



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2231667 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 487/08 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

Patentstyret

- (21) Oversettelse publisert 2014.01.27
- (80) Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet 2013.09.04
- (86) Europeisk søknadsnr 09701487.2
- (86) Europeisk innleveringsdag 2009.01.15
- (87) Den europeiske søknadens Publiseringsdato 2010.09.29
- (30) Prioritet 2008.01.18, US, 11533 P
- (84) Utpekte stater AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
- Utpekte samarbeidende stater RS
- (73) Innehaver Merck Sharp & Dohme Corp., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, NJ 07065-0907, USA
- (72) Oppfinner BLIZZARD, Timothy, A., 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
CHEN, Helen, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
GUDE, Candido, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
HERMES, Jeffrey, D., 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
IMBRIGLIO, Jason, E., 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
KIM, Seongkon, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
WU, Jane, Y., 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
HA, Sookhee, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
MORTKO, Christopher, J., 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
MANGION, Ian, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
RIVERA, Nelo, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
RUCK, Rebecca, T., 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
SHEVLIN, Michael, 126 East Lincoln Avenue, Rahway New Jersey 07065-0907, USA
- (74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge
-

(54) Benevnelse **Beta-laktamaseinhibitorer**

(56) Anførte publikasjoner US-A1- 2003 199 541, US-A1- 2004 157 826, US-A1- 2005 020 572, WO-A-02/10172, BONNEFOY ALAIN ET AL: "In vitro activity of AVE1330A, an innovative broad-spectrum non-.beta.-lactam .beta.-lactamase inhibitor" 1 January 2004 (2004-01-01), JOURNAL OF ANTIMICROBIAL CHEMOTHERAPY, OXFORD UNIVERSITY PRESS, GB, PAGE(S) 410 - 417, XP002475045 ISSN: 0305-7453 [retrieved on 2004-07-14] the whole document

Beskrivelse

Kryssreferanse til relaterte søknader

[0001] Foreliggende søknad er basert på U.S. Provisional Application No. 61/011,533 (innlevert 18. januar 2008).

5 Område for oppfinnelsen

[0002] Oppfinnelsen angår nye beta-laktamaseinhibitorer og anvendelse av disse mot bakteriell antibiotikaresistens. Mer spesifikt omfatter oppfinnelsen preparater, og beskriver fremgangsmåter for å overvinne bakteriell antibiotikaresistens.

BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

10 **[0003]** Bakteriell antibiotikaresistens har blitt en av de mest alvorlige truslene i moderne helseomsorg. Cohen, Science 1992, 257: 1051-1055 beskriver at infeksjoner forårsaket av resistente bakterier ofte resulterer i lengre sykehusopphold, høyere dødelighet og økte kostnader ved behandling. Neu, Science 1992, 257: 1064-1073 avslører at behovet for nye antibiotika vil fortsette å eskalere fordi bakterier har en bemerkelsesverdig evne til å utvikle
15 resistens mot nye medisiner, noe som raskt gjør dem ineffektive. Anderson, Nature America 1999, 5: 147-149 refererer til spredning av antibiotikaresistens som en pandemi, og hevder at en løsning på den økende trusselen mot folkehelsen vil kreve en tværfaglig tilnærming.

20 **[0004]** Denne krisen har ført til ulike forsøk på å belyse mekanismene som er ansvarlige for bakteriell resistens, Coulton et al, Progress in Medicinal Chemistry 1994, 31: 297-349 beskriver at den utbredte bruken av penicilliner og cefalosporiner har ført til fremveksten av β -laktamaser, en familie av bakterielle enzymer som katalyserer hydrolyse av β -laktamringen som er felles for mange nåværende anvendte antibiotikamidler. Mer nylig har Dudley, Pharmacotherapy 1995, 15: 9S-14S vist at resistens mediert av β -laktamaser er et kritisk
25 aspekt ved kjernen av utviklingen av bakteriell resistens. Klavulansyre, som er en metabolitt av *Streptomyces clavuligerus*, og to semisyntetiske inhibitorer, sulbactam og tazobactam, er allerede tilgjengelige semisyntetiske eller naturlige β -laktamase-inhibitorer. US5698577, US5510343, US6472406 og Hubschwerlen et al. J. Med. Chem. 1998, 41: 3961 og Livermore et al. J. Med. Chem. 1997, 40: 335-343, angir noen syntetiske β -laktamase-inhibitorer.

30 **[0005]** Andre referanser av interesse er:

US 2003/0199541 A1 som beskriver enkelte azabisykliske forbindelser innbefattende enkelte 7-okso-6-diazabisykliske [3.2.1] oktan-2-karboksamider og deres anvendelse
35 som antibakterielle midler.

US 2004/0157826 A1 som beskriver enkelte heteroforbindelser innbefattende enkelte diazepinkarboksamid- og karboksylat-diazepin-derivater og deres anvendelse som antibakterielle midler og β -laktamase-inhibitorer.

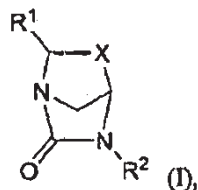
40 WO 2008/039420 A2 beskriver enkelte 7-okso-2,6-diazabisyklo[3.2.0] heptan-6-sulfoksy-2-karboksamider og deres anvendelse i beta-laktamase-inhibitorer.

Poole, Cell. Mol. Livet Sci. 2004, 61: 2200-2223, gir en oversikt over resistens til bakterielle patogener mot β -laktamantibiotika og tilnærminger for å overvinne resistens.

[0006] De for tiden tilgjengelige β -laktamaseinhibitorer er utilstrekkelige for å møte det stadig økende mangfold av β -laktamaser. Det er derfor et behov for nye β -laktamase-inhibitorer.

SAMMENFATNING AV OPPFINNELSEN

[0007] Foreliggende oppfinnelse er rettet mot enkelte diazabisykliske karboksamid- og karboksylatforbindelser som er beta-laktamase inhibitorer. Forbindelsene og deres farmasøytisk akseptable salter, er nyttige i kombinasjon med beta-laktam-antibiotika for behandling av bakterielle infeksjoner, spesielt antibiotika resistente bakterielle infeksjoner. Mer spesielt omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I:



og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori:

X er:

- (1) CH_2 ,
- (2) CH_2CH_2 ,
- (3) $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$;

R^1 er $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^3)\text{R}^4$;

R^2 er SO_3M , OSO_3M , SO_2NH_2 , PO_3M , OPO_3M , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{M}$, $\text{CF}_2\text{CO}_2\text{M}$ eller CF_3 ;

M er H eller et farmasøytisk akseptabelt kation;

R^3 er HetA;

R^4 er H eller C_{1-8} alkyl eventuelt substituert med $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$;

eller alternativt, danner R^3 og R^4 sammen med N-atomet til hvilket de begge er festet, en 4-til 9-leddet, mettet, monosyklisk ring som eventuelt inneholder ett heteroatom i tillegg til nitrogenatomet knyttet til R^3 og R^4 valgt fra N, O og S, hvor S er eventuelt oksidert til $\text{S}(\text{O})$ eller $\text{S}(\text{O})_2$; hvori den monosykliske ring er valgfritt kondensert til, forbundet med eller spiro til en 4- til 7-leddet, mettet, heterosyklisk ring som inneholder 1-3 heteroatomer uavhengig av hverandre valgt fra N O og S, hvor S er eventuelt oksidert til $\text{S}(\text{O})$ eller $\text{S}(\text{O})_2$, for å danne et bisyklisk ringsystem, hvori den monosykliske ring eller det bisykliske ringsystem derved dannet eventuelt er substituert med en eller to substituerter som hver er uavhengig av hverandre: (1) C_{1-6} alkyl, (2) C_{1-6} fluoralkyl, (3) $(\text{CH}_2)_{1-2}$ G, hvor G er OH, OC_{1-6} alkyl, OC_{1-6} fluoralkyl, $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, CO_2R^A eller SO_2R^A , (4) OC_{1-6} alkyl, (5) OC_{1-6} fluoralkyl (6) OH, (7) okso, (8) halogen, (9) $\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, (10) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$, (11) $\text{C}(\text{O})\text{R}^A$, (12) $\text{C}(\text{O})\text{-C}_{1-6}$ fluoralkyl (13) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^A$ eller (14) $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^A$;

HetA er en 4- til 9-leddet mettet eller mono-umettet heterosyklisk ring som inneholder 1-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvori enhver ring eventuelt er oksydert til $\text{S}(\text{O})$ eller $\text{S}(\text{O})_2$ og enten 1 eller 2 ringkarbonatomer er eventuelt oksidert til $\text{C}(\text{O})$, hvori ringen er

valgfritt kondensert med et C₃₋₇ sykloalkyl, og hvori den eventuelt kondenserte, mettede eller mono-umettede heterosykliske ringen eventuelt er substituert med totalt 1-4 substituenten valgt fra null til 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B og null til 2 (CH₂)_nR^C;

hvor n er uavhengig et helt tall som er 0, 1, 2, eller 3;

5 hver R^A er uavhengig H eller C₁₋₈ alkyl;

hver R^B er uavhengig H eller C₁₋₈ alkyl;

hver R^C er uavhengig C₁₋₆ alkyl, OH, OC₁₋₈ alkyl, OC(O)-C₁₋₈ alkyl, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogen, CN, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B, pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl eller tiomorfolinyl.

10 **[0008]** Forbindelser med formel I inhiberer β-laktamaser og danner synergier med de antibakterielle effekter av β-laktam-antibiotika (f.eks. imipenem, ceftazidim og piperacillin) mot mikroorganismer som normalt er resistente mot β-laktam-antibiotika som en følge av tilstedeværelsen av β-laktamaser. Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er effektive
15 mot klasse A og C β-laktamaser, og deres kombinasjon med et beta-laktam-antibiotikum, slik som imipenem, ceftazidim eller piperacillin kan muliggjøre effektiv behandling av bakterielle infeksjoner forårsaket av klasse A og C β-laktamaseproduserende mikroorganismer. Følgelig innbefatter foreliggende oppfinnelse en kombinasjon av en forbindelse med formel I med et β-laktamantibiotisk middel egnet for bruk mot klasse C β-laktamase-produserende
20 bakterier som for eksempel *Pseudomonas spp.* klasse A og mot β-laktamase-produserende bakterier som for eksempel *Klebsiella spp.* Oppfinnelsen omfatter også preparater som omfatter en forbindelse med formel I eller dets farmasøytisk akseptable salt, og en farmasøytisk akseptabel bærer. Oppfinnelsen omfatter videre fremgangsmåter for behandling av bakterielle infeksjoner og inhibering av bakteriell vekst ved anvendelse av en forbindelse
25 med formel I eller dens salt eller en blanding eller sammensetning som inneholder forbindelsen eller et salt derav.

[0009] Utførelsesformer, underutførelser, aspekter og trekk ved den foreliggende oppfinnelse er enten nærmere beskrevet i, eller vil være åpenbare fra, den etterfølgende beskrivelse,
30 eksempler og vedlagte krav.

KORT BESKRIVELSE AV TEGNINGENE

[0010]

Fig. 1 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønsteret for det krystallinske monohydratet beskrevet i eksempel 1D.

35 Fig. 2 viser DSC-kurven for det krystallinske monohydratet beskrevet i eksempel 1D.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

[0011] Som nevnt ovenfor omfatter foreliggende oppfinnelse forbindelser med formel I, hvori forbindelsene er beta-laktamase-inhibitorer egnet for anvendelse i kombinasjon med beta-laktam-antibiotika for behandling av bakterielle infeksjoner.

40 **[0012]** Betegnelsen "β-laktamase-inhibitor" henviser til en forbindelse som er i stand til å inhibere β-laktamaseaktivitet. Inhibering av β-laktamaseaktivitet betyr å inhibere aktiviteten til en klasse A, C eller D β-laktamase. For antimikrobielle anvendelser kan hemming ved en 50% inhiberende konsentrasjon oppnås fortrinnsvis ved eller under omtrent 100

mikrogram/ml, eller ved eller under ca 50 mikrogram/ml, eller ved eller under ca 25 mikrogram/ml. Begrepene "klasse A", "klasse C" og "klasse D" β -laktamaser er forstått av fagfolk i på området og er beskrevet i Waley, The Chemistry of β -lactamase, Page Red., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228.

5

[0013] Betegnelsen " β -laktamase" betegner et protein i stand til å inaktivere et β -laktam-antibiotikum. β -laktamasen kan være et enzym som katalyserer hydrolyse av β -laktamringen av et β -laktam-antibiotikum. Av spesiell interesse heri er mikrobielle β -laktamaser. β -laktamasen kan for eksempel være en serin- β -laktamase. β -laktamaser av interesse inkluderer de som er beskrevet i f.eks. Waley, The Chemistry of β -lactamase, Page Red., Chapman & Hall, London, (1992) 198-228. β -laktamaser som er av særlig interesse i foreliggende sammenheng innbefatter en klasse C laktamase av β *Pseudomonas aeruginosa* eller av *Enterobacter cloacae* P99 (heretter P99 β -laktamase) og klasse A betalaktamase av *Klebsiella* spp.

15

[0014] Betegnelsen "antibiotisk" refererer til en forbindelse eller et preparat som reduserer levedyktigheten til en mikroorganisme, eller som hemmer veksten eller proliferasjonen av en mikroorganisme. Uttrykket "hemmer veksten eller proliferasjonen" betyr å øke genereringstid (dvs. den tid som kreves for den bakterielle cellen å deles eller for å doble populasjonen) minst ca 2 ganger. Foretrukne antibiotika er de som kan øke generasjonstiden med minst ca 10 ganger eller mer (for eksempel i det minste ca 100 ganger eller til og med på ubestemt tid, slik som ved total celledød). Som anvendt i denne beskrivelse, er et antibiotikum videre ment å omfatte et antimikrobielt, bakteriostatisk eller baktericid middel. Eksempler på antibiotika som er egnet for anvendelse med hensyn til den foreliggende oppfinnelse omfatter penicilliner, cefalosporiner og karbapenemer.

25

[0015] Betegnelsen " β -laktamantibiotisk middel" refererer til en forbindelse med antibiotiske egenskaper som inneholder en β -laktam-funksjonalitet. Ikke-begrensede eksempler på β -laktam-antibiotika som er anvendbare med hensyn til oppfinnelsen omfatter penicilliner, cefalosporiner, penemer, karbapenemer og monobaktamer.

30

[0016] En første utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E1) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, og alle andre variabler som opprinnelig definert.

35

[0017] En andre utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E2) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X er $-\text{CH}_2-$ og alle andre variabler som opprinnelig definert.

40

[0018] En tredje utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E3) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor X er $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ og alle andre variabler som opprinnelig definert.

45

[0019] En fjerde utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E4) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^1 er $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^4$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i hvilket som helst av de foregående utførelsesformer.

