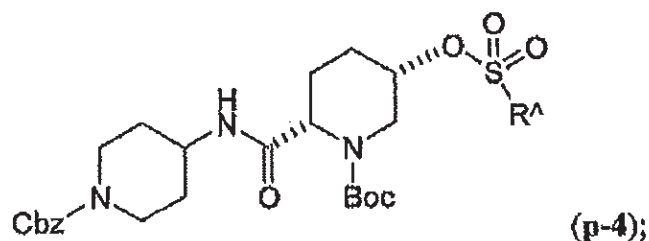
31. Processo de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente:

(B) tratar o Composto p-2 com um agente redutor selecionado do grupo consistindo de boro-hidreto de Li, boro-hidreto de Na e boro-hidreto de K, para obter o Composto p-3:



e

(C) contactar o Composto p-3 com um haleto de sulfonila de fórmula $R^{\wedge}\text{-SO}_2\text{W}$ na presença de uma base de tri- C_{1-4} alquil-amina para obter um composto de Fórmula p-4:

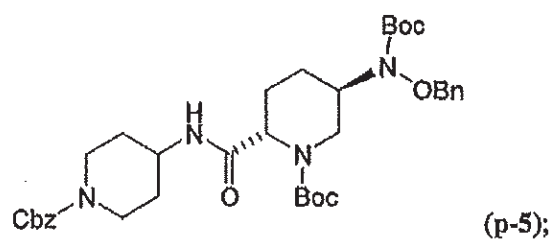


10 sendo que W é cloro; e

R^{\wedge} é metila, cloro-metila, fenila, 4-bromo-fenila, 4-trifluorometil-fenila, ou 4-metil-fenila.

32. Processo de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente:

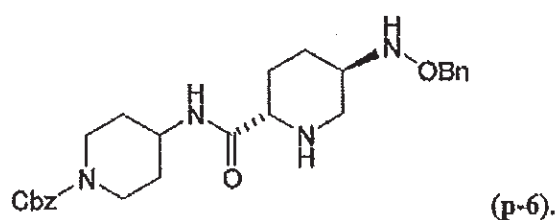
15 (D) contactar o Composto p-4 com N-Boc-O-benzil-hidroxi-amina na presença de uma base selecionada do grupo consistindo de t-butóxido de Li, t-butóxido de Na, t-butóxido de K e amilóxido de K para obter o Composto p-5:



e

(E) tratar o Composto p-5 com um ácido selecionado do grupo consistindo de ácido metano-sulfônico, ácido cloro-metano-sulfônico, ácido p-tolueno-sulfônico e ácido benzeno-sulfônico para obter um composto de

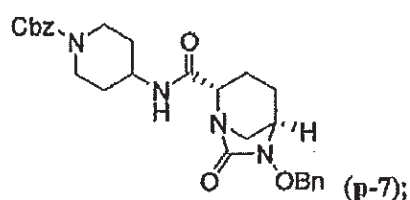
5 Fórmula p-6:



33. Processo de acordo com a reivindicação 32, caracterizado pelo fato de compreender adicionalmente:

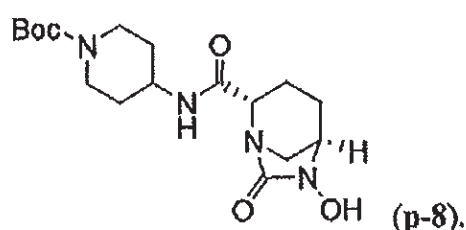
(F) contactar o Composto p-6 com trifosgênio na presença de uma base de tri-C_{1,4} alquil-amina, e então adicionar uma solução aquosa de

10 ácido fosfórico para obter o Composto p-7:

