



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

(11) BR 112016006266-3 B1



(22) Data do Depósito: 08/10/2014

(45) Data de Concessão: 16/11/2022

(54) Título: PROCESSOS DE PRODUÇÃO DE FORMAS CRISTALINAS DE DERIVADOS DE DIAZABICICLO-OCTANO

(51) Int.Cl.: C07D 471/08; A61K 31/43; A61K 31/439; A61K 31/545; A61P 31/04; (...).

(30) Prioridade Unionista: 08/10/2013 JP 2013-211242.

(73) Titular(es): MEIJI SEIKA PHARMA CO., LTD..

(72) Inventor(es): TAKAO ABE; TAKESHI FURUUCHI; YOSHIAKI SAKAMAKI; NAKAKO MITSUHASHI; YUMIKO SAITO.

(86) Pedido PCT: PCT JP2014076875 de 08/10/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/053297 de 16/04/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 22/03/2016

(57) Resumo: FORMAS CRISTALINAS DE DERIVADO DE DIAZABICICLO-OCTANO E PROCESSO DE PRODUÇÃO DO MESMO. A presente invenção refere-se às formas cristalinas de um derivado de diazabicyclo-octano representadas pela seguinte fórmula (VII), particularmente Fórmula (VII-1), e a processos de produção para das mesmas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"PROCESSOS DE PRODUÇÃO DE FORMAS CRISTALINAS DE DERIVADOS DE DIAZABICICLO-OCTANO"**.

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção refere-se a um processo para a produção de formas cristalinas de um derivado de diazabicyclo-octano representado pela Fórmula (VII), particularmente Fórmula (VII-1).

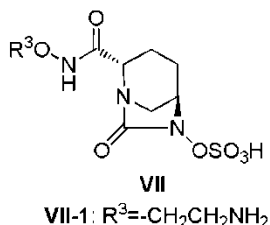
TÉCNICA ANTECEDENTE

[002] Patente Japonesa No. 4515704 (Documento de Patente 1) indica um novo composto heterocíclico, um processo de produção do mesmo, e o uso do mesmo como um agente farmacêutico, e descreve como um exemplo de um composto típico do mesmo trans-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida de sódio (NXL104). O processo de produção de um derivado de piperidina específico como um intermediário é da mesma forma indicado na Publicação de Patente Não Examinada Japonesa No. 2010-138206 (Documento de Patente 2) e Publicação do Pedido de Patente Não Examinada Japonesa (Tradução do Pedido PCT) No. 2010-539147 (Documento de Patente 3), enquanto um processo de produção de NXL104 e formas cristalinas do mesmo é descrito na Publicação Internacional No. WO 2011/042560 (Documento de Patente 4).

[003] Além disso, Patente Japonesa No. 5038509 (Documento de Patente 5) indica (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-il)-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (MK7655), enquanto um processo de produção de um derivado de piperidina específico e MK7655 é descrito na Publicação de Patente Não Examinada Japonesa No. 2011-207900 (Documento de Patente 6) e Publicação Internacional No. WO 2010/126820 (Documento de Patente 7).

[004] Os inventores da presente invenção da mesma forma descreveram um novo derivado de diazabicyclo-octano representado pela

seguinte Fórmula (VII) No Pedido de Patente Japonesa No. 2012-122603 (Documento de Patente 8):



[005] (em que R³ é o mesmo como será subsequentemente descrito).

DOCUMENTOS DA TÉCNICA ANTERIOR

Documentos de Patente

[006] Documento de Patente 1: Especificação da Patente Japonesa No. 4515704

[007] Documento de Patente 2: Especificação da Publicação de Patente Não Examinada Japonesa No. 2010-138206

[008] Documento de Patente 3: Publicação do Pedido de Patente Não Examinada Japonesa (Tradução do Pedido PCT) No. 2010-539147

[009] Documento de Patente 4: Publicação Internacional No. WO 2011/042560

[0010] Documento de Patente 5: Especificação da Patente Japonesa No. 5038509

[0011] Documento de Patente 6: Especificação da Publicação de Patente Não Examinada Japonesa No. 2011-207900

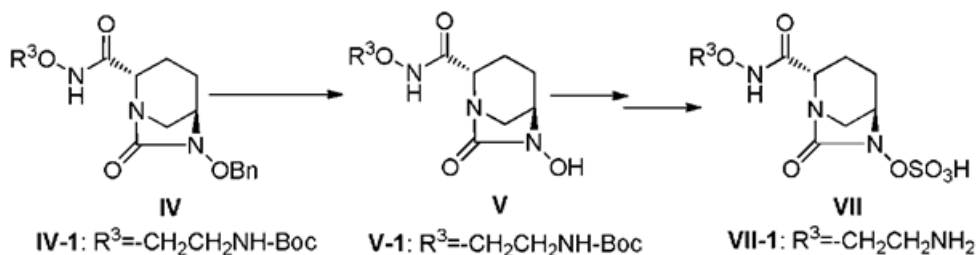
[0012] Documento de Patente 7: Publicação Internacional No. WO 2010/126820

[0013] Documento de Patente 8: Especificação do Pedido de Patente Japonesa No. 2012-122603

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Problemas a ser Resolvidos pela Invenção

Esquema 1



[0014] (Nas Fórmulas acima, R^3 é o mesmo como será subsequentemente descrito, OBn é benzilóxi e Boc é terc-butoxicarbonila.)

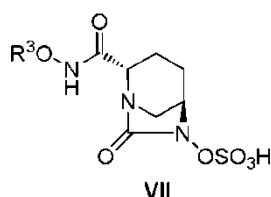
[0015] Durante o curso do exame da industrialização de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida representado pela Fórmula anteriormente mencionada (VII), particularmente Fórmula (VII-1), vários problemas relacionados à produção foram indicados, tais como 1) a necessidade de fornecer o composto em uma forma cristalina estável devido à dificuldade de manuseio durante a produção do ingrediente farmacêutico ativo amorfo (API), particularmente o produto liofilizado, e a dificuldade na garantia da estabilidade; 2) a necessidade de isolar o ingrediente farmacêutico ativo cru contendo um ácido obtido após a desproteção do grupo protetor no grupo $R^3ONHC(=O)-$ de cadeia lateral e estabelecer um procedimento para ajustar em uma faixa de pH estável; 3) a necessidade de melhorar a produção e evitar a contaminação com subproduto controlando-se a super-reação que faz o grupo $R^3ONHC(=O)-$ de cadeia lateral da mesma forma ser sulfatado durante a sulfatação de um composto representado pela Fórmula (V); 4) ser instável para ignorar a perda de isolamento além da instabilidade no estado de solução, particularmente a instabilidade durante a evaporação do solvente de reação para concentrar o composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (V); e 5) produção não satisfatória do composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (IV). Em particular, a etapa de isolamento de ajuste de pH do composto cru repre-

sentado pela Fórmula (VII-1-CR) contendo um ácido para cristalização do composto representado pela Fórmula (VII-1) foi extremamente difícil devido aos fatores complexos nos efeitos de instabilidade e alta solubilidade do composto, produtos de decomposição e contaminantes.

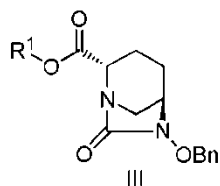
Meios de Resolver os Problemas

[0016] Os inventores conduziram os estudos detalhados em um processo para produzir o composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (VII), e estabeleceram uma série de processos de produção para fornecer uma solução altamente pura do composto representado pela Fórmula (VII) que não afeta a cristalização do composto representado pela Fórmula (VII), bem como um processo para produzir formas cristalinas altamente estáveis.

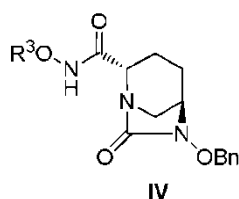
[0017] Isto é, (1) a presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VII):



[0018] compreendendo: reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):

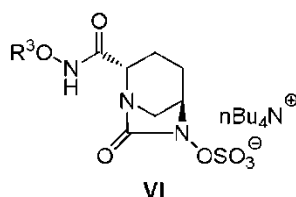


[0019] com um composto: R^3ONH_2 para obter um composto representado pela seguinte Fórmula (IV):

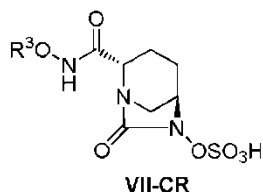


[0020] tratar com um catalisador de paládio/carbono em uma at-

mosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutílmônio para obter um composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



[0021] em seguida, em um caso no qual a cadeia lateral de R³ONHC(=O)- tem um grupo protetor, removendo-se o grupo protetor com um ácido, e precipitando-se um produto cru adicionando-se um solvente inferior à solução reacional para obter um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-CR):

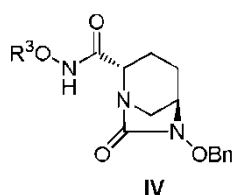


[0022] (em cada dentre as fórmulas acima, OBn é benzilóxi, R¹ é 2,5-dioxopirrolidin-1-ila, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-2(3H)-ila, 1,3-dioxo-hexa-hidro-1H- isoindol-2(3H)-ila, ou 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2.6}]dec-8-en-4-ila, R³ é C₁₋₆ alquila ou heterociclila. R³ pode ser modificado com 0 a 5 R⁴, R⁴ pode ser consecutivamente substituído. Aqui, R⁴ é C₁₋₆ alquila, heterociclila, R⁵(R⁶)N- ou um grupo protetor. R⁵ e R⁶ cada qual independentemente é hidrogênio ou C₁₋₆ alquila ou juntamente forma uma heterociclila. Além disso, R³, R⁵ e R⁶ pode passar por fechamento de anel em uma posição arbitrária),

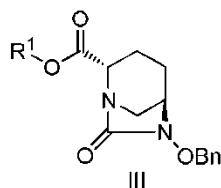
[0023] seguido alternativamente adicionando-se o composto cru representado pela Fórmula (VII-CR) e um tampão frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com

um absorvente sintético quando necessário, ajustando-se a temperatura, semeando-se quando necessário e cristalizar pela adição de um solvente inferior.

[0024] Além disso, (2) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (IV):

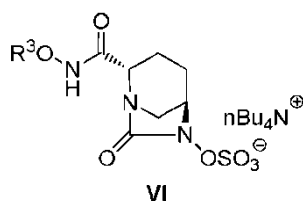


[0025] compreendendo: reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):

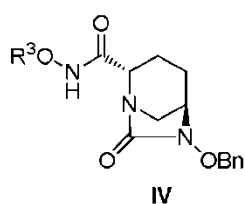


[0026] (em cada dentre as fórmulas acima, R¹, R³ e OBn são os mesmos como definidos acima) com um composto: R³ONH₂.

[0027] Além disso, (3) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



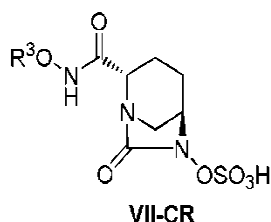
[0028] compreendendo: tratar um composto representado pela seguinte Fórmula (IV):



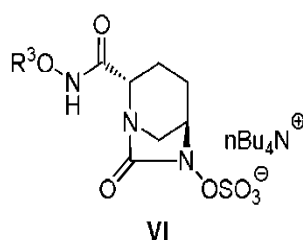
[0029] (em cada dentre as fórmulas acima, R^3 e OBn são os mesmos como definidos acima)

[0030] com um catalisador de paládio/carbono em uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso, e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio.

[0031] Além disso, (4) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-CR):



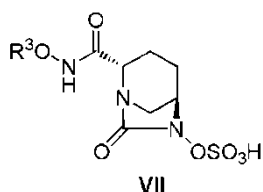
[0032] compreendendo: em um caso no qual a cadeia lateral de $R^3ONHC(=O)-$ tem um grupo protetor, removendo o grupo protetor com um ácido de um composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



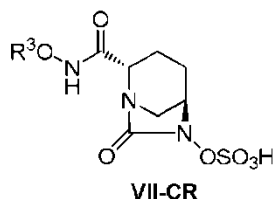
[0033] (em cada dentre as fórmulas acima, R^3 é o mesmo como descrito acima)

[0034] seguido adicionando-se um solvente inferior com base em éster à solução reacional para precipitar um produto cru.

[0035] Além disso, (5) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VII):



[0036] compreendendo: alternativamente adicionar um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-CR):



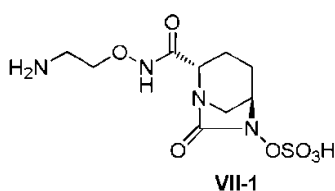
[0037] (em cada dentre as fórmulas acima, R³ é o mesmo como descrito acima)

[0038] e um tampão frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente sintético quando necessário, ajustando-se a temperatura, semeando-se quando necessário e cristalizar pela adição de um solvente inferior com base em álcool.

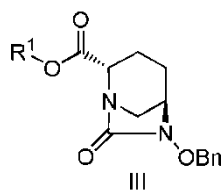
[0039] Além disso, (6) outro aspecto da presente invenção refere-se ao processo de produção descrito em qualquer dentre (1) a (5) acima, em que R³ nas Fórmulas (IV), (VI), (VII-CR) e (VII) é selecionado a partir de

- [0040] 2-(terc-butoxicarbonilamino)etila;
- [0041] 2-aminoetila;
- [0042] 2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etila;
- [0043] 2-(metilamino)etila;
- [0044] 2-((terc-butoxicarbonil)(isopropil)amino)etila;
- [0045] 2-(isopropilamino)etila;
- [0046] 2-(dimetilamino)etila;
- [0047] (2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propila;
- [0048] (2S)-2-(amino)propila;
- [0049] (2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propila;
- [0050] (2R)-2-(amino)propila;
- [0051] 3-((terc-butoxicarbonil)amino)propila;

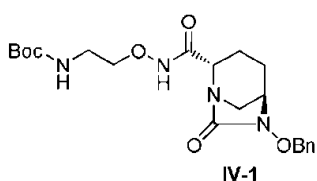
- [0052] 3-(amino)propila;
- [0053] (2S)-terc-butoxicarbonilazetidin-2-ilmetila;
- [0054] (2S)-azetidin-2-ilmetila;
- [0055] (2R)-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilmetila;
- [0056] (2R)-pirrolidin-2-ilmetila;
- [0057] (3R)-terc-butoxicarbonilpiperidin-3-ilmetila;
- [0058] (3R)-piperidin-3-ilmetila;
- [0059] (3S)-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-ila;
- [0060] (3S)-pirrolidin-3-ila;
- [0061] 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-ila; e
- [0062] azetidin-3-ila.
- [0063] Além disso, (7) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VII-1):



- [0064] compreendendo: reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):

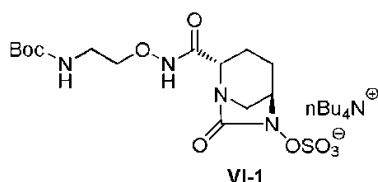


- [0065] com terc-butila 2-(amino-óxi)etilcarbamato na presença de uma base para obter um composto representado pela seguinte Fórmula (IV-1):

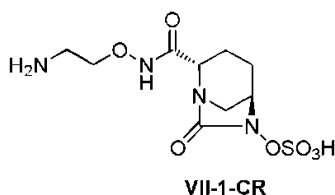


- [0066] em seguida, tratar com um catalisador de paládio/carbono

sob uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando catalisador de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso, e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutílamônio para obter um composto representado pela Fórmula (VI-1):



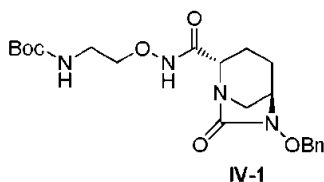
[0067] em seguida, remover o grupo terc-butoxicarbonila (Boc) com ácido trifluoroacético e gotejando-se acetato de etila na solução reacional para precipitar um produto cru e obter um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-1-CR):



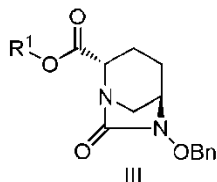
[0068] (em cada dentre as fórmulas acima, R¹ e OBn são os mesmos como definidos acima)

[0069] seguido alternativamente adicionando-se o composto cru representado pela Fórmula (VII-1-CR) e um tampão de fosfato frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente sintético quando necessário, ajustando-se a temperatura, semeando-se quando necessário e adicionar isopropanol para cristalizar.

[0070] Além disso, (8) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (IV-1):



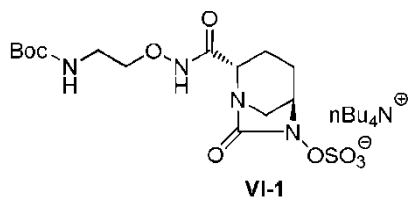
[0071] compreendendo: reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):



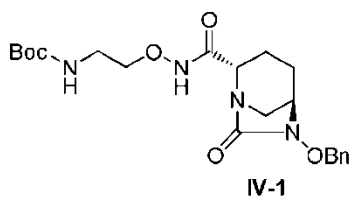
[0072] (em cada dentre as fórmulas acima, R¹ e OBn são os mesmos como definidos acima)

[0073] com terc-butila 2-(amino-óxi)etilcarbamato na presença de uma base.

[0074] Além disso, (9) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VI-1):



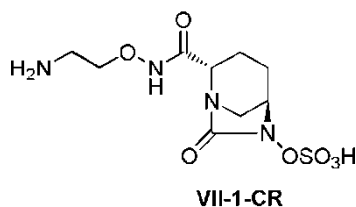
[0075] compreendendo: tratar um composto representado pela seguinte Fórmula (IV-1):



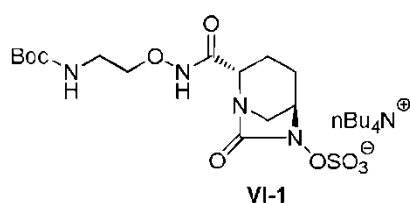
[0076] (em cada dentre as fórmulas acima, OBn é o mesmo como descrito acima) com um catalisador de paládio/carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso, e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio.

[0077] Além disso, (10) outro aspecto da presente invenção refere-

se a um processo para produzir um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-1-CR):

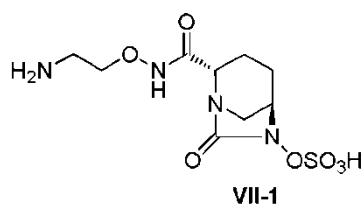


[0078] compreendendo: remover o grupo terc-butoxicarbonila (Boc) com ácido trifluoroacético de um composto representado pela seguinte Fórmula (VI-1):

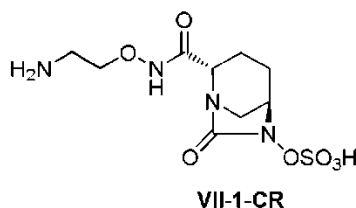


[0079] em seguida, gotejar acetato de etila na solução reacional para precipitar um produto cru.

[0080] Além disso, (11) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VII-1):



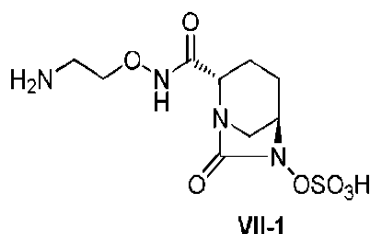
[0081] compreendendo: alternativamente adicionar um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-1-CR):



[0082] e um tampão de fosfato frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente sintético quando necessário, e ajustar a temperatura em seguida se-

mear quando necessário e adicionar isopropanol para cristalizar.

[0083] Além disso, (12) outro aspecto da presente invenção refere-se a uma forma cristalina I de um composto representado pela Fórmula (VII-1):



[0084] tendo picos característicos aparecendo no espaçamento da treliça (d) de 7,34, 5,66, 5,53, 5,30, 5,02, 4,66, 4,37, 4,28, 4,06, 3,68, 3,62, 3,47, 3,36, 3,30, 3,16, 3,11, 3,03, 2,99 e 2,50 Å no padrão de difração de pó de raios X.

[0085] Além disso, (13) outro aspecto da presente invenção refere-se ao processo descrito em qualquer dentre (1) a (11) para produzir a forma cristalina I descrita em (12).

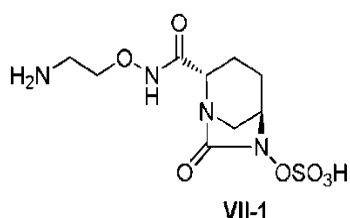
[0086] Além disso, (14), outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir a forma cristalina I descrita em (12), compreendendo: ajustar a temperatura de uma solução do composto representado pela Fórmula (VII-1) entre 20 a 25 °C, semear com uma forma cristalina I e agitar, seguido também adicionar isopropanol.

[0087] Além disso, (15) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de uma forma cristalina I descrita em (12) para produzir uma composição farmacêutica opcionalmente compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável.

[0088] Além disso, (16) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina I descrita em (12) para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um antibiótico de β -lactam selecionado a partir do grupo consistindo em ampicilina, amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, flomoxefe, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima,

cefepima, ceftarolina, ceftolozano, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem e aztreonam, e opcionalmente um veículo farmacologicamente aceitável.

[0089] Além disso, (17) outro aspecto da presente invenção refere-se a uma forma cristalina II de um composto representado pela Fórmula (VII-1):



[0090] tendo picos característicos aparecendo no espaçamento da treliça (d) de 9,46, 5,62, 5,23, 5,10, 5,00, 4,91, 4,67, 4,45, 4,29, 3,96, 3,78, 3,71, 3,52, 3,24, 3,18, 3,10, 3,02, 2,88, 2,81, 2,77, 2,67, 2,50 e 2,45 Å no padrão de difração de pó de raios X.

[0091] Além disso, (18) outro aspecto da presente invenção refere-se ao processo descrito em qualquer dentre (1) a (11) para produzir a forma cristalina II descrita em (17).

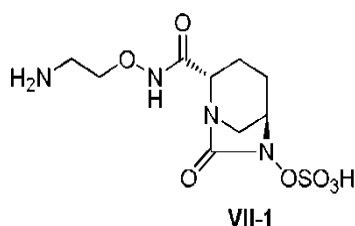
[0092] Além disso, (19) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir a forma cristalina II descrita em (17), compreendendo: ajustar a temperatura de uma solução do composto representado pela Fórmula (VII-1) entre 10 to 15 °C, adicionando isopropanol e agitando.

[0093] Além disso, (20) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina II descrito em (17) para produzir uma composição farmacêutica opcionalmente compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável.

[0094] Além disso, (21) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina II descrito em (17) para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um antibiótico de β -lactam selecionado a partir do grupo consistindo em ampicilina, amoxicilina,

piperacilina, ticarcilina, flomoxefe, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, ceftarolina, ceftolozano, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem e aztreonam, e opcionalmente um veículo farmacologicamente aceitável.

[0095] Além disso, (22) outro aspecto da presente invenção refere-se a uma forma cristalina III de um composto representado pela Fórmula (VII-1):



[0096] tendo picos característicos aparecendo no espaçamento da treliça (d) de 8,32, 6,10, 5,98, 5,51, 5,16, 5,07, 4,85, 4,70, 4,61, 4,35, 4,20, 4,06, 4,00, 3,95, 3,77, 3,73, 3,65, 3,42, 3,39, 3,36, 3,26, 3,23, 3,13, 3,09, 2,99, 2,81 e 2,52 Å no padrão de difração de pó de raios X.

[0097] Além disso, (23) outro aspecto da presente invenção refere-se ao processo descrito em qualquer dentre (1) a (11) para produzir a forma cristalina III descrita em (22).

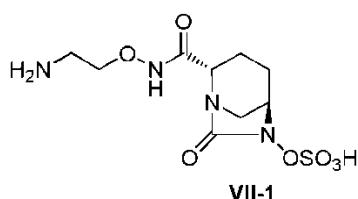
[0098] Além disso, (24) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir a forma cristalina III descrita em (22), compreendendo: ajustar a temperatura de uma solução do composto representado pela Fórmula (VII-1) entre 20 a 25 °C, semear com uma forma cristalina III, adicionando isopropanol e agitando.

[0099] Além disso, (25) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina III descrita em (22) para produzir uma composição farmacêutica opcionalmente compreendendo um veículo farmacologicamente aceitável.

[00100] Além disso, (26) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina III descrita em (22) para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um antibiótico de β-lactam

selecionado a partir do grupo consistindo em ampicilina, amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, flomoxefe, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ceftarolina, ceftolozano, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem e aztreonam, e opcionalmente compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00101] Além disso, (27) outro aspecto da presente invenção refere-se a uma forma cristalina IV de um composto representado pela Fórmula (VII-1):



[00102] tendo picos característicos aparecendo no espaçamento da treliça (d) de 7,88, 6,41, 5,20, 4,67, 4,50, 4,02, 3,81, 3,75, 3,70, 3,62, 3,38, 3,23, 3,20 e 2,74 Å no padrão de difração de pó de raios X.