50

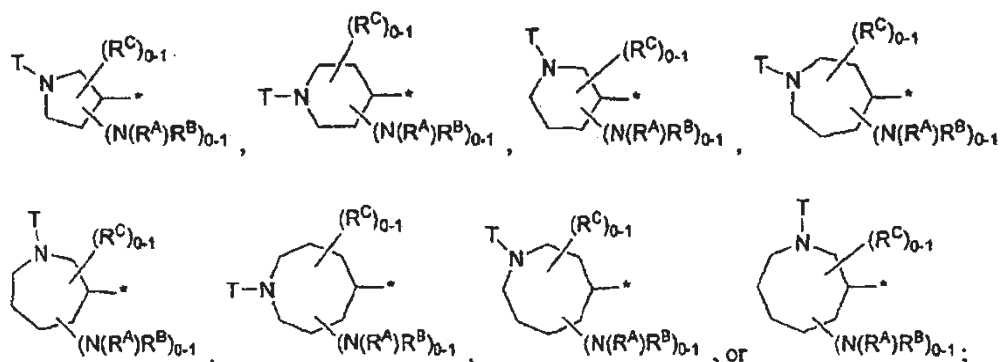
[0020] En femte utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E5) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er OSO_3M , og

alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0021] En sjette utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E6) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er OSO_3H , og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

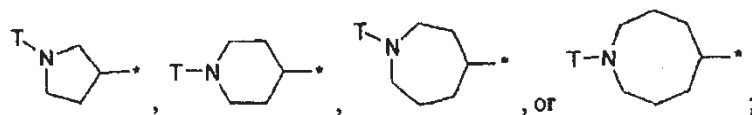
[0022] En sjuende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E7) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er HetA og HetA er en mettet heterosyklus valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyll, piperidinyll, azepanyll og azocanyll, hvori den mettede heterosyklus er substituert med $N(R^A)R^B$ og eventuelt substituert med 1 eller 2 $(CH_2)_nR^C$; hver R^C er uavhengig C_{1-6} alkyl, OH, OC_{1-8} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl, og alle andre variabler som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0023] En åttende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E8) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er HetA og HetA er:



hvori stjerne betegner festepunktet av HetA til resten av forbindelsen, T er H eller R^C ; R^C er C_{1-6} alkyl, OH, OC_{1-8} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl, og er alle andre variabler som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0024] En niende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E9) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 er HetA og HetA er:



hvori stjerne betegner festepunktet av HetA til resten av forbindelsen, T er H eller R^C ; R^C er C_{1-6} alkyl, OH, OC_{1-8} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl; og alle andre variabler som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er T lik H.

[0025] En tiende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E10) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor HetA er en eventuelt sammensmeltet, mettet, heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrrolidiny, oksopyrrolidiny (f.eks. 2 -oksopyrrolidiny), piperidiny, piperaziny, tetrahydropyrany, tetrahydrotiopyrany, morfoliny, 1,1-dioksidotetrahydrotiopyrany, azepany, oksazepany, azocany, og azabisyklo[3.1.0] sykloheksyl, hvori heterosyklusen eventuelt er substituert med 1 eller 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ og eventuelt substituert med 1 eller 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I et aspekt av denne utførelsesformen og dens under-utførelsesformer er HetA eventuelt mono-substituert med $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ og eventuelt substituert med en eller to $(\text{CMH}_2)_n\text{R}^C$.

[0026] En ellefte utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E11) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor HetA en mettet heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidiny, piperidiny, azepany og azocany, hvori heterosyklusen eventuelt er substituert med 1 eller 2 $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ og eventuelt substituert med 1 eller 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen og dens under-utførelsesformer er HetA eventuelt mono-substituert med $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ og kan eventuelt erstattes med 1 eller 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$.

[0027] En tolvte utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E12) er en sammensetning av fomel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor H et A er som definert i begge utførelsesformene E10 eller E11, hver R^C er uavhengig OH, $\text{OC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$, Cl, Br, F eller CN; og alle andre variabler som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen og dens under-utførelser, er H et A eventuelt mono-substituert med $(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{R}^A)\text{R}^B$ og eventuelt substituert med 1 eller 2 $(\text{CH}_2)_n\text{R}^C$.

[0028] En trettende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E13) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor HetA er en heterosyklisk ring som definert i begge utførelsesformer E10 eller E11, den heterosykliske ringen i HetA er eventuelt substituert med halogen, $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, NH_2 , $\text{N}(\text{H})-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{N}(-\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{CH}_2\text{N}(-\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$, eller piperidiny, og alle andre

[0029] En fjortende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E14) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor HetA er en heterosyklisk ring som definert i begge utførelsesformer E10 eller E11, den heterosykliske ringen i HetA er eventuelt substituert med F, CH_3 , OCH_3 , NH_2 , $\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, eller piperidiny, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0030] En femtende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E15) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor HetA er en heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrrolidiny, pyrazolidiny, piperidiny, piperaziny, azepany, oksazepany, oksazolidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tetrahydropyrany og hvori den heterosykliske ring eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituerter som hver uavhengig er $\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{N}(\text{H})-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{CH}_2\text{N}(-\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$, $\text{OC}_{1-3}\text{alkyl}$, Cl, Br, F, NH_2 , $\text{N}(\text{H})-\text{C}_{1-3}\text{alkyl}$, $\text{N}(-\text{C}_{1-3}\text{alkyl})_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$

C_{1-3} alkyl, $C(O)N(-C_{1-3}alkyl)_2$, $C(O)-C_{1-3}alkyl$, $C(O)OC_{1-3}alkyl$, $OC(O)-C_{1-3}alkyl$, $S(O)_2-C_{1-3}alkyl$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)-C_{1-3}alkyl$, eller $S(O)_2N(-C_{1-3}alkyl)_2$, og alle andre variabler er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^2 lik OSO_3H .

5

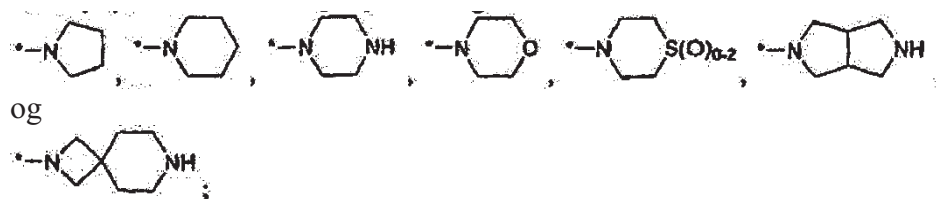
[0031] En sekstende utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E16) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor HetA er en heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrazolidiny, pyrazolidiny, piperidiny, piperaziny, azepany, oksazepany, oksazolidiny, pyrrolidiny, morfoliny, tetrahydropyranly og hvori den heterosykliske ring eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituerter som hver uavhengig av hverandre er CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , Cl , Br , F , NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$ eller $S(O)_2N(CH_3)_2$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^2 lik OSO_3H .

10

15

[0032] En syttende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E19) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 og R^4 sammen med N-atomet til hvilket de begge er tilknyttet, danner heterosyklilyl valgt fra gruppen bestående av:

20



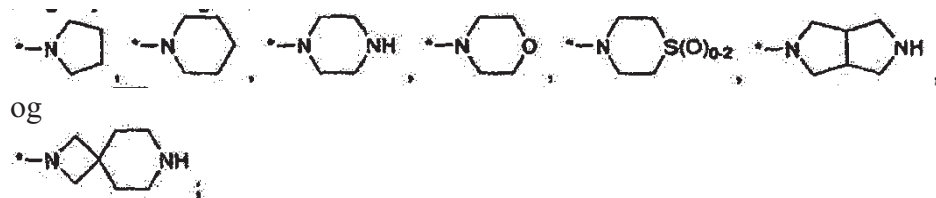
25

hvori ringen eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituerter som hver er uavhengig $C_{1-3}alkyl$, CF_3 , CH_2OH , $CH_2OC_{1-3}alkyl$, CH_2OCF_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)-C_{1-3}alkyl$, $CH_2N(-C_{1-3}alkyl)_2$, $OC_{1-3}alkyl$, OCF_3 , okso, Cl , Br , F , NH_2 , $N(H)-C_{1-3}alkyl$, $N(-C_{1-3}alkyl)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}alkyl$, $C(O)N(-C_{1-3}alkyl)_2$, $C(O)-C_{1-3}alkyl$, $C(O)OC_{1-3}alkyl$, eller $S(O)_2-C_{1-3}alkyl$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^2 lik OSO_3H .

30

[0033] En attende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E18) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^3 og R^4 sammen med N-atomet til hvilket de begge er tilknyttet, danner heterosyklilyl valgt fra gruppen bestående av:

35



40

hvori ringen eventuelt er substituert med en eller to substituerter som hver uavhengig av hverandre er CH_3 , CF_3 , CH_2OH , CH_2OCH_3 , CH_2OCF_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , OCF_3 , okso, Cl , Br , F , NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$ eller $S(O)_2CH_3$, og alle andre variablene

45

er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^2 lik OSO_3H .

[0034] En nittende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E19) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er H eller C_{1-4} alkyl eventuelt substituert med $N(R^A)R^B$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^4 lik H eller C_{1-4} alkyl.

[0035] En tjuende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E20) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er H, C_{1-3} alkyl, eller $(CH_2)_{2-3}N(R^A)R^B$, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne utførelsesformen er R^4 lik H eller C_{1-3} alkyl.

[0036] En tjuelførste utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E21) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er H eller metyl, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0037] En tjuetre utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E22) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^4 er H, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0038] En tjuetredje utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E23) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RA er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl; hver R^B er uavhengig H eller C_{1-4} alkyl, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0039] En tjuetfjerde utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E24) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RA er uavhengig H eller C_{1-3} alkyl; hver R^B er uavhengig H eller C_{1-3} alkyl, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0040] En tjuetfemte utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E25) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RA er uavhengig H eller CH_3 ; hver R^B er uavhengig H eller CH_3 , og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0041] En tjuetjette utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E26) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RC er uavhengig C_{1-4} alkyl, OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl, og alle andre variabler er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0042] En tjuetjuende utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E27) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RC er uavhengig av hverandre OH, OC_{1-4} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, Cl, Br, F eller CN;

og alle andre variabler er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

[0043] En tjueåttende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E28) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RC er uavhengig C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, Cl, Br, F, C(O)NH₂, C(O)N(H)-C₁₋₃alkyl, C(O)N(-C₁₋₃alkyl)₂, C(O)-C₁₋₃alkyl, C(O)OC₁₋₃alkyl, OC(O)-C₁₋₃alkyl, S(O)₂-C₁₋₃alkyl, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)-C₁₋₃alkyl, S(O)₂N(-C₁₋₃alkyl)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, CH₂-pyrrolidinyl, CH₂-piperidinyl, eller CH₂-morfolinyl, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

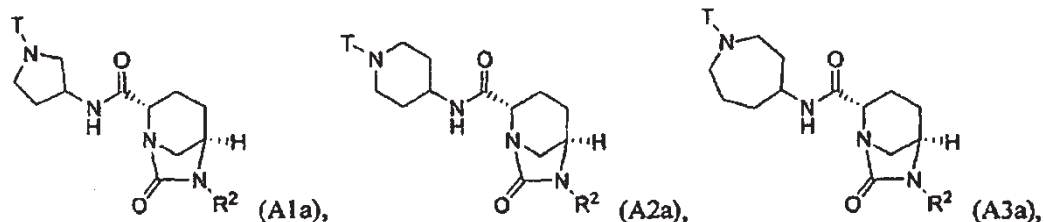
[0044] En tjueniende utførelse av den foreliggende oppfinnelse (Utførelsesform E29) er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor hver RC uavhengig er CH₃, OCH₃, Cl, Br, F, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)CH₃, C(O)OCH₃, OC(O)CH₃, S(O)₂CH₃, S(O)₂NH₂, S(O)₂N(H)CH₃ eller S(O)₂N(CH₃)₂, pyrrolidinyl, piperidinyl, morfolinyl, CH₂-pyrrolidinyl, CH₂-piperidinyl, eller CH₂-morfolinyl, og alle andre variablene er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer.

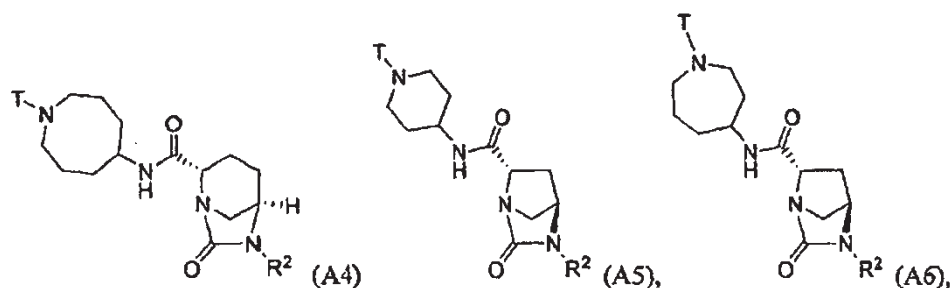
[0045] En første klasse av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (alternativt referert til heri som "klasse C1") inkluderer forbindelser av formel I og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R⁴ eventuelt er H.

[0046] En første underklasse av den første klasse (alternativt referert til heri som "sub-C1-S1") omfatter forbindelsene med formel I og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori R¹ er C(O)N(R³)R⁴; R³ er HetA, og HetA er en mettet heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl, og azocanyl, hvori den mettede heterosyklus eventuelt er monosubstituert med N(R^A)R^B og eventuelt substituert med 1 eller 2 (CH₂)_nR^C, og alle andre variabler som opprinnelig definert. I ett aspekt av denne underklasse er R⁴ lik H.

[0047] En annen underklasse av den første klassen (underklasse C1-S2) omfatter forbindelsene med formel I og farmasøytisk akseptable salter derav, hvori alle variabler er nøyaktig som definert i Underklasse C1-S1, bortsett fra at hver R^C uavhengig er OH, OC₁₋₄alkyl, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, Cl, Br, F eller CN. I ett aspekt av denne underklassen er R⁴ lik H.

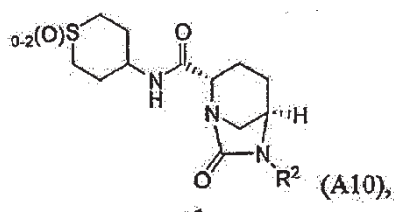
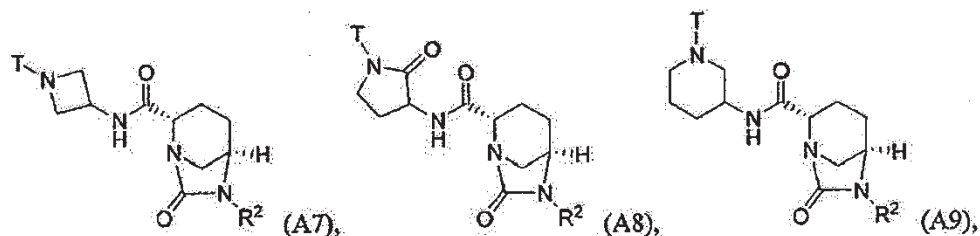
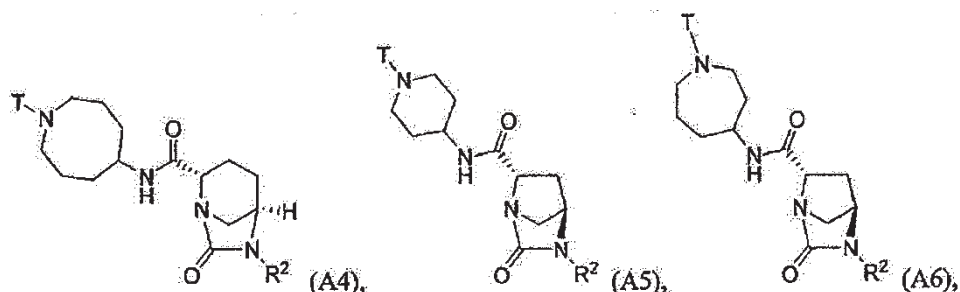
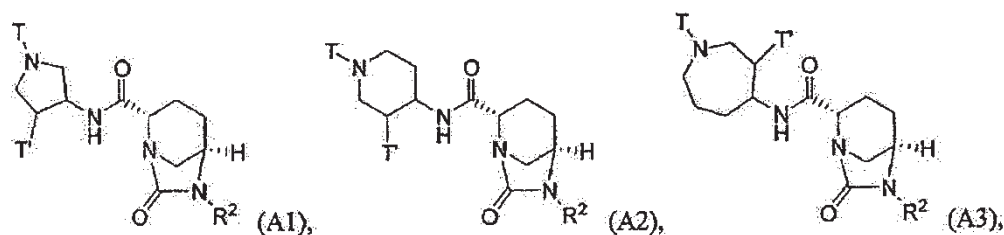
[0048] En tredje underklasse av den første klassen (underklasse C1-S3) omfatter forbindelsene med formel I valgt fra gruppen bestående av:

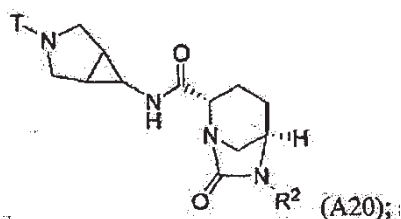




og farmasøytisk akseptable salter derav, hvor T er H eller $(CH_2)_{2-3}R^C$; og R^C og R^2 uavhengig av hverandre er som opprinnelig definert, eller som angitt i en av de foregående utførelsesformer. I ett aspekt av denne underklassen er T lik H. I et annet aspekt av denne underklassen er R^2 lik OSO_3H eller SO_3H . I enda et annet aspekt av denne underklassen er T lik H og R^2 er OSO_3H eller SO_3H . I enda et annet aspekt av denne underklassen er T lik H og R^2 er OSO_3H . I enda et annet aspekt av denne underklassen er hver R^C uavhengig C_{1-6} alkyl, OH, OC_{1-8} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl. I et trekk av dette aspektet er R^2 lik OSO_3H .