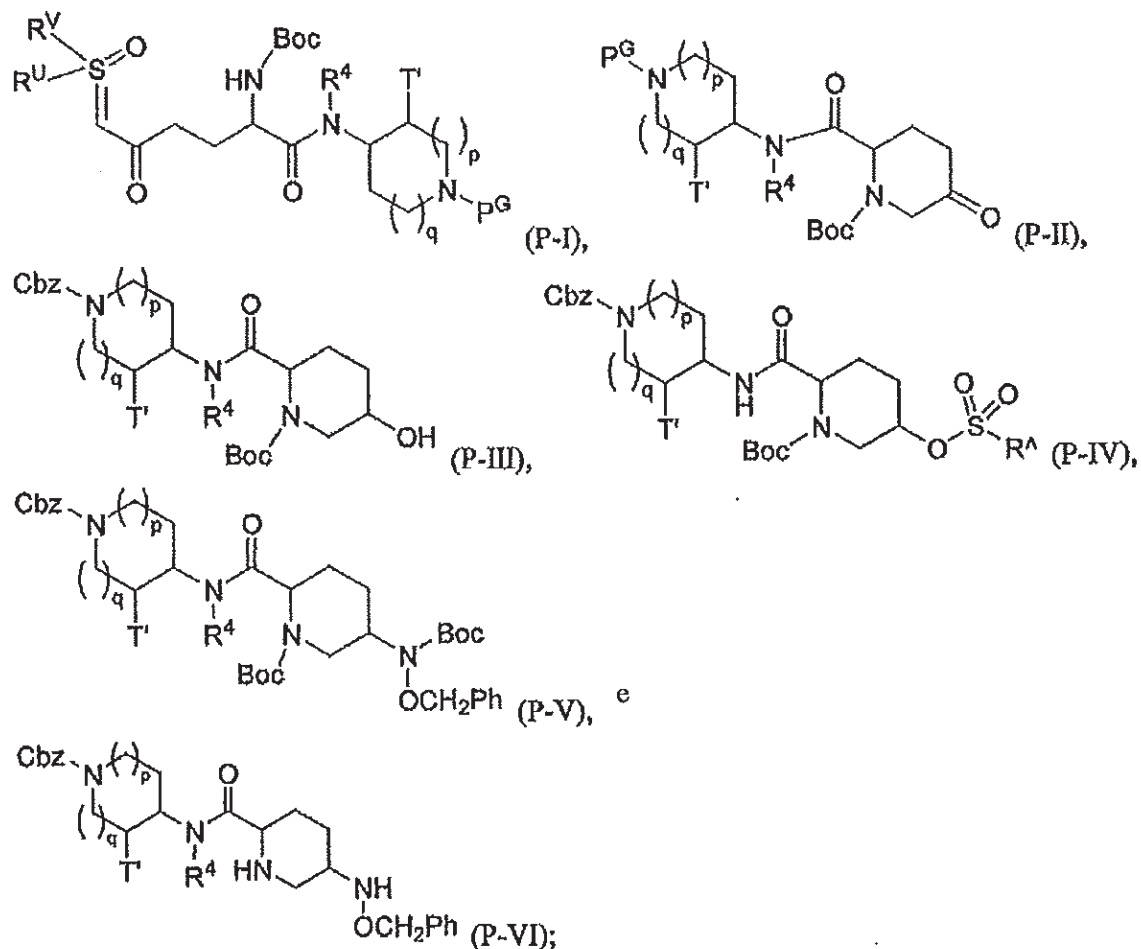


e

(G) contactar o Composto p-7 com hidrogênio na presença de um catalisador de Pd e um agente produtor de Boc selecionado do grupo consistindo de carbonato de di-t-butila e Boc-ON para obter o Composto p-8:



34. Composto, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de:



sendo que:

PG é um grupo protetor de amina selecionado do grupo

5 consistindo de carbamatos e benzil-aminas;

R^U é CH_3 ou fenila;

R^V é CH_3 ou fenila;

R^4 é H ou C_{1-4} alquila;