[00103] Além disso, (28) outro aspecto da presente invenção refere-se ao processo descrito em qualquer dentre (1) a (11) para produzir a forma cristalina IV descrita em (27).

[00104] Além disso, (29) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir a forma cristalina IV descrita em (27), compreendendo: ajustar a temperatura de uma solução do composto representado pela Fórmula (VII-1) entre 20 a 25 °C, adicionando metanol, e agitando.

[00105] Além disso, (30) outro aspecto da presente invenção refere-se a um processo para produzir a forma cristalina IV descrita em (27), compreendendo: agitar a forma cristalina I, II ou III descrita em (12), (17) ou (22) em metanol, etanol ou isopropanol.

[00106] Além disso, (31) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina IV descrita em (27) para produzir uma composição farmacêutica opcionalmente compreendendo um veículo

farmaceuticamente aceitável.

[00107] Além disso, (32) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso da forma cristalina IV descrita em (27) para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um antibiótico de β -lactam selecionado a partir do grupo consistindo em ampicilina, amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, flomoxefe, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ceftarolina, ceftolozano, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem e aztreonam, e opcionalmente compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável.

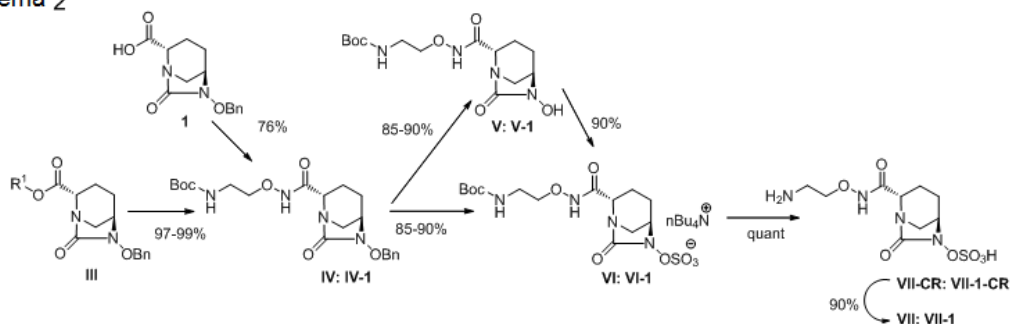
[00108] Além disso, (33) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de uma mistura das formas cristalinas I, II, III ou IV descritas em (12), (17), (22) ou (27) para produzir uma composição farmacêutica opcionalmente compreendendo um veículo farmaceuticamente aceitável.

[00109] Além disso, (34) outro aspecto da presente invenção refere-se ao uso de uma mistura da forma cristalina I, II, III ou IV descrita em (12), (17), (22) ou (27) para produzir uma composição farmacêutica compreendendo um antibiótico de β -lactam selecionado a partir do grupo consistindo em ampicilina, amoxicilina, piperacilina, ticarcilina, flomoxefe, cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepime, ceftarolina, ceftolozano, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem e aztreonam, e opcionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

Efeitos da Invenção

[00110] De acordo com a série dos processos de produção da presente invenção, formas cristalinas de um composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (VII), particularmente um composto representado pela Fórmula (VII-1) e formas cristalinas dos mesmos tendo estabilidade favorável, podem ser produzidas com boa capacidade de reprodução e alto rendimento.

Esquema 2



[00111] Embora exista fatores que prejudicaram diretamente a cristalização do composto representado pela Fórmula (VII) e que foram causados da decomposição do composto representado pela Fórmula (VII) durante o ajuste do pH e da propagação dos produtos degradados em uma série de etapas para a próxima etapa, a decomposição do composto representado pela Fórmula (VII) é completamente controlado, e uma solução com alta pureza do composto representado pela Fórmula (VII) que é capaz de ser cristalizada pode ser obtida em alto rendimento empregando-se processos para produzir um composto representado pela Fórmula (VI) e um composto representado pela Fórmula (VII-CR) estabelecido na presente invenção, e também empregando-se uma série de etapas para isolamento, neutralização e dessalinização do composto representado pela Fórmula (VII-CR) contendo um ácido.

[00112] Um composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (III), particularmente um composto em que R¹ representa 2,5-dioxopirrolidin-1-ila, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-2(3H)-ila, 1,3-dioxo-hexa-hidro-1H-isoindol-2(3H)-ila ou 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-ila, produz um composto representado pela Fórmula (IV) em pureza mais alta e rendimento mais alto em comparação à sintetização da Fórmula anteriormente mencionada (1).

[00113] Embora o rendimento de um composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (V) que é instável em uma solução que tende a diminuir acompanhando um aumento da escala de produ-

ção, a formação dos produtos decompostos durante a concentração de um composto representado pela Fórmula (V), diminui no rendimento causado por perda de isolamento, e contaminação por produtos super-reagidos na etapa de sulfatação são evitados derivando-se um composto representado pela Fórmula (VI) de um composto representado pela Fórmula (IV) por uma reação de um pote ou sequencial. Embora um solvente com base em álcool seja superior àquele da reação de desbenzilação do composto representado pela Fórmula (IV), complexo de trióxido de enxofre-piridina, que é tipicamente usado na etapa de sulfatação subsequente, é desativado em solventes com base em álcool e, portanto, não pode ser aplicado. O complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina encontrado na presente invenção exibe estabilidade superior em solventes com base em álcool, e permite a reação de sulfatação ser realizada em um pote ou sequencialmente.

[00114] Na etapa para produzir o composto representado pela Fórmula (VII-CR), um composto representado pela Fórmula (VII-CR) pode ser produzido com capacidade de reprodução favorável na forma de um sólido facilmente manuseado tendo baixa higroscopicidade e poucos produtos decompostos precipitando-se com um solvente inferior tal como um solvente com base em éster ou um solvente com base em éter tendo baixa higroscopicidade, particularmente, acetato de etila versátil, à solução de reação. A relação de contaminação dos componentes ácidos tendo um efeito sobre a etapa de neutralização pode ser controlada dentro da faixa permissível para a etapa subsequente entre 10 a 30% em mol lavando-se um sólido úmido, desse modo, tornando possível manter um alto nível de pureza e demonstrando-se uma relação da área de HPLC de 99% ou mais.

[00115] A transformação do cristal no polimorfismo do composto representado pela Fórmula (VII-1) obtido na presente invenção não é observada em um teste de estabilidade realizado a 40°C no estado

sólido ou agitando-se a suspensão em um solvente hidroso durante um longo tempo. Quando a forma cristalina III do composto representado pela Fórmula (VII-1) foi submetida a uma experiência de XRD-DSC, aquecida a 160°C em 60% de RH, e em seguida permitida resfriar em repouso a 63°C, a forma cristalina mudou para forma cristalina anidrosa por cerca de 145°C, e em seguida retornou à forma cristalina III abaixo por cerca de 90°C após resfriamento. Com base nestas descobertas, uma forma cristalina de um composto representado pela Fórmula (VII-1), particularmente a forma cristalina III constitui uma forma estável sob condições ordinárias.

[00116] Quando as mudanças com o passar do tempo do teor de água, quantidades totais das substâncias relacionadas e teor da forma amorfa e das formas cristalinas I, II, III e IV do composto representado pela Fórmula (VII-1) foram simultaneamente comparados sob condições de 40°C (75% de RH), como mostrado na seguinte Tabela 1, em comparação à quantidade total das substâncias relacionadas da forma amorfa sendo 0,5% do começo da experiência, a quantidade subsequentemente aumentou consideravelmente para, 6,6% após 1 mês e 12,3% após 3 meses, e da mesma forma em comparação ao teor sendo 99,4% no começo, diminuiu para 93,3% após 1 mês e 87,5% após 3 meses. Por outro lado, em comparação às quantidades totais das substâncias relacionadas das formas cristalinas I, II, III e IV sendo 0,0-0,1% no começo da experiência, as quantidades são descarregadas demonstrando 0,0% após 1 mês e 0,0-0,5% após 3 meses, e da mesma forma em comparação ao teor sendo 99,8-99,9% no começo da experiência, permaneceram inalteradas e estáveis, demonstrando 99,8-100,0% após 1 mês e 99,3-99,9% após 3 meses, e da mesma forma em comparação ao teor de água das formas cristalinas I, II, III e IV sendo 5,3-5,7% e 0,1% no começo da experiência, permaneceram inalteradas e estáveis, demonstrando 5,5-5,9% e 0,1% após 3 meses

e 1 mês.

Tabela 1

[00117] Condições de armazenamento: 40 °C/75% de RH, recipiente hermético

Forma cristalina	No começo			1 mês			3 meses		
	Teor de água (%)	Quantidade total das substâncias relacionadas (%)	Teor (%)	Teor de água (%)	Quantidade total das substâncias relacionadas (%)	Teor (%)	Teor de água (%)	Quantidade total das substâncias relacionadas (%)	Teor (%)
Forma amorfa	1,3	0,5	99,4	3,3	6,6	93,3	3,8	12,3	87,5
Forma cristalina I	5,4	0,1	99,9	5,4	0,0	99,9	5,6	0,1	99,8
Forma cristalina II	5,7	0,1	99,8	5,6	0,0	99,8	5,9	0,5	99,3
Forma cristalina III	5,3	0,0	99,9	5,3	0,0	100,0	5,5	0,0	99,9
Forma cristalina IV	0,1	0,0	99,9	0,1	0,0	99,8	NT	NT	NT

[00118] Além disso, quando a estabilidade de contato da forma cristalina III em um recipiente de empacotamento de fármaco de volume foi observado com o passar do tempo como mostrado na Tabela 2 e Tabela 3, em comparação ao teor, a quantidade total das substâncias relacionadas e teor de água no começo da experiência sendo 99,9%, 0,09% e 5,20%, respectivamente, após 3 meses a 40 °C (75% de RH), os valores foram 99,9%, 0,06% e 5,29%, respectivamente, e após 1 mês a 60 °C, os valores foram 99,9%, 0,04% e 5,08%, respectivamente, demonstrando que os cristais foram inalterados e permaneceram estáveis.

Tabela 2

[00119] Embalagem interna: uma bolsa de polietileno de baixa densidade, faixa de fixação de Nylon

[00120] Embalagem externa: uma bolsa laminada de alumínio, selada por aquecimento

[00121] Condições de armazenamento: 40 °C/75% de RH

Parâmetros Teste	No começo	1 mês	2 meses	3 meses
Quantidade total das substâncias relacionadas (%)	0,09	0,07	0,04	0,06
Teor de água (%)	5,20	5,51	5,27	5,29
Teor (%)	99,9	99,9	99,9	99,9

Tabela 3

[00122] Embalagem interna: uma bolsa de polietileno de baixa densidade, faixa de fixação de Nylon

[00123] Embalagem externa: uma bolsa laminada de alumínio, selada por aquecimento

[00124] Condições de armazenamento: 60°C

Parâmetros Teste	No começo	2 semanas	4 semanas
Quantidade total das substâncias relacionadas (%)	0,09	0,02	0,04
Teor de água (%)	5,20	5,20	5,08
Teor (%)	99,9	99,9	99,9

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[00125] Figura 1 mostra um padrão de difração de pó de raios X da forma cristalina I.

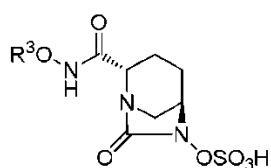
[00126] Figura 2 mostra um padrão de difração de pó de raios X da forma cristalina II.

[00127] Figura 3 mostra um padrão de difração de pó de raios X da forma cristalina III.

[00128] Figura 4 mostra um padrão de difração de pó de raios X da forma cristalina IV.

MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

[00129] Como foi previamente descrito, a presente invenção fornece formas cristalinas altamente estáveis de um composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (VII), particularmente um composto representado pela Fórmula (VII-1), e um processo de produção do mesmo.



VII

VII-1: $R^3 = -CH_2CH_2NH_2$

[00130] (Na Fórmula (VII) acima, R^3 é C_{1-6} alquila ou heterociclila. R^3 pode ser modificado com 0 a 5 R^4 , R^4 pode ser consecutivamente substituído. Aqui, R^4 é C_{1-6} alquila, heterociclila, $R^5(R^6)N-$ ou um grupo protetor. R^5 e R^6 cada qual independentemente é hidrogênio ou C_{1-6} alquila ou juntamente forma uma heterociclila. Além disso, R^3 , R^5 e R^6 pode passar por fechamento de anel em uma posição arbitrária.)

[00131] O seguinte fornece uma explicação detalhada do processo da presente invenção para produzir uma forma cristalina do composto representado pela Fórmula (VII), porém, a presente invenção não está limitada ao escopo dos exemplos específicos indicados do mesmo.

[00132] " C_{1-6} alquila" refere-se a um grupo alquila tendo 1 a 6 átomos de carbono, que pode ser linear, ramificado ou cíclico.

[00133] "Heterociclila" refere-se a um anel saturado heterocíclico monocíclico de 3 a 7 membros ou anel não aromático tendo um total de 1 a 3 heteroátomos selecionados a partir de um átomo de nitrogênio, átomo de oxigênio e átomo de enxofre como constituintes de anel do mesmo.

[00134] " $R^5(R^6)N-$ " refere-se a um amino, isto é, um amino, mono- C_{1-6} alquil amino ou di- C_{1-6} alquilamino substituído com R^5 e R^6 , ou uma heterociclila formada por R^5 e R^6 juntamente com um átomo de

nitrogênio.

[00135] "Modificado" refere-se a um hidrogênio em R^3 sendo substituído com ou conectado a R^4 .

[00136] " R^3 pode ser modificado com 0 a 5 R^4 , R^4 pode ser consecutivamente substituído" significa que R^4 que modifica R^3 pode ser também modificado com R^4 , e exemplos do mesmo incluem $R^3-(R^4)_{0-5}$, $R^3-(R^4-R^4_{0-4})$, $R^3-(R^4-R^4_{0-3})_2$, $R^3-(R^4-R^4_{0-2})_3$ e $R^3-(R^4-R^4_{0-1})_4$.

[00137] Exemplos específicos de um "grupo protetor" incluem grupos protetores tipo carbamato e grupos trialkilsilila que são grupos protetores de grupos amino e grupos hidroxila como descrito em Protective Groups in Organic Synthesis (T. W. Greene et al., Wiley, New York (1999)), e exemplos preferíveis do mesmo incluem triisopropilsilila (TIPS), terc-butildimetilsilila (TBDMS ou TBS), terc-butoxicarbonila (Boc), trimetilsiletoxicarbonila (Teoc), 4-metoxibenziloxicarbonila (PMZ, Moz) e difenilmetoxicarbonila.

[00138] Exemplos específicos de " C_{1-6} alquila" incluem grupos C_{1-6} alquila linear ou ramificado tal como um grupo metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, s-butila, isobutila, pentila, 1,1-dimetilpropila, 1,2-dimetilpropila, neopentila, 1-metilbutila, 2-metilbutila, isopentila ou hexila; grupos C_{3-6} cicloalquila tal como um grupo ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila ou ciclo-hexila; e grupos metila substituídos com um grupo C_{3-5} cicloalquila tal como um grupo ciclopropilmetila, ciclobutilmetila ou ciclopentilmetila, e preferivelmente incluem grupos metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, ciclopropila, ciclobutila, ciclopropilmetila e ciclobutilmetila.

[00139] Exemplos específicos de grupos "heterociclila" incluem aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, tetra-hidrofurano, tetra-hidrotiofeno, imidazolidina, oxazolidina, tiazolidina, pirazolidina, piperidina, tetra-hidro-2H-pirano, tetra-hidro-2H-tiopirano, hexa-hidropiridazina, piperazina, morforina, tiomorforina, 1,2-

oxazolidina, 1,3-oxazolidina, 1,2-oxazinano, 1,3-oxazinano, 1,4-dioxano, 1,2-tiazolidina, 1,3-tiazolidina, 1,2-tiazinano, 1,3-tiazinano, azepano, oxepano, tiepano, 1,4-diazepano, 1,4-oxazepano, 1,4-tiazepano, 1,2,5-triazepano, 1,4,5-oxadiazepano, 1,2,5-oxadiazepano, 1,4,5-tiadiazepano, 1,5,2-dioxazepano, 1,5,2-oxatiazepano, 3,4-dihidro-2H-pirrol, 4,5-dihidro-1H-pirazol, 4,5-dihidro-1H-imidazol, 4,5-dihidro-1,2-oxazol, 4,5-dihidro-1,3-oxazol, 4,5-dihidro-1,3-tiazol, 2,3,4,5-tetra-hidropiridina, 1,2,3,6-tetra-hidropirazina, 5,6-dihidro-4H-1,2-oxazina e 3,6-dihidro-2-H-1,4-oxazina e preferivelmente incluem azetidina, pirrolidina, tetra-hidrofurano, piperidina, tetra-hidro-2H-pirano, imidazolidina, 1,3-oxazolidina, 1,3-tiazolidina, hexa-hidropiridazina, piperazina, morforina, 1,2-oxazinano, azepano, 1,4-diazepano e 1,2-oxazepano. Aqui, é subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como um grupo terc-butoxicarbonila (Boc).

[00140] Exemplos específicos de " $R^5(R^6)N-$ " incluem amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, butilamino, terc-butilamino, s-butilamino, isobutilamino, pentilamino, 1,1-dimetilpropilamino, 1,2-dimetilpropilamino, neopentilamino, 1-metilbutilamino, 2-metilbutilamino, isopentilamino, hexilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino, N,N-dipropilamino, N,N-di(isopropil)amino, N,N-dibutilamino, N,N-di(terc-butil)amino, N,N-di(s-butil)amino, N,N-di(isobutil)amino, N,N-dipentilamino, N,N-di(1,1-dimetilpropil)amino, N,N-di(1,2-dimetilpropil)amino, N,N-di(neopentil)amino, N,N-di(1-metilbutil)amino, N,N-di(2-metilbutil)amino, N,N-di(isopentil)amino e N,N-di(hexil)amino e preferivelmente incluem amino, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, N,N-dimetilamino e N,N-dietilamino. Aqui, é subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como um grupo terc-

butoxicarbonila (Boc).

[00141] Exemplos específicos de grupos formados no caso de R^5 e R^6 de $R^5(R^6)N$ - conectando para formar um grupo heterociclila incluem grupos azetidin-1-ila, pirrolidin-1-ila, piperidin-1-il e azepan-1-ila. É subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como uma terc-butoxicarbonila (Boc).

[00142] " R^3 , R^5 e R^6 podem passar por fechamento de anel em uma posição arbitrária" significa que, no caso R^3 é C_{1-6} alquila e R^4 que modifica R^3 , isto é R^5 ou R^6 contido em $R^5(R^6)N$ -, é C_{1-6} alquila, R^3 e R^5 ou R^6 pode juntamente formar um anel saturado de 3 a 7 membros.

[00143] Continuando, embora exemplos específicos de compostos formados no caso de um substituinte definido por R^4 modificando uma C_{1-6} alquila ou heterociclila que forma R^3O - sejam explicados listando exemplos típicos ainda mais específicos dos mesmos, é subentendido que estes compostos não sejam limitados ao escopo dos exemplos específicos indicados.

[00144] Exemplos específicos de um grupo amino (H_2N -) de um exemplo típico de $R^5(R^6)N$ - modificando uma " C_{1-6} alquila" incluem 2-aminoetila, 2-aminopropila, 3-aminopropila, 2-amino-1-metiletila, 2-aminobutila, 3-aminobutila, 4-aminobutila, 2-amino-1,1-dimetiletila, 2-amino-1-metilpropila, ou 3-amino-2-metilpropila. Aqui, é subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como um grupo terc-butoxicarbonila (Boc) contido em R^5OCO -.

[00145] Exemplos específicos de um grupo metila de um exemplo típico de uma C_{1-6} alquila modificando uma heterociclila incluem 1-metilazetidina, 3-metilazetidina, 1-metilpirrolidina, 3-metilpirrolidina, 1-metilimidazolidina, 3-metiloxazolidina, 1-metilpirazolidina, 1-metilpiperidina, 4-metilpiperidina, 2-metiltetra-hidro-2H-pirano, 4-

metiltetra-hidro-2H-pirano, 1-metilpiperazina, 1,4-dimetilpiperazina, 4-metilmorfolina, 4-metil-tiomorfolina, 1-metilazepano, 1-metil-1,4-diazepano e 1,4-dimetil-1,4-diazepano. Aqui, é subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como um grupo terc-butoxicarbonila (Boc).

[00146] Exemplos específicos de um grupo amino (H_2N-) de um exemplo típico de $R^5(R^6)N-$ modificando uma heterociclila incluem 3-aminoazetidina, 3-aminopirrolidina, 3-amino-tetra-hidrofurano, 3-amino-tetra-hidrotiofeno, 4-aminopirazolidina, 4-aminopiperidina, 4-amino-tetra-hidro-2H-pirano, 4-amino-tetra-hidro-2H-tiopirano, 4-amino-hexa-hidropiridazina, 4-amino-1,2-oxazolidina, 4-amino-1,2-oxazinano, 4-aminoazepano, 4-aminooxepano e 6-amino-1,4-diazepano. Aqui, é subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como um grupo terc-butoxicarbonila (Boc).

[00147] Exemplos específicos de uma heterociclila modificando uma metila ou etila de um exemplo típico de uma C_{1-6} alquila incluem azetidin-2-ilmetila, azetidin-3-ilmetila, pirrolidin-2-ilmetila, pirrolidin-3-ilmetila, tetra-hidrofuran-3-ilmetila, tetra-hidrotiofen-3-ilmetila, pirazolidin-4-ilmetila, 1,2-oxazolidin-3-ilmetila, piperidina-2-ilmetila, piperidin-3-ilmetila, piperidin-4-ilmetila, tetra-hidro-2H-piran-4-ilmetila, tetra-hidro-2H-tiopiran-4-ilmetila, hexa-hidropiridazin-4-ilmetila, piperazin-2-ilmetila, 1,2-oxazinan-3-ilmetila, morforin-2-ilmetila, morforin-3-ilmetila, tiomorforin-2-ilmetila, tiomorforin-3-ilmetila, azepan-2-ilmetila, azepan-4-ilmetila, oxepan-2-ilmetila, oxepan-4-ilmetila, 1,4-diazepan-2-ilmetila, 1,4-diazepan-6-ilmetila, 2-(azetidin-1-il)etila, 2-(pirrolidin-1-il)etila, 2-(pirazolidin-1-il)etila, 2-(piperidin-1-il)etila, 2-(hexa-hidropiridazina-1-il)etila, 2-(piperazina-1-il)etila, 2-(morfolin-4-il)etila, 2-(tiomorfolin-4-il)etila, 2-(1,2-oxazolidin-2-il)etila, 2-(1,2-oxazinan-2-il)etila, 2-(azepan-

1-il)etila, ou 2-(1,4-diazepan-1-il)etila. Aqui, é subentendido que os exemplos específicos anteriormente mencionados incluem aqueles conectados com um grupo protetor tal como um grupo terc-butoxicarbonila (Boc).