[0049] En annen klasse av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse (klasse C2) omfatter forbindelser med formel I valgt fra gruppen bestående av:





og farmasøytisk akseptable salter derav;

- 5 hvori T er H, C₁₋₃alkyl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, (CH₂)₂₋₃-OC₁₋₃alkyl, (CH₂)₂₋₃OH, (CH₂)₂₋₃F, (CH₂)₂₋₃-Piperidiny, (CH₂)₂₋₃Pyrrolidinyl-, og T' er H, Cl, Br, F, C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, OH, NH₂, N(H)-C₁₋₃-alkyl, eller N(-C₁₋₃alkyl)₂; og R² er som opprinnelig definert.

- 10 **[0050]** En første underklasse av den andre klassen (underklasse C2-S1) omfatter de forbindelser av formel (A1) til (A10) og (A20) og deres farmasøytisk akseptable salter, hvor R² er OSO₃H, og alle andre variabler som opprinnelig definert i klasse C1.

- 15 **[0051]** En annen underklasse av den andre klassen (underklasse C2-S2) omfatter de forbindelser av formel (A1) til (A10) og (A20) og deres farmasøytisk akseptable salt, hvori T er H, CH₃, Pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, (CH₂)₂₋₃OCH₃, (CH₂)₂₋₃OH, (CH₂)₂₋₃F, (CH₂)₂₋₃-Piperidiny, (CH₂)₂₋₃-Pyrrolidinyl; T' er H, F, OC₁₋₃alkyl, OH, NH₂, N(H) CH₃, N(CH₃)₂, og og R² er som opprinnelig definert. I et aspekt av denne underklassen, R² er OSO₃H.

- 20 **[0052]** En tredje underklasse av den andre klassen (underklasse C2-S3) omfatter de forbindelser av formel (A1) til (A10) og (A20) og deres farmasøytisk akseptable salter, hvor T er H; T' er H, F, OCH₃, eller OH, og R² er OSO₃H.

- 25 **[0053]** En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av tittelforbindelsene fra eksemplene 1 til 39 (eller, alternativt, forbindelser 1-39) og farmasøytisk akseptable salter derav.

- 30 **[0054]** En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av tittelforbindelsene fra eksemplene 1 til 8 (dvs. forbindelsene 1 til 8) og farmasøytisk akseptable salter derav.

- [0055]** En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av forbindelsene 1, 2 og 4, og farmasøytisk akseptable salter derav.

- 35 **[0056]** En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

(2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;

(2S,SR)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;

- 40 og farmasøytisk akseptable salter derav.

[0057] Enda en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er (2S,5R)-7-okso-N-

piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid (dvs. forbindelsen fra Eksempel 1 eller alternativt forbindelse 1) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0058] Enda en annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er (2S, 5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo [3.2.1]oktan-2-karboksamid (dvs. forbindelsen fra eksempel 14, eller Forbindelse 14) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0059] En annen utførelse av den foreliggende oppfinnelse er forbindelse 1 i form av et krystallinsk monohydrat. Det krystallinske monohydratet har XRPD mønsteret vist i figur 1, og DSC-kurve vist i figur 2. Det krystallinske monohydrat kan fremstilles som beskrevet i del A i eksempel 1D. I en utførelsesform er det krystallinske monohydratet kjennetegnet ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved bruk av kobber K_{α} -stråling (dvs. strålingskilden er en kombinasjon av Cu $K_{\alpha 1}$ - og $K_{\alpha 2}$ -stråling) som omfatter 2θ verdier (dvs. refleksjoner i 2θ verdier) i grader av om 15.6, 17.4 og 20.4. I denne utførelsesformen, og eventuelle analoge utførelsesformer som følger, skal uttrykket "omtrent" forstås å modifisere hver av 2θ verdiene. I en annen utførelsesform er det krystallinske monohydratet kjennetegnet ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved bruk av kobber K_{α} -stråling som består 2θ verdier i grader på ca 15,6, 17,4, 20,4, 24,0, 26,3 og 29,3. Ved en ennu ytterligere utførelsesform er det krystallinske monohydratet kjennetegnet ved et røntgenpulverdiffraksjonsmønster oppnådd ved bruk av kobber K_{α} -stråling som består 2θ verdier i grader av ca 13,5, 15,5, 15,6, 17,4, 18,7, 19,7, 20,4, 21,7, 22,6, 24,0, 24,3, 25,9, 26,3, 26,6, 27,0, 27,5, 29,3, 30,0, 31,3, 32,4, 32,9, 33,1, 34,0, 34,7, 35,5 og 38,9.

[0060] I enda en annen utførelsesform er det krystallinske monohydrat av forbindelse 1, karakterisert ved PDF kurven avledet fra dens røntgen-diffraksjonsmønsteret vist i Figur 1. PDF-spor gir et fingeravtrykk av de inter-atomære avstander som definerer krystallinsk monohydrat. En PDF-spor kan fås på den måten som er beskrevet i WO 2005/082050. I ett aspekt av denne utførelsesform er det krystallinske mono-hydrat kjennetegnet ved de deler av PDF spor som svarer til de 2θ verdier i grader av omtrent 15.6, 17.4 og 20.4 i XRPD. I et annet aspekt av denne utførelsesformen blir det krystallinske monohydratet karakterisert ved de deler av PDF spor som svarer til de 2θ verdier i grader av omtrent 15,6, 17,4, 20,4, 24,0, 26,3 og 29,3 i XRPD. I enda et annet aspekt av denne utførelsesformen blir det krystallinske monohydratet karakterisert ved de deler av PDF spor som svarer til de 2θ verdier i grader av omtrent 13.5, 15.5, 15.6, 17.4, 18.7, 19.7, 20.4, 21.7, 22.6, 24.0, 24.3, 25.9, 26.3, 26.6, 27.0, 27.5, 29,3, 30.0, 31.3, 32.4, 32.9, 33.1, 34.0, 34.7, 35.5 og 38.9 i XRPD.

[0061] Betegnelsen "omtrent", når den endrer mengden (f.eks. kg, l eller ekvivalenter) av en substans eller sammensetning, eller av verdien av en fysisk egenskap, eller av verdien av en parameter som karakteriserer et prosessstrinn (f.eks. temperaturen som et prosessstrinn utføres på) eller lignende, refererer til variasjon i den numeriske mengde som kan forekomme, for eksempel ved vanlig måling, behandling og samplingsprosedyrer involvert ved fremstilling, karakterisering og/eller bruk av stoffet eller blandingen; via utilsiktet feil i disse prosedyrer; gjennom forskjeller i produksjon, kilde, eller renhet av ingrediensene anvendt til å lage eller bruke sammensetningene eller utføre prosedyrene, og liknende. I det spesielle tilfelle av 2θ verdier i grader i et XRPD beskrevet heri, betyr uttrykket "omtrent" typisk verdien $\pm 0,1$.

[0062] En annen utførelsesform av foreliggende oppfinnelse er en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som opprinnelig definert, eller som definert i hvilken som helst av de foregående utførelsesformer, underutførelser, aspekter, klasser eller

underklasser, hvor forbindelsen eller dens salt er i en hovedsakelig ren form. Som anvendt heri betyr "vesentlig ren" egnet minst omtrent 60 vekt%, typisk minst omtrent 70 vekt%, fortrinnsvis minst omtrent 80 vekt%, mer foretrukket minst omtrent 90 vekt% (for eksempel fra omtrent 90 vekt% til 99 vekt%), enda mer foretrukket minst ca 95 vekt% (for eksempel fra omtrent 95 vekt% til 99 vekt%, eller fra omtrent 98 vekt% til 100 vekt%), og mest foretrukket minst omtrent 99 vekt% (for eksempel 100 vekt%) av et produkt som inneholder en forbindelse med formel I eller dens salt (f.eks. ga produktet som ble isolert fra en reaksjonsblanding forbindelsen eller saltet) bestående av forbindelsen eller saltet. Graden av renhet av forbindelsene og saltene kan bestemmes ved hjelp av en standard metode for analyse slik som tynnsjiktskromatografi, gelelektroforese, væskechromatografi med høy ytelse, og/eller massespektrometri. Hvis mer enn én metode for analyse anvendes og fremgangsmåtene tilveiebringer eksperimentelt signifikante forskjeller i graden av renhet bestemt, så styrer metoden med den høyeste grad av renhet. En forbindelse eller et salt av 100% renhet er en som er fri for påvisbare urenheter som bestemt ved en standard metode for analyse. Med hensyn til forbindelsen ifølge oppfinnelsen som har ett eller flere asymmetriske sentre og kan forekomme som blandinger av stereoisomerer, kan en i det vesentlige ren forbindelse enten være en vesentlig ren blanding av stereoisomerer, eller en vesentlig ren individuell diastereomer eller enantiomer.

[0063] Andre utførelser av den foreliggende oppfinnelse omfatter følgende:

- (a) En farmasøytisk sammensetning som omfatter en effektiv mengde av en forbindelse av formel I som definert ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.
- (b) Det farmasøytiske preparat av (a), videre omfattende en effektiv mengde av en β -laktam-antibiotikum.
- (c) Den farmasøytiske sammensetning (b), hvor β -laktamantibiotikum er valgt fra gruppen bestående av imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcillin, ampicillin, amoxicillin, karbenicillin, piperacillin, azlocillin, mezlocillin, ticarcillin, cefoperazon, cefotaksim, ceftriakson, og ceftazidim.
- (d) Det farmasøytiske preparat ifølge (b), hvori β -laktam-antibiotikum er imipenem.
- (e) Det farmasøytiske preparat ifølge (b), hvori β -laktam-antibiotikum er ceftazidim.
- (f) Det farmasøytiske preparat ifølge (b), hvori β -laktam-antibiotikum er piperacillin.
- (g) Den farmasøytiske blanding av (a), videre omfattende effektive mengder av et β -laktam-antibiotikum og en DHP-inhibitor.
- (h) Den farmasøytiske sammensetning (g), hvor β -laktam-antibiotikum er imipenem, og DHP-inhibitor er cilastatin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- (i) En blanding av effektive mengder av en forbindelse av formel I som definert ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og et β -laktam-antibiotikum.
- (j) Kombinasjonen av (i), hvor β -laktam-antibiotikum er valgt fra gruppen bestående av imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcillin,

ampicillin, amoxicillin, karbenicillin, piperacillin, azlocillin, mezlocillin, ticarcillin, cefoperazon, cefotaksim, ceftriaxon, og ceftazidim.

(k) Den kombinasjon av (i), hvori β -laktam-antibiotikum er imipenem.

(l) Kombinasjonen av (i), hvori β -laktam-antibiotikum er ceftazidim.

5 (m) Kombinasjonen av (i), hvori β -laktam-antibiotikum er piperacillin.

(n) En blanding av effektive mengder av en forbindelse av formel I som definert ovenfor, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, en β -laktam-antibiotikum og en DHP-inhibitor.

10 (o) Kombinasjonen av (n), hvor β -laktam-antibiotikum er imipenem, og DHP-inhibitor er cilastatin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

(p) En forbindelse for behandling av en bakteriell infeksjon, som innbefatter administrering til et subjekt i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt i kombinasjon med en effektiv mengde av et β -laktam-antibiotikum.

15 (q) En forbindelse for behandling av en bakteriell infeksjon, som innbefatter administrering til et subjekt i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i kombinasjon med effektive mengder av et β -laktam-antibiotikum og en DHP-hemmer.

20 (r) En forbindelse for behandling av en bakteriell infeksjon, som innbefatter administrering til et subjekt i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av sammensetningen i (a), (b), (c), (d), (e), (f), (g) og (h).

(s) En forbindelse for behandling av en bakteriell infeksjon, som innbefatter administrering til et subjekt i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv mengde av en kombinasjon (i), (j), (k), (l), (m), (n) og (o).

25 (t) Forbindelsen for behandling av en bakteriell infeksjon som angitt i (p), (q), (r) eller (e), kjennetegnet ved at den bakterielle infeksjon skyldes *Pseudomonas spp.* eller *Klebsiella spp.*

30 **[0064]** Den foreliggende oppfinnelse innbefatter også en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, (i) for bruk i, (ii) for bruk som et medikament for, eller (iii) for bruk ved fremstilling (eller tilvirkning) av et medikament for behandling av bakteriell infeksjon. I disse anvendelsene kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse eventuelt anvendes i kombinasjon med en eller flere β -laktam-antibiotika og/eller ett eller flere DHP-inhibitorer.

35 **[0065]** Andre utførelser av oppfinnelsen omfatter de farmasøytiske preparater, kombinasjoner og sammensetninger for anvendelse som er beskrevet i (a)-(t) ovenfor og de anvendelser som er angitt i det foregående avsnittet, hvor forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes deri er en forbindelse ifølge ett av utførelsesformene, underutførelsene, klassene

eller underkategoriene beskrevet ovenfor. Forbindelsen kan eventuelt anvendes i form av et farmasøytisk akseptabelt salt i disse utførelsesformene.

[0066] Ytterligere utførelsesformer av den foreliggende oppfinnelse omfatter hver av de farmasøytiske preparater, kombinasjoner, fremgangsmåter og anvendelser som er angitt i de foregående avsnitt, hvor forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse, eller dens salt anvendt deri, er hovedsakelig rent. Når det gjelder et farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse med Formel I eller et salt derav og en farmasøytisk akseptabel bærer og eventuelt en eller flere eksipienter, er det forstått at betegnelsen "vesentlig ren" er med referanse til en forbindelse av formel I eller dens salt per se, dvs. renheten av den aktive bestanddel i preparatet.

[0067] Som anvendt heri refererer betegnelsen "alkyl" til et monovalent rettkjedet eller forgrenet, mettet alifatisk hydrokarbonradikal med et antall karbonatomer i det spesifiserte området. Derfor refererer for eksempel, " C_{1-8} alkyl" (eller " C_1 - C_8 alkyl") til en hvilken som helst av oktyl-, heptyl-, heksyl- og pentyl-alkyl-isomerer, så vel som n-, iso-, sek- og tert-butyl, n- og isopropyl, etyl og metyl. Som et annet eksempel refererer " C_{1-6} alkyl" (eller " C_1 - C_6 alkyl") til en hvilken som helst av heksyl- og pentyl-alkyl-isomerer så vel som n-, iso-, sek- og tert-butyl, n- og isopropyl, etyl og metyl. Som et annet eksempel refererer " C_{1-4} alkyl" til n-, iso-, sek- og tert-butyl, n- og isopropyl, etyl og metyl.

[0068] Uttrykket "haloalkyl" angir en alkylgruppe som definert ovenfor hvori ett eller flere av hydrogenatomene er erstattet med et halogen (dvs. F, Cl, Br og/eller I). Derfor refererer for eksempel, " C_{1-6} halogenalkyl" (eller " C_1 - C_6 halogenalkyl") til en C_1 til C_6 lineær eller forgrenet alkylgruppe som definert ovenfor med en eller flere halogensubstituentene. Betegnelsen "fluoralkyl" har en tilsvarende betydning bortsett fra at halogensubstituentene er begrenset til fluor. Egnede fluoroalkyler inkluderer serien $(CH_2)_{0-4}CF_3$ (dvs. trifluormetyl, 2,2,2-trifluoretyl, 3,3,3-trifluor-n-propyl, osv.).