T' é H, Cl, Br, F, C_{1-3} alquila, O- C_{1-3} alquila, OH, NH_2 , N(H)-

10 C_{1-3} alquila, ou $N(C_{1-3}$ alquila) $_2$;

p é zero, 1 ou 2; q é zero, 1, ou 2; $p + q =$ zero, 1,2, ou 3; e

R^\wedge é:

(1) fenila opcionalmente substituída com de 1 a 3 substituintes

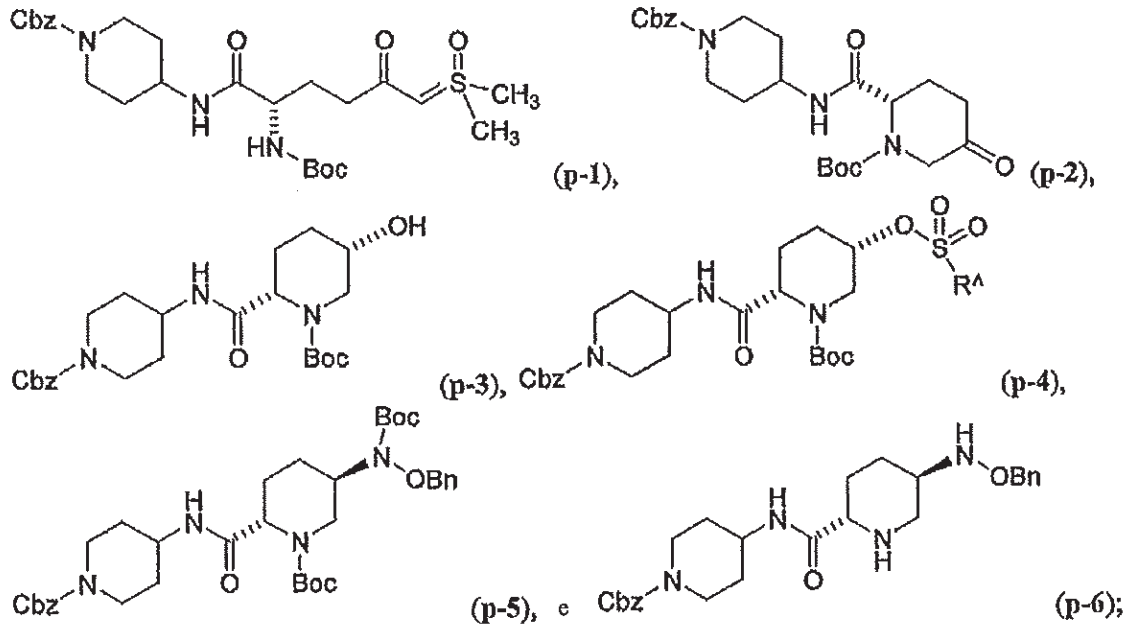
cada um dos quais é independentemente C_{1-4} alquila, C_{1-4} halo-alquila, O- C_{1-4}

alquila, O-C₁₋₄ halo-alquila, Cl, Br, F, ou NO₂;

(2) C₁₋₄ alquila; ou

(3) C₁₋₄ halo-alquila.

35. Composto de acordo com a reivindicação 34, caracterizado
5 pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo de:



sendo que R[^] é metila, cloro-metila, fenila, 4-bromo-fenila, 4-trifluoro-metil-fenila, ou 4-metil-fenila.

RESUMO

“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DO COMPOSTO, E, PROCESSO PARA PREPARAR UM COMPOSTO”

Beta-lactamas bicíclicas substituídas de Fórmula I: (I), são inibidores de β -lactamase, sendo que a, X, R¹ e R² são aqui definidos. Os compostos e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos são úteis no tratamento de infecções bacterianas em combinação com antibióticos β -lactama. Em particular, os compostos podem ser utilizados com um antibiótico de β -lactama (e.g., imipenem, piperacilicina, ou ceftazidima) contra microorganismos resistentes aos antibióticos de β -lactama devido à presença das β -lactamases.