[00148] Exemplos específicos de compostos representados pelas Fórmulas químicas (IV), (VI), (VII-CR) e (VII) fornecidas pela presente invenção são compostos selecionados a partir de

[00149] terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il] carbonil]amino)óxi]etil}carbamato;

[00150] terc-butil {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}carbamato de tetrabutylamônio;

[00151] (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6 diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00152] terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}(metil)carbamato;

[00153] terc-butil {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}(metil)carbamato de tetrabutylamônio;

[00154] (2S,5R)-N-[2-(metilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00155] terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il] carbonil]amino)óxi]etil}(propan-2-il)carbamato;

[00156] terc-butil {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}(propan-2-il)carbamato de tetrabutylamônio;

[00157] (2S,5R)-7-oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00158] (2S,5R)-6-benzilóxi-N-[2-(dimetilamino)etóxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

- [00159] (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de tetrabutilamônio;
- [00160] (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- [00161] terc-butil {(2S)-1-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propan-2-il}carbamato;
- [00162] terc-butil {(2S)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propan-2-il}carbamato de tetrabutilamônio;
- [00163] (2S,5R)-N-[(2S)-2-aminopropil]óxi-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octano-2-carboxamida;
- [00164] terc-butil {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propan-2-il}carbamato;
- [00165] terc-butil {(2R)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propan-2-il}carbamato de tetrabutilamônio;
- [00166] (2S,5R)-N-[(2R)-2-aminopropil]óxi-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- [00167] terc-butil {3-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il] carbonil}amino)óxi]propil}carbamato;
- [00168] terc-butil {3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propil}carbamato de tetrabutilamônio;
- [00169] (2S,5R)-N-(3-aminopropóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octano-2-carboxamida;
- [00170] terc-butil (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] oct-2-il]carbonil}amino)óxi]metil}azetidina-1-carboxilato;
- [00171] terc-butil (2S)-2-[[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]metil}azetidina-1-carboxilato de

tetrabutilamônio;

[00172] (2S,5R)-N-[(2S)-azetidin-2-ilmetóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00173] terc-butil (2R)-2-{{{[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}metil}pirrolidina-1-carboxilato;

[00174] terc-butil (2R)-2-{{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}metil}pirrolidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio;

[00175] (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00176] terc-butil (3R)-3-{{{[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}metil}piperidina-1-carboxilato;

[00177] terc-butil (3R)-3-{{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}metil}piperidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio;

[00178] (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00179] terc-butil (3S)-3-{{{[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}pirrolidina-1-carboxilato;

[00180] terc-butil (3S)-3-{{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}pirrolidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio;

[00181] (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

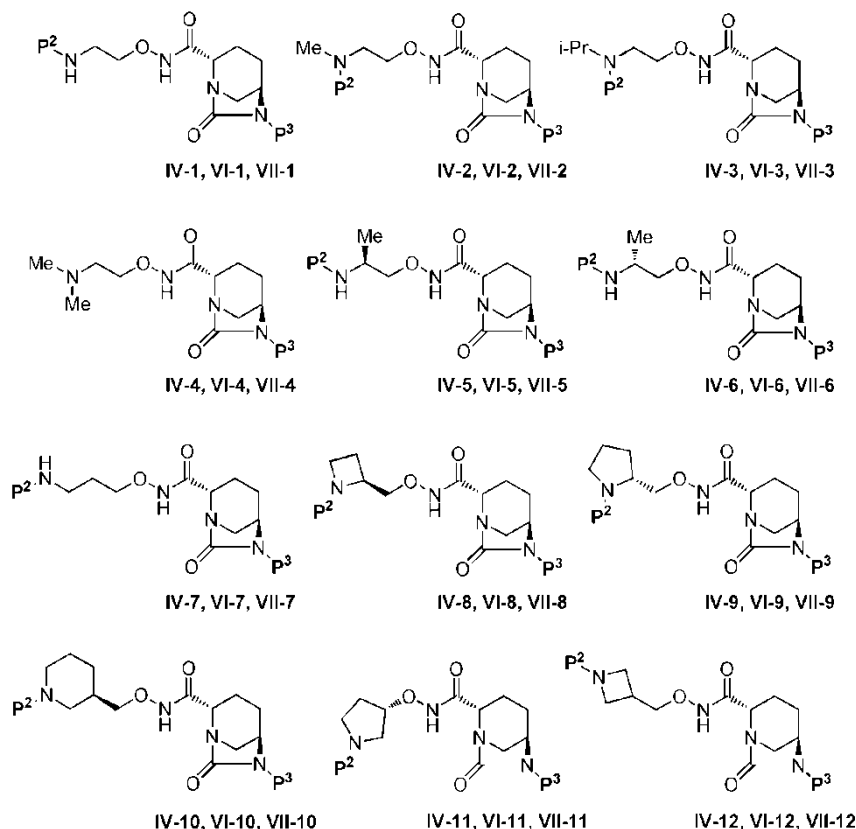
[00182] terc-butil 3-{{{[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}metil}azetidina-1-carboxilato;

[00183] terc-butil 3-{{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi}metil}pirrolidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio;

clo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]metil}azetidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio; e

[00184] (2S,5R)-N-(azetidin-3-ilmetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida,

[00185] e incluem o seguinte grupo de compostos:



[00186] (em que P² é um grupo protetor tal como terc-butoxicarbonil (Boc) ou hidrogênio, e P³ é benzilóxi (OBn), tetrabutilamôniosulfo-óxi ou sulfo-óxi).

[00187] Mais preferivelmente, exemplos específicos incluem terc-butil {2-[[{[(2S,5R)-6- benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]etil}carbamato;

[00188] terc-butil {2-[[{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6- diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]etil}carbamato de tetrabutilamônio;

[00189] (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[00190] e eles são representados pelas Fórmulas anteriormente

mencionadas (IV-1), (VI-1), (VII-1-CR) e (VII-1).

[00191] O composto fornecido pela presente invenção é um inibidor de β -lactamase, e demonstra uma ação que inibe a decomposição dos agentes antimicrobianos de β -lactam por esta enzima. Desse modo, um farmacêutico fornecido pela presente invenção é observado no uso concomitante com um agente antimicrobiano de β -lactam.

[00192] O farmacêutico fornecido pela presente invenção é caracterizado por conter como ingredientes ativos do mesmo uma substância selecionada a partir do grupo consistindo em um composto representado pela Fórmula (VII), um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um hidrato ou solvato do mesmo, e embora possa ser administrado oralmente ou parenteralmente, é preferivelmente administrado parenteralmente. Um composto da presente invenção e um antibiótico de β -lactam podem ser administrados produzindo-se uma composição farmacêutica por um método consistindo em usar concomitantemente cada agente farmacêutico individualmente preparado no momento do uso e administrando simultaneamente ou separadamente, ou misturando-se ambos agentes farmacêuticos antecipadamente e tipicamente usando-se um ou dois ou mais aditivos (veículos) de preparação.

[00193] Exemplos específicos de composições farmacêuticas para administração oral incluem comprimidos, cápsulas, grânulos, pós, pílulas, soluções e suspensões orais aquosas e não aquosas.

[00194] Exemplos de rotas de administração para administração parenteral incluem administração intranasal, colírios, gotas otológicas, administração percutânea, administração intratraqueal, administração intrarretal, administração intraurológica, administração subcutânea, administração intramuscular e administração intravenosa.

[00195] Exemplos específicos de composições farmacêuticas para administração parenteral incluem soluções para injeção intravenosa usando uma composição farmacêutica em forma de pó com um sol-

vente aceitável para administração intravenosa. Exemplos de solventes aceitáveis incluem água estéril para injeção, solução salina fisiológica, solução de glicose, solução de Ringer, água estéril para injeção contendo metilpara-hidroxibenzoato ou propilpara-hidroxibenzoato, e água estéril para injeção contendo álcool benzílico.

[00196] Uma forma em pó de uma composição farmacêutica para administração intravenosa é produzida dispensando-se um agente farmacêutico ativo na forma de um composto da presente invenção e um antibiótico de β -lactam em um frascote selado após passar por uma etapa de esterilização.

[00197] Aqui, exemplos de antibióticos de β -lactam que podem ser usados concomitantemente com um composto da presente invenção incluem antibióticos de penicilina, cefem e carbapenem.

[00198] Exemplos específicos de penicilina incluem benzil penicilina, fenotilina, cloxacilina, dicloxacilina, ampicilina, ciclacilina, amoxicilina, talampicilina, becampicilina, lenampicilina, aspoxicilina, piperacilina, sulbenicilina, pivmecilinam, sultamicilina, fenoximetilpenicilina, carbenicilina, azidocilina, propicilina, epicilina, ticarcilina, pirbenicilina, azlocilina, mezlocilina, e outras penicilinas conhecidas.

[00199] Exemplos específicos de cefem incluem cefaclor, cefazolina, cefatrizina, cefadroxila, cefapirina, nafato de cefamandol, cefradina, cefalexina, cefalotina, cefepim, cefoxitin, cefixima, cefzidima, cefditorem, cefdinir, cefsulodina, cefselis, cefzoprano, ceftaxima, ceftazidima, ceftarolina, ceftiam, ceftizoxima, ceftibutem, ceftazol, ceftetam, ceftriaxona, cefnicida, cefpiramida, cefpiroma, cefbuperazona, cefprozila, cefperazona, cefpodoxima, cefminox, cefmetazol, cefmenoxima, cefradina, cefroxadina, cefroxadina, ceftolozano (CXA101; sal de hidrogenossulfato de ácido (6R,7R)-3-[5-amino-4-[3-(2-aminoetil) ureído]-1-metil-1H-pirazol-2-ilo-2-ilmetil]-7-[2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(Z)-1-carbóxi-1-metiletoxiimino]acetamida]-3-cefem-4-carboxílico), e

outro cefem conhecido.

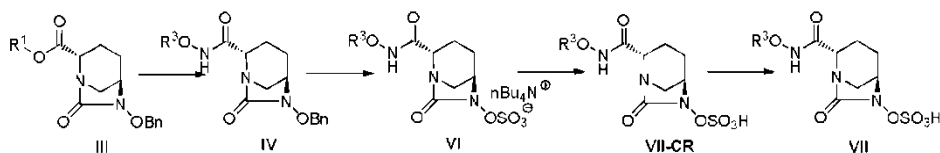
[00200] Exemplos de antibióticos de carbapenem incluem imipenem, panipenem, meropenem, biapenem, doripenem, ertapenem e tebipenem, e estes podem ser usados concomitantemente com inibidores de DHP-1 tal como cilastatina de sódio quando necessário.

[00201] Exemplos de antibióticos de β -lactam diferentes de carbapenem, penicilina e cefem incluem aztreonam, carumonam, latamoxefe, loracarbefe, faropenem e ritipenem.

[00202] Exemplos de penicilina que são particularmente preferíveis para administração concomitante com um composto de acordo com a presente invenção incluem ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina e ticarcilina. Estas penicilinas podem ser usadas na forma de um sal farmaceuticamente aceitável na maneira de um sal sódico, por exemplo. Em outra forma, ampicilina ou amoxicilina podem ser usadas concomitantemente com um composto representado pela Fórmula (VII) na forma de uma suspensão para injeção ou grânulos finos híbridos (triidrato de ampicilina ou triidrato de amoxicilina) para uso em uma suspensão para injeção. Exemplos de antibióticos com base em cefem particularmente preferíveis para administração concomitante com um composto de acordo com a presente invenção incluem cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima e cefepima, e estes podem ser usados na forma de um sal farmaceuticamente aceitável da maneira de um sal sódico. Exemplos de antibióticos de carbapenem particularmente preferíveis para administração concomitante com um composto de acordo com a presente invenção incluem imipenem, meropenem, biapenem, doripenem e ertapenem.

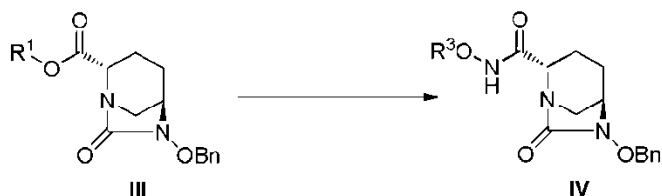
[00203] Um exemplo de um antibiótico de β -lactam diferente de antibióticos de carbapenens, penicilinas e cefens que é particularmente preferível para administração concomitante com um composto de acordo com a presente invenção é aztreonam.

[00204] O seguinte fornece explicações sequenciais de processos para produzir um composto representado pela seguinte Fórmula (VII) e cristais do mesmo fornecidos pela presente invenção.



[00205] (Nas Fórmulas acima (III), (IV), (VI), (VII-CR) e (VII), OBn, R^1 e R^3 são os mesmos como definidos acima.)

[00206] A etapa para obter um composto representado pela Fórmula (IV) de um composto representado pela seguinte Fórmula (III):



[00207] (em que OBn, R^1 e R^3 são os mesmos como definidos acima) é realizada da maneira descrita abaixo.

[00208] Exemplos de solvente usado incluem água, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etila, tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e 2,2,2-trifluoroetanol, exemplos preferíveis incluem acetato de etila, dioxano, diclorometano, clorofórmio e dicloroetano, e estes solventes são usados sozinhos ou como uma mistura.

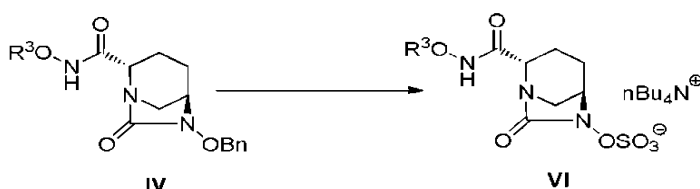
[00209] O composto: R^3ONH_2 usado na reação é selecionado a partir daqueles listados como exemplos específicos de R^3 , e é usado dentro da faixa de 1 a 2 equivalentes, e preferivelmente 1 a 1,3 equivalente, com base no composto representado pela Fórmula (III).

[00210] Exemplos de base usada na reação incluem hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, trietilamina, di-isopropiletilamina, dimetilbutilamina, tri-

butilamina, N-metilmorfolina, piridina, N-metilimidazol, 4-dimetilaminopiridina, e trietilamina é usada preferivelmente, e a base pode ser usada na forma de uma solução aquosa no caso de usar uma base inorgânica. A base é usada dentro da faixa de 0 a 2 equivalentes, e preferivelmente 0 a 1,5 equivalente, com base no composto representado pela Fórmula (III). A temperatura da reação está dentro da faixa de -25 a 50°C e preferivelmente dentro da faixa de -10 a 10°C. O tempo de reação está dentro da faixa de 1 a 24 horas e preferivelmente dentro da faixa de 1 a 16 horas.

[00211] O composto representado pela Fórmula (IV) pode ser isolado após a conclusão da reação diluindo-se a solução de reação com um solvente adequado e sequencialmente lavando-se com água, ácido diluído e uma solução básica aquosa (tal como ácido clorídrico diluído, hidrogenossulfato de potássio, ácido cítrico e bicarbonato de sódio aquoso ou salmoura saturada) seguido concentrando-se por evaporação do solvente. Exemplos de solventes orgânicos usados para diluição incluem dietil éter, acetato de etila, acetato de butila, tolueno, diclorometano e clorofórmio, e acetato de etila é preferível. Embora o produto seja isolado por preparação ordinária e procedimentos de purificação, ele pode ser usado na próxima etapa apenas após a preparação.

[00212] A etapa para converter um composto representado pela seguinte Fórmula (IV):



[00213] em um composto representado pela Fórmula (VI) acima é realizada da maneira descrita abaixo.

[00214] Exemplos de solventes usados na reação incluem água, metanol, etanol, isopropanol e acetonitrila, e estes solventes são usa-

dos sozinhos ou como uma mistura. No caso de realizar a reação de desbenzilação e reação de sulfatação simultaneamente, um solvente hidroso é preferível, e no caso de realizar continuamente, água é preferivelmente adicionada durante a sulfatação. A quantidade de água adicionada está dentro da faixa de 50 a 200% em volume, e preferivelmente 75 a 125% em volume, do solvente.

[00215] A quantidade de paládio/carbono usado está dentro da faixa de 5 a 100% em peso, e preferivelmente 5 a 30% em peso, com base no composto representado pela Fórmula (IV).

[00216] A fonte de fornecimento de hidrogênio usada na hidrogenólise é gás hidrogênio, e a pressão de hidrogênio é selecionada dentro de uma faixa da pressão atmosférica em 1 MPa e preferivelmente da pressão atmosférica em 0,5 MPa. A quantidade de hidrogênio fornecida é pelo menos aquela usada em uma quantidade igual a ou maior do que a quantidade estequiométrica.

[00217] A temperatura da reação da hidrogenólise está dentro da faixa de 10 a 50°C e preferivelmente dentro da faixa de 20 a 30°C. O tempo de reação está dentro da faixa de 0,5 a 3 horas e preferivelmente dentro da faixa de 0,5 a 2 horas.

[00218] O complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina usado como um reagente de sulfatação é usado dentro da faixa de 1 a 2 equivalentes, e preferivelmente 1 a 1,3 equivalente, com base no composto representado pela Fórmula (IV).

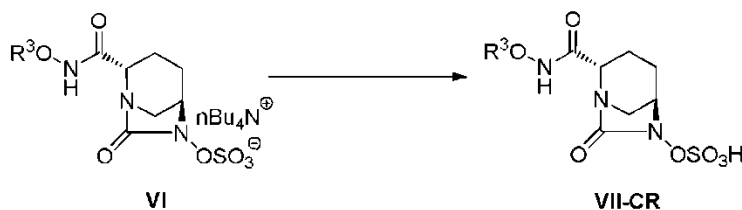
[00219] Exemplos de base usada na sulfatação incluem trietilamina, tributilamina, di-isopropiletilamina, N-metilmorfolina e hidrogenofosfato dissódico, e trietilamina é usada preferivelmente, e a base pode ser usada dentro da faixa de 0,1 a 1 equivalente, e preferivelmente 0,1 a 0,3 equivalente, com base no composto representado pela Fórmula (IV).

[00220] A temperatura da reação de sulfatação está dentro da faixa

de 0 a 50°C e preferivelmente dentro da faixa de 15 a 30 °C. O tempo de reação está dentro da faixa de 12 a 48 horas e preferivelmente dentro da faixa de 12 a 24 horas.

[00221] Após a conclusão da reação, o composto representado pela Fórmula (VI) pode ser obtido filtrando-se as impurezas tal como catalisador e adicionando-se um concentrado obtido por evaporação do solvente em uma solução de di-hidrogenofosfato de sódio aquosa, seguido adicionando-se 1 a 3 equivalentes molares de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio, extraíndo-se com um solvente orgânico tal como acetato de etila e concentrando-se por evaporação do solvente. O composto resultante representado pela Fórmula (VI) pode ser usado como uma solução concentrada à próxima etapa sem isolamento ou purificação.

[00222] A etapa para converter um composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



[00223] em um composto representado pela Fórmula (VII-CR) acima é realizada da maneira descrita abaixo.

[00224] Exemplos de solventes usados na etapa para desproteger um grupo protetor opcionalmente contido em R³O-NHC(=O)-, particularmente um grupo terc-butoxicarbonila (Boc), incluem acetato de etila, tetra-hidrofurano, dioxano, diclorometano, clorofórmio, 1,2-dicloroetano e 2,2,2-trifluoroetanol, e diclorometano ou acetato de etila é usado preferivelmente, e o solvente é usado sozinho ou como uma mistura. A quantidade de solvente usado está dentro da faixa de 2 a 10 vol/p, e preferivelmente 2 a 6 vol/p, com base no peso líquido do composto representado pela Fórmula (VI).

[00225] Exemplos de ácidos usados na desproteção incluem ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico, ácido trifluorometanossulfônico, ácido clorometanossulfônico e ácido tetrafluorobórico, e ácido trifluoroacético é preferível. O ácido é usado dentro da faixa de 2 a 10 vol/p, e preferivelmente 2 a 6 vol/p com base no peso líquido do composto representado pela Fórmula (VI). O ácido é adicionado dentro de uma faixa de -50 a 0 °C e preferivelmente dentro de uma faixa de -20 a 0°C. A temperatura da reação está dentro da faixa de -5 a 20°C e preferivelmente dentro da faixa de -5 a 5°C. O tempo de reação está dentro da faixa de 0,5 a 5 horas e preferivelmente dentro da faixa de 0,5 a 3 horas.

[00226] Após a conclusão da desproteção, a etapa para obter um composto representado pela Fórmula (VII-CR) resfriando-se a solução de reação e adicionando-se um solvente inferior é realizada da maneira descrita abaixo. Exemplos do solvente inferior usado incluem solvente com base em éteres inferiores e solvente com base em ésteres inferiores, exemplos preferíveis incluem solvente com base em ésteres inferiores tal como acetato de etila, acetato de isopropila ou acetato de butila, e acetato de etila é ainda mais preferível. A quantidade de solvente inferior usado é 1 a 3 vezes, e preferivelmente 1,5 a 2 vezes, o volume da solução de reação. O solvente inferior, preliminarmente resfriado em -5 a 5 °C, é adicionado à solução reacional dividindo-se ou gotejando-se. Após a conclusão da adição do solvente inferior, a solução de reação é adicionalmente agitada. Material precipitado é filtrado e lavado várias vezes quando necessário, o sólido úmido resultante é submetido à secagem a vácuo e secado durante 10 horas ou mais até que a temperatura do material alcance a temperatura ambiente para obter o composto representado pela Fórmula (VII-CR).

[00227] A etapa para converter um composto representado pela se-

cação da coluna usando um absorvente sintético. Exemplos de absorventes sintéticos usados incluem Diaion HP-20 e SepaBeads SP-207, Mitsubishi Chemical, e SepaBeads SP-207 é usado preferivelmente. O absorvente sintético é usado dentro de uma faixa de 55 a 65 vol/p com base no peso líquido do composto representado pela Fórmula (VII-CR). A dessalinização é realizada absorvendo-se a solução aquosa anteriormente mencionada ao absorvente sintético, dessalinizando-se com 65 a 70 vol/p de água, e eluindo-se com 150 a 200 vol/p de 10% de isopropanol. A fração ativa está contida dentro da faixa de 20 a 25 vol/p. A cristalização é realizada usando um concentrado obtido concentrando-se a fração ativa resultante sob pressão reduzida em 5 a 7 vol/p em uma temperatura de solução de 20°C ou mais baixa.

[00232] Polimorfos de cristal podem ser solvatados ou anidrosos (tal como um anidrido, monoidrato ou diidrato). Formas cristalinas I, II, III e IV existem como polimorfos de cristal de um composto representado pela Fórmula (VII-1). Formas cristalinas I e III cristalizam-se a 0 a 35°C e preferivelmente temperatura ambiente de 20 a 25°C, mais preferivelmente como um resultado da semeadura com um cristal de semente, enquanto a forma cristalina II pode cristalizar na ausência de cristal de semente sob condições super-saturadas resfriando-se em 15°C ou mais baixo e adição do solvente inferior. A forma cristalina IV pode cristalizar em temperatura ambiente usando solventes com base em álcool tal como metanol que dissolve um composto representado pela Fórmula (VII-1) bem como solvente inferior, ou ser obtida recristalizando-se as formas cristalinas I a III em uma solvente de álcool sob uma condição de desidratação.

[00233] Formas cristalinas I, II e III são distinguidas por DSC, solubilidade em isopropanol aquoso, e espaçamento de treliça em padrões de difração de pó de raios X. Forma cristalina I tem a solubilidade inferior em isopropanol aquoso, enquanto as formas cristalinas II e III têm

solubilidade similar.

[00234] A cristalização do composto representado pela Fórmula anteriormente mencionada (VII) é realizada da maneira descrita abaixo. A quantidade inicial da solução química é ajustada a uma concentração que permite a forma cristalina tendo a solubilidade inferior dissolver adequadamente. No caso do composto representado pela Fórmula (VII-1), a quantidade inicial está dentro da faixa de 10% to 30% e preferivelmente 10% a 20%. No caso de uma forma cristalina para que a semeadura seja preferida, o cristal de semente é preparado antecipadamente. Os cristais de semente da forma cristalina I são adquiridos em temperatura ambiente, enquanto os cristais de semente da forma cristalina III podem ser obtidos livremente da contaminação por cristalização sucessiva dentro da faixa de 15% a 25%. A quantidade de cristal de semente usado é 0,01 a 20% e preferivelmente 0,01% a 2%.

[00235] Exemplos de solventes inferiores usados incluem metanol, etanol, isopropanol, acetona, acetonitrila e tetra-hidrofurano, e preferivelmente incluem solventes inferiores com base em álcool tal como metanol, etanol ou isopropanol. A quantidade do solvente inferior é ajustada com base na solubilidade de modo que a perda de isolamento seja 1% ou menor. No caso do composto representado pela Fórmula (VII-1), o solvente inferior é usado em 1 a 10 vezes, e preferivelmente 6 a 7 vezes, o volume inicial da solução. A temporização da adição do solvente inferior é tal que o solvente inferior é gotejado após a mistura ter formado uma suspensão seguindo a semeadura no caso de forma cristalina I, imediatamente após a semeadura no caso das formas cristalinas II e III, e sem a semeadura no caso da forma cristalina IV.

[00236] A forma cristalina IV pode ser da mesma forma obtida suspendendo-se e agitando-se a forma cristalina I, II ou III em metanol, etanol ou isopropanol em vez de preparar uma solução aquosa do

mesmo.

[00237] O controle da temperatura da solução é um importante fator em termos de controlar o polimorfismo de cristal desejado, e é determinado referindo-se à taxa de precipitação dos polimorfos de cristal em uma temperatura determinada. No caso de um composto representado pela Fórmula (VII-1), formas cristalinas I, III e IV são controladas para dentro de uma faixa de 20 a 25°C, ao mesmo tempo em que a forma cristalina II é controlada a uma temperatura de 15°C ou inferior. Além disso, no caso de uma forma cristalina IV obtida por suspensão e agitação da forma cristalina I, II ou III em um solvente em vez de preparar uma solução aquosa das mesmas, juntamente com a solubilidade da forma cristalina I, II ou III no solvente, é controlada a uma temperatura dentro de uma faixa de 20 a 100°C e preferivelmente dentro de uma faixa de 20 a 65°C.

[00238] O tempo de agitação é dependente da taxa de precipitação, e a agitação é realizada durante 1 hora a 24 horas e preferivelmente durante 1 hora a 15 horas.

[00239] A forma cristalina do composto representado pela Fórmula (VII) pode ser obtida por filtração ordinária, lavagem e secagem a vácuo ou secagem por fluxo contínuo dos cristais precipitados. No caso de cristais solvatados, a secagem excessiva é evitada usando meios para controlar a temperatura do material, perda na secagem, secagem a vácuo umedecida e limitada ou secagem por fluxo contínuo umedecida.