[0069] Uttrykket "halogen" (eller "halo") refererer til fluor, klor, brom og jod.

[0070] Betegnelsen "sykloalkyl" refererer til en hvilken som helst monovalent monosyklisk ring av et alkan med et antall karbonatomer i det spesifiserte området. Derfor referer for eksempel " C_{4-9} sykloalkyl" (eller " C_4 - C_9 sykloalkyl") til syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl og syklononyl, og " C_{4-7} sykloalkyl" refererer til syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og sykloheptyl.

[0071] Begrepet " $C(O)$ " refererer til karbonyl. Betegnelsene " $S(O)_2$ " og " SO_2 " hver refererer til sulfonyl. Betegnelsen " $S(O)$ " refererer til sulfinyl.

[0072] Symbolet "*" ved enden av et bånd refererer til tilkoblingspunktet av en funksjonell gruppe eller en annet kjemisk rest av molekylet som den er en del av.

[0073] Med mindre uttrykkelig begrenset, refererer begrepet "substituert" til enkle og flere substitusjoner av en navngitt substituent i den grad slike enkle og flere substitusjon (inkludert flere substitusjoner på samme sted) er kjemisk tillatt. Med mindre annet uttrykkelig er angitt om det motsatte, er substitusjonen av en navngitt substituent tillatt på et hvilket som helst atom i en ring (for eksempel sykloalkyl, fenyl, en heteroaromatisk ring eller en mettet heterosyklisk ring) forutsatt at en slik ringsubstitusjon er kjemisk tillatt og resulterer i en stabil forbindelse. Det er imidlertid underforstått at graden av substitusjon kan være

begrenset. For eksempel betyr uttrykket "eventuelt substituert med totalt 1-4 substituenten valgt fra null til to $N(R^A)R^B$ og null til to RC " at det eventuelt kan være fire substituenten totalt med et maksimum på to $N(R^A)R^B$ substituenten og maksimalt to R^C grupper.

- 5 **[0074]** HetA er definert heri til å være en 4- til 9-leddet mettet eller mono-umettet heterosyklisk ring som inneholder 1-3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvori ringen er valgfritt kondensert med en C_{3-7} sykloalkyl. Mettede heterosykliske ringer egnet for bruk som HetA innbefatter for eksempel, azetidiny, piperidiny, morfoliny, tiomorfoliny, tiazolidiny, isotiazolidiny, oksazolidiny, pyrrolidiny, pyrrolidiny, imidazolidiny,
- 10 piperaziny, tetrahydrofurany, tetrahydrotieny, pyrazolidiny, heksahydropyrimidiny, tiazinany, tiazepany, azepany, diazepany, azocany (= oktahydroazociny), azonany (= oktahydro-1H-azoniny) metyl, tetrahydropyrany, tetrahydrotiopyrany og dioksany. Egnede mono-umettede heterosykliske ringer omfatter for eksempel ringer svarende til de mettede ringer som er angitt i foregående setning, bortsett fra at de inneholder en dobbeltbinding (for
- 15 eksempel en karbon-karbon-dobbeltbinding). Mettede heterosykliske ringer kondensert med en sykloalkyl egnet for bruk som HetA omfatter for eksempel



- 20 **[0075]** Med mindre annet uttrykkelig er angitt som det motsatte i en spesiell sammenheng, kan enhver av de forskjellige sykliske ringer og ringsystemer beskrevet heri være festet til resten av forbindelsen ved hvilket som helst ringatom (dvs. et hvilket som helst karbonatom eller heteroatom), forutsatt at det resulterer i en stabil forbindelse.
- 25 **[0076]** Med mindre annet uttrykkelig er angitt, inkluderes alle områder nevnt her. For eksempel betyr en heteroaromatisk ring som er beskrevet som inneholdende fra "1-4 heteroatomer" at ringen kan inneholde 1, 2, 3 eller 4 heteroatomer. Det skal også forstås at et hvilket som helst område sitert heri omfatter innenfor sitt omfang alle underområdene innenfor dette området. For eksempel kan en heterosyklisk ring beskrevet som inneholdende
- 30 fra "1-4 heteroatomer" således være ment å innbefatte som aspekter derav, heterosykliske ringer inneholdende 2 til 4 heteroatomer, 3 eller 4 heteroatomer, 1 til 3 heteroatomer, 2 eller 3 heteroatomer, 1 eller 2 heteroatomer, 1 heteroatom, 2 heteroatomer, 3 heteroatomer og 4 heteroatomer.
- 35 **[0077]** Når en variabel (f.eks. R^A eller RB) oppstår mer enn én gang i enhver bestanddel eller i formel I eller i en hvilken som helst annen formel som viser og beskriver forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse, er dens definisjon i hvert tilfelle uavhengig av dens definisjon ved enhver annen forekomst. Også kombinasjoner av substituenten og/eller variabler er tillatelig bare hvis slike kombinasjoner resulterer i stabile forbindelser.
- 40 **[0078]** En "stabil" forbindelse er en forbindelse som kan fremstilles og isoleres, og hvis struktur og egenskaper forblir eller kan bringes til å forbli hovedsakelig uendret i en tidsperiode som er tilstrekkelig til å tillate anvendelse av forbindelsen til formål som beskrevet heri (for eksempel terapeutisk administrering til et individ). Forbindelsene ifølge
- 45 den foreliggende oppfinnelse er begrenset til stabile forbindelser som omfattes av formel I.

[0079] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse har minst to asymmetriske sentre, og kan ha en eller flere ytterligere sentre som et resultat av nærværet av enkelte substituenten

og/eller substituentmønstre. Følgelig kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse oppstå som blandinger av stereoisomerer eller som individuelle diastereomerer eller enantiomerer. Alle isomere former av disse forbindelser, enten enkeltvis eller i blandinger, er innenfor omfanget av foreliggende oppfinnelse.

5

[0080] Begrepet "forbindelse" refererer til den frie forbindelse, og i den grad de er stabile, ethvert hydrat eller solvat derav. Et hydrat er forbindelsen kompleksdannet med vann, og et solvat av forbindelsen er kompleksdannet med et organisk løsningsmiddel.

- 10 **[0081]** Som angitt ovenfor kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes i form av farmasøytisk akseptable salter. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" refererer til et salt som besitter effektiviteten av moderforbindelsen og som ikke er biologisk eller på annen måte uønsket (f.eks. som ikke er giftig eller på annen måte skadelige for mottakeren derav). Et egnet farmasøytisk akseptabelt salt er et salt dannet ved behandling av forbindelsen ifølge
- 15 oppfinnelsen (for eksempel en forbindelse med formel I) med en molarekvivalent av en svak base (f.eks. natriumkarbonat, natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat eller natriumacetat). I dette tilfelle er M et kation, slik som Na^+ ved behandling med en natriumbase.

- 20 **[0082]** Når M er H (f.eks. R^2 er OSO_3H) og forbindelsen ifølge oppfinnelsen inneholder en intern base som er istand til å bli protonert (f.eks. R^1 inneholder et basisk nitrogen), er det forstått at forbindelsen kan eksistere i en form hvori den indre basen er fullstendig protonert ved $\text{M} = \text{H}$ slik at R^2 besitter en negativ ladning (f.eks. $\text{R}^2 = \text{OSO}_3^-$) og den indre basen har en positiv ladning, eller er delvis protonert slik at R^2 besitter en delvis negativ ladning, eller ikke er protonert. Tilsvarende, når M er H, og forbindelsen ifølge oppfinnelsen inneholder to eller
- 25 flere indre baser som er istand til å bli protonert (f.eks. R^1 inneholder to eller flere basis-nitrogener), det er forstått at forbindelsen kan eksistere i en form i hvilken den ene eller annen av de indre baser er fullstendig protonert ved $\text{M} = \text{H}$ eller at to eller flere av de indre baser er alle tilstrekkelig protonert slik at R^2 besitter en negativ ladning, eller at en eller flere av basene er delvis protonert slik at R^2 besitter en delvis negativ ladning, eller at ingen av basene er
- 30 protonert. Foreliggende oppfinnelse omfatter alle slike former av forbindelsen. Selv om disse forbindelser kan være i form av et indre salt (dvs. et zwitterion), blir de betraktet heri som forbindelser ifølge oppfinnelsen og ikke som farmasøytisk akseptable salter derav.

- 35 **[0083]** På den annen side, for en forbindelse ifølge oppfinnelsen som inneholder en intern base (f.eks. R^1 inneholder et basisk nitrogen), er et farmasøytisk akseptabelt salt et salt dannet ved behandling av forbindelsen med en passende mengde av en syre (for eksempel saltsyre, trifluoreddiksyre, metansulfonsyre eller lignende), slik at den indre basen protoneres ved hjelp av syren med den positive ladningen av den protonerte basen balansert av et negativt mot-ion (f.eks. klorid, fluorid, metansulfonat eller lignende). For forbindelser ifølge oppfinnelsen som
- 40 inneholder to interne baser (f.eks. R^1 inneholder to grunnleggende nitrogener), er et annet farmasøytisk akseptabelt salt et salt dannet ved behandling av forbindelsen med en passende mengde av syre slik at en av de indre baser er protonert ved en sulfonsyregruppe til stede i molekylet (dvs. R^2 har en negativ ladning) og den andre er protonert ved hjelp av syren med den positive ladningen av den protonerte basen balansert av et passende negativt mot-ion.
- 45 Enda et annet farmasøytisk akseptabelt salt for forbindelsene ifølge oppfinnelsen som inneholder to interne baser, kan oppnås ved behandling av forbindelsen med tilstrekkelig syre (for eksempel svovelsyre, HCl , metansulfonsyre, eller THFA) slik at sulfonsyregruppe til stede i molekylet forblir protonert (dvs. $\text{M} = \text{H}$) og de interne baser er protonert og er assosiert et passende negativ mot-ion (f.eks. sulfonat). Som det fremgår av det foregående vil den
- 50 nøyaktige natur og type farmasøytisk akseptabelt salt som kan oppnås avhenge av typen av

den spesifikke forbindelsen som blir behandlet (f.eks. tilstedeværelse eller fravær av grunnleggende nitrogener i R^1) og behandlingsbetingelsene anvendt, for eksempel vil det avhenge av valg og mengde av syre eller base som forbindelsen behandles med, pH i det behandlede medium, mengden og valget av buffer (hvis noen), og liknende. Det er

5 underforstått at foreliggende oppfinnelse omfatter alle typer og former for farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse.

[0084] Som angitt ovenfor omfatter foreliggende oppfinnelse farmasøytiske preparater omfattende en forbindelse av formel I ifølge foreliggende oppfinnelse, eventuelt en eller flere

10 andre aktive komponenter (f.eks. en β -laktam-antibiotikum), og en farmasøytisk akseptabel bærer. Egenskapene til bæreren vil avhenge av administrasjonsveien. Med "farmasøytisk akseptabelt" er det ment at ingrediensene av den farmasøytiske sammensetningen må være kompatible med hverandre, ikke forstyrre effektiviteten av den aktive ingrediensen(e), og ikke

15 være skadelig (f.eks. toksisk) for mottakeren derav. Således kan sammensetningene i henhold til oppfinnelsen, i tillegg til inhibitoren, inneholde fortynningsmidler, fyllstoffer, buffere, salter, stabiliseringsmidler, solubiliseringssmidler, og andre materialer som er velkjente innen faget.

[0085] Også beskrevet er en fremgangsmåte for behandling av en bakteriell infeksjon, som

20 innbefatter administrering til et individ som har behov for slik behandling, av en terapeutisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt i kombinasjon med et β -laktam-antibiotikum og/eller en DHP-hemmer. Begrepet "individ" (eller alternativt "pasient") som anvendt heri, refererer til et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, mest foretrukket et menneske, som har vært gjenstand for behandling, observasjon

25 eller eksperiment. Uttrykket "administrering" og varianter derav (for eksempel "administrering" av en forbindelse) med referanse til en forbindelse med formel I betyr å gi forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, til individet som trenger behandling. Når en forbindelse eller et salt derav er gitt i kombinasjon med en eller flere andre aktive midler (f.eks. et karbapenem antibiotikum eller en DHP-inhibitor eller begge deler), skal

30 "administrering" og variantene hver forstås å omfatte bestemmelse av forbindelsen eller dens salt og de andre midler på samme tid eller ved forskjellige tider. Når midlene i en kombinasjon administreres samtidig, kan de administreres sammen i en enkel sammensetning eller de kan administreres separat. Det skal forstås at en "kombinasjon" av aktive midler kan være en enkelt blanding som inneholder alle de aktive midler eller flere blandinger som hver

35 inneholder ett eller flere av de aktive midler. I tilfelle av to aktive midler i en kombinasjon kan enten en enkelt blanding som omfatter begge midlene eller to separate preparater, som hver omfatter en av de midlene i tilfelle med tre aktive midler i en kombinasjon, kan være enten en enkelt blanding som omfatter alle tre midler, tre separate preparater, som hver omfatter et av midlene, eller to blandinger hvorav den ene består av to av midlene og den

40 andre omfatter det tredje middel, og så videre.

[0086] Sammensetningene og kombinasjonene ifølge foreliggende oppfinnelse er hensiktsmessig administrert i effektive mengder. Betegnelsen "effektiv mengde" som anvendt heri, betyr den mengden av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som frembringer den

45 biologiske eller medisinske respons i et vev, system, dyr eller menneske som søkes av en forsker, veterinær, medisinske lege eller annen kliniker. I en utførelsesform er den effektive mengden en "terapeutisk effektiv mengde" for lindring av symptomene på sykdommen eller tilstanden som behandles (f.eks. heling av tilstander assosiert med bakteriell infeksjon og/eller bakteriell medikamentresistens). I en annen utførelsesform er den effektive mengden en

50 "profylaktisk effektiv mengde" for profylakse av symptomene på sykdommen eller tilstanden

som skal hindres. Betegnelsen omfatter også heri mengden av aktiv forbindelse som er tilstrekkelig til å inhibere β -laktamase og derved fremkalle reaksjonen om blir søkt (dvs. en "inhiberende effektiv mengde"). Når den aktive forbindelse (dvs. aktiv ingrediens) administreres som salt, refereres det til mengden av aktiv bestanddel i form av fri syre- eller fri base-form av forbindelsen.

[0087] Administrering av et preparat ifølge foreliggende oppfinnelse er passende parenteral, oral, sublingual, transdermal, topisk, intranasal, intratrakeal eller intrarektal, hvori sammensetningen blir passende formulert for administrering ved den valgte rute ved hjelp av formuleringsmetoder som er velkjente innen teknikkens stand, inkludert for eksempel metodene for fremstilling og administrering av formuleringene beskrevet i kapitler 39, 41, 42, 44 og 45 i Remington -The Science and Practice of Pharmacy, 21. utgave, 2006. I en utførelsesform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres intravenøst på et sykehus. I en annen utførelsesform er oral administrering i form av en tablett eller kapsel eller lignende. Når administrert systemisk er en terapeutisk blanding hensiktsmessig administrert ved en dose tilstrekkelig til å oppnå et blodnivå på inhibitor på minst omtrent 1 mikrogram/ml, fortrinnsvis omtrent 10 mikrogram /ml, og mer foretrukket omkring 25 mikrogram/ml. For lokalisert administrering kan mye lavere konsentrasjoner enn dette være effektive og meget høyere konsentrasjoner kan tolereres.

[0088] Intravenøs administrering av en forbindelse ifølge oppfinnelsen kan bli utført ved rekonstituering av en pulverform av forbindelsen med et akseptabelt oppløsningsmiddel. Egnede oppløsningsmidler innbefatter for eksempel saltløsninger (f.eks. 0,9 % natriumklorid-injeksjonen) og sterilt vann (for eksempel sterilt vann til injeksjon, bakteriostatisk vann til injeksjon med metylparaben og propylparaben, eller bakteriostatisk vann til injeksjon med 0,9 % benzylalkohol). Pulverformen av forbindelsen kan oppnås ved gamma-bestråling av forbindelsen eller ved lyofilisering av en løsning av forbindelsen, hvorefter pulveret kan lagres (for eksempel i en forseglet ampulle) ved eller under romtemperatur inntil det er rekonstituert. Konsentrasjonen av forbindelsen i den rekonstituerte IV-løsning kan for eksempel være i området på fra omtrent 0,1 mg/ml til omtrent 20 mg/ml.

[0089] Det beskrives dessuten en fremgangsmåte for å inhibere bakterievekst som innbefatter administrering til en bakterie-cellekultur, eller til en bakterielt infisert cellekultur, vev eller organisme, av en inhiberende effektiv mengde av en forbindelse med formel I. Ytterligere utførelsesformer av oppfinnelsen omfatter den bakterieveksthemmende metode som nettopp er beskrevet, hvor forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse som anvendes deri er en forbindelse av en av utførelsesformene, underutførelsene eller klassene som er beskrevet ovenfor. Forbindelsen kan eventuelt anvendes i form av et farmasøytisk akseptabelt salt i disse utførelsesformene. Fremgangsmåten kan omfatte administrering av en forbindelse med formel I til en eksperimentell cellekultur in vitro for å forebygge vekst av β -laktam-resistente bakterier. Fremgangsmåten kan alternativt omfatte administrering av en forbindelse med formel I til et dyr, inkludert et menneske, for å hindre vekst av β -laktam-resistente bakterier in vivo. I disse tilfeller kan forbindelsen med formel I vanligvis bli administrert samtidig med et β -laktam-antibiotikum.

[0090] Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes for behandling, forebygging eller inhibering av bakterievekst eller infeksjoner forårsaket av bakterier som er resistente mot β -laktam-antibiotika. Mer spesielt kan bakteriene være β -laktamase-positive stammer som er svært resistente mot β -laktam-antibiotika. Uttrykkene "lett resistant" og "svært resistant" er godt forstått av fagfolk med gjennomsnittlige kunnskaper innen teknikken (se f.eks. Payne et

al. Antimicrobial Agents and Chemo 38:767-772 (1994); Hanaki et al. Antimicrobial Agents and Chemo 30:11.20-11.26 (1995)). For formålene med denne oppfinnelse er bakterielle stammer som er svært resistente mot imipenem, de mot hvilke MIC av imipenem er >16 µg/ml, og bakteriestammer som er svakt resistente overfor imipenem, er de mot hvilke MIC av imipenem er >4 µg/ml.

[0091] Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan anvendes i kombinasjon med antibiotikamidler for behandling av infeksjoner forårsaket av klasse C-β-laktamase-produserende stammer, i tillegg til de infeksjoner som er subsumert innenfor det antibakterielle spektrum av det antibiotiske middel. Eksempler på klasse C-β-betalaktamase-produserende bakterier er *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* og *Acinetobacter baumannii*.

[0092] Det er som regel fordelaktig å anvende en forbindelse med formel I i blanding eller forbindelse med et karbapenem, penicillin, cefalosporin eller annet β-laktam-antibiotikum, eller et promedikament derav. Det er fordelaktig å anvende en forbindelse med Formel I i kombinasjon med ett eller flere β-laktam-antibiotika på grunn av de klasse C β-laktamase-hemmende egenskapene til forbindelsene. Som allerede nevnt, kan forbindelsen med formel I og β-laktam-antibiotika administreres separat (samtidig eller ved forskjellige tider) eller i form av et enkelt preparat inneholdende begge aktive ingredienser.

[0093] Karbapenemer, penicilliner, cefalosporiner og andre β-laktam-antibiotika egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse innbefatter både de som er kjent for å vise ustabilitet overfor eller for å være mottagelige for klasse C-β-laktamaser og også kjent for å ha en grad av resistens overfor C- β-laktamase.

[0094] Når forbindelsene med formel I kombineres med et karbapenem-antibiotika, kan en dehydropeptidase (DHP) hemmer også kombineres. Mange karbapenemer er mottakelige for angrep av et nyreenzym som kalles DHP. Dette angrep eller nedbrytning kan redusere effekten av karbapenem-antibakteriemidlet. Inhibitorer av DHP og deres anvendelse med karbapenemer, er beskrevet i, f.eks. US4539208, US4616038, US4880793 og US5071843. En foretrukket DHP-inhibitor er 7-(L-2-amino-2-karboksyetylthio)-2-(2,2-dimetylisyklopropan-karboksamid)-2-heptensyre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0095] Karbapenemer er egnet for ko-administrering med forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter imipenem, meropenem, biapenem, (4R, 5S, 6S)-3-[3S, 5S)-5-(3-karboksyfenyl-karbamoyl)pyrrolidin-3-ylthio]-6-(1R)-1-hydroksyetyl]-4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre, (1S, 5R, 6S)-2-(4-(2-(((karbamoylmetyl)-1,4-diazoniabisyklo[2.2.2]okt-1-yl)-etyl(1,8-naftosultam)metyl)-6-[1(R)-hydroksyetyl]-1-metylkarbapen-2-em-3-karboksylateklorid, BMS181139 ([4R-[4alfa,5beta,6beta(R*)]]-4-[2-[(aminoiminometyl)amino]etyl]-3-[(2-cyanoetyl)thio]-6-(1-hydroksyetyl)-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre), BO2727 ([4R-3[3S*,SS*(R*)], 4alfa,5beta,6beta(R*)]]-6-(1-hydroksyetyl)-3-[[5-[1-hydroksy-3-(metylmino)propyl]-3-pyrrolidinyl]thio]-4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0] hept-2-en-2-karboksylysyre-monohydroklorid), E1010 ((1R,5S,6S)-6-[1(R)-hydroksymetyl]-2-[2(S)-[1(R)-hydroksy-1-[pyrrolidin-3(R)-yl]metyl]pyrrolidin-4(S)-ylsulfanyl]-1-metyl-1-karba-2-penem-3-karboksylysyre-hydroklorid) og S4661 ((1R,5S,6S)-2-[(3S,5S)-5-(sulfamoylaminometyl)pyrrolidin-3-yl]thio-6-[1(R)-1-hydroksyetyl]-1-metylkarbapen-2-em-3-karboksylysyre), (1S,5R,6S)-1-metyl-2-{7-[4-(aminokarbonylmetyl)-1,4-diazoniabisyklo(2.2.2)oktan-1-yl]-metyl-fluoren-9-on-3-yl}-6-(1R-hydroksyetyl)-karbapen-2-em-3 karboksylatklorid.

[0096] Penicilliner egnet for administrering samtidig med forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter benzylpenicillin, fenoksymetylpenicillin, karbenicillin, azidocillin, propicillin, ampicillin, amoxicillin, epicillin, ticarcillin, syklacillin, pirbenicillin, azlocillin, mezlocillin, sulbenicillin, piperacillin, og andre kjente penicilliner. Penicillinene kan anvendes i form av pro-medikamenter derav, for eksempel som in vivo hydrolyserbare estere, for eksempel acetoksymetyl-, pivaloyloksymetyl-, α -etoksykarbonyloksyetyl- og ftalidylesterne av ampicillin, benzylpenicillin og amoxicillin; som aldehyd- eller ketonaddukter av penicilliner som inneholder en 6- α -aminoacetamido-sidekjede (for eksempel HetAcillin, metampicillin og analoge derivater av amoxicillin), og som estere av karbenicillin og ticarcillin, for eksempel fenyl- og indanyl α -estere.

[0097] Cefalosporiner egnet for administrering samtidig med forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter cefatrizin, cephaloridin, cephalothin, cefazolin, cephalixin, cephacetril, cephapirin, cephamandolnafat, cefradin, 4-hydroksycephalexin, cephaloglycin, cefoperazon, cefsulodin, ceftazidim, cefuroksim, cefmetazol, cefotaksim, ceftriakson, og andre kjente cefalosporiner, som alle kan anvendes i form av pro-medikamenter derav.

[0098] β -laktam-antibiotika som er forskjellig fra penicilliner og cefalosporiner som kan ko-administreres med forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter aztreonam, latamoxef (Moxalaktam-varemerke), og andre kjente β -laktam-antibiotika slik som karbapenemer som imipenem, meropenem eller (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-5-(3-karboksyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-3-yltio]-6-(1R)-1-hydroksyetyl]4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre, som alle kan anvendes i form av pro-medikamenter derav.

[0099] I en utførelsesform blir antibiotikumet samtidig administrert med en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen bestående av imipenem, meropenem og (4R, 5S, 6S)-3-[(3S,5S)-S-(3-karboksyfenylkarbamoyl)pyrrolidin-3-yltio]-6-(1R)-1-hydroksyetyl]4-metyl-7-okso-1-azabisyklo[3.2.0]hept-2-en-2-karboksylysyre.

[0100] I en annen utførelsesform ko-administreres det antibiotiske middel med en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen av penicilliner som består av ampicillin, amoxicillin, carbenicillin, piperacillin, azlocillin, mezlocillin og ticarcillin. Slike penicilliner kan eventuelt anvendes i form av deres farmasøytisk akseptable salter, for eksempel deres natriumsalter. Ampicillin eller amoxicillin kan alternativt anvendes i form av fine partikler av den zwitterioniske form (generelt som ampicillin-trihydrat eller amoxicillin-trihydrat) for anvendelse i en injiserbar eller infuserbar suspensjon. I et aspekt av denne utførelsesformen ko-administreres penicillinet med en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse i form av amoxicillin, eventuelt i form av dets natriumsalt eller trihydrat.

[0101] I en annen utførelsesform ko-administreres det antibiotiske middel med en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse valgt fra gruppen bestående av cefalosporiner bestående av cefotaksim, ceftriakson og ceftazidim, som eventuelt anvendes i form av deres farmasøytisk akseptable salter, for eksempel deres natriumsalter.

[0102] Ved samtidig bruk med et β -laktam-antibiotikum, kan sammensetningen av forbindelsen av oppfinnelsen og antibiotikumet gi en synergistisk effekt. Begrepene "synergistisk effekt" og "synergi" indikerer at effekten produsert når to eller flere medikamenter blir administrert samtidig er større enn det som ville bli forutsagt basert på

effekten som frembringes når forbindelsene administreres individuelt. Skjønt man ikke ønsker å være bundet av teori, er det antatt at forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelse er β -laktamase-inhibitorer som fungerer for å forhindre nedbrytning av β -laktam-antibiotika, og dermed forbedre deres effekt og produsere en synergistisk virkning.

5

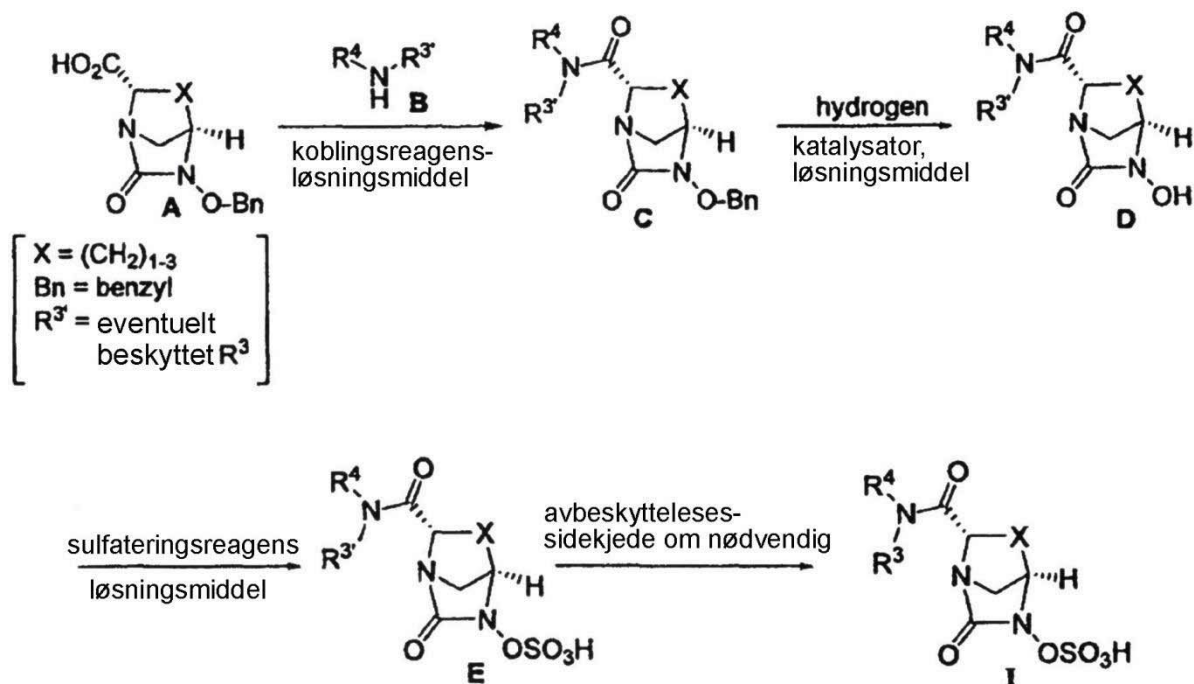
[0103] Forkortelser som benyttes i foreliggende sammenheng innbefatter følgende: acac = acetylacetonat; AIBN = 2,2-azobisisobutyronitril; BLI = beta-laktamase-inhibitor, Bn = benzyl, BOC (eller Boc) = t-butyloksykarbonyl; BOC-ON = 2-(tert-butoksykarbonyloksy-amino)-2-fenyl-acetonitril; BOC-OSN = N-tert-naftyl suksinimid; BOP = benzotriazol-1-yloksy)tris(dimetylamino)fosfoniumheksafluorfosfat; BSA = bovint serumalbumin, CBZ (eller Cbz) = karbobenzoksy (alternativt benzyloksykarbonyl); COD = syklooktadienyl, DBU = 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undec-7-en; DCC = disykloheksylkarbodiimid; DCE = 1,2-dikloretan, DCM = diklormetan, DIPEA = diisopropyletylamin (eller Hiinigs base); DMAC = N,N-dimetylacetamid; DMAP = 4-dimetylaminopyridin N,N-dimetylaminopyridin, DME = 1,2-dimetoksyetan, DMF = N,N-dimetylformamid, DMSO = dimetylsulfoksyd; EDC = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid; DSC = differensial scanning kalorimetri, Et = etyl; EtOAc = etylacetat; HMDS = heksametyldisilazid, HOBT = 1-hydroksybenzotriazol; HOPO = 2-hydroksypyridin-N-oksid; HPLC = høy ytelse væskechromatografi; IPA = isopropanol; IPAc = isopropylacetat; i-Pr = isopropyl, LC/MS = væskechromatografi/masse-spektrometri; Me = metyl; MHBII = Mueller Hinton vekstmedium type II; MIC = minste hemmende konsentrasjon; MSA = metansulfonsyre; NMP = N-metyl-pyrrolidinon; PG = beskyttende gruppe, Ph = fenyl; TEA = trietylamin, THFA = trifluoreddiksyre, THFE = 2,2,2-trifluoretaonol; THF = tetrahydrofuran; TLC = tynnsjiktchromatografi; TSB = trypticase soya-vekstmedium; TsOH = p-toluensulfonsyre; XRPD = røntgenpulverdiffraksjon.

25

[0104] Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan lett fremstilles i henhold til følgende reaksjonsskjemaer og eksempler, eller modifikasjoner derav, ved bruk av lett tilgjengelige utgangsmaterialer, reagenser og konvensjonelle synteseprosedyrer innbefattende for eksempel prosedyrene beskrevet i US7112592. I disse reaksjonene er det også mulig å gjøre bruk av varianter som i seg selv er kjent for dem med vanlige kunnskaper på området, men som ikke er nevnt i større detalj. Videre vil andre fremgangsmåter for fremstilling av forbindelser ifølge oppfinnelsen være åpenbare for en person med vanlige kunnskaper innen teknikken i lys av de følgende reaksjonsskjemaer og eksempler. Med mindre annet er angitt, er alle variable som definert ovenfor.