EXEMPLOS

[00240] A presente invenção será descrita abaixo em mais detalhes por meio de Exemplos, porém, não se pretende a presente invenção seja limitada por estes Exemplos, e várias modificações podem ser feitas.

Exemplo de Referência 1

[00241] Dicloridrato de Metil (2S,5R)-5-(benziloxi-amino)piperidina-2-carboxilato

Etapas 1

[00242] Metil (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxilato

[00243] Em uma solução de cloreto de hidrogênio a 2 M em metanol (12,8 L) foi adicionado ácido (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxílico comercialmente disponível (teor de HPLC de pré-rótulo 84%, 912,22 g líquidos, lavada com 3,1 L de cloreto de hidrogênio a 2 M em metanol), seguido por refluxo durante 3 horas (temperaturas internas de 63 a 67°C). Depois que a solução de reação foi resfriada, 1,4-dioxano (12,8 L) foi adicionado, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Ao resíduo (4,1 kg) foram adicionados acetato de etila (18,3 L) e uma solução de carbonato de potássio aquosa a 44% gelada (23,7 L) para separar a camada orgânica, e a camada aquosa também foi extraída com acetato de etila (3 x 18,3 L). Cada uma das camadas orgânicas foi lavada com uma solução de carbonato de potássio aquosa a 50% (7,3 L). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em carbonato de potássio anidro (2,37 kg) e filtradas, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em tolueno (9,1 L), e 9,2 g de carbono ativado foram adicionados, seguido por agitação durante 30 minutos e filtração. O solvente foi em seguida destilado sob pressão reduzida. O solvente do resíduo foi trocado por acetato de etila (9,1 L) para proporcionar 1130 g do composto do título como um óleo amarelo pálido (teor de HPLC de pré-rótulo 78,9%, 891,57 g líquidos, rendimento 89%).

Etapas 2

[00244] Metil (2S,5S)-5-hidróxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-2-carboxilato

[00245] Uma solução de acetato de etila desidratado (7,4 L) de metil (2S,5S)-5-hidroxipiperidina-2-carboxilato (teor de HPLC de pré-rótulo

78,8%, 459,48 g líquidos) foi resfriada a -40 °C, seguido por adição de trietilamina (1300 g), e em seguida adição gota a gota de anidrido de ácido trifluoroacético (1349 g, lavado com 100 mL de acetato de etila desidratado) a -40 a -12°C durante 30 minutos. Depois da conclusão da adição gota a gota, a temperatura foi elevada para -2°C em 15 minutos, e a mistura foi agitada durante 75 minutos, e à mistura também foi adicionada água (1277 mL), seguido por agitação a 25°C durante 1 hora. A mistura foi introduzida em água (8,4 L) (lavada com 4,5 L de acetato de etila) e também extraída com acetato de etila (2 x 9,8 L), e a camada orgânica combinada foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 1 M (8,5 L), bicarbonato de sódio saturado (8,5 L), e salmoura saturada (8,5 L), secada em sulfato de sódio anidro (1,8 kg) e filtrada. O solvente da camada orgânica foi destilado sob pressão reduzida, e ao resíduo foi adicionado acetato de etila (3,6 L), seguido por substituição-concentração. O resíduo foi em seguida secado em vácuo para proporcionar 793,4 g do composto do título (teor de HPLC 81,5%, 648,66 g líquidos, rendimento 88%).

Etapas 3

[00246] Metil(2S,5R)-5-(benziloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-2-carboxilato

[00247] 4,0 L de uma solução de metil (2S,5S)-5-hidróxi-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-2-carboxilato (teor de HPLC 81,5%, 556,23 g líquidos) em acetonitrila desidratada foram resfriados a -40°C, e 2,6-lutidina (259,24 g) foi adicionada (lavada com 100 mL de acetonitrila), seguido por adição gota a gota de anidrido trifluorometanossulfônico (645,72 g) a -43 a -37°C durante 1 hora e 10 minutos (lavado com 100 mL de acetonitrila). A solução de reação foi agitada a -35°C durante 50 minutos e em seguida benziloxiamina (550,27 g) foi adicionada gota a gota a -35°C ou menos, seguido por lavagem com acetonitrila (500 mL). Depois de elevar a solução de reação gradualmente a -5°C, 2,6-

lutidina (259,24 g) foi adicionada, seguido por agitação a 5°C durante 40 horas. Depois de concentração até 1,8 L, a mistura foi diluída com acetato de etila (12,4 L) e lavada sequencialmente com água (12,4 L), ácido cítrico a 10% (4 x 8 L + 4,7 L), bicarbonato de sódio saturado (6,3 L), e salmoura saturada (7,2 L). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi secado em vácuo para proporcionar 867,73 g do composto do título (teor de HPLC 71,56%, rendimento 79%).

Etapas 4

[00248] Cloridrato de Metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-2-carboxilato

[00249] Metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-2-carboxilato (teor de HPLC 70,13%, 673,20 g líquidos) foi diluído com acetato de etila (4,8 L), e 48 g de carbono ativado foram adicionados, seguido por agitação durante 1 hora. A mistura foi filtrada e lavada com 2 L de acetato de etila. O filtrado foi diluído com 4,7 L de acetato de etila, e uma solução de cloreto de hidrogênio em acetato de etila a 1 M (2,7 L) foi adicionada em temperatura ambiente, seguido por agitação durante 15 minutos e em seguida 28,6 L de hexano foram adicionados, seguido por resfriamento a 0 °C. Depois de agitar durante 3 horas, o sólido cristalino foi filtrado, lavado com hexano/acetato de etila = 4/1 (3 L), e secado em vácuo para proporcionar 724,0 g do composto do título (teor de HPLC 91,72%, rendimento 90%).

Etapas 5

[00250] Dicloridrato de Metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)piperidina-2-carboxilato

[00251] Cloridrato de metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)-1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidina-2-carboxilato (teor de HPLC 92,01%, 732,25 g líquidos) foi dissolvido em uma solução de cloreto de hidrogênio a 2 M

em metanol (15 L), seguido por aquecimento em refluxo durante 27 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida até 3 L. A mistura foi diluída com 2,7 L de metanol e em seguida 16,3 L de acetato de etila foram adicionados, seguido por agitação durante 1 hora. O sólido cristalino precipitado foi filtrado, lavado com acetato de etila (3 x 1,1 L) e secado em vácuo para proporcionar 572,0 g do composto do título (teor de HPLC 98,06%, rendimento 92%).

[00252] ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 1,40-1,51 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,90-1,94 (m, 1H), 2,25-2,30 (m, 1H), 2,80 (t, $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,27 (s, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$.

Exemplo de Referência 2

[00253] Ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico

Etapas

[00254] Metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)piperidina-2-carboxilato

[00255] Em dicloridrato de metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)piperidina-2-carboxilato (Exemplo de Referência 1, 1,319 g) foram adicionados acetato de etila (20 mL) e carbonato de potássio a 50% (20 mL) para separar as camadas. A camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila (15 mL). A camada orgânica foi lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada, concentrada sob pressão reduzida e em seguida secada durante a noite em vácuo para proporcionar 975 mg do composto do título (rendimento 94%).

[00256] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25-1,35 (m, 1H), 1,49-1,59 (m, 1H), 1,89-2,11 (m, 2H), 2,45 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 7,26-7,35 (m, 5H); MS m/z 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

[00257] Metil (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato

[00258] Em metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)piperidina-2-carboxilato (1,154 g, 4,37 mmol) foi adicionado acetonitrila desidratada (198 mL), seguido por resfriamento com gelo. A 5°C ou menos, trietilamina (1,60 mL) e difosgênio (0,389 mL) foram sequencialmente adicionados gota a gota, seguido por agitação a 2°C durante 20 minutos. À solução de reação foi em seguida adicionado 4-dimetilaminopiridina (70,0 mg), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 10 horas. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida e o solvente trocado três vezes por acetato de etila, e a solução foi concentrada até 30 mL. A isto foram adicionados acetato de etila (20 mL) e água (40 mL) para separar as camadas. A camada aquosa separada foi extraída duas vezes com acetato de etila (30 mL). A camada orgânica combinada foi lavada sequencialmente com ácido cítrico a 5% (40 mL), bicarbonato de sódio a 6,5% (30 mL) e salmoura a 5% (30 mL), seca em sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida concentrada sob pressão reduzida. 1,16 g do resíduo resultante foi diluído com acetato de etila (5,5 mL), n-hexano (11 mL) foi adicionado, e cristais semente foram semeados e cristalizados. n-Hexano (49 mL) também foi adicionado e agitado a 0°C durante 1 hora e em seguida sólido cristalino foi filtrado, lavado com n-hexano (60 mL) e secado em vácuo para proporcionar 882,3 mg do composto do título como um pó cristalino incolor (rendimento 71%).

[00259] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,65-1,70 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 3H), 2,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 4,12 (dd, J = 4,6&4,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H); MS m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

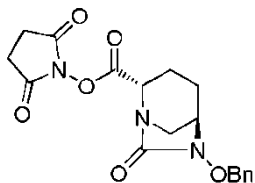
[00260] Ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico

[00261] Em metil (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (809,0 mg, 2,79 mmol) foi adicionado tetra-hidrofurano (8 mL) e água (3,6 mL), seguido por adição gota a gota de hidróxido de lítio a 0,5 M (6,41 mL) a 4,9°C ou menos durante 10 minutos. Depois de agitar a solução de reação a 2°C durante 2 horas, água (30 mL) foi adicionada, seguido por lavagem com acetato de etila (25 mL). À camada aquosa separada foi adicionado acetato de etila (15 mL), e o pH foi ajustado a 4,0 com ácido clorídrico a 1 M, seguido por extração duas vezes com acetato de etila (acetato de etila: 65 mL no total). A camada aquosa separada foi ajustada em pH 3,4 com ácido clorídrico a 1 M, extraída uma vez com acetato de etila e em seguida a camada aquosa foi ajustada em pH 2,4 e extraída duas vezes com acetato de etila. O extrato de acetato de etila extraído cinco vezes no total (175 mL) foi lavado com salmoura saturada (40 mL), secado em sulfato de sódio anidro, filtrado e em seguida concentrado sob pressão reduzida. 759,1 mg do resíduo resultante foi diluído com acetato de etila (5 mL), n-hexano (3 mL) foi adicionado, e cristais semente foram semeados e cristalizados. Uma solução de acetato de etila/n-hexano (5/3) (8 mL) também foi adicionada e agitada e em seguida n-hexano (20 mL) foi adicionado, seguido por agitação a 4 °C durante 14 horas. O sólido cristalino foi filtrado, lavado com n-hexano (55 mL) e em seguida secado em vácuo para proporcionar 633,6 mg do composto do título como um pó cristalino incolor (rendimento 82%).

[00262] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,67 (m, 1H), 2,04-2,26 (m, 3H), 2,85 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,91 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 5H); MS m/z 277 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo de Referência 3

[00263] 2,5-Dioxopirrolidin-1-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato



Etapas 1

[00264] Ácido (2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico

[00265] Dicloridrato de metil (2S,5R)-5-(benziloxiamino)piperidina-2-carboxilato (Exemplo de Referência 1, 65,4 g, 200 mmol) foi dissolvido em água (400 mL) e 1,4-dioxano (270 mL), e a solução foi resfriada com gelo. Hidróxido de sódio a 5 M (132 mL) foi em seguida adicionado, seguido por agitação durante 1 hora. À solução de reação foram adicionados ácido clorídrico a 5 M (12 mL), carbonato de potássio (27,6 g) e dicarbonato de di-terc-butila (48 g), e a temperatura da mistura foi elevada para temperatura ambiente, seguido por agitação durante a noite. A solução aquosa concentrada da solução de reação foi lavada com acetato de etila, ajustada em pH 3,3 com monoidrato de ácido cítrico, extraída duas vezes com acetato de etila (500 mL), lavada com salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro e filtrada, e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida e também o solvente trocado por acetato de etila para proporcionar 68,7 g do composto do título (quantitativo). O composto foi usado na próxima etapa sem purificação. Uma porção do mesmo foi cristalizada com acetato de etila/hexano para confirmar a estrutura dos mesmos.

[00266] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,50-1,72 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 2H), 3,12-3,19 (m, 2H), 4,13-4,20 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 11,5$ Hz), 4,70 (d, $J = 11,5$ Hz), 4,85-4,92 (m, 1H), 7,26-7,35 (m, 5H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

[00267] 2,5-Dioxopirrolidin-1-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato

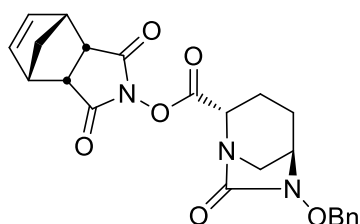
[00268] Ácido (2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)pi-peridina-2-carboxílico (Exemplo de Referência 3, Etapa 1, 700 mg, 2 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano desidratado (10 mL) e resfriado a -20 °C. À mistura foram sequencialmente adicionados gota a gota cloroformiato de isobutila (300 mg) e trietilamina (444 mg), seguido por agitação durante 15 minutos. À solução de reação foi adicionado 1-hidroxipirrolidina-2,5-diona (253 mg), seguido por agitação durante 30 minutos e também agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (35 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% (10 mL), bicarbonato de sódio saturado (10 mL) e salmoura saturada (10 mL), secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida para proporcionar 985 mg de um resíduo. A quantidade total do resíduo foi dissolvida em clorofórmio desidratado (10 mL), e à solução foi adicionado trietilamina (303 mg), seguido por resfriamento com gelo. À mistura foi adicionado trifosgênio (237 mg), seguido por agitação durante 30 minutos. A isto foi em seguida adicionado metanol (0,1 mL), seguido por agitação durante 30 minutos. Uma solução de ácido metanossulfônico (1,3 mL) em diclorometano (4,0 mL) foi em seguida adicionada gota a gota e agitada também durante 30 minutos. A mistura foi adicionada gota a gota a hidrogenocarbonato de potássio a 1 M resfriado com gelo (2,4 mL de g/20), seguido por agitação durante 30 minutos. Clorofórmio (10 mL) foi em seguida adicionado para separar as camadas. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 1 M (10 mL), bicarbonato de sódio saturado (10 mL) e salmoura saturada (10 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi semeado com cristais, e ao sólido

foi adicionado hexano/acetato de etila (1/2, 3 mL). A mistura foi em seguida agitada, filtrada e lavada sequencialmente com hexano/acetato de etila (1/1, 3 mL) e hexano (3 mL) para proporcionar 556 mg do composto do título como cristais (rendimento 75%).

[00269] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,70-1,77 (m, 1H), 2,04-2,27 (m, 3H), 2,80-2,90 (m, 4H), 3,09-3,19 (m, 2H), 3,35 (br.s., 1H), 4,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H); MS m/z 374 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo de Referência 4

[00270] (1R,2S,6R,7S)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato



[00271] Ácido (2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)pi peridina-2-carboxílico (Exemplo de Referência 3, Etapa 1, 14,0 g, 41,09 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano desidratado (200 mL), seguido por resfriamento em torno de -20 °C. À mistura foi adicionado gota a gota cloroformiato de isobutila (6,11 g) e em seguida trietilamina (8,86 g), seguido por agitação à mesma temperatura durante 15 minutos. À solução de reação foi em seguida adicionado (1R,2S,6R,7S)-4-hidróxi-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-3,5-diona (7,87 g), seguido por agitação à mesma temperatura durante 30 minutos e também agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (700 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% resfriado com gelo (200 mL), bicarbonato de sódio saturado (200 mL) e salmoura saturada (200 mL), secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O solvente foi destilado sob pressão reduzida, e novamente concentrado por substituição com acetato de

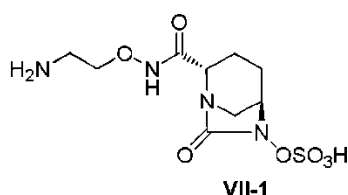
etila. A quantidade total do resíduo resultante (25,1 g) (rendimento líquido 92%) foi dissolvida em clorofórmio desidratado (180 mL), e à solução foi adicionado trietilamina (5,5 g), seguido por resfriamento com gelo. À mistura foi adicionado trifosgênio (4,29 g), seguido por agitação durante 30 minutos. A isto foi em seguida adicionado metanol (1 mL), seguido por agitação durante 30 minutos. À solução de reação foi adicionada gota a gota uma solução de ácido metanossulfônico (23,5 mL) em diclorometano (30 mL), seguido por outra agitação durante 30 minutos. A mistura foi adicionada gota a gota a hidrogenocarbonato de potássio a 1 M resfriado com gelo (43,5 mL de g/200), seguido por agitação durante 30 minutos. Clorofórmio (100 mL) foi em seguida adicionado para separar as camadas. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 1 M (200 mL), bicarbonato de sódio saturado (200 mL) e salmoura saturada (200 mL). Cada uma das camadas aquosas foi sequencialmente extraída outra vez com clorofórmio (100 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas em sulfato de magnésio anidro e filtradas. O solvente foi concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo resultante foi dissolvido em clorofórmio (70 mL). À solução foi adicionado hexano (100 mL), seguido por agitação durante 30 minutos para cristalização. A isto também foi adicionado hexano (100 mL), seguido por agitação durante 1 hora. O material cristalino foi filtrado e secado para proporcionar 15,4 g do composto do título (teor 100%, rendimento 88%).

[00272] HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4,6 X 150 mm, 35°C, 0,02 M TFA/CH₃CN = 50/50, 1,0 mL/min, UV 210 nm, RT 7,1 min; excesso enantiomérico 99,9% ee ou mais: CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 150 mm, 40 °C, Hexano/EtOH = 1/1, UV 210 nm, 1 mL/min, RT 37,3 min (cf. enantiômero 16,5 min); Ponto de fusão 196°C; $[\alpha]^{26}_D + 12,686^\circ$ (c 0,885, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,78 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 2,01-2,26 (m, 3H), 3,04-3,17 (m, 2H),

3,32 (m, 3H), 3,45 (br.s., 2H), 4,41 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,19 (br.s., 2H), 7,33-7,46 (m, 5H); MS m/z 438 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 5

[00273] (2S,5R)-N-(2-Aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)



Etapa 1

[00274] *terc*-Butil {2-[[{[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi]etil}carbamato (IV-1)

[00275] Uma solução de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (4,30 g, 15,56 mmol) em acetato de etila desidratado (47 mL) foi resfriado a -30°C e cloroformiato de isobutila (2,17 g, lavado com acetato de etila desidratado 1 mL) e trietilamina (1,61 g, lavada com 1 mL de acetato de etila desidratado) foram sequencialmente adicionados gota a gota a -30°C, seguido por agitação durante 1 hora. À solução de reação foi adicionada uma solução de *terc*-butil 2-(amino-óxi)etilcarbamato (3,21 g) em acetato de etila desidratado (4 mL) (lavado com 1 mL de acetato de etila desidratado), e a temperatura da mistura foi elevada para 0°C durante 1,5 hora, seguido por agitação durante a noite. A mistura foi lavada sequencialmente com ácido cítrico aquoso a 8% (56 mL), bicarbonato de sódio saturado (40 mL) e salmoura saturada (40 mL), e secada em sulfato de magnésio anidro. A mistura foi em seguida filtrada, concentrada até 5 mL, e também concentrada por substituição com etanol (10 mL) até 6 mL. À solução resultante foram adicionados etanol (3 mL) e hexano (8 mL), e a mistura foi resfriada com gelo e semeada com cristais, seguido por agitação durante 15 minutos. À mistura foi adicionado

gota a gota hexano (75 mL) mais de 2 horas, seguido por agitação durante a noite. O material cristalino foi filtrado, lavado com hexano e secado em vácuo para proporcionar 5,49 g do composto do título (4,98 g líquidos, rendimento 74%).

[00276] HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4,6 X 150 mm, 33,3 mM tampão de fosfato/MeCN = 50/50, 1,0 mL/min, UV 210 nm, RT 4,4 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,44 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,90-2,09 (m, 2H), 2,25-2,38 (m, 1H), 2,76 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,03 (br.d., J = 11,6 Hz, 1H), 3,24-3,47 (m, 3H), 3,84-4,01 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,44 (br.s., 1H), 7,34-7,48 (m, 5H), 9,37 (br.s., 1H); MS m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

[00277] *terc*-Butil {2-[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}carbamato (V-1)

[00278] Em uma solução de *terc*-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}carbamato (3,91 g, 9,01 mmol) em metanol (80 mL) foi adicionado um catalisador de paládio/carbono a 10% (50% de umidade, 803 mg), seguido por agitação durante 45 minutos sob atmosfera de hidrogênio. A solução de reação foi filtrada por uma almofada de Celite e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 3,11 g do composto do título (quantitativo).

[00279] HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4,6 X 150 mm, 33,3 mM tampão de fosfato/MeCN = 75/25, 1,0 mL/min, UV 210 nm, RT 3,9 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,22 (br.dd., J = 15,0, 7,0 Hz, 1H), 3,03 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,12 (br.d., J = 12,0 Hz, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,68-3,71 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H); MS m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

[00280] *terc*-Butil {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo

[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]etil}carbamato de tetrabutylamônio (VI-1)

[00281] Em uma solução de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]etil}carbamato (3,09 g, 8,97 mmol) em diclorometano (80 mL), 2,6-lutidina (3,20 mL) e complexo de trióxido de enxofre-piridina (3,58 g) foram adicionados, seguido por agitação durante a noite em temperatura ambiente. A solução de reação foi vertida em bicarbonato de sódio semissaturado, e a camada aquosa foi lavada com clorofórmio. À camada aquosa foi adicionado hidrogenossulfato de tetrabutylamônio (3,47 g) e clorofórmio (30 mL), seguido por agitação durante 10 minutos. Depois que a camada aquosa foi extraída com clorofórmio, a camada orgânica resultante foi secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e em seguida concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 5,46 g do composto do título (rendimento 91%).

[00282] HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4,6 X 150 mm, 33,3 mM tampão de fosfato/MeCN = 80/20, 1,0 mL/min, UV 210 nm, RT 2,0 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,37-1,54 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 1,57-1,80 (m, 9H), 1,85-1,98 (m, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 2,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,20-3,50 (m, 11H), 3,85-3,99 (m, 3H), 4,33-4,38 (m, 1H), 5,51 (br s, 1H), 9,44 (br.s., 1H); MS m/z 425 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}+2\text{H}]^+$.

Etapas 4

[00283] (2S,5R)-N-(2-Aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

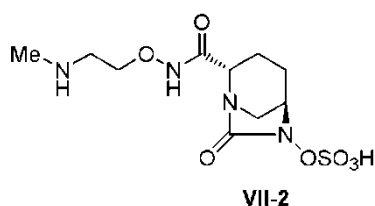
[00284] Em uma solução de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]etil}carbamato de tetrabutylamônio (5,20 g, 7,82 mmol) em diclorometano (25 mL), ácido trifluoroacético (25 mL) foi adicionado sob resfriamento com gelo, seguido por agitação a 0 °C durante 1 hora. A solução de reação foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi lavado com

dietil éter, ajustado em pH 7 com uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila (água) e liofilizado para proporcionar 1,44 g do composto do título (rendimento 57%).

[00285] HPLC: COSMOSIL 5C18 MS-II 4,6 X 150 mm, 33,3 mM tampão de fosfato/MeCN = 99/1, 1,0 mL/min, UV 210 nm, RT 3,1 min; ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 1,66-1,76 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 1H), 1,91-2,00 (m, 1H), 2,00-2,08 (m, 1H), 3,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,15 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,18 (br d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 7,8, 2,2 Hz, 1H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,07 (dd, J = 6,4 & 3,2 Hz, 1H); MS m/z 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo de Referência 6

[00286] (2S,5R)-N-[2-(Metilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-2)



Etapa 1

[00287] *terc*-Butil {2-[[{[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi]etil}(metil)carbamato (IV-2)

[00288] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (390 mg, 1,41 mmol) e *terc*-butil (2-(amino-óxi)etil)(metil)carbamato (436 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 347,8 mg do composto do título (rendimento 55%).

[00289] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,25-2,36 (m, 1H), 2,70-3,08 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,23-3,41 (m, 2H), 3,51-3,68 (m, 1H), 3,83-4,10 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 10,11 (br

s, 1H); MS m/z 449 [M+H]⁺.

Etapas 2

[00290] terc-Butil {2-[[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}(metil)carbamato (V-2)

[00291] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00292] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,14-2,28 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 3,04 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,79-3,88 (m, 1H), 3,92-4,05 (m, 2H); MS m/z 359 [M+H]⁺.

Etapas 3

[00293] (2S,5R)-N-[2-(Metilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-2)

[00294] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, terc-butil {2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}(metil)carbamato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo).

[00295] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (t, J = 7,2 Hz, 12H), 1,36-1,53 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,57-1,77 (m, 9H), 1,83-1,98 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,82-2,96 (m, 4H), 3,22-3,42 (m, 11H), 3,60-4,08 (m, 3H), 4,34 (br.s., 1H), 10,15 (br.s., 1H); MS m/z 437 [M-Bu₄N]⁻.

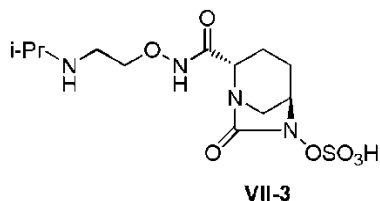
[00296] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 149,4 mg do composto do título (3 etapa rendimento 57%).

[00297] ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 1,73-1,97 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 3,09 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,21-

3,32 (m, 3H), 4,04 (dd, J = 7,5, 2,0 Hz, 1H), 4,10-4,23 (m, 3H); MS m/z 337 [M-H]⁻.

Exemplo de Referência 7

[00298] (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-3)



Etapa 1

[00299] *terc*-Butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}(propan-2-il)carbamato (IV-3)

[00300] Uma solução de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (414 mg, 1,50 mmol) em diclorometano desidratado (14,1 mL) foi resfriada sob atmosfera de argônio a 0°C, e a isto foi adicionado sequencialmente cloroformiato de isobutila (245,9 mg) e em seguida trietilamina (197 mg), seguido por agitação durante 30 minutos. A esta mistura reacional foi adicionado gota a gota *terc*-butil (2-(amino-óxi)etil)(isopropil)carbamato (596 mg). Depois da conclusão da adição, a temperatura foi elevada para temperatura ambiente, e a mistura foi agitada durante 1 hora. Esta mistura reacional foi sequencialmente lavada com ácido clorídrico a 0,5 M e salmoura saturada, e a camada orgânica foi secada em sulfato de magnésio e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 578,4 mg do composto do título (rendimento 81%).

[00301] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,89-2,07 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 1H), 2,73-2,90 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 1H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,83-4,06 (m, 4H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,35-7,46 (m, 5H), 10,29 (br.s., 1H); MS m/z 477 [M+H]⁺.

Etapas 2

[00302] tert-butyl{2-([[(2S,5R)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)oxi]etil}(propan-2-il)carbamato (V-3)

[00303] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total de composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00304] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,09-1,23 (m, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,73-2,27 (m, 4H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,08-3,50 (m, 4H), 3,64-3,73 (m, 1H), 3,79-3,98 (m, 3H); MS m/z 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

[00305] (2S,5R)-7-Oxo-N-[2-(propan-2-ilamino)etoxi]-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-3)

[00306] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, tert-butyl{2-([[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-oxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)oxi]etil}(propan-2-il)carbamato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo).

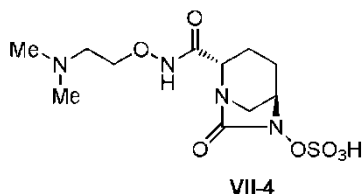
[00307] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (d, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,10-1,20 (m, 6H), 1,33-1,77 (m, 17H), 1,46 (s, 9H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,79-2,95 (m, 1H), 3,17-3,45 (m, 9H), 3,50-3,67 (m, 1H), 3,80-4,07 (m, 5H), 4,34 (br.s., 1H), 10,36 (br.s., 1H); MS m/z 465 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[00308] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 252,1 mg do composto do título (3 etapa rendimento 57%).

[00309] ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 1,28 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,74-1,83 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,98-2,14 (m, 2H), 3,11 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 3H), 3,40 (quint, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,01 (br d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,09-4,18 (m, 3H); MS m/z 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo de Referência 8

[00310] (2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-4)

Etapa 1

[00311] (2S,5R)-6-Benzilóxi-N-[2-(dimetilamino)etóxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (IV-4)

[00312] Uma solução de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) em diclorometano desidratado (10 mL) foi resfriada a 0°C sob atmosfera de argônio, e cloroformiato de isobutila (289 (L, 2,20 mmol) foi adicionado gota a gota. Trietilamina (293 (L) foi em seguida adicionada, e a mistura foi agitada durante 30 minutos para preparar um anidrido ácido misto no sistema de reação. A esta mistura reacional foram adicionados lentamente dicloridrato de 2-(amino-óxi)-N,N-dimetiletanamina (591 mg) e trietilamina (930 (L) ao mesmo tempo em que sendo lavada com diclorometano desidratado (7,0 mL), seguido por agitação durante 1 hora à mesma temperatura. Depois de filtrar esta mistura reacional, o resíduo foi lavado com metanol, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi dissolvido em diclorometano e água, e a camada orgânica extraída com diclorometano foi secada em sulfato de magnésio e em seguida concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel (aminossílica, clorofórmio/metanol=10/1) para proporcionar 291,1 mg do composto do título como um óleo incolor (rendimento 40%).

[00313] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45-1,85 (m, 4H), 2,29 (s, 6H), 2,60 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,97 (br.d., J =

11,6 Hz, 1H), 3,28-3,34 (m, 1H), 3,92-4,07 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,35-7,48 (m, 5H); MS m/z 363 [M+H]⁺.

Etapas 2

[00314] (2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)etóxi]-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (V-4)

[00315] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00316] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,74-1,84 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,36 (s, 6H), 2,67-2,74 (m, 2H), 3,07 (br.d., J = 11,6 Hz, 1H), 3,12 (br.d., J = 11,6 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,83 (br.d., J = 6,4 Hz, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H); MS m/z 273 [M+H]⁺.

Etapas 3

[00317] (2S,5R)-N-[2-(Dimetilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-4)

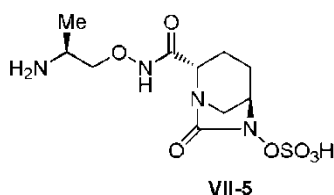
[00318] A mistura reacional obtida de uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5 foi diluída com clorofórmio e lavada com água para obter (2S,5R)-N-[2-(dimetilamino)etóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida de piridínio. Isto foi neutralizado com bicarbonato de sódio saturada e água e em seguida purificado por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila para proporcionar 130,7 mg do composto do título (2 etapa rendimento 43%).

[00319] ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 1,68-1,84 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 2H), 2,80 (s, 6H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,17-3,29 (m, 2H), 3,80-3,90 (m, 1H), 4,02-4,13 (m, 3H); MS m/z 353 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 9

[00320] (2S,5R)-N-[(2S)-2-Aminopropil]óxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-

diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-5)



Etapa 1

[00321] *tert*-Butil {(2S)-1-[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propan-2-il}carbamato (IV-5)

[00322] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 7, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (414 mg, 1,50 mmol) e (S)-*tert*-butil (1-(amino-óxi)propan-2-il)carbamato (550 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 585,6 mg do composto do título (rendimento 87%).

[00323] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,80 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,06 (br.d., $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,27-3,34 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,86-3,98 (m, 3H), 4,81 (br.d., $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H), 9,68 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

[00324] *tert*-Butil {(2S)-1-[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabíciclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino)óxi]propan-2-il}carbamato (V-5)

[00325] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00326] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,74-1,84 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,03-2,12 (m, 1H), 2,21 (br.dd., $J = 15,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,14 (br.d., $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,74-3,87 (m, 4H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

[00327] (2S,5R)-N-{[(2S)-2-aminopropil]óxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-5)

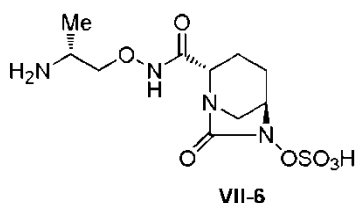
[00328] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, terc-butil {(2S)-1-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]propan-2-il}carbamato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo). MS m/z 437[M-Bu₄N]⁻.

[00329] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 117,1 mg do composto do título (3 etapa rendimento 26%).

[00330] ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,66-1,89 (m, 2H), 1,91-2,08 (m, 2H), 3,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (br.d., J = 12,0 Hz, 1H), 3,47-3,58 (m, 1H), 3,82 (dd, J = 11,8, 9,4 Hz, 1H), 3,92-4,02 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H); MS m/z 339 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 10

[00331] (2S,5R)-N-{[(2R)-2-Aminopropil]óxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-6)

**Etapas 1**

[00332] terc-Butil {(2R)-1-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]propan-2-il}carbamato (IV-6)

[00333] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 7, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (414 mg, 1,50 mmol) e (R)-terc-butil (1-(amino-óxi)propan-2-il)carbamato (569 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para

proporcionar 625 mg do composto do título (rendimento 93%).

[00334] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,53-1,70 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,79 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,02 (br.d., $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,84 (dd, $J = 11,2, 3,6$ Hz, 1H), 3,92-4,04 (m, 2H), 4,66 (br d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,06 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 7,35-7,45 (m, 5H), 9,94 (br.s., 1H); MS m/z 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

[00335] terc-Butil $\{(2\text{R})\text{-}1\text{-}[\{[(2\text{S},5\text{R})\text{-}6\text{-hidróxi-}7\text{-oxo-}1,6\text{-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il}]\text{carbonil}\}\text{amino})\text{óxi}]\text{propan-2-il}\}\text{carbamato (V-6)}$

[00336] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00337] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,15 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,73-1,84 (m, 1H), 1,86-2,00 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,19-2,29 (m, 1H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,73-3,92 (m, 4H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3

[00338] $(2\text{S},5\text{R})\text{-N-}\{[(2\text{R})\text{-}2\text{-Aminopropil}]\text{óxi}\}\text{-}7\text{-oxo-}6\text{-(sulfo-óxi)-}1,6\text{-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-6)}$

[00339] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, terc-butil $\{(2\text{R})\text{-}1\text{-}[\{[(2\text{S},5\text{R})\text{-}7\text{-oxo-}6\text{-(sulfo-óxi)-}1,6\text{-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il}]\text{carbonil}\}\text{amino})\text{óxi}]\text{propan-2-il}\}\text{carbamato de tetrabutílamônio}$ foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo). MS m/z 437 $[\text{M-Bu}_4\text{N}]^+$.

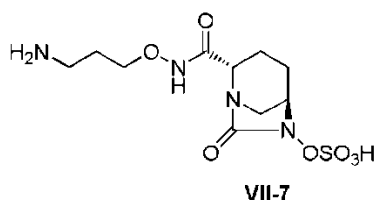
[00340] A quantidade total do sal de tetrabutílamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 212,6 mg do composto do título (3 etapa rendimento 45%).

[00341] ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 1,17 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,66-

1,78 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 3,02 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,18 (br.d., J = 12,0 Hz, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,83 (dd, J = 11,8, 9,0 Hz, 1H), 3,94 (br.d., J = 7,2 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 11,8, 3,4 Hz, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H); MS m/z 339 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 11

[00342] (2S,5R)-N-(3-Aminopropóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-7)



Etapa 1

[00343] *tert*-Butil {3-[(3-[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]propil}carbamato (IV-7)

[00344] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (390 mg, 1,41 mmol) e *tert*-butil (3-(amino-óxi)propil)carbamato (730 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 398,1 mg do composto do título (rendimento 63%).

[00345] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,44 (s, 9H), 1,50-1,67 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,88-2,07 (m, 2H), 2,28-2,37 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,01 (br.d., J = 11,0 Hz, 1H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,89-4,04 (m, 3H), 4,90 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,17 (br.s., 1H), 7,36-7,45 (m, 5H), 9,21 (br.s., 1H); MS m/z 449 [M+H]⁺.

Etapa 2

[00346] *tert*-Butil {3-[(3-[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]propil}carbamato (V-7)

[00347] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir do composto da supracitada Etapa 1 (392,8 mg, 876 (mol) (quantitativo).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (s, 9H), 1,73-1,99 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 1H), 3,07 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,09-3,21 (m, 3H), 3,69 (br.s., 1H), 3,80-3,96 (m, 3H); MS m/z 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

[00348] (2S,5R)-N-(3-Aminopropóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-7)

[00349] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, *tert*-butil {3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]propil}carbamato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo).

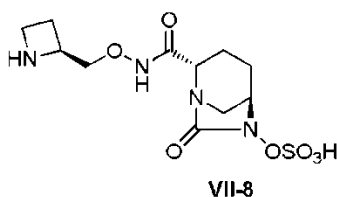
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 12H), 1,33-1,53 (m, 8H), 1,47 (s, 9H), 1,55-1,96 (m, 12H), 2,14-2,23 (m, 1H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,85 (br.d., $J = 11,2$ Hz, 1H), 3,15-3,42 (m, 11H), 3,88-4,07 (m, 3H), 4,35 (br.s., 1H), 5,27 (br s, 1H), 9,26 (br.s., 1H); MS m/z 437 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[00350] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 138,4 mg do composto do título (3 etapa rendimento 47%).

[00351] ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 1,67-2,05 (m, 6H), 3,00-3,19 (m, 4H), 3,82-3,94 (m, 3H), 4,05-4,10 (m, 1H); MS m/z 337 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo de Referência 12

[00352] (2S,5R)-N-[(2S)-Azetidin-2-ilmetóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-8)



Etapas 1

[00353] *tert*-Butil (2S)-2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil}azetidina-1-carboxilato (IV-8)

[00354] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 8, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) e (S)-terc-butil 2-((amino-óxi)metil)azetidina-1-carboxilato (578 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 760,1 mg do composto do título (rendimento 83%).

[00355] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,46 (s, 9H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,88-2,07 (m, 3H), 2,23-2,34 (m, 2H), 2,84 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,28 (br s, 1H), 3,77-4,03 (m, 4H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,37-4,48 (m, 1H), 4,89 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 10,63 (br.s., 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

[00356] terc-Butil (2S)-2-[[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]metil]azetidina-1-carboxilato (V-8)

[00357] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir do composto da supracitada Etapa 1 (699 mg, 1,52 mmol) (quantitativo).

[00358] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,44 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,16-2,40 (m, 3H), 3,06 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,10-3,17 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,75-3,93 (m, 3H), 4,01 (dd, $J = 10,6, 10,6$ Hz, 1H), 4,14 (dd, $J = 10,6, 10,6$ Hz, 1H), 4,37-4,47 (m, 1H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 3

[00359] (2S,5R)-N-[(2S)-Azetidin-2-ilmetóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-8)

[00360] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, terc-butil (2S)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]metil]azetidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quanti-

tativo).

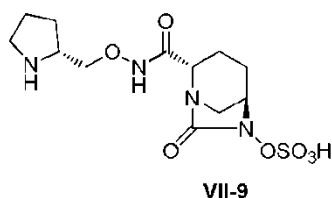
[00361] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,30-2,10 (m, 19H), 1,46 (s, 9H), 2,12-2,39 (m, 3H), 2,89 (br.d., $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,23-3,39 (m, 9H), 3,76-3,93 (m, 3H), 3,95-4,06 (m, 1H), 4,08-4,18 (m, 1H), 4,33 (br.s., 1H), 4,37-4,50 (m, 1H); MS m/z 449 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[00362] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 172,3 mg do composto do título (3 etapa rendimento 32%).

[00363] ^1H RMN (500 MHz, D_2O) δ 1,71-1,83 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 1H), 1,98-2,16 (m, 2H), 2,36-2,49 (m, 1H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,10 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,92-4,12 (m, 5H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,68-4,77 (m, 1H); MS m/z 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo de Referência 13

[00364] (2S,5R)-7-Oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-9)



Etapas

[00365] *tert*-Butil (2R)-2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]metil]pirrolidina-1-carboxilato (IV-9)

[00366] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (390 mg, 1,41 mmol) e (R)-*tert*-butil 2-((amino-óxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato (796 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 336 mg do composto do título (rendimento 50%).

[00367] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,45 (s, 9H), 1,52-1,72 (m, 1H), 1,80-2,09 (m, 6H), 2,27-2,39 (m, 1H), 2,84 (br.d., $J = 12,4$ Hz, 1H),

2,96-3,08 (m, 1H), 3,28-3,44 (m, 3H), 3,60-3,86 (m, 2H), 3,89-4,06 (m, 1H), 4,14-4,29 (m, 1H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 10,56 (s, 1H); MS m/z 475 [M+H]⁺.

Etapas 2

[00368] *terc-Butil* (2R)-2-[[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]metil]pirrolidina-1-carboxilato (V-9)

[00369] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00370] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,46 (s, 9H), 1,73-2,27 (m, 8H), 3,06 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,24-3,40 (m, 2H), 3,67-3,71 (m, 1H), 3,73-4,12 (m, 4H); MS m/z 385 [M+H]⁺.

Etapas 3

[00371] (2S,5R)-7-Oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-9)

[00372] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, *terc-butil* (2R)-2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]metil]pirrolidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo).

[00373] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 (t, J = 7,4 Hz, 12H), 1,34-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,55-1,78 (m, 10H), 1,80-2,01 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 1H), 2,29-2,42 (m, 1H), 2,88 (br.d., J = 11,2 Hz, 1H), 3,21-3,43 (m, 10H), 3,60-3,86 (m, 2H), 3,88-4,07 (m, 2H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,34 (br.s., 1H), 10,62 (br s, 1H); MS m/z 463 [M-Bu₄N+2H]⁺.

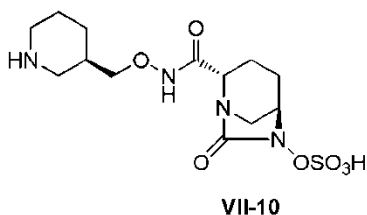
[00374] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 77,4 mg do composto do título (3 etapas rendimento 30%).

[00375] ¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ 1,66-2,18 (m, 8H), 3,14 (d, J =

12,8 Hz, 1H), 3,23 (br.d., J = 12,8 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,89 (ddd, J = 8,2, 8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,92-4,01 (m, 2H), 4,09-4,18 (m, 2H); MS m/z 365 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 14

[00376] (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-10)



Etapas 1

[00377] terc-Butil (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil]piperidina-1-carboxilato (IV-10)

[00378] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 8, um produto cru foi obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (390 mg, 1,41 mmol) e (R)-terc-butil 3-((amino-óxi)metil)piperidina-1-carboxilato (527 mg) e foi em seguida submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 333 mg do composto do título (rendimento 48%).

[00379] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,15-2,10 (m, 8H), 1,45 (s, 9H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,70-3,08 (m, 4H), 3,27-3,37 (m, 1H), 3,65-4,00 (m, 5H), 4,90 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,34-7,46 (m, 5H), 9,22 (br.s., 1H); MS m/z 489 [M+H]⁺.

Etapas 2

[00380] terc-Butil (3R)-3-[[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil]piperidina-1-carboxilato (V-10)

[00381] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 1 (quantitativo).

[00382] ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,24-1,37 (m, 1H), 1,40-1,56 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,75-2,00 (m, 4H), 2,03-2,13 (m, 1H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,65-2,95 (m, 2H), 3,06 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,13 (br.d., $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,67-3,91 (m, 5H), 4,01-4,08 (m, 1H); MS m/z 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

[00383] (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3R)-piperidin-3-ilmetóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-10)

[00384] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, terc-butil (3R)-2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil]piperidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo).

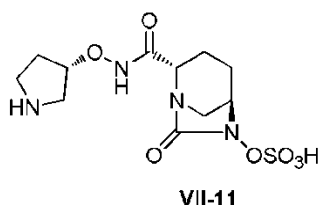
[00385] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (dd, $J = 7,6\&6,8$ Hz, 12H), 1,11-1,99 (m, 23H), 1,46 (s, 9H), 2,12-2,24 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,67-2,96 (m, 3H), 3,19-3,38 (m, 9H), 3,70-3,99 (m, 5H), 4,35 (br.s., 1H), 9,16 (br.s., 1H); MS m/z 477 $[\text{M}-\text{Bu}_4\text{N}]^-$.

[00386] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 106 mg do composto do título (3 etapa rendimento 41%).

[00387] ^1H RMN (400 MHz, D_2O) δ 1,16-1,28 (m, 1H), 1,54-1,88 (m, 5H), 1,92-2,16 (m, 3H), 2,72 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,81 (ddd, $J = 12,8\&12,8\&3,5$ Hz, 1H), 3,02 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,37-3,44 (m, 1H), 3,70 (dd, $J = 10,3\&7,6$ Hz, 1H), 3,79 (dd, $J = 10,3\&5,0$ Hz, 1H), 3,88-3,94 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 1H); MS m/z 377 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Exemplo de Referência 15

[00388] (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-11)



Etapa 1

[00389] *tert*-Butil (3*S*)-3-[[[[(2*S*,5*R*)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]pirrolidina-1-carboxilato (IV-11)

[00390] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, um produto cru obtido a partir de ácido (2*S*,5*R*)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) e (*S*)-*tert*-butil 3-(amino-óxi)pirrolidina-1-carboxilato (606 mg) foi submetido à purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 920,4 mg do composto do título (quantitativo).

[00391] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,46 (s, 9H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,89-2,09 (m, 3H), 2,15-2,19 (m, 1H), 2,28-2,34 (m, 1H), 2,75 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,95-3,06 (m, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,35-3,68 (m, 4H), 3,97 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,60 (br.d., J = 23,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 5H), 9,08 (br.d., J = 23,2 Hz, 1H); MS m/z 461 [M+H]⁺.

Etapa 2

[00392] *tert*-Butil (3*S*)-3-[[[[(2*S*,5*R*)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]pirrolidina-1-carboxilato (V-11)

[00393] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir do composto da supracitada Etapa 1 (869 mg, 1,89 mmol) (quantitativo).

[00394] ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 1,47 (s, 9H), 1,75-2,12 (m, 4H), 2,13-2,25 (m, 2H), 3,05 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,13 (br.d., J = 12,0 Hz, 1H), 3,25-3,50 (m, 2H), 3,61 (br.d., J = 13,2 Hz, 1H), 3,70 (br.s., 1H), 3,86 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H), 4,54-4,62 (m, 1H); MS m/z 371 [M+H]⁺.

Etapa 3

[00395] (2S,5R)-7-Oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilóxi]-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-11)

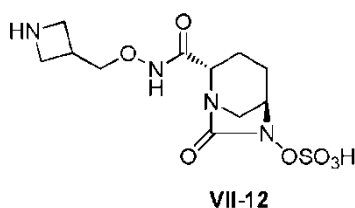
[00396] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, terc-butil (3S)-3-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]pirrolidina-1-carboxilato de tetrabutilamônio (quantitativo) foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2. MS m/z 449 [M-Bu₄N]⁻.

[00397] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 170,7 mg do composto do título (3 etapa rendimento 26%).

[00398] ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 1,71-1,92 (m, 2H), 1,95-2,18 (m, 3H), 2,21-2,30 (m, 1H), 3,07 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 3,24 (br.d., J = 12,2 Hz, 1H), 3,31-3,45 (m, 3H), 3,51 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,99 (br.d., J = 6,0 Hz, 1H), 4,10-4,14 (m, 1H), 4,72-4,77 (m, 1H); MS m/z 349 [M-H]⁻.

Exemplo de Referência 16

[00399] (2S,5R)-N-(Azetidin-3-ilmetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-12)

Etapa 1

[00400] terc-Butil 3-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil]azetidina-1-carboxilato (IV-12)

[00401] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 8, um produto cru obtido a partir de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (553 mg, 2,00 mmol) e terc-butil 3-((amino-óxi)metil)azetidina-1-carboxilato (564 mg) foi submetido à

purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel para proporcionar 699,7 mg do composto do título (rendimento 76%).

[00402] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,43 (s, 9H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 2H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,75 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 3,01 (br.d., $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,32 (br.s., 1H), 3,68-3,76 (m, 2H), 3,94 (br.d., $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,00-4,15 (m, 4H), 4,90 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 5,05 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 7,35-7,44 (m, 5H), 9,08 (br s, 1H); MS m/z 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 2

[00403] *terc-Butil* 3-{{{[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi]metil}azetidina-1-carboxilato (V-12)

[00404] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, o composto do título foi obtido a partir do composto da supracitada Etapa 1 (642 mg, 1,39 mmol) (quantitativo).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,43 (s, 9H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,05 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,13 (br.d., $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,68-3,82 (m, 3H), 3,83 (br.d., $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,97-4,06 (m, 4H); MS m/z 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 3

[00405] (2S,5R)-N-(Azetidin-3-ilmetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-12)

[00406] De uma maneira similar ao Exemplo de Referência 5, *terc-butil* 3-{{{[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil}amino]óxi]metil}azetidina-1-carboxilato de tetrabutylamônio foi obtido a partir da quantidade total do composto da Etapa 2 (quantitativo).