35

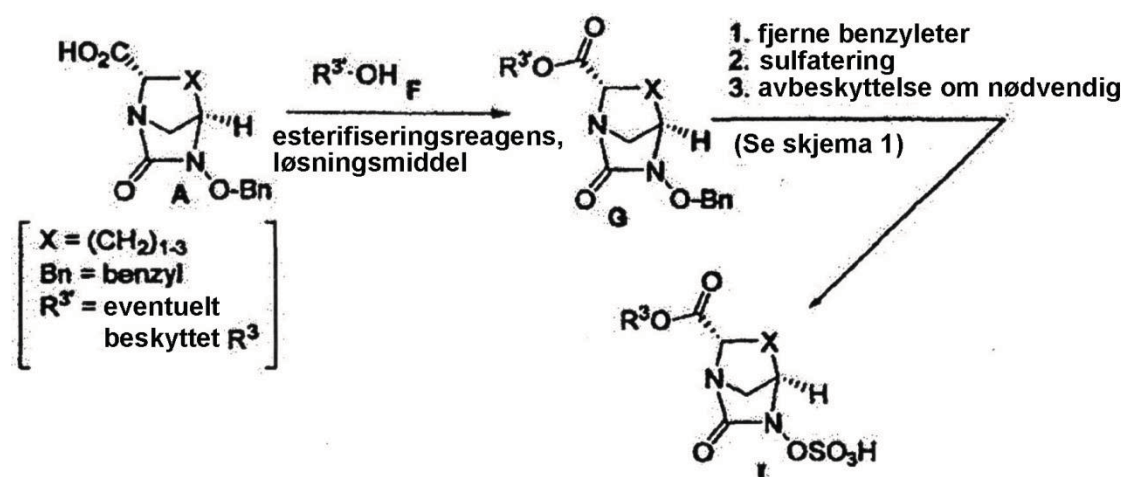
[0105] Karboksamidforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse hvori a er en enkeltbinding og X er $(CH_2)_1-3$ kan fremstilles som angitt i skjema 1:



[0106] Det bisykliske mellomprodukt **A** kan oppnås som beskrevet i US 7112592 eller via
 5 rutinemessige endringer av disse. Sidekjeden kan festes ved hjelp av reaksjonen av syre **A**
 med amin **B** (hvor aminet inkorporerer en beskyttende gruppe om nødvendig) under standard
 amiddannelse betingelser kjent innen faget. For eksempel kan en løsning av syre **A** og amin **B**
 (1-2 molekvivalenter) i løsningsmiddel (f.eks. et halogenalkan slik som tørr diklormetan eller
 10 kloroform) omrøres ved romtemperatur mens sekvensielt tilsetning av trietylamin (1-2
 ekvivalenter), HOBT (1-2 ekvivalenter) og EDC (1-2 ekvivalenter) ved romtemperatur under
 nitrogen skjer. Den resulterende reaksjonsblanding kan deretter omrøres ved romtemperatur
 inntil reaksjonen er fullstendig (f. eks. i ca 8 til 24 timer), og deretter kan reaksjonsblandingen
 konsentreres under vakuum og resten renses ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel
 eller HPLC for å gi amid **C**. Avbeskyttelse av benzyleterbeskyttende gruppe for å gi
 15 mellomproduktet hydroksylaktam **D** kan utføres ved hydrogenering eller, i noen tilfeller, ved
 syrekatalysert hydrolyse. Eksempelvis kan palladium på karbon (0,05 til 0,5 ekv) tilsettes til
 en oppløsning av benzyleter i et egnet løsningsmiddel (for eksempel en alkohol slik som
 metanol eller etanol, et alkylacetat slik som EtOAc, eller en eter slik som THF) og den
 resulterende blandingen omrøres under hydrogen (1-3 atmosfærer) inntil reaksjonen er
 20 fullstendig (f.eks. omtrent 1 til 24 timer) som bestemmes av en passende overvåkingsteknikk
 slik som TLC eller HPLC. Ved fullføring kan hydroksylaktam **D** isoleres ved anvendelse av
 konvensjonelle teknikker. For eksempel kan reaksjonsblandingen bli filtrert, og filtratet
 konsentrert for å gi et urent hydroksylaktam **D** som i mange tilfeller kan anvendes direkte i
 det neste trinn uten ytterligere rensing. Dersom ytterligere rensing er nødvendig eller ønskelig
 25 kan det urene hydroksylaktam **D** renses ved hjelp av kolonnekromatografi på silikagel eller
 ved HPLC for å gi rent hydroksylaktam **D**. Sulfatering av mellomprodukt **D** for å gi sulfat **E**
 kan oppnås ved hjelp av et sulfatingsreagens i et egnet oppløsningsmiddel. Således kan
 svoveltrioksidpyridinkompleks (2-10 ekvivalenter) bli tilsatt til en løsning av hydroksylaktam
D i et aprotisk løsningsmiddel (for eksempel en tertiært amin så som pyridin, DMF eller
 30 DMAC) ved romtemperatur. Den resulterende blanding kan omrøres ved romtemperatur inntil
 reaksjonen er fullstendig (f.eks. omtrent 4 til 24 timer) som overvåkes ved hjelp av HPLC
 eller LC/MS. Ytterligere svoveltrioksidpyridin kompleks kan tilsettes etter behov for å drive

reaksjonen til fullførelse. Et rensset reaksjonsprodukt kan oppnås ved anvendelse av konvensjonelle teknikker som for eksempel ved filtrering av reaksjonsblandingen, konsentrering av filtratet i vakuum, suspendering av konsentratet i en mettet vandig kalium-dihydrogenfosfat-løsning, vasking av den vandige oppløsning med et egnet organisk løsningsmiddel (f.eks. EtOAc), legge overskytende tetrabutyl-ammoniumhydrogensulfat til det vandige lag, ekstrahering av blandingen med organisk løsemiddel (f.eks. EtOAc 4X), kombinerer av de organiske sjiktene, tørking av de sammenslåtte organiske fasene over natriumsulfat og konsentrerer i vakuum for å gi tetrabutylammoniumsaltet av mellomprodukt **E**. I tilfeller hvor det ikke er beskyttende gruppe i sidekjeden, er produktet av sulfateringsreaksjonen en forbindelse med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse. Når en beskyttende gruppe er innarbeidet i amidsidekjeden (f.eks. en benzylamin eller eter, BOC-amin eller et CBZ-amin), kan gruppen fjernes ved hjelp av en teknikk som er kjent i faget for å gi forbindelsen med formel I. Mer spesielt, i forbindelsene med formel I inneholdende en aminogruppe i sidekjeden (f.eks. R^3 er aminoalkyl), er aminogruppen vanligvis beskyttet for å unngå uønskede bireaksjoner under syntesen. Beskyttelse kan hensiktsmessig oppnås ved bruk av BOC, CBZ eller en lignende beskyttende gruppe.

[0107] Karboksylatforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse hvor X er $(CH_2)_{1-3}$ kan fremstilles som angitt i skjema 2:



I skjema 2 blir ester G oppnådd ved omsetning av bisyklisk ureamellomprodukt A med sidekjedealkohol F (hvor eventuelt alkoholen inneholder en beskyttende gruppe) i nærvær av et forestringsreagens (for eksempel 1-2 ekvivalenter av DCC eller EDC) i nærvær av en katalysator (for eksempel 0,05 til 0,25 ekvivalenter DMAP) i et aprotisk løsningsmiddel (for eksempel en eter så som dietyleter eller THF, eller et halogenalkan slik som diklormetan) ved en temperatur mellom omtrent 0 °C til 35 °C inntil reaksjonen er fullstendig (f.eks. ca 1-24 timer) som overvåkes ved hjelp av TLC eller HPLC. Mellomprodukt G kan deretter bli omdannet til en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse med en syntesesekvens (debenzylering, sulfatering og sidekjedeavbeskyttelse (hvis nødvendig)) som er analog med den som beskrevet i skjema 1 for syntesen av amidanaloger.

[0108] Generelt sett, når en kjemisk gruppe i en forbindelse er referert til heri som "beskyttet" og sies å inkorporere en "beskyttende gruppe", betyr dette at den kjemiske gruppe anvendes i en modifisert form for å forhindre uønskede bireaksjoner i det beskyttede området. Beskyttende grupper som egner seg for anvendelse ved fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og teknikker for å legge til og fjerne slike beskyttende grupper er

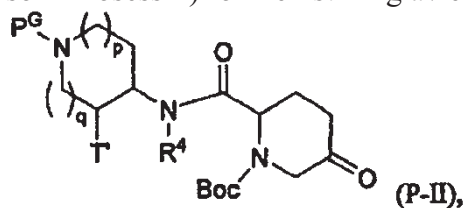
velkjent innenfor fagområdet og inkluderer de som er beskrevet i Protective Groups in Organic Chemistry, red. JFW McOmie, Plenum Press, 1973 og i TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3. utgave, 1999, og 2. utgave 1991, hvorved angivelsene er inkorporert ved referanse i sin helhet.

5

[0109] Den foreliggende oppfinnelse omfatter også en fremgangsmåte (alternativt referert til som Prosess P) for fremstilling av en forbindelse med formel P-II: ringsluttet mellomprodukt **Q**, som kan utvinnes og renses ved hjelp av standard opparbeidelsesprosedyrer. Olefin-metateseteknikker som er velkjente for fagfolk på området kan brukes til å ringslutte di-
 10 olefin-mellomproduktet **Q**. Således kan for eksempel **Q** behandles med en katalytisk mengde (0,05 til 0,25 ekvivalenter) av en Grubbs olefinmetatesekatalysator i et egnet løsningsmiddel (f.eks. benzen, toluen, tetrahydrofuran, eller lignende) ved omtrent 25 °C for å gi et sykloheksenprodukt, hvorefter beskyttende gruppe PG på hydroksylaktam kan fjernes ved
 15 hjelp av velkjente teknikker, og den resulterende hydroksylaktam kan sulfateres, for å gi sulfatet. For eksempel kan en oppløsning av hydroksylaktam i et aprotisk løsningsmiddel (for eksempel et tertiært amin så som pyridin, DMF eller DMAC) behandles med et svovel-trioksidpyridin-kompleks (2-10 ekvivalenter) ved omtrent 25 °C for å gi det ønskede produkt som kan utvinnes og renses ved hjelp av standardteknikker for å gi **T**. I tilfeller hvor det ikke
 20 er beskyttende gruppe i sidekjeden, er produktet av sulfateringsreaksjonen en forbindelse med formel I ifølge foreliggende oppfinnelse. Når en beskyttende gruppe er innarbeidet i amid-sidekjeden (f.eks. et benzylamin eller eter, BOC-amin eller et CBZ-amin), kan gruppen fjernes ved hjelp av en teknikk som er kjent innen fagområdet for å frembringe forbindelsen med formel I. Beta-gamma-olefin i forbindelsen **T** kan isomeriseres i konjugering med
 25 sidekjedeamidkarbonyl ved å behandle **T** med en ikke-nukleofil base (f.eks. kalium-t-butoksid, natriumhydrid eller lignende) i et ikke-nukleofilt løsningsmiddel (for eksempel t-butanol, tetrahydrofuran, eter eller lignende, ved 0 °C til 25 °C. Alternativt kan olefinet bli isomerisert til konjugering under sure betingelser ved hjelp av en syre slik som trifluormetan-sulfonsyre eller lignende, eller en sur ionevekslerharpiks i et ikke-nukleofilt løsningsmiddel (for eksempel t-butanol, tetrahydrofuran, eter eller lignende) ved 0 °C til 25 °C. Den
 30 resulterende olefinisomeren **W** kan utvinnes og isoleres ved hjelp av standard opparbeidelses-teknikker.

[0110] Generelt sett, når en kjemisk gruppe i en forbindelse er referert til heri som "beskyttet" og sies å inkorporere en "beskyttende gruppe", betyr dette at den kjemiske gruppe anvendes i
 35 en modifisert form for å forhindre uønskede bireaksjoner i det beskyttede området. Beskyttende grupper som egner seg for anvendelse ved fremstilling av forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse og teknikker for å legge til og fjerne slike beskyttende grupper er velkjent innenfor fagområdet og inkluderer de som er beskrevet Protective Groups in Organic Chemistry, red. JFW McOmie, Plenum Press, 1973 og i TW Greene & PGM Wuts, Protective
 40 Groups in Organic Synthesis, Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3. utgave, 1999, og 2. utgave, 1991, der angivelsene heri er inkorporert ved referanse i sin helhet.

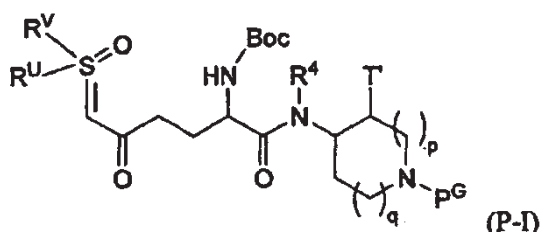
[0111] Den foreliggende oppfinnelse omfatter også en fremgangsmåte (alternativt referert til som Prosess P) for fremstilling av en forbindelse med formel P-II:



45

som omfatter:

(A) å kontakte en ketosulfoksoniumylid med formel P-I:



med en iridium-, rhodium- eller rutheniumkatalysator for å gi forbindelse P-II;
hvor:

P^G er en aminbeskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av karbamater og benzylaminer;

RU er CH_3 eller fenyl;

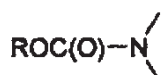
RV er CH_3 eller fenyl;

R^4 er H eller C_{1-4} alkyl;

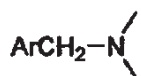
T er H, Cl, Br, F, C_{1-3} alkyl, OC_{1-3} alkyl, OH, NH_2 , N (H)- C_{1-3} alkyl eller N ($-C_{1-3}$ alkyl) $_2$;

p er null, 1 eller 2, q er null, 1 eller 2 og $p + q =$ null, 1, 2 eller 3.

[0112] Forbindelse P-II er et mellomprodukt som er nyttig i syntesen av enkelte forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse. Aminbeskyttende gruppe P^G kan være et karbamat (dvs. en beskyttende gruppe med formel



hvor R er eventuelt substituert alkyl, allyl, eventuelt substituert benzyl eller lignende) eller et benzylamin (dvs. en beskyttende gruppe med formel



hvor Ar er eventuelt substituert fenyl). Passende karbamat og benzylaminbeskyttende grupper og fremgangsmåter for deres dannelse og kløyving av disse, er beskrevet i Protective Groups in Organic Chemistry, red. JFW McOmie, Plenum Press, 1973 og i TW Greene & PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3. utgave, 1999, o g 2. utgave, 1991. I en utførelse er P^G (1) C (-O)-O-(CH_2) $_{0-1}$ -CH = CH_2 ,

(2) C(=O)-O- CH_2 -fenyl hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-3 substituenten som hver er uavhengig av hverandre halogen, $-NR_2$, $-C_{1-4}$ alkyl eller $-OC_{1-4}$ alkyl,

(3) C(=O)- OC_{1-4} alkyl, eller (4) CH_2 -fenyl hvor fenyl eventuelt er substituert med 1-3 substituenten som hver er uavhengig av hverandre halogen, $-NR_2$, $-C_{1-4}$ alkyl eller $-OC_{1-4}$ alkyl. I en annen utførelsesform er P^G t-butyloksykarbonyl (Boc),

allyloksykarbonyl (Alloc), benzyloksykarbonyl (Cbz), p-metoksybenzyloksykarbonyl, p-nitrobenzyloksykarbonyl, p-brom, p-klorobenzyloksykarbonyl, 2,4-diklor-benzyloksykarbonyl eller benzyl. I enda en annen utførelsesform er P^G Cbz.

[0113] Andre utførelsesformer av forbindelse P-II omfatter de følgende: (1) RU og R^V er begge CH_3 eller begge fenyl; (2a) T' er H eller F; (2b) T' er H, (3a) R^4 er H eller CH_3 ; (3b) R^4 er H. En eller flere av disse utførelsesformer (1) til (3) kan kombineres med hverandre og/eller med de utførelsesformer som er beskrevet ovenfor for P^G , hvori hver slik kombinasjon er en separat utførelsesform av forbindelse P-II.

[0114] Trinn A omfatter den intramolekylære innsetting av NH ved hjelp av en ketosulfoksoniumylid for å danne et syklistisk produkt. Ylidekjemien anvendt i trinn A gir en sikkerhetsmessig gevinst med hensyn til alternative fremgangsmåter som anvender diazometan (eksplosjonsfare) for å generere et diazoketon som deretter kan brukes i en ringslutning. Trinn A kan også gi et høyt utbytte. For eksempel utbyttet fra Trinn A ved hjelp av en katalytisk mengde av $[Ir(COD)Cl]_2$ være 85 % eller høyere.

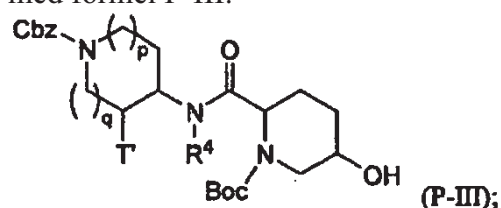
[0115] Trinn A er utført i et organisk oppløsningsmiddel. Egnede oppløsningsmidler innbefatter toluen, diklormetan, DCE, DMF, THF, klorbenzen, 1,2-diklorbenzen, syklopentylmetyl eter, acetonitril, IPAC, nitrometan, trifluormetylbenzen, metyletylketon, DME og 2-MeTHF. Et foretrukket oppløsningsmiddel er toluen.

[0116] Ringslutningstrinnet i trinn A utføres i nærvær av en Ir-, Rh- eller Ru- katalysator. Egnede katalysatorer innbefatter $[Ir(COD)Cl]_2$, $RuCl_2(PPh_3)_3$, $Ru(DMSO)_4Cl_2$, $[RuCl_2(kumol)]_2$, $[RuI_2(kumol)]_2$, (syklopentadienyl) $Ru(PPh_3)_2$, (Inden) $RuCl(PPh_3)_2$, $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2(THFA)_4$, $(COD)_2IrBF_4$, $IrCl(CO)(PPh_3)_2$, $IrCl(CO)_3$, $Ir(COD)(acac)$, $Ir(CO)_2(Acac)$, (metylsyklopentadienyl)(COD) Ir eller ((sykloheksyl) $_3P$) $_3(COD)Ir$ (pyridin). En klasse av egnede katalysatorer består av $[Ir(COD)Cl]_2$, $RuCl_2(PPh_3)_3$, $Ru(DMSO)_4Cl_2$, $[RuCl_2(kumol)]_2$, $[RuI_2(kumol)]_2$, (syklopentadienyl) $Ru(PPh_3)_2$, (Inden) $RuCl(PPh_3)_2$, $Rh_2(OAc)_4$, $Rh_2(THFA)_4$. En foretrukket katalysator er $[Ir(COD)Cl]_2$. Katalysatoren blir typisk anvendt i en mengde i et område fra omtrent 0,25 til 5 molprosent regnet på mengden av forbindelse P-I, og mer typisk i en mengde i området på fra ca 0,5 til ca 2 molprosent.

[0117] Reaksjonen i trinn A kan passende bli utført ved en temperatur i området på fra omtrent 50 °C til omtrent 130 °C og er vanligvis utført ved en temperatur i området på fra omtrent 70 °C til omtrent 110 °C.

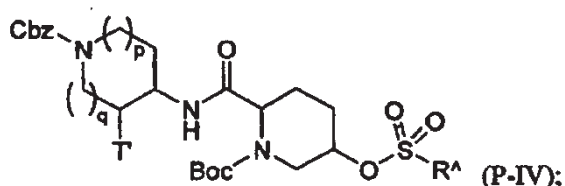
[0118] En utførelsesform av prosess P omfatter trinn A som nettopp beskrevet ovenfor, hvor P^G er Cbz, for å oppnå forbindelse P-IIa (= forbindelse P-II hvor P^G er erstattet med Cbz), og videre omfatter:

(B) å behandle forbindelse P-IIa med et reduksjonsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel P-III:



og

(C) å bringe forbindelse P-III i kontakt med et sulfonylhalogenid med formel $R^{\wedge}-SO_2W$ i nærvær av en tertiær aminbase for å oppnå en forbindelse med formel P-IV:



- 5 hvor W er halogen, og $R^{\wedge}$ er (1) fenyl eventuelt substituert med fra 1 til 3 substituenten som hver er uavhengig C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, OC_{1-4} alkyl, OC_{1-4} halogenalkyl, Cl, Br, F eller NO_2 , (2) C_{1-4} alkyl eller (3) C_{1-4} halogenalkyl.

10 **[0119]** Trinn B blir utført i et organisk oppløsningsmiddel. Egnede oppløsningsmidler innbefatter toluen, diklormetan, THF, isopropylalkohol og acetonitril. Foretrukne løsningsmidler er toluen og THF.

15 **[0120]** Egnede reduksjonsmidler i trinn B inkluderer $LiBH_4$, $NaBH_4$, KBH_4 , $(Me_4N)BH_4$, $LiAlH(O-t-Bu)_3$, $LiBH(OEt)_3$ og $Al(O-i-Pr)_3/IPA$. En klasse av egnede reduksjonsmidler består av $LiBH_4$, $NaBH_4$ og KBH_4 . Foretrukne reduksjonsmidler inkluderer $LiBH_4$ og $NaBH_4$. Reduksjonsmidlet er vanligvis anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 2 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-IIa, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 1,3 ekvivalenter.

20 **[0121]** Reaksjonen i trinn B kan med fordel utføres ved en temperatur i området på fra omtrent $-20\text{ }^{\circ}C$ til omtrent $40\text{ }^{\circ}C$ og ble typisk utført ved en temperatur i området på fra omtrent $-15\text{ }^{\circ}C$ til omtrent $0\text{ }^{\circ}C$.

25 **[0122]** Trinn C ble utført i et organisk oppløsningsmiddel. Egnede oppløsningsmidler innbefatter diklormetan, THF, etylacetat, og MTBE. Et foretrukket oppløsningsmiddel er diklormetan.

30 **[0123]** Eksempler på sulfonylhalogenider som er egnet for anvendelse i trinn C omfatter metansulfonylchlorid, klormetansulfonylchlorid, diklormetansulfonylchlorid, benzensulfonylchlorid, p-trifluormetylbenzensulfonylchlorid, p-toluensulfonylchlorid, p-brombenzeesulfonylchlorid, p-fluorbemenesoknylchlorid og p-metoksybenzensulfonylchlorid. En klasse av egnede sulfonylhalogenider består av klormetansulfonylchlorid, p-trifluormetylbenzensulfonylchlorid og p-brombenzensulfonylchlorid. En foretrukket sulfonylhalid er p-trifluormetylbenzensulfonylchlorid. Sulfonylhalogenidet er vanligvis anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 2 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-III, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 1,5 ekvivalenter (f.eks. ca 1,3 ekvivalenter).

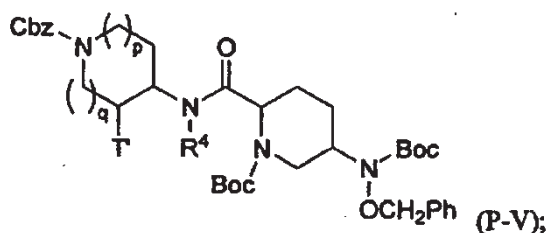
40 **[0124]** Det tertiære amin i trinn C er passende et tri- C_{1-4} alkylamin. En klasse av egnede aminer består av TEA, DIPEA og dietylisopropylamin. DIPEA er en foretrukket base. Basen blir vanligvis anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 3 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-III, og er mer typisk anvendt i en mengde i området på fra ca 1,1 til ca 2 ekvivalenter (f.eks. omtrent 1,8 ekvivalenter).

[0125] Reaksjonen i trinn C kan med fordel utføres ved en temperatur i området på fra

omtrent 0 °C til omtrent 40 °C og ble typisk utført ved en temperatur i området på fra omtrent 10 °C til omtrent 25 °C.

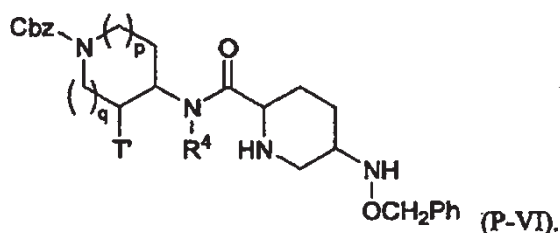
- [0126]** En annen utførelsesform av prosess P omfatter trinnene A, B og C som nettopp
5 beskrevet ovenfor, hvor P^G er Cbz, for å oppnå forbindelse P-IV, og videre omfatter:

(D) forbindelse P-IV bringes i kontakt med N-Boc-O-benzylhydroksylamin i nærvær av en base for å oppnå en forbindelse med formel P-V:



10 og

(E) å behandle forbindelse PV med en syre for å oppnå en forbindelse med formel P-VI:



15

[0127] Trinn D utføres i et organisk oppløsningsmiddel. Passende oppløsningsmidler omfatter DMAC, DMF, NMP, THF og DME. Et foretrukket løsningsmiddel er NMP.

20

[0128] Egnede baser i trinn dD omfatter Li-t-butoksid, Na-t-butoksid, K-t-butoksid, cesiumkarbonat, KHMDS, og NaHMDS. En klasse av egnede baser består av Li-t-butoksid, Na-t-butoksid og K-t-butoksid. En foretrukket base er K-t-butoksid. Basen blir vanligvis anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 2 ekvivalenter per ekvivalent av forbindelse P-IV, og er mer typisk anvendt i en mengde i området fra ca 1 til ca 1,5 ekvivalenter (f.eks. omtrent 1,3 ekvivalenter).

25

[0129] N-Boc-O-benzylhydroksylaminet blir vanligvis anvendt i trinn D i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 2 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-IV, og er mer typisk anvendt i en mengde i området på fra omtrent 1 til ca 1,5 ekvivalenter (f.eks. omtrent 1,3 ekvivalenter).

30

[0130] Reaksjonen i trinn D kan med fordel utføres ved en temperatur i området på fra omtrent 30 °C til omtrent 60 °C og ble typisk utført ved en temperatur i området på fra omtrent 35 °C til omtrent 45 °C.

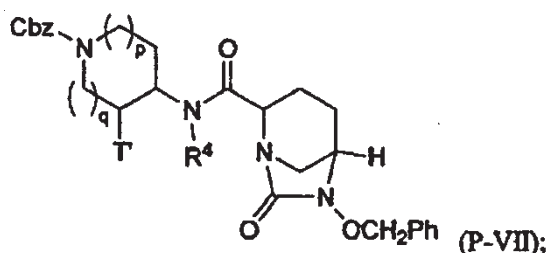
[0131] Trinn E blir utført i et organisk oppløsningsmiddel. Egnede oppløsningsmidler innbefatter DCM og acetonitril.

- 5 [0132] Egnede syrer i trinn E omfatter sulfonsyrer. Egnede syrer i trinn E omfatter metansulfonsyre, trifluormetansulfonsyre, klormetansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, p-brombenzensulfonsyre, p-metoksybenzensulfonsyre, og p-trifluormetylbenzensulfonbenzoesyre. En klasse av egnede syrer består av p-toluensulfonsyre og metansulfonsyre. En foretrukket syre er metansulfonsyre. Syren blir typisk anvendt i en
10 mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 6 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-V, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra omtrent 3 til omtrent 5 ekvivalenter.

- 15 [0133] Reaksjonen i trinn E kan med fordel utføres ved en temperatur i området på fra omtrent 25 °C til omtrent 60 °C og ble typisk utført ved en temperatur i området på fra omtrent 30 °C til omtrent 40 °C.

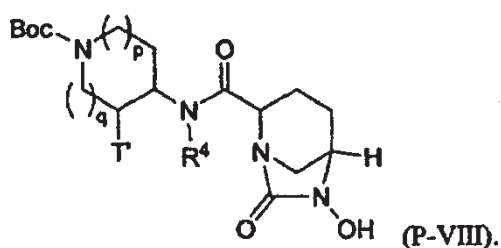
[0134] En annen utførelsesform av prosess P omfatter trinnene A, B, C, D og E som nettopp beskrevet ovenfor, hvor P^G er Cbz, for å oppnå forbindelse P-VI, og videre omfatter:

- 20 (F) forbindelse P-VI bringes i kontakt med fosgen, difosgen eller trifosgen i nærvær av en tertiær aminbase, og deretter tilsetning av en vandig løsning av syre for å oppnå en forbindelse med formel P-VII:



og

- 25 (G) forbindelse P-VII bringes i kontakt med en hydrogenkilde i nærvær av en hydrogenolysekatalysator og i nærvær av e7 Boc-produserende middel for oppnåelse av en forbindelse med formel P-VIII:



- 30 [0135] Trinn F er utført i et organisk oppløsningsmiddel. Egnede oppløsningsmidler innbefatter acetonitril og DCM. Et foretrukket oppløsningsmiddel er DCM.

[0136] Egnede syrer innbefatter i trinn F saltsyre, svovelsyre, trifluoreddiksyre, og fosforsyre. En foretrukket syre er fosforsyre. Syren blir typisk anvendt i en mengde i et område fra

omtrent 1 til omtrent 6 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-VI, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra omtrent 3 til omtrent 5 ekvivalenter (f.eks. omtrent 3,2 ekvivalenter).

- 5 **[0137]** Det tertiære amin i trinn F er hensiktsmessig et tri-C₁₋₄alkylamin. En klasse av egnede aminer består av TEA, DIPEA og dietylisopropylamin. DIPEA er en foretrukket base. Basen blir vanligvis anvendt i en mengde i et område fra omtrent 1 til omtrent 6 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-VI, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra omtrent 3 til omtrent 5 ekvivalenter (f.eks. omtrent 3,2 ekvivalenter).

- 10 **[0138]** Trifosgenet, difosgenet eller fosgenet anvendes typisk i trinn F i en mengde i et område fra omtrent 0,5 til 1 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-VI, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra omkring 0,7 til 1 ekvivalent (f.eks. omtrent 0,8 ekvivalenter). Trifosgen er å foretrekke fremfor difosgen og fosgen.

- 15 **[0139]** Forbindelse P-VI som bringes i kontakt med trifosgen, difosgen eller fosgen i trinn F kan med fordel utføres ved en temperatur i området på fra omtrent -15 °C til omtrent 0 °C, og er vanligvis utført ved en temperatur i et område på fra omtrent 35 °C til omtrent 45 °C. Den påfølgende tilsetning og reaksjon med syren kan med fordel utføres ved en temperatur i
20 området på fra omtrent 0 °C til omtrent 25 °C.

[0140] Trinn G utføres i et organisk oppløsningsmiddel. Egnede løsningsmidler innbefatter etylacetat, DMAC, t-butanol og THF. Et foretrukket løsningsmiddel er THF.

- 25 **[0141]** Egnede Boc-produserende midler i trinn G innbefatter di-t-butylkarbonat, t-butylklorformiat, BOC-ON og BOC-OSN. Et foretrukket middel er d-t-butylkarbonat. Middelet blir vanligvis anvendt i en mengde i et område fra 0,9 til 3 ekvivalenter pr ekvivalent av forbindelse P-VII, og er mer typisk anvendt i en mengde i et område fra 0,9 til 1,5 ekvivalenter (for eksempel fra omtrent 0,95 til ca 1,1 ekvivalenter).

- 30 **[0142]** En hydrogenkilde i trinn G er typisk hydrogengass, eventuelt i blanding med en bæregass som er kjemisk inert under reaksjonsbetingelsene anvendt i trinn G (for eksempel nitrogen eller en edelgass slik som helium eller argon). Trykket er ikke et kritisk aspekt i trinn G, men atmosfærisk og overatmosfærisk trykk har en tendens til å være hensiktsmessig.
35 Trykket er vanligvis minst omtrent 2 psig (ca. 115 kPa). Hydrogenkilden kan alternativt være et hydrogenoverføringsmolekyl slik som ammoniumformiat, sykloheksen eller sykloheksadien.