[00407] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 (t, $J = 7,2$ Hz, 12H), 1,37-1,51 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,54-1,75 (m, 9H), 1,82-1,97 (m, 1H), 2,13-2,25 (m, 1H), 2,29-2,40 (m, 1H), 2,77-2,95 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 9H),

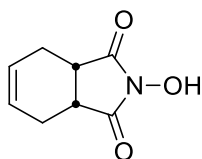
3,64-4,16 (m, 7H), 4,36 (br.s., 1H), 9,16 (br.s., 1H); MS m/z 449 [M-Bu₄N]⁻

[00408] A quantidade total do sal de tetrabutilamônio supracitado foi desprotegida com ácido trifluoroacético, e depois da purificação por cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila, foram obtidos 164,7 mg do composto do título (3 etapa rendimento 34%).

[00409] ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 1,65-1,89 (m, 2H), 1,92-2,06 (m, 2H), 3,06 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,10-3,22 (m, 2H), 3,90-4,00 (m, 5H), 4,07-4,14 (m, 3H); MS m/z 351 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 17

[00410] (3aR,7aS)-2-Hidróxi-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

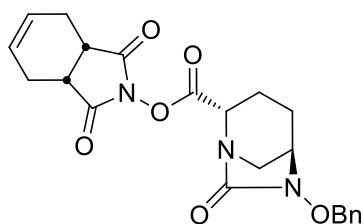


[00411] Sulfato de hidroxilamina (24,975 g, 0,152 mol) foi dissolvido em água (100 mL), e (3aR,7aS)-3a,4,7,7a-tetra-hidroisobenzofuran-1,3-diona (45,228 g) foi adicionado. À mistura foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 25% (50 g) em pequenas porções durante 15 minutos, seguido por agitação a 90 °C durante 2 horas. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente. O sólido cristalino precipitado foi filtrado por sucção, seguido por remoção de licor durante 30 minutos. Os cristais úmidos foram secados a vácuo a 50 °C durante 2 dias para proporcionar 42,87 g do composto do título (rendimento 87%).

[00412] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃). 2,20-2,31 (m, 2H), 2,56-2,65 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 5,91 (dt, J = 0,9, 2,7 Hz, 2H); MS m/z 166 [M-H]⁻.

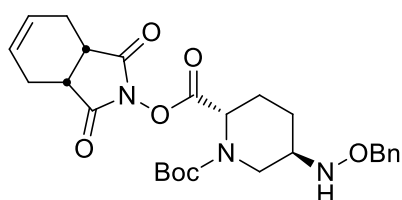
Exemplo de Referência 18

[00413] (3aR,7aS)-1,3-Dioxo-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-2(3H)-il(2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato



Etapa 1

[00414] 1-terc-Butil 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-2(3H)-il)(2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)piperidina-1,2-dicarboxilato



[00415] Ácido (2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (Exemplo de Referência 3, Etapa 1, 3,504 g, 10 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano desidratado (50 mL), seguido por resfriamento a aproximadamente -20 °C. À mistura foi adicionado gota a gota cloroformiato de isobutila (1,51 g) e em seguida trietilamina (2,17 g), seguido por agitação à mesma temperatura durante 15 minutos. Em seguida, à solução de reação foi adicionado (3aR,7aS)-2-hidróxi-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Exemplo de Referência 17, 1,84 g), seguido por agitação à mesma temperatura durante 30 minutos e em seguida em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (200 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% resfriado com gelo (60 mL), bicarbonato de sódio saturado (60 mL) e salmoura saturada (60 mL), secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O resíduo obtido concentrando o filtrado sob pressão reduzida foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano/acetato de etila = 2/1) para proporcionar 4,689 g do composto do título como um sólido espumoso incolor (rendimento 94%).

[00416] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) ,1,47 (bs, 9H), 1,59-1,75 (m,

2H), 2,04-2,32 (m, 2H), 2,16-2,35 (m, 2H), 2,61 (d, $J = 15,2$ Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,15-4,22 (m, 1H), 4,71 (q, $J=11,6$ Hz, 2H), 5,03 (bs, 1H), 5,97 (bs, 2H), 7,26-7,38 (m, 5H); MS m/z 500 $[M+H]^+$.

Etapas 2

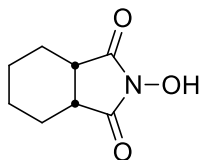
[00417] O composto da supracitada Etapa 1 (4,689 g, 9,386 mmol) foi dissolvido em clorofórmio desidratado (50 mL), e trietilamina (1,40 g) foi adicionada, seguido por resfriamento com gelo. À mistura foi adicionado trifosgênio (1,09 g), seguido por agitação durante 0,5 hora, e a conclusão da reação para o composto do título foi confirmada por TLC. À mistura foi adicionado metanol (0,255 mL) sob resfriamento com gelo, seguido por agitação durante 30 minutos. Subsequentemente, ácido metanossulfônico (8,89 g) foi adicionado, seguido por agitação durante 30 minutos. A conclusão da reação para o composto do título foi confirmada por TLC. A mistura foi adicionada gota a gota a uma solução de hidrogenocarbonato de potássio aquosa resfriada com gelo a 1 M (11,1 g/100 mL), seguido por agitação durante 0,5 hora. Clorofórmio (30 mL) foi em seguida adicionado para separar as camadas. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 1M (70 mL), bicarbonato de sódio saturado (70 mL) e salmoura saturada (70 mL), secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em clorofórmio (16 mL), e hexano (24 mL) foi adicionado, seguido por agitação durante 15 minutos. Além disso, hexano (8 mL) foi adicionado, seguido por agitação e envelhecimento durante 15 minutos. O sólido precipitado foi filtrado, lavado com uma mistura de clorofórmio/hexano (2/3), e secado sob pressão reduzida para proporcionar 3,51 g do composto do título como um pó cristalino incolor (rendimento 88%).

[00418] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3). 1,67-1,77 (m, 1H), 2,08 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,14-2,26 (m, 2H), 2,30 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 2,55-2,66 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 4H), 3,34 (bs, 1H), 4,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,91

(d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,97 (bs, 2H), 7,34-7,45 (m, 5H); MS m/z 426 [M+H]⁺.

Exemplo de Referência 19

[00419] (3aR,7aS)-2-Hidroxiexa-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona

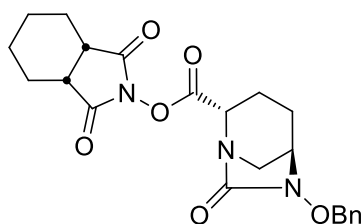


[00420] Sulfato de hidroxilamina (24,975 g, 0,152 mol) foi dissolvido em água (75 mL), e (3aR,7aS)-hexa-hidroisobenzofuran-1,3-diona (48,000 g) foi adicionado. À mistura foi adicionada uma solução de hidróxido de sódio aquosa a 25% (50 g) em pequenas porções durante 15 minutos, seguido por agitação a 90°C durante 1 hora. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente, extraída duas vezes com clorofórmio 50 mL, secada em sulfato de sódio anidro e filtrada. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em clorofórmio, impurezas foram filtradas, e o solvente foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido adicionando acetato de etila, a solução foi concentrada sob pressão reduzida, e foi secada em vácuo durante outros 2 dias para proporcionar 49,35 g do composto do título como um sólido incolor (rendimento 94%).

[00421] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (dt, J = 3,0, 5,9 Hz, 4H), 1,71-1,90 (m, 4H), 2,84-2,92 (m, 2H), 6,01 (brs, 1H); MS m/z 168 [M-H]⁻.

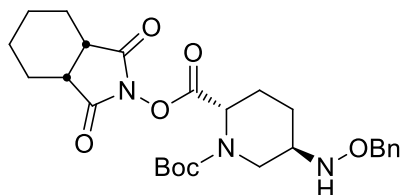
Exemplo de Referência 20

[00422] (3aR,7aS)-1,3-Dioxo-hexa-hidro-1H-isoindol-2(3H)-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato



Etapa 1

[00423] 1-terc-Butil 2-((3aR,7aS)-1,3-dioxo-hexa-hidro-1H-isoindol-2(3H)-il)(2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)piperidina-1,2-dicarboxilato



[00424] Ácido (2S,5R)-5-((benzilóxi)amino)-1-(terc-butoxicarbonil)piperidina-2-carboxílico (Exemplo de Referência 3, Etapa 1, 3,504 g, 10 mmol) foi dissolvido em tetra-hidrofurano desidratado (50 mL), seguido por resfriamento a aproximadamente -20°C. À mistura foi adicionado gota a gota cloroformiato de isobutila (1,51 g) e em seguida trietilamina (2,17 g), seguido por agitação à mesma temperatura durante 15 minutos. Em seguida, à solução de reação foi adicionado (3aR,7aS)-2-hidroxiexa-hidro-1H-isoindol-1,3(2H)-diona (Exemplo de Referência 19, 1,86 g), seguido por agitação à mesma temperatura durante 30 minutos e em seguida em temperatura ambiente durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (200 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% resfriado com gelo (60 mL), bicarbonato de sódio saturado (60 mL) e salmoura saturada (60 mL), secada em sulfato de magnésio anidro e filtrada. O resíduo obtido concentrando o filtrado sob pressão reduzida foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano/acetato de etila = 2/1) para proporcionar 4,521 g do composto do título como um sólido espumoso incolor (rendimento 90%).

[00425] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3). 1,35-1,58 (m, 13H), 1,62 (bs, 1H), 1,76 (bs, 2H), 1,90 (bs, 4H), 1,95-2,15 (m, 2H), 3,00 (bs, 2H), 3,15-3,30 (m, 2H), 4,16-4,25 (m, 1H), 4,72 (q, $J = 11,6$ Hz, 2H), 5,30-5,53 (m, 1H), 7,26-7,38 (m, 5H); MS m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa 2

[00426] O composto da supracitada Etapa 1 (4,521 g, 9,01 mmol)

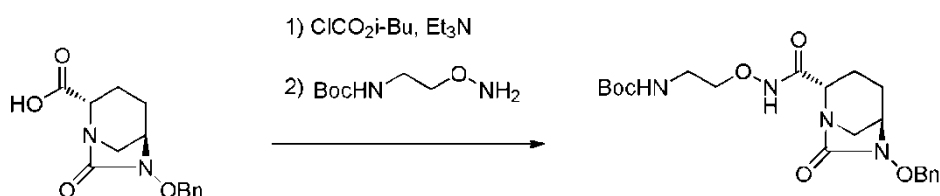
foi dissolvido em clorofórmio desidratado (50 mL), e trietilamina (1,350 g) foi adicionada, seguido por resfriamento com gelo. À mistura foi adicionado trifosgênio (1,043 g), seguido por agitação durante 0,5 hora, e a conclusão da reação para o composto do título foi confirmada por TLC. À mistura foi adicionado metanol (0,245 mL) sob resfriamento com gelo, seguido por agitação durante 30 minutos. Subsequentemente, ácido metanossulfônico (8,53 g) foi adicionado, seguido por agitação durante 30 minutos. A conclusão da reação para o composto do título foi confirmada por TLC. A mistura foi adicionada gota a gota a uma solução de hidrogenocarbonato de potássio aquosa a 1M resfriada com gelo (10,668 g/90 mL), seguido por agitação durante 0,5 hora. Clorofórmio (33 mL) foi em seguida adicionado para separar as camadas. A camada orgânica foi lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 1M (70 mL), bicarbonato de sódio saturado (70 mL) e salmoura saturada (70 mL), secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel (clorofórmio/acetato de etila = 6/1) para proporcionar 3,106 g do composto do título como um sólido incolor (rendimento 81%).

[00427] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) ,1,50 (bs, 4H), 1,62 (bs, 1H), 1,68-1,84 (m, 1H), 1,91 (bs, 4H), 2,04-2,27 (m, 2H), 3,02 (bs, 2H), 3,15 (s, 2H), 3,35 (bs, 1H), 4,47 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,92 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H); MS m/z 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Exemplo 1

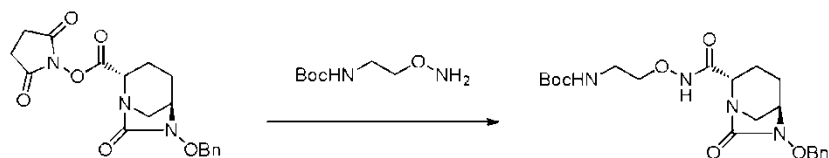
[00428] *tert*-Butil {2-[[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil]carbamato (IV-1)

Exemplo 1a



[00429] Uma solução de ácido (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (4,80 kg, 17,373 mol) em acetato de etila desidratado (62 L) foi resfriada a -30°C, cloroformiato de isobutila (2,52 kg) e trietilamina (1,85 kg) foram sequencialmente adicionados gota a gota, seguido por agitação a -30°C durante 15 minutos. À solução de reação, uma solução de terc-butil 2-(amino-óxi)etilcarbamato foi adicionada em acetato de etila desidratado (15% em peso, 23,45 kg) durante 30 minutos (lavado com 2 L de acetato de etila desidratado), e a temperatura foi elevada para 0°C durante 1 hora. A mistura foi lavada sequencialmente com ácido cítrico a 8% (65 L), bicarbonato de sódio a 5% (60 L), e água (60 L), e concentrada até 24 L. Ao concentrado foi adicionado acetato de etila (24 L), e a mistura foi concentrada por substituição duas vezes até 24 L. Ao concentrado resultante foram adicionados acetato de etila (29 L) e hexano (72 L), seguido por agitação durante a noite. À mistura foi adicionado gota a gota hexano (82 L), seguido por agitação durante 2 horas. Os cristais precipitados foram filtrados, lavados com hexano e secados em vácuo para proporcionar 5,51 kg do composto do título (rendimento 76%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do Exemplo de Referência 5, Etapa 1.

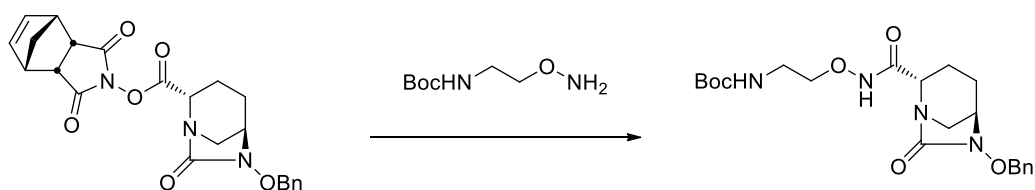
Exemplo 1b



[00430] 2,5-Dioxopirrolidin-1-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 3, 373 mg, 1 mmol) foi dissolvido em diclorometano desidratado (5 mL), e a isto foi adicionada uma solução de terc-butil 2-(amino-óxi)etilcarbamato (194 mg) em diclorometano desidratado (2 mL, lavada com 1 mL) sob resfriamento com gelo, seguido por agitação duran-

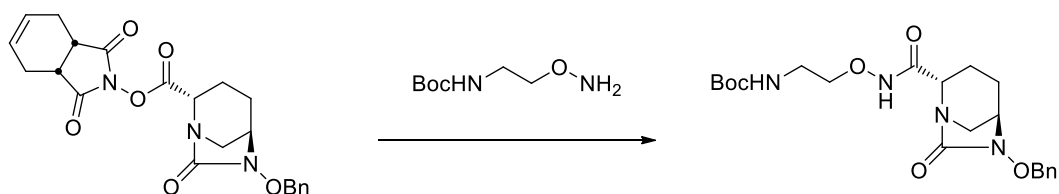
te 1 hora. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (65 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% (20 mL), bicarbonato de sódio saturado (20 mL) e salmoura saturada (20 mL), secada em sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 362 mg do composto do título (rendimento 83%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 5, Etapa 1.

Exemplo 1c



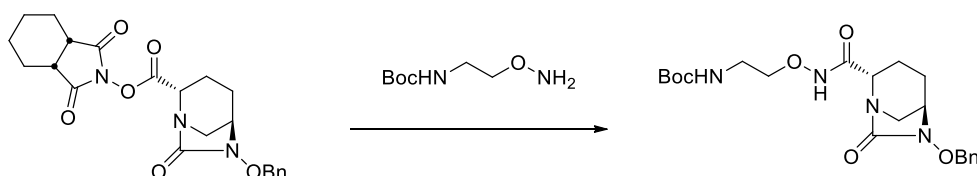
[00431] (1R,2S,6R,7S)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 4, 49,7 g, 113,6 mmol) foi suspenso em acetato de etila desidratado (650 mL). À suspensão foram adicionados uma solução de terc-butil 2-(amino-óxi)etilcarbamato (24,2 g) em acetato de etila desidratado (134 mL) e trietilamina (13,8 g) em temperatura ambiente, seguido por agitação durante 2,5 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (0,8 L), lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 0,25 M resfriado com gelo (1 L), bicarbonato de sódio saturado (1 L) e água (1 L), e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 48,08 g do composto do título (rendimento 98%, relação de área de HPLC de 99% ou mais). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 5, Etapa 1.

Exemplo 1d



[00432] (3aR,7aS)-1,3-Dioxo-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-2(3H)-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 18, 425 mg, 1 mmol) foi dissolvido em clorofórmio desidratado (5 mL), e uma solução de terc-butil 2-(amino-óxi)etilcarbamato (211 mg) em acetato de etila desidratado (1,41g) e trietilamina (121 mg) foi adicionada sob resfriamento com gelo, seguido por agitação durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (75 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% (35 mL), bicarbonato de sódio saturado (35 mL) e salmoura saturada (35 mL), e secada em sulfato de magnésio anidro, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano/acetato de etila = 1/2) para proporcionar 481 mg do composto do título (quantitativo). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 5, Etapa 1.

Exemplo 1e

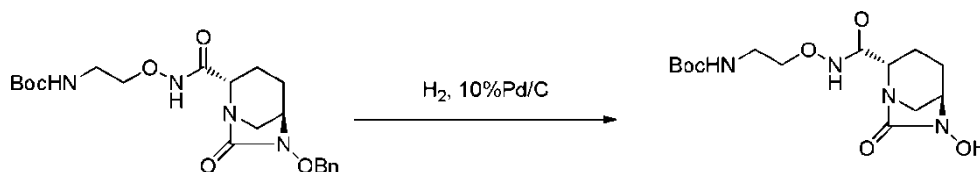


[00433] (3aR,7aS)-1,3-Dioxo-hexa-hidro-1H-isoindol-2(3H)-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 20, 427 mg, 1 mmol) foi dissolvido em clorofórmio desidratado (5 mL), e uma solução de terc-butil 2-(amino-óxi)etilcarbamato (211 mg) em acetato de etila desidratado (1,41 g) e trietilamina (121 mg) foi adicionada sob resfriamento com gelo, seguido por agitação durante 30 minutos. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (75 mL), lavada sequencialmente com ácido cítrico a 10% (35 mL), bicarbonato de sódio saturado (35 mL) e salmoura saturada (35 mL), e secada em sulfato de magnésio anidro, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi submetido à

cromatografia de coluna em sílica-gel (hexano/acetato de etila = 1/2) para proporcionar 418 mg do composto do título (rendimento 96%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 5, Etapa 1.

Exemplo 2

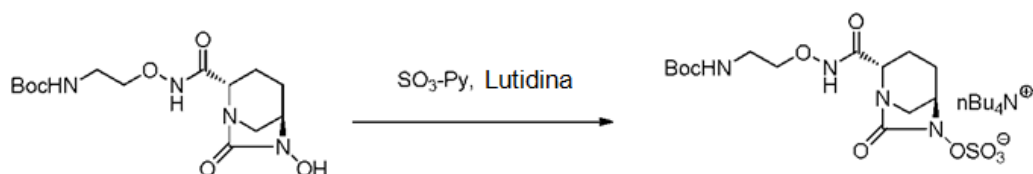
[00434] *tert*-Butil {2-[[[(2*S*,5*R*)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil]carbamato (V-1)



[00435] Em uma solução de *tert*-Butil {2-[[[(2*S*,5*R*)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil]carbamato (IV-1, 5,52 kg, 12,705 mol) em metanol (85 L), foi adicionado catalisador de paládio/carbono a 10% (50% úmido, 0,55 kg), seguido por agitação durante 1 hora sob pressão de hidrogênio (0,1 MPa). O catalisador foi filtrado, e o sólido foi lavado com metanol (25 L). Os filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida até 39 L a uma temperatura líquida de 10°C ou menos. Ao concentrado foi adicionado acetonitrila (44 L), e a mistura foi concentrada por substituição até 39 L a uma temperatura líquida de 10 °C ou menos. Esta operação foi conduzida duas vezes. A mistura foi resfriada a 0°C, seguido por agitação durante a noite. Os cristais precipitados foram filtrados, lavados com acetonitrila (24 L) e secados em vácuo para proporcionar 3,63 kg do composto do título (rendimento 83%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 5, Etapa 2.

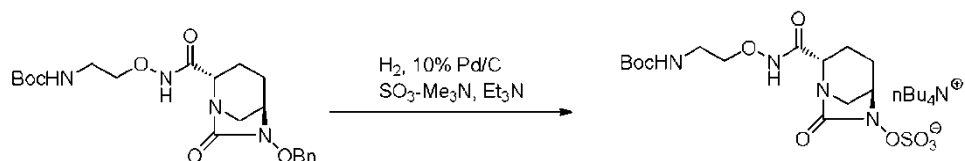
Exemplo 3

[00436] *tert*-Butil {2-[[[(2*S*,5*R*)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil]carbamato de tetrabutilamônio (VI-1)

Exemplo 3a

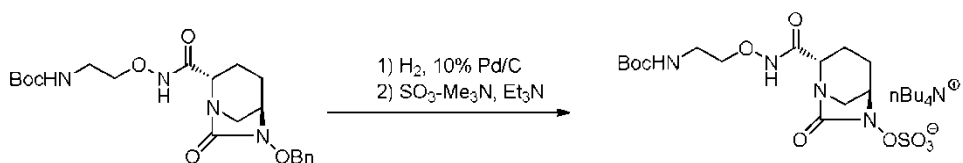
[00437] Em acetonitrila (51 L) foram sequencialmente adicionados água (51 mL), terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}carbamato (V-1, 3,53 kg, 10,251 mol), complexo de trióxido de enxofre-piridina (3,95 kg) e 2,6-lutidina (2,21 kg), seguido por agitação a 35 a 45°C durante a noite. A mistura foi filtrada para remover insolúveis, e o sólido foi lavado com acetonitrila (11 L). Os filtrados foram combinados e concentrados até 17 L. O concentrado foi resfriado a 10°C ou menos, e as camadas foram separadas com di-hidrogenofosfato de sódio a 9% (60 L) e acetato de etila (113 L). A camada orgânica foi novamente extraída com di-hidrogenofosfato de sódio a 9% (11 L). À camada aquosa resultante foi adicionado acetato de etila (113 L), uma solução aquosa de hidrogenossulfato de tetrabutilamônio a 30% (12,87 kg), e di-hidrogenofosfato de sódio a 37% (56,5 kg), seguido por agitação durante 15 minutos. A camada orgânica foi separada, lavada com di-hidrogenofosfato de sódio a 20% (60 L), secada em sulfato de magnésio anidro (2,5 kg), filtrada e em seguida concentrada sob pressão reduzida. Os cristais do composto do título foram precipitados nas soluções concentradas, e foram dissolvidos em acetato de etila, e o volume líquido total foi ajustado a 20 L para proporcionar 32,55 kg de uma solução do composto do título em acetato de etila (6,25 kg líquidos, rendimento 92%). A solução foi submetida à próxima etapa sem outra purificação.

Exemplo 3b: Síntese de um pote de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]ami-

no)óxi]etil}carbamato (IV-1)

[00438] Em uma solução de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}carbamato (IV-1, 515 mg, 1,16 mmol) em isopropanol (7 mL) foram adicionados água (5 mL), complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina (196 mg), trietilamina (0,0407 mL) e catalisador de paládio/carbono a 10% (53,3% 95,0 mg úmido) sob atmosfera de hidrogênio, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 2 horas. Um catalisador de paládio/carbono a 10% (53,3% 63,5 mg úmido) também foi adicionado, e a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas sob atmosfera de hidrogênio e em seguida substituída com gás argônio, seguido por agitação em temperatura ambiente durante 1 hora. O catalisador na solução de reação foi filtrado por uma almofada de Celite e lavado com isopropanol/água (1/1, 40 mL) e em seguida foi filtrado por MF (Millipore) e lavado com isopropanol/água (1/1, 15 mL). O isopropanol foi em seguida destilado sob pressão reduzida. À solução aquosa resultante foram adicionados di-hidrogenofosfato de sódio (5,29 g), acetato de etila (20 mL) e hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (476 mg), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 10 minutos. A mistura foi em seguida extraída duas vezes com acetato de etila. A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada para proporcionar 702 mg do composto do título (rendimento 91%).

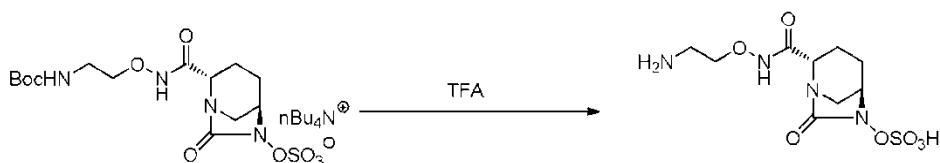
Exemplo 3c: Síntese sequencial de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}carbamato (IV-1)



[00439] Em uma solução de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}carbamato (IV-1, 5,0 g, 11,51 mmol) em isopropanol (80 mL) foi adicionado catalisador de paládio/carbono a 10% (50% 0,5 g úmido), seguido por agitação durante 2 horas sob atmosfera de hidrogênio. O catalisador na solução de reação foi filtrado por uma almofada de Celite, e o sólido foi lavado com isopropanol (15 mL). Os filtrados foram em seguida combinados, e a isto foram adicionados água (47,5 mL), complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina (1,8 g) e trietilamina (0,237 g), seguido por agitação a 25 a 30°C durante 24 horas. A mistura foi concentrada até 47 mL sob pressão reduzida. A isto foram adicionados dihidrogenofosfato de sódio (11,87 g), acetato de etila (200 mL) e hidrogenossulfato de tetrabutilamônio (4,688 g), seguido por agitação durante 10 minutos. A camada orgânica foi separada, e a camada aquosa também foi extraída com acetato de etila (2 x 100 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas em sulfato de magnésio e filtradas. O solvente orgânico do filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para proporcionar uma solução do composto do título em acetato de etila (6,522 g líquidos, rendimento 85%)

Exemplo 4

[00440] (2S,5R)-N-(2-Aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR)



Exemplo 4a

[00441] Uma solução de terc-butil {2-[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-

[00442] terc-Butil {2-[[[[(2S,5R)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino)óxi]etil}carbamato de tetrabutylamônio (VI-1, solução de acetato de etila de 15,60 kg, 2,98 kg líquidos) foi resfriado a uma temperatura líquida de 0 °C ou menos e concentrado até 9 L. Ao concentrado foi adicionado diclorometano (9 L), e a mistura foi resfriada a -20°C sob uma corrente de nitrogênio. À mistura foi adicionado gota a gota ácido trifluoroacético (16,5 L) a -5°C ou menos durante aproximadamente 1 hora, seguido por agitação a -5 a 0°C durante 1 hora. À solução de reação foi adicionado acetato de etila resfriado a 0°C em porções a 7°C ou menos (4 x 8,3 L, 24,6 L, 57,8 L no total), seguido por agitação a 0°C durante a noite. Os precipitados foram filtrados, lavados com acetato de etila (13,5 L, 9 L) e secados em vácuo para proporcionar 1,74 kg do composto do título (1,43 kg líquido, rendimento 99%, relação de área de HPLC de 99,1%, CE/TFA 10 % em mol, GC/EtOAc 14%).

[00443] Forma cristalina I de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-

(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

Exemplo 5a

[00444] Um tampão de ácido acético a 0,5 M (pH 5,5, 35 mL) foi resfriado com gelo, e a isto foi adicionado (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR, 36 g) e hidróxido de sódio a 5M resfriado alternadamente para ajustar o pH em 5,5. A mistura foi submetida à cromatografia de coluna em sílica-gel de octadecila (3,6 L) e eluída com água. As frações ativas foram coletadas e concentradas sob pressão reduzida com um banho de água de 35°C. Os cristais precipitados foram secados durante a noite em vácuo. 2,10 g dos cristais resultantes foram pulverizados e em seguida isopropanol/água (19/1, 13 mL) foi adicionado sob resfriamento com gelo, seguido por trituração a 0°C durante 1 hora. A suspensão foi filtrada, seguido por lavagem com isopropanol/água resfriado (19/1, 80 mL). Os cristais resultantes foram secados em vácuo para proporcionar 1,68 g do composto do título (rendimento 80%). Pico endotérmico de DSC: 111°C. Solubilidade em uma solução de isopropanol a 60% aquosa: 0,44% (10°C), 0,48% (20°C). O composto do título mostrou um padrão de pico característico em padrão de difração de pó de raios X como mostrado na Tabela 4 e Figura 1 abaixo. Parâmetros de ensaio e instrumento foram como segue: o difractômetro de pó de raios X: RINT2100 de Rigaku Corporation; fonte de raios X: CuK α 1, voltagem de tubo: 40 kV, corrente de tubo: 40 mA, velocidade de varredura 4 °/min, faixa de varredura: 2 θ = 3 a 40°.

Tabela 4

Dados de pó de raios X		
Difração de pó de raios X de Forma cristalina I		
Posição de pico		Intensidade relativa
2 θ	Espaçamento de treliça (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
12,04	7,34	13
15,64	5,66	53
16,02	5,53	26

Dados de pó de raios X		
Difração de pó de raios X de Forma cristalina I		
Posição de pico		Intensidade relativa
2 θ	Espaçamento de treliça (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
16,70	5,30	58
17,66	5,02	49
19,02	4,66	100
20,30	4,37	46
20,74	4,28	11
21,88	4,06	10
24,16	3,68	11
24,56	3,62	15
25,66	3,47	18
26,54	3,36	17
26,96	3,30	13
28,18	3,16	12
28,72	3,11	14
29,44	3,03	16
29,86	2,99	13
35,90	2,50	10

Exemplo 5b

[00445] (2S,5R)-N-(2-Aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR, 4,253 g líquidos) foi dissolvido em um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 73 mL) e o pH foi ajustado a 5,5, seguido por diluição com água (20 mL). A mistura foi concentrada até 130 mL, submetida a purificação de resina (SP207, 260 mL), e eluída com água (238 mL) e uma solução de isopropanol a 10% aquosa (780 mL). As frações ativas foram coletadas e concentradas até 30 mL sob pressão reduzida. A isto foi introduzido carbono ativado (Seisei Shirasagi, 87 mg), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. O carbono ativado foi filtrado com um filtro de membrana, e o filtrado foi submetido à liofilização para proporcionar 4,07 g de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1) em uma forma amorfa (rendimento 95,7%). Este composto amorfo (0,2 g) foi dissolvido em água (0,8 mL), e à solução foi adicionado isopropanol (1,2 mL) e semeada com forma cristalina I (Exemplo 5a, 1 mg) em temperatura am-

biente, seguido por agitação com uma barra de agitação durante 3 horas. Os cristais precipitados foram filtrados e secados para proporcionar 0,1 g do composto do título (rendimento 50%). Os cristais mostraram o mesmo padrão de pico como os cristais do Exemplo 5a em padrão de difração de pó de raios X.

Exemplo 5c

[00446] (2S,5R)-N-(2-Aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR, 2,113 g líquidos) e um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 73 mL) foram adicionados alternadamente, e o pH foi ajustado a 4,6, seguido por diluição com água (27 mL). A mistura foi concentrada até 80 mL sob pressão reduzida e em seguida o pH foi ajustado a 5,4 com um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 16 mL), seguido por diluição com água (48 mL). A mistura foi submetida para purificação de resina (SP207, 240 mL), e eluída com água (276 mL) e uma solução de isopropanol a 10% aquosa (720 mL). As frações ativas foram coletadas e concentradas sob pressão reduzida até 12 mL. A isto foi adicionado carbono ativado (Seisei Shirasagi, 40 mg), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 30 minutos. O carbono ativado foi filtrado por um filtro de membrana, seguido por diluição com água até 14 mL. A solução aquosa foi semeada com forma cristalina I (Exemplo 5b, 6 mg), agitada com uma barra de agitação em temperatura ambiente. À suspensão resultante foi adicionado gota a gota isopropanol (84 mL) durante 1 hora. Depois da conclusão de adição gota a gota, a mistura foi agitada durante 3 horas. Os cristais precipitados foram filtrados e secados para proporcionar 1,834 g do composto do título (rendimento 86,8%). Teor de água: 5,37%, o teor de produto anidro: 95,3%, relação de área de HPLC de 99,3%. Os cristais mostraram o mesmo padrão de pico como os cristais do Exemplo 5a em padrão de difração de pó de raios X.

Exemplo 6

[00447] Forma cristalina II de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

Exemplo 6a

[00448] Um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 0,8 L) foi resfriado a 10°C ou menos. A isto foi adicionado ao mesmo tempo em que agitando (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR, 49,96 g líquidos) e um tampão de fosfato a 0,2 M resfriado (pH 6,5) alternadamente em pequenas porções para ajustar o pH entre 4,2 e 5,5 e finalmente em pH 5,5. A mistura foi diluída com água (a quantidade total de 1,8 L) e concentrada sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 18°C ou menos até 1,6 L. O concentrado foi diluído com água a 1,8 L (relação de área de HPLC de 96,7%), submetido à purificação de resina (Sepabeads SP207, 3L) e eluído com água (0,83 L) e uma solução de isopropanol a 10% aquosa para coletar as frações ativas. As frações ativas foram combinadas (1,5 L) e concentradas sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 15°C ou menos até 0,5 L. A isto foi adicionado carbono ativado (0,88 g), seguido por agitação durante 30 minutos. O carbono ativado foi filtrado por um filtro de membrana e lavado com água (0,05 L x 2). Os filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 15°C ou menos até 0,2 L, e a temperatura líquida foi ajustada a 10 a 15°C. À mistura foi adicionado gota a gota isopropanol (0,25 L) durante 10 minutos. Depois de agitar durante 1 hora, isopropanol (0,6 L) também foi adicionado gota a gota durante 15 minutos. A mistura foi agitada durante 1 hora, e os cristais precipitados foram filtrados, lavados com isopropanol (0,2 L) e secados em vácuo até que a temperatura do material se tornou 20°C para proporcionar 44,69 g do composto do título (rendimento 85%, teor de água 5,9%, relação de área de HPLC de 100%). Pico endotérmico de DSC: 92°C. Solubilidade em uma solução de isopropanol

a 60% aquosa: 0,67% (10°C), 0,74% (20°C).

[00449] O composto do título também mostrou um padrão de pico característico em padrão de difração de pó de raios X como mostrado na Tabela 5 e Figura 2 abaixo. Parâmetros de ensaio e instrumento foram como segue: difractômetro de pó de raios X: RINT2100 de Rigaku Corporation; fonte de raios X: CuK α 1, voltagem de tubo: 40 kV, corrente de tubo: 40 mA, velocidade de varredura 4 °/min, faixa de varredura: 2 θ = 3 a 40°.

Tabela 5

Dados de pó de raios X

Difração de pó de raios X de Forma cristalina II

Posição de pico		Intensidade relativa
2 θ	Espaçamento de treliça (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
9,34	9,46	62
15,76	5,62	28
16,94	5,23	42
17,38	5,10	49
17,74	5,00	100
18,04	4,91	37
18,98	4,67	11
19,92	4,45	56
20,68	4,29	40
22,42	3,96	16
23,52	3,78	19
23,94	3,71	31
25,30	3,52	14
27,50	3,24	26
28,06	3,18	12
28,74	3,10	12
29,54	3,02	12

Posição de pico		Intensidade relativa
2 θ	Espaçamento de treliça (d)	
(Cuka)	Å	I/IO
31,08	2,88	14
31,82	2,81	11
32,24	2,77	19
33,50	2,67	11
35,92	2,50	10
36,62	2,45	13

Exemplo 6b

[00450] Experiência em transformação de cristal de forma cristalina II de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

[00451] Uma pequena quantidade de uma suspensão dos cristais do Exemplo 6a foi apreendida e agitada em temperatura ambiente durante um dia. Os cristais precipitados foram coletados e submetidos à difração de cristal de pó de raios X. Nenhuma transformação de cristal para uma forma de cristal diferente foi observada.

Exemplo 7

[00452] Forma cristalina III de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

Exemplo 7a

[00453] Um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 3,0 L) foi resfriado a 10°C ou menos, e a isto foi adicionado ao mesmo tempo em que agitando, (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR, 133,334 g líquidos) e um tampão de fosfato a 0,2 M resfriado (pH 6,5, 1,8 L) alternadamente em pequenas porções para ajustar o pH entre 5,1 e 5,5, e finalmente em pH 5,3. A mistura foi concentrada sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 18°C ou menos até 3,6 L. O pH do concentrado foi ajustado em pH 5,5 com um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5). O

concentrado foi diluído com água a 4,8 L, submetido à purificação de resina (Sepabeads SP207, 7L), e eluído com água (7,2 L) e uma solução de isopropanol a 10% aquosa para coletar frações ativas. As frações ativas foram combinadas (3,1 L) e concentradas sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 15°C ou menos até 1,8 L. A isto foi adicionado carbono ativado (2,66 g), seguido por agitação durante 30 minutos. O carbono ativado foi filtrado por um filtro de membrana e lavado com água (0,39 L). Os filtrados foram combinados e concentrados sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 18°C ou menos até 0,6 L. A temperatura líquida do concentrado foi ajustado a 20 a 25°C, e a isto foi adicionado gota a gota isopropanol (0,77 L). Forma cristalina II (Exemplo 6a, 0,63 g) foi em seguida semeada, seguido por agitação durante 1 hora. À mistura também foi adicionado gota a gota isopropanol (1,93 L) durante 1,5 hora, seguido por agitação durante 30 minutos. Os cristais precipitados foram filtrados, lavados com isopropanol (1 L) e secados em vácuo até que a temperatura material se tornou 20°C. 127,3 g do composto do título contendo uma pequena quantidade de forma cristalina II foram obtidos (rendimento 90%, teor de água 5,3%, relação de área de HPLC de 99,9%). Os cristais obtidos nesta etapa foram usados como cristais semente, e uma etapa similar foi repetida. Os cristais resultantes também foram usados como cristais semente na próxima etapa para proporcionar o composto do título como forma cristalina III apenas em difração de cristal de pó de raios X. Pico endotérmico de DSC: 102°C. Solubilidade em uma solução de isopropanol a 60% aquosa: 0,76% (10°C), 0,80% (20°C). O composto do título mostrou um padrão de pico característico em padrão de difração de pó de raios X como mostrado na Tabela 6 e Figura 3 abaixo. Parâmetros de ensaio e instrumento foram como segue: difrattômetro de pó de raios X: RINT2100 de Rigaku Corporation; fonte de raios X: CuK α 1, voltagem de tubo: 40 kV, corrente de tubo: 40 mA,

velocidade de varredura 4 °/min, faixa de varredura: 2 (= 3 a 40°.

Tabela 6

Dados de pó de raios X

Difração de pó de raios X de Forma cristalina III

Posição de pico		Intensidade relativa
2θ	Espaçamento de treliça (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
10,62	8,32	20
14,52	6,10	20
14,80	5,98	33
16,08	5,51	100
17,18	5,16	39
17,48	5,07	68
18,28	4,85	20
18,86	4,70	39
19,24	4,61	37
20,38	4,35	10
21,16	4,20	23
21,90	4,06	13
22,22	4,00	13
22,50	3,95	20
23,60	3,77	24
23,84	3,73	20
24,38	3,65	10
26,00	3,42	44
26,28	3,39	21
26,54	3,36	12
27,30	3,26	16
27,58	3,23	13
28,50	3,13	13
28,90	3,09	18
29,88	2,99	15
31,84	2,81	12
35,54	2,52	11

Exemplo 7b

[00454] Um tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 7,2 L) foi resfriado a 10 °C ou menos, e a isto foi adicionado ao mesmo tempo em que agitando, (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1-CR, 1,2 kg líquido) e um tampão de fosfato a 0,2 M resfriado com gelo (pH 6,5, 3,5 L) alternadamente em pequenas porções para ajustar o pH entre 4,2 e 4,8, e finalmente em

pH 4,6. A mistura foi diluída com água (19,3 L) (a quantidade total de 30 L) e concentrada sob pressão reduzida até uma temperatura líquida de 18 °C ou menos até 24 L. O pH do concentrado foi ajustado em pH 5,4 com tampão de fosfato a 0,2 M (pH 6,5, 2,4 L) (relação de área de HPLC de 98,5%). O concentrado foi diluído com água até 43,2 L, submetido à purificação de resina (Sepabeads SP207, 75 L) e eluído com água (83 L) e uma solução de isopropanol a 10% aquosa para coletar frações ativas. As frações ativas foram combinadas (33 L) e concentradas até uma temperatura líquida de 15°C ou menos até 7,2 L. A isto foi adicionado carbono ativado (24 g), seguido por agitação durante 30 minutos. O carbono ativado foi filtrado por um filtro de membrana e lavado com água (0,4L x 2). Os filtrados foram combinados, e a temperatura do líquido foi ajustada a 20 a 25°C. Isto foi semeado com a forma cristalina III (Exemplo 7a, 3,6 g). À mistura foi adicionado gota a gota isopropanol (50,4 L) durante 1 hora, seguido por agitação durante a noite. Os cristais precipitados foram filtrados, lavados com isopropanol (4,8 L) e secados em vácuo até que a temperatura material se tornou 20 °C para proporcionar 1,17 kg do composto do título (rendimento 90%, teor de água 5,3%, relação de área de HPLC de 100%). Os cristais mostraram o mesmo padrão de pico como os cristais do Exemplo 7a em padrão de difração de pó de raios X.

Exemplo 7c

[00455] Experiência em transformação de cristal de forma cristalina III de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

[00456] Na etapa do Exemplo 7a, uma pequena quantidade foi tirada da suspensão imediatamente depois da semeadura e da suspensão depois da adição gota a gota de isopropanol, e cada uma das porções tiradas foi agitada com uma barra de agitação em temperatura ambiente durante um dia e quatro dias. Os cristais precipitados foram

coletados e submetidos à difração de cristais de pó de raios X. Nenhuma transformação de cristal para uma forma cristalina diferente foi observada.

Exemplo 7d

[00457] Experiência de calorimetria de varredura diferencial de difração de raios X (XRD-DSC) na forma cristalina III de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

[00458] A transformação de cristal por aquecimento em polimorfismo de forma cristalina III do Exemplo 7a foi examinada usando XRD-DSC. As condições de aquecimento e resfriamento foram como segue: a temperatura foi elevada para uma taxa de 2 °C/min a partir de temperatura ambiente durante 160 °C e em seguida resfriada a 63 °C sob uma umidade relativa constante (RH) de 60%. DSC e XRD das amostras foram sucessivamente medidos. Os parâmetros de ensaio e instrumento foram como segue: difrattômetro de pó de raios X: SmartLab e XRD-DSC de Rigaku Corporation; fonte de raios X: CuK α 1, voltagem de tubo: 45 kV, corrente de tubo: 200 mA, velocidade de varredura 80°/min, faixa de varredura: 2 θ = 5 a 35°.

Exemplo 8

[00459] Forma cristalina IV de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

Exemplo 8a

[00460] 0,20 g de forma cristalina III do Exemplo 7a foi dissolvido em 2 mL de água. A isto foi adicionado gota a gota ao mesmo tempo em que agitando, metanol (30 mL), seguido por repouso a 20-25 °C durante a noite. A mistura é filtrada, lavada com metanol (2 x 2 mL) e secada durante a noite em vácuo em temperatura ambiente para proporcionar 0,13 g do composto do título (rendimento 68%).

[00461] O composto do título mostrou um padrão de pico característi-

co em padrão de difração de pó de raios X como mostrado na Tabela 7 e Figura 4 abaixo. Parâmetros de ensaio e instrumento foram como segue: difractômetro de pó de raios X: RINT2100 de Rigaku Corporation; fonte de raios X: CuK α 1, voltagem de tubo: 40 kV, corrente de tubo: 40 mA, velocidade de varredura 4 °/min, faixa de varredura: $2\theta = 3$ a 40° .

Tabela 7

Dados de pó de raios X

Difração de pó de raios X de Forma cristalina IV

Posição de pico		Intensidade relativa
2θ	Espaçamento de treliça (d)	
(Cuka)	Å	I/I ₀
11,22	7,88	31
13,80	6,41	46
17,04	5,20	56
19,00	4,67	21
19,70	4,50	100
22,10	4,02	34
23,34	3,81	13
23,68	3,75	19
24,06	3,70	34
24,56	3,62	14
26,36	3,38	11
27,62	3,23	10
27,88	3,20	13
32,64	2,74	14

Exemplo 8b

[00462] A 25 g de forma cristalina III do Exemplo 7a foi adicionado metanol (200 mL), seguido por agitação a 20-25°C durante 3,5 horas. A mistura foi filtrada, lavada com metanol (2 x 20 mL) e secada durante a noite em vácuo em temperatura ambiente para proporcionar 23 g do composto do título (rendimento 99%). Os cristais mostraram o mesmo padrão de pico como os cristais do Exemplo 8a em padrão de difração de pó de raios X.

Exemplo 8c

[00463] A 25 g de forma cristalina III do Exemplo 7a foi adicionado etanol (200 mL), seguido por agitação a 20-25 °C durante 3,5 horas. A mistura foi filtrada, lavada com etanol (2 x 20 mL) e secada durante a noite em vácuo em temperatura ambiente para proporcionar 23 g do composto do título (rendimento 99%). Os cristais mostraram o mesmo padrão de pico como os cristais do Exemplo 8a em padrão de difração de pó de raios X.

Exemplo 8d

[00464] Experiência em transformação de cristal de forma cristalina IV de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

[00465] A forma cristalina IV dos Exemplos 8a-c foi apreendida e isopropanol/água (6/1) foi adicionado a isto e suspenso e agitado a 25 °C ou 40 °C durante uma semana. As amostras foram tiradas depois de 12 horas, 24 horas (um dia), 48 horas (dois dias), 72 horas (três dias), 96 horas (quatro dias) e 168 horas (uma semana), e submetidas à difração de cristal de pó de raios X depois de secagem de fluxo contínuo. Nenhuma transformação de cristal para uma forma cristalina diferente foi observada em todos os momentos de agitação.

Exemplo 9a

[00466] Avaliação da estabilidade de formas cristalinas I-IV de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1)

[00467] A forma cristalina III do Exemplo 7a foi dissolvida em água e submetida à liofilização para proporcionar (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1) em uma forma amorfa. Os compostos em uma forma amorfa e formas cristalinas I-IV dos Exemplos 5-8 foram cada qual pesados em um frasco de rosca e os testes de estabilidade

conduzidos em cada uma das temperaturas e condições de umidade. Os métodos de medida de substâncias relacionadas, medida de teor e medida de teor de água foram como segue. Os resultados são mostrados na Tabela 9.

Medida de substâncias relacionadas e teor

[00468] As amostras foram dissolvidas em água, e estas soluções foram usadas como soluções de amostra. As soluções de amostra, cada qual na quantidade de 5 µL foram testadas sob as seguintes condições por JP16, Cromatografia Líquida < 2,01 > para obter a quantidade de cada substância relacionada (%) e a quantidade total das substâncias relacionadas (%), e o teor.

[00469] Condições de teste:

[00470] Coluna: Waters Atlantis dc18, 5 µm, 4,6 x 250 mm

[00471] Temperatura de coluna: uma temperatura constante de cerca de 35°C

[00472] Quantidade injetada: 5 µL

[00473] Detector: um fotômetro de absorção ultravioleta (comprimento de ondas: 210 nm)

[00474] Fase móvel A: 1,32 g de hidrogenofosfato de diamônio foi dissolvido em 900 mL de água, e ácido fosfórico foi adicionado para ajustar o pH em 3,0. A isto foi em seguida adicionada água para preparar 1000 mL.

[00475] Fase móvel B: Acetonitrila para cromatografia líquida

[00476] Programa de gradiente: A relação de mistura da fase móvel A para fase móvel B foi controlada como o programa de tempo seguinte.

Tabela 8

Tempo depois da injeção (min)	Fase móvel A (% em vol)	Fase móvel B (% em vol)
0-5	100	0
5-20	100 → 90	0 → 10
20-30	90	10

[00477] Taxa de fluxo: 1,0 mL/min

[00478] Tempo de retenção: aproximadamente 6,5 minutos

[00479] Tempo de medida: 30 minutos

[00480] Medida de teor de água

[00481] Cerca de 20 mg do produto foram precisamente medidos e testados por JP16, titulação Coulométrica de Determinação de Água < 2,48 >.

Tabela 9

[00482] Condições de armazenamento: 40 °C/75% de RH, recipiente hermético

Forma cristalina	No início			1 mês			3 meses		
	Teor de água (%)	Quantidade total de substâncias relacionadas (%)	Teor (%)	Teor de água (%)	Quantidade total de substâncias relacionadas (%)	Teor (%)	Teor de água (%)	Quantidade total de substâncias relacionadas (%)	Teor (%)
Forma amorfa	1,3	0,5	99,4	3,3	6,6	93,3	3,8	12,3	87,5
Forma I	5,4	0,1	99,9	5,4	0,0	99,9	5,6	0,1	99,8
Forma II	5,7	0,1	99,8	5,6	0,0	99,8	5,9	0,5	99,3
Forma III	5,3	0,0	99,9	5,3	0,0	100,0	5,5	0,0	99,9
Forma IV	0,1	0,0	99,9	0,1	0,0	99,8	NT	NT	NT

Exemplo 9b

[00483] Avaliação da estabilidade de forma cristalina III de (2S,5R)-N-(2-aminoetóxi)-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (VII-1) em um recipiente de empacotamento

[00484] A forma cristalina III foi empacotada sob as seguintes condições, e testes de estabilidade foram conduzidos em cada uma das

temperaturas e condições de umidade sob condições de análise do Exemplo 9a. Os resultados são mostrados nas Tabelas 10-12.

Recipiente de empacotamento

[00485] Bolsa interna: um polietileno de baixa densidade · faixa de fixação de náilon

[00486] Bolsa externa: uma bolsa laminada de alumínio · selada por aquecimento

Tabela 10

Estabilidade de Forma cristalina III

[00487] Bolsa interna: uma bolsa de polietileno de baixa densidade faixa de fixação de náilon

[00488] Bolsa externa: uma bolsa laminada de alumínio · selada por aquecimento

[00489] Condições de armazenamento: 25°C/60% de RH

Parâmetros de Teste	No início	3 meses
Quantidade total de substâncias relacionadas (%)	0,09	0,07
Teor de água (%)	5,32	5,23
Teor (%)	99,9	99,9

Tabela 11

Estabilidade de Forma cristalina III

[00490] Bolsa interna: uma bolsa de polietileno de baixa densidade faixa de fixação de náilon

[00491] Bolsa externa: uma bolsa laminada de alumínio selada por aquecimento

[00492] Condições de armazenamento: 40°C/75% de RH

Parâmetros de Teste	No início	1 mês	2 meses	3 meses
Quantidade total de substâncias relacionadas (%)	0,09	0,07	0,04	0,06
Teor de água (%)	5,20	5,51	5,27	5,29
Teor (%)	99,9	99,9	99,9	99,9

Tabela 12

Estabilidade de Forma cristalina III

[00493] Bolsa interna: uma bolsa de polietileno de baixa densidade
faixa de fixação de náilon

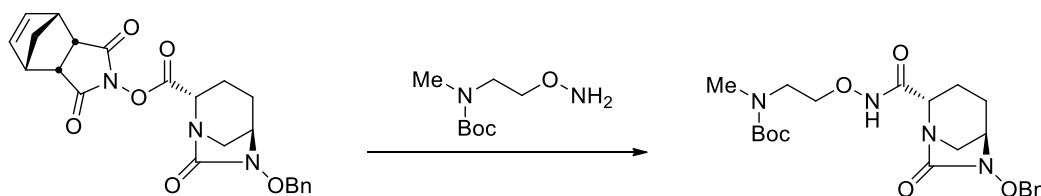
[00494] Bolsa externa: uma bolsa laminada de alumínio selada por
aquecimento

[00495] Condições de armazenamento: 60°C

Parâmetros de Teste	No início	2 semanas	4 semanas
Quantidade total de substâncias relacionadas (%)	0,09	0,02	0,04
Teor de água (%)	5,20	5,20	5,08
Teor (%)	99,9	99,9	99,9

Exemplo 10

[00496] *tert*-Butil {2-[[[(2*S*,5*R*)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]etil}(metil)carbamato (IV-2)

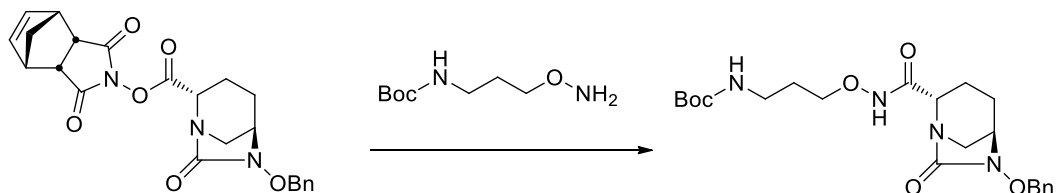


[00497] (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2*S*,5*R*)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 4, 144 mg, 0,329 mmol) foi dissolvido em diclorometano desidratado (2,5 mL), e a isto foi adicionada uma solução de *tert*-butil (2-(amino-óxi)etil)(metil)carbamato (88,8 mg) em diclorometano desidratado (0,5 mL), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 18 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (10 mL) e lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 0,25 M, bicarbonato de sódio saturado e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 132 mg do composto do título (rendimento 89%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do

composto do Exemplo de Referência 6, Etapa 1.

Exemplo 11

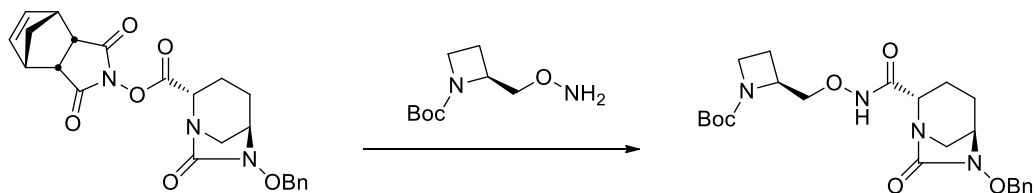
[00498] *tert*-Butil {3-[[[(2*S*,5*R*)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]propil}carbamato (IV-7)



[00499] (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2*S*,5*R*)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 4, 148 mg, 0,339 mmol) foi dissolvido em diclorometano desidratado (2,5 mL). A isto foi adicionada uma solução de *tert*-butil 3-(amino-óxi)propilcarbamato (90,9 mg) em diclorometano desidratado (0,5 mL), seguido por agitação durante 18 horas em temperatura ambiente. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 0,25 M, bicarbonato de sódio saturado e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 134 mg do composto do título (rendimento 88%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 11, Etapa 1.

Exemplo 12

[00500] *tert*-Butil (2*S*)-2-[[[(2*S*,5*R*)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil}azetidina-1-carboxilato (IV-8)

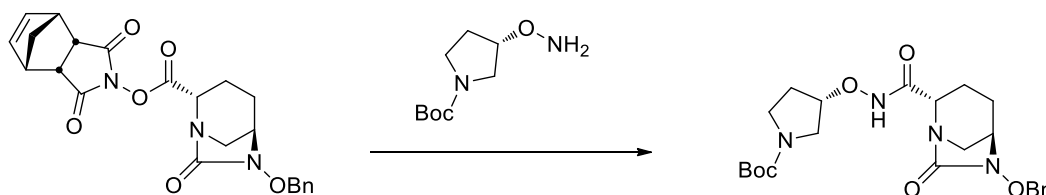


[00501] (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2*S*,5*R*)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 4, 145 mg, 0,331 mmol) foi dissolvido em diclo-

rometano desidratado (2,5 mL). A isto uma solução foi adicionada de (S)-terc-butil 2-((amino-óxi)metil)azetidina-1-carboxilato (93,2 mg) em diclorometano desidratado (0,5 mL), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 21 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 0,25 M, água de bicarbonato de sódio saturada e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 127 mg do composto do título (rendimento 83%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 12, Etapa 1.

Exemplo 13

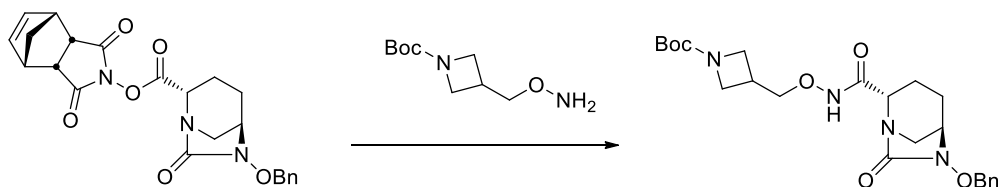
[00502] terc-Butil (3S)-3-[[[(2S,5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxipirrolidina-1-carboxilato (IV-11)



[00503] (1R,2S,6R,7S)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2S,5R)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo de Referência 4, 145 mg, 0,332 mmol) foi dissolvido em diclorometano desidratado (2,5 mL). A isto foi adicionada uma solução de (S)-terc-butil 3-(amino-óxi)pirrolidina-1-carboxilato (91,6 mg) em diclorometano desidratado (0,5 mL), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 19 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 0,25 M, bicarbonato de sódio saturado e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 145 mg do composto do título (rendimento 95%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 15, Etapa 1.

Exemplo 14

[00504] *tert*-Butil 3-[[[[(2*S*,5*R*)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]oct-2-il]carbonil]amino]óxi]metil]azetidina-1-carboxilato (IV-12)

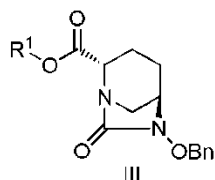


[00505] (1*R*,2*S*,6*R*,7*S*)-3,5-Dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-il (2*S*,5*R*)-6-(benzilóxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato (Exemplo 4, 140 mg, 0,320 mmol) foi dissolvido em diclorometano desidratado (2,5 mL). A isto foi adicionada uma solução de *tert*-butil 3-((amino-óxi)metil)azetidina-1-carboxilato (91,5 mg) em diclorometano desidratado (0,5 mL), seguido por agitação em temperatura ambiente durante 20 horas. A solução de reação foi diluída com acetato de etila (10 mL), lavada sequencialmente com ácido clorídrico a 0,25 M, bicarbonato de sódio saturado e salmoura saturada, secada em sulfato de sódio anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar 132 mg do composto do título (rendimento 90%). Os dados instrumentais foram compatíveis com aqueles do composto do Exemplo de Referência 16, Etapa 1.

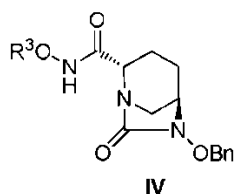
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para produzir um composto representado pela Fórmula (VII), caracterizado pelo fato de que compreende:

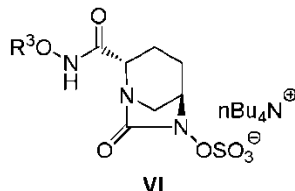
reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):



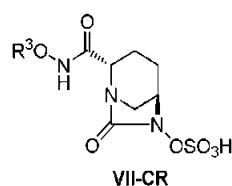
com um composto: R^3ONH_2 para obter um composto representado pela seguinte Fórmula (IV):



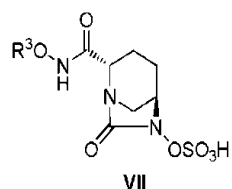
tratar com um catalisador de paládio/carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio para obter um composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



em seguida, em um caso no qual a cadeia lateral de $R^3ONHC(=O)-$ tem um grupo protetor, remover o grupo protetor com um ácido, e precipitar um produto cru adicionando um solvente inferior à solução reacional para obter um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-CR):



em seguida, alternativamente, adicionar o composto cru representado pela Fórmula (VII-CR) e tampão frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente sintético quando necessário, ajustar a temperatura, semear quando necessário e cristalizar pela adição de um solvente inferior para produzir o composto representado pela seguinte Fórmula (VII):



em cada uma dentre as fórmulas acima,

OBn é benzilóxi,

R¹ é 2,5-dioxopirrolidin-1-ila, 1,3-dioxo-3a,4,7,7a-tetra-hidro-1H-isoindol-2(3H)-ila, 1,3-dioxo-hexa-hidro-1H-isoindol-2(3H)-ila, ou 3,5-dioxo-4-azatriciclo[5.2.1.0^{2,6}]dec-8-en-4-ila,

R³ é selecionado a partir de:

2-(terc-butoxicarbonilamino)etila;

2-aminoetila;

2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etila;

2-(metilamino)etila;

2-((terc-butoxicarbonil)(isopropil)amino)etila;

2-(isopropilamino)etila;

2-(dimetilamino)etila;

(2S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propila;

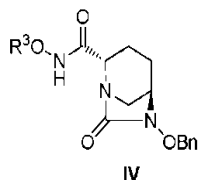
(2S)-2-(amino)propila;

(2R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)propila;

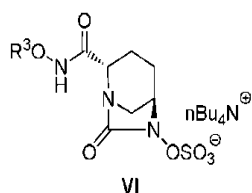
(2R)-2-(amino)propila;

3-((terc-butoxicarbonil)amino)propila;
 3-(amino)propila;
 (2S)-terc-butoxicarbonilazetidin-2-ilmetila;
 (2S)-azetidin-2-ilmetila;
 (2R)-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-ilmetila;
 (2R)-pirrolidin-2-ilmetila;
 (3R)-terc-butoxicarbonilpiperidin-3-ilmetila;
 (3R)-piperidin-3-ilmetila;
 (3S)-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-ila;
 (3S)-pirrolidin-3-ila;
 1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-ila; e
 azetidin-3-ila.

2. Processo para produzir um composto representado pela Fórmula (VI), caracterizado pelo fato de que compreende tratar um composto representado pela seguinte Fórmula (IV):



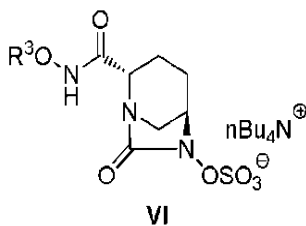
com um catalisador de paládio/carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso, e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio para produzir o composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



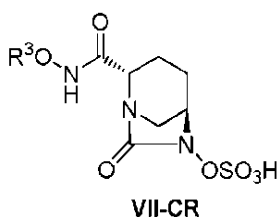
em cada uma dentre as fórmulas acima, R³ e OBn são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

3. Processo para produzir um composto cru representado pela Fórmula (VII-CR), caracterizado pelo fato de que compreende:

em um caso no qual a cadeia lateral de $R^3ONHC(=O)-$ tem um grupo protetor, remover o grupo protetor com um ácido de um composto representado pela seguinte Fórmula (VI):



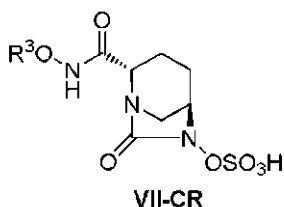
em seguida, adicionar um solvente inferior com base em éster à solução reacional para precipitar um produto cru e produzir o composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-CR):



em cada uma dentre as fórmulas acima, R^3 é o mesmo como definido na reivindicação 1.

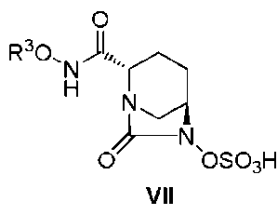
4. Processo para produzir um composto representado pela Fórmula (VII), caracterizado pelo fato de que compreende:

alternativamente, adicionar um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-CR):



e um tampão frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente sintético quando necessário, ajustar a temperatura, semear quando necessário e cristalizar pela adição de um solvente inferior com base em álcool

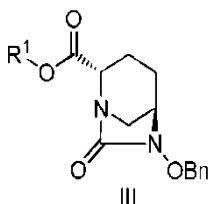
para produzir o composto representado pela seguinte Fórmula (VII):



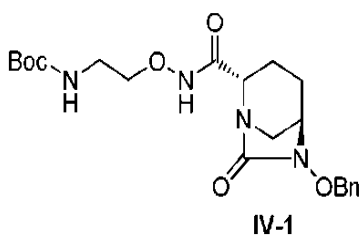
em cada uma dentre as fórmulas acima, R³ é o mesmo como definido na reivindicação 1.

5. Processo de acordo com a reivindicação 1, para produzir um composto representado pela Fórmula (VII-1), caracterizado pelo fato de que compreende:

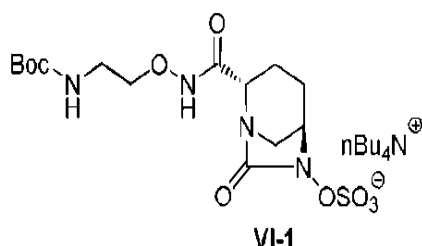
reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):



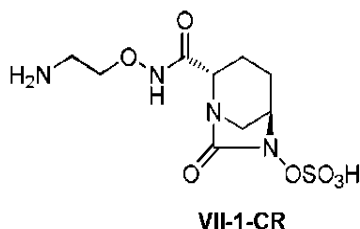
com terc-butila 2-(amino-óxi)etilcarbamatato na presença de uma base para obter um composto representado pela seguinte Fórmula (IV-1):



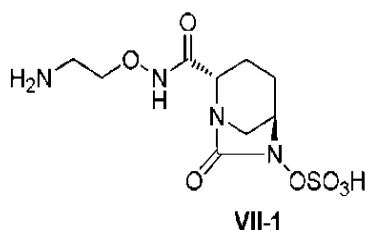
em seguida, tratar com um catalisador de paládio/carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de base em um solvente hidroso, e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutylamônio para obter um composto representado pela Fórmula (VI-1):



em seguida, remover o grupo terc-butoxicarbonila (Boc) com ácido trifluoroacético e gotejar acetato de etila na solução reacional para precipitar um produto cru e obter um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-1-CR):



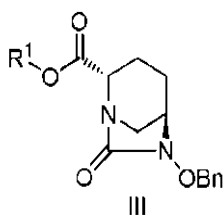
em seguida, alternativamente adicionar o composto cru representado pela Fórmula (VII-1-CR) e um tampão de fosfato frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente sintético quando necessário, ajustar a temperatura, semear quando necessário e adicionar isopropanol para cristalizar e produzir o composto representado pela seguinte Fórmula (VII-1):



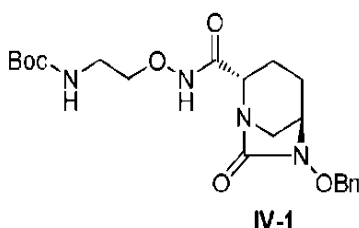
em cada uma dentre as fórmulas acima, R¹ e OBn são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

6. Processo para produzir um composto representado pela Fórmula (IV-1), caracterizado pelo fato de que compreende:

reagir um composto representado pela seguinte Fórmula (III):



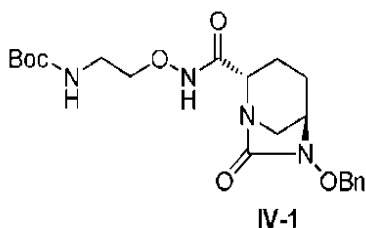
com terc-butila 2-(amino-óxi)etilcarbamato na presença de uma base para produzir o composto representado pela seguinte Fórmula (IV-1):



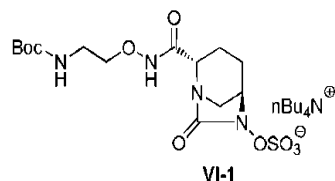
em cada uma dentre as fórmulas acima, R¹ e OBn são os mesmos como definidos na reivindicação 1.

7. Processo para produzir um composto representado pela Fórmula (VI-1), caracterizado pelo fato de que compreende:

tratar um composto representado pela seguinte Fórmula (IV-1):



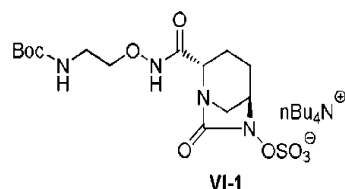
com um catalisador de paládio/carbono sob uma atmosfera de hidrogênio, simultaneamente ou consecutivamente submeter a uma reação de sulfatação usando o complexo de trióxido de enxofre-trimetilamina na presença de uma quantidade catalítica de uma base em um solvente hidroso, e tratar com hidrogenossulfato de tetrabutilamônio para produzir o composto representado pela seguinte Fórmula (VI-1):



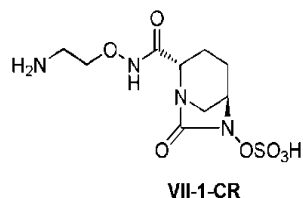
em cada uma dentre as fórmulas acima, OBn é o mesmo como definido na reivindicação 1.

8. Processo para produzir um composto cru representado pela Fórmula (VII-1-CR), caracterizado pelo fato de que compreende:

remover o grupo terc-butoxicarbonila (Boc) com ácido trifluoroacético de um composto representado pela seguinte Fórmula (VI-1):

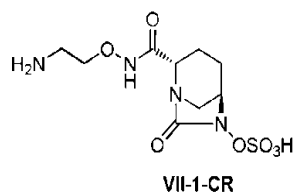


em seguida, gotejar acetato de etila na solução reacional para precipitar um produto cru e produzir o composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-1-CR):



9. Processo para produzir um composto representado pela Fórmula (VII-1), caracterizado pelo fato de que compreende:

alternativamente, adicionar um composto cru representado pela seguinte Fórmula (VII-1-CR):



e um tampão de fosfato frio para obter uma solução tendo um pH de 4 a 5,5, concentrar após dessalinização com um absorvente

sintético quando necessário, e ajustar a temperatura em seguida, se-
 mear quando necessário e adicionar isopropanol para cristalizar e pro-
 duzir o composto representado pela seguinte Fórmula (VII-1):

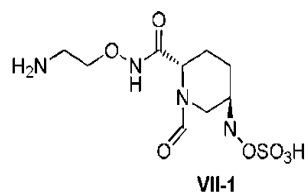


FIG. 1

Padrão de Difração de Pó de Raios X da Forma Cristalina I

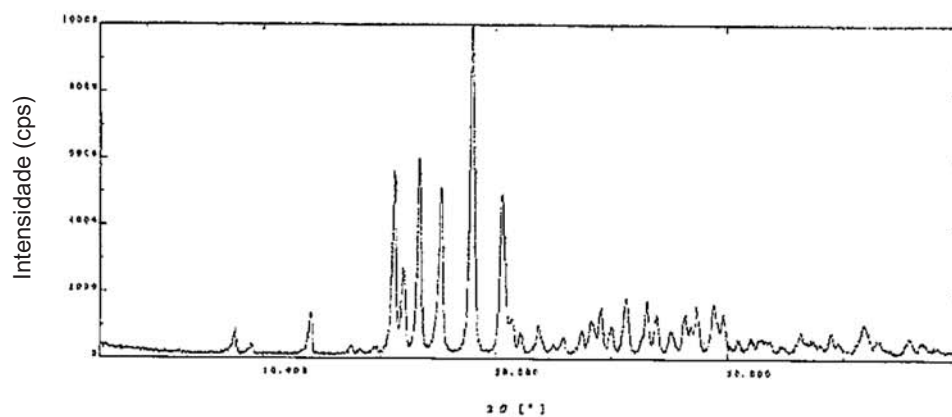


FIG. 2

Padrão de Difração de Pó de Raios X da Forma Cristalina II

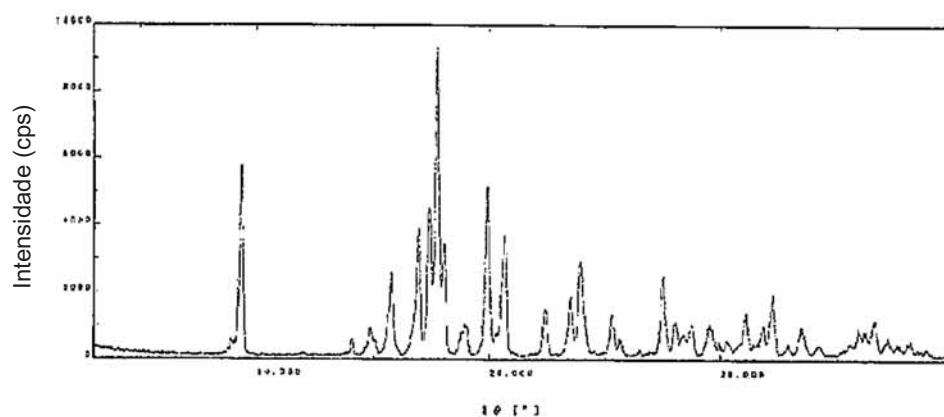


FIG. 3

Padrão de Difração de Pó de Raios X da Forma Cristalina III

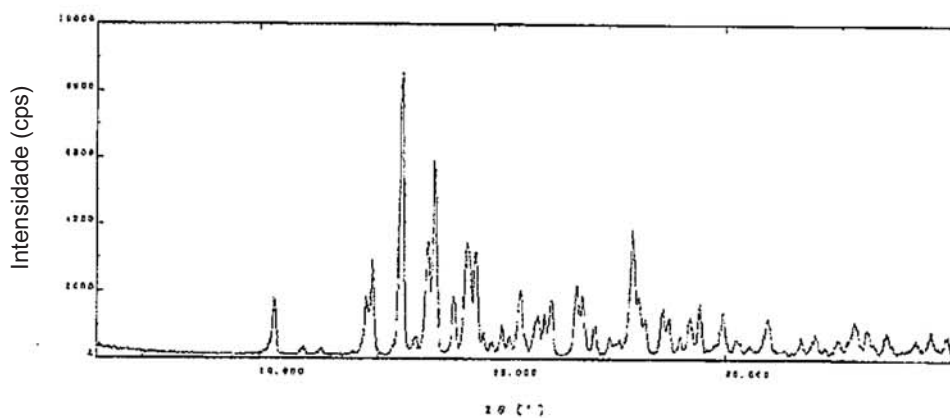


FIG. 4

Padrão de Difração de Pó de Raios X da Forma Cristalina IV