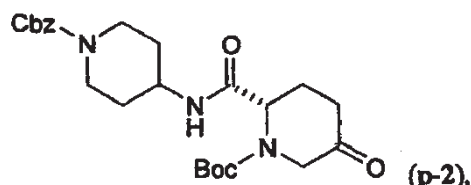
- [0143]** Opptaket av hydrogen ikke er en kritisk prosessparameter, selv om i det minste en
40 støkiometrisk mengde hydrogen gass eller annen hydrogenkilde typisk anvendes.

- [0144]** Hydrogenolysekatalysatoren omfatter en støttet eller ikke støttet gruppe 8 metall eller en støttet eller ikke støttet forbindelse, salt eller kompleks av en gruppe 8 metall. Katalysatoren vanligvis ansatt i trinn G er støttet eller ikke støttet Pd-metall eller en støttet eller ikke støttet Pd forbindelse, salt eller kompleks. Egnede katalysatorstøtter inkluderer karbon, silika, alumina, silisiumkarbid, aluminiumfluorid og kalsiumfluorid. En klasse av
45 egnede katalysatorer omfatter Pd svart (det vil si finfordelte metalliske palladiumpartikler), Pd(OH)₂ og Pd/C (dvs. palladium på en karbonstøtte). Pd/C er en foretrukket hydrogenolyse-katalysator. Katalysatoren blir typisk anvendt i en mengde i området på fra omtrent 5 til

omtrent 20 vekt% i forhold til mengden av forbindelse VI, og er mer typisk anvendt i en mengde i området på fra omtrent 5 til omtrent 15 vekt% (f.eks, omkring 10 vekt%).

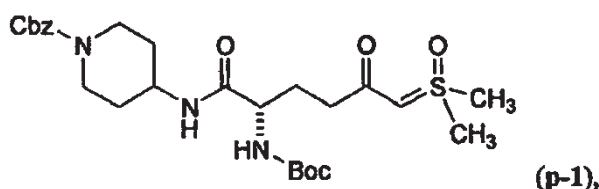
[0145] Reaksjonen i trinn G kan med fordel utføres ved en temperatur i området på fra omtrent 10 °C til omtrent 50 °C og ble typisk utført ved en temperatur i området på fra omtrent 15 °C til omtrent 30 °C.

[0146] En underutførelsesform av prosess P omfatter trinn A som beskrevet ovenfor, hvori forbindelsen med formel P-II er Forbindelse P-2:



der Trinn A består av:

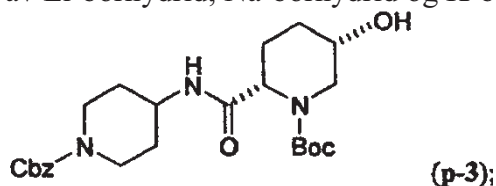
1. (A) ketosulfoksonium-ylid p-1:



bringes i kontakt med en katalysator valgt fra gruppen bestående av iridiumsyklooktadien-klorid-dimer, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$ og $\text{Rh}_2(\text{THFA})_4$, for å oppnå forbindelse P-2.

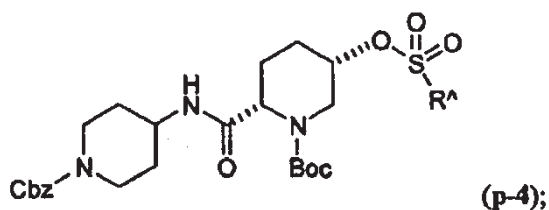
[0147] En annen underutførelsesform av prosess P omfatter trinn A som nettopp er beskrevet i det foregående i utførelsen av underutførelsesformen for å oppnå forbindelse p-2, og videre omfatter:

(B) å behandle forbindelse P-2 med et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av Li-borhydrid, Na-borhydrid og K-borhydrid, for å oppnå forbindelse P-3:



og

(C) forbindelse p-3 bringes i kontakt med et sulfonylhalogenid med formel $\text{R}^-\text{SO}_2\text{W}$ i nærvær av en tri- C_{1-4} alkylaminbase for å oppnå en forbindelse med formel P-4:



hvor W er klor, og

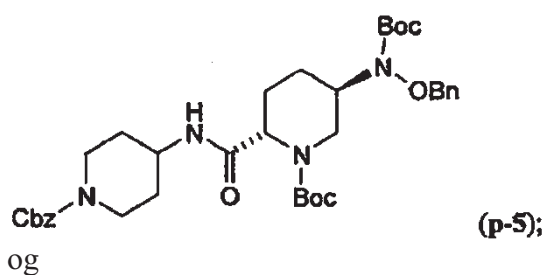
R^A er metyl, klormetyl, fenyl, 4-bromfenyl, 4-trifluormetylphenyl eller 4-metylphenyl.

5

[0148] En annen underutførelsesform av prosess P omfatter trinnene A, B og C som nettopp er beskrevet i det foregående underutførelsesform for å oppnå forbindelse p-4, og videre omfatter:

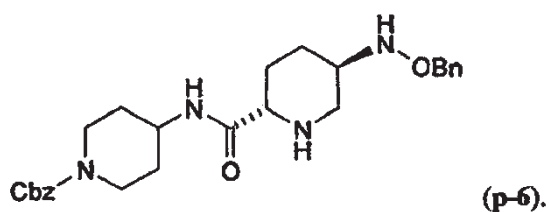
10

(D) forbindelse p-4 bringes i kontakt med N-Boc-O-benzylhydroksylamin i nærvær av en base valgt fra gruppen bestående av Li-t-butoksid, Na-t-butoksid, K-t-butoksid og K-amyloksid for å oppnå forbindelse p- 5:



15

(E) å behandle forbindelse p-5 med en syre valgt fra gruppen bestående av metansulfonsyre, klormetansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og benzensulfonsyre å oppnå en forbindelse med formel P-6:

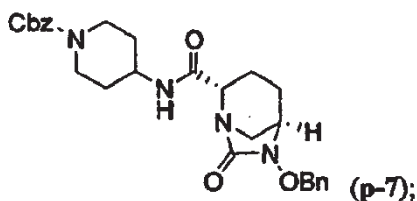


20

[0149] En annen underutførelsesform av prosess P omfatter trinn A, B, C, D og E som nettopp er beskrevet i det foregående underutførelsesform for å oppnå forbindelse p-6, og videre omfatter:

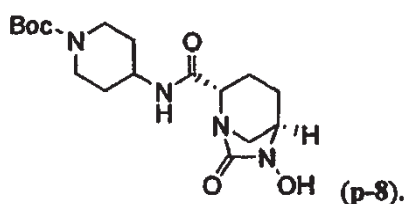
25

(F) forbindelse p-6 bringes i kontakt med trifosgen i nærvær av en tri-C₁₋₄alkylamin-base, og deretter tilsettes en vandig oppløsning av fosforsyre for å oppnå forbindelse P-7:



og

- 5 (G) forbindelse p-7 bringes i kontakt med hydrogen i nærvær av en Pd-katalysator og et Boc-produkerende middel valgt fra gruppen bestående av di-t-butylkarbonae og BOC-ON for å oppnå forbindelse p-8:



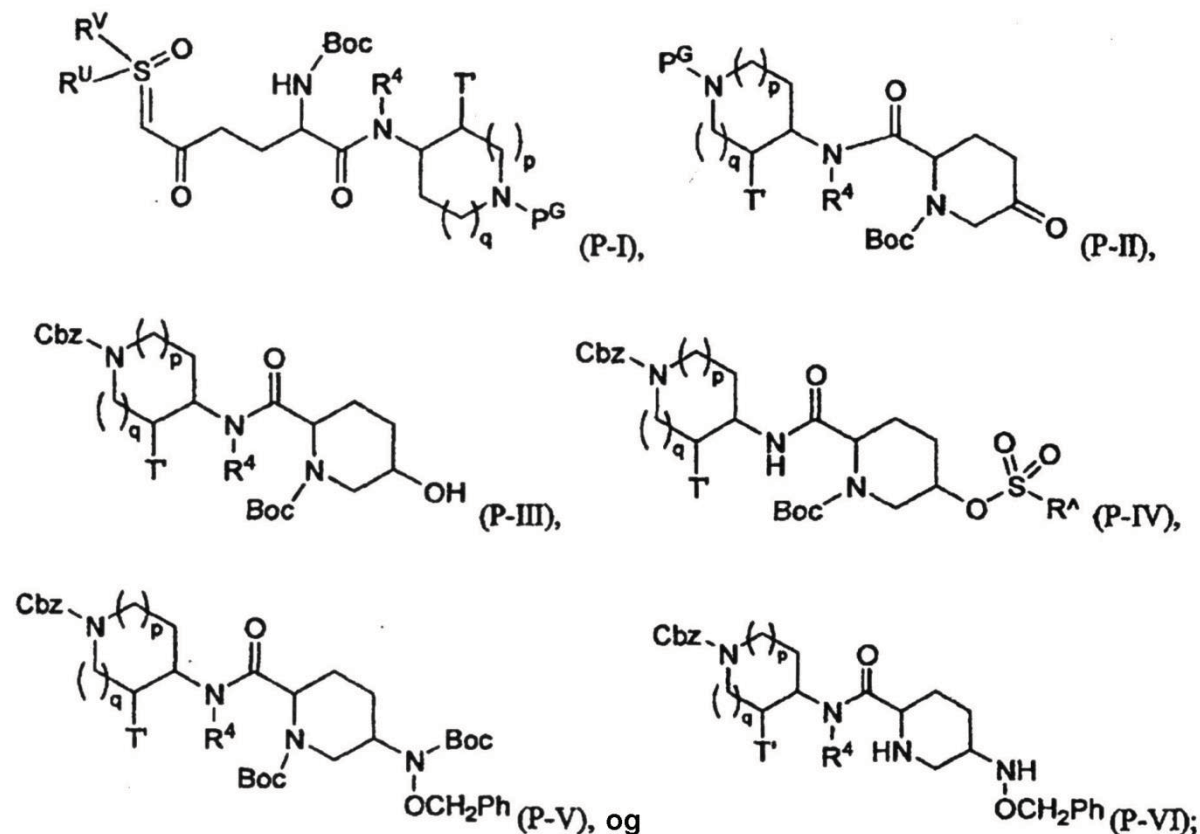
- 10 **[0150]** Løsningsmidlene, midlene, katalysatorene, reaksjonsmengdene, reaksjons-
temperaturene, etc. som er beskrevet ovenfor for trinn A til F i prosess P fører som fører til
forbindelse P-VIII og dens utførelsesformer er anvendelig til trinn A til F angitt i de
foregående underutførelsesformer som fører til forbindelse p-8, bortsett fra der uttrykks-
begrensninger er lagt på en eller flere av disse variablene i underutførelsesformene. For
15 eksempel begrenser underutførelsesformen av prosess P som beskriver fremstillingen av
forbindelse p-2 fra forbindelse p-1, katalysatoren som benyttes i trinn A til en bestemt gruppe
av Ir-, Ru- og Rh-katalysatorer. Følgelig gjelder den bredere formidling av egnede
katalysatorer tilveiebrakt i prosess P som opprinnelig angitt ovenfor, ikke for denne under-
utførelsesform.

- 20 **[0151]** Det skal forstås at de løsningsmidler, midler, katalysatorer, reaksjonsmengder,
reaksjonstemperatur, etc. som er beskrevet ovenfor med hensyn til prosess P og dens
utførelsesformer og underutførelsesformer bare er ment å illustrere, ikke begrense, omfanget
av prosessen. For eksempel kan det organiske løsningsmiddel som anvendes i ethvert av
25 trinnene A til G være en hvilken som helst organisk substans som under
reaksjonsbetingelsene som anvendes i trinn av interesse er i den flytende fase, er kjemisk
inert, og vil oppløse, suspendere og/eller dispergere reaktantene og eventuelle reagenser, for å
bringe reaktantene og reagensene i kontakt, og å tillate reaksjonen å fortsette. Tilsvarende
betraktninger gjelder for valget av baser, katalysatorer og andre reagenser anvendt ved
30 prosessstrinnene. Videre kan hvert av trinnene som utføres ved enhver temperatur ved hvilken
reaksjonen som danner det ønskede produkt kan påvisbart fortsette. Reaktantene,
katalysatorene og reagensene i et gitt trinn kan anvendes i enhver mengde som resulterer i
dannelsen av i det minste noe av det ønskede produkt. Selvfølgelig er en høy omdanning (for
eksempel minst omtrent 60 % og fortrinnsvis høyere) av utgangsmaterialer i kombinasjon
35 med et høyt utbytte (f.eks. minst ca 50 % og fortrinnsvis høyere) av ønskede produkter,
vanligvis formålet i hvert trinn, og valg av løsemidler, agenter, katalysatorer,
reaksjonsmengder, temperatur, osv. som kan gi relativt gode omdanninger og utbytter av
produktet er å foretrekke, og de valg som kan gi optimale konverteringer og avkastning er mer
foretrukket. De spesielle løsningsmidler, agenter, katalysatorer, reaksjonsmengder,

reaksjonstemperatur, etc. som er beskrevet ovenfor med hensyn til prosess P og dens utførelsesformer og underutførelsesformer kan gi gode til optimale omdanninger og utbytte.

[0152] Den foreliggende oppfinnelse innbefatter også en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

5

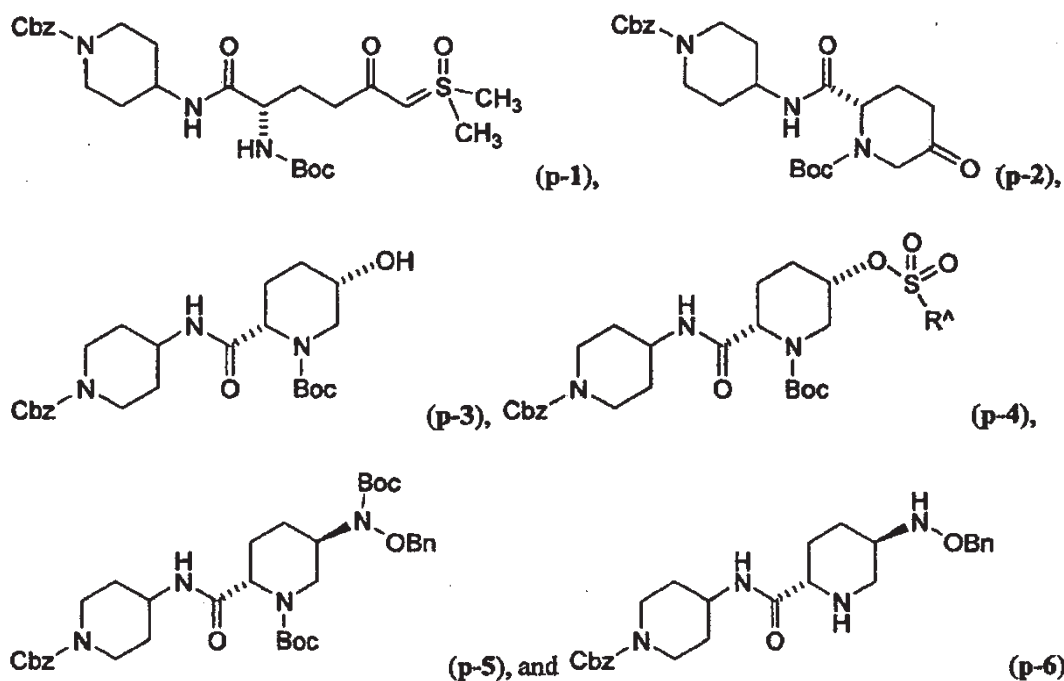


hvor:

- 10 P^G er en aminbeskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av karbamater og benzylaminer;
 R^U er CH_3 eller fenyl;
 R^V er CH_3 eller fenyl;
 R^4 er H eller C_{1-4} alkyl;
15 T er H, Cl, Br, F, C_{1-3} alkyl, $O-C_{1-3}$ alkyl, OH, NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alkyl eller $N(-C_{1-3}alkyl)_2$, P er null, 1 eller 2, hver q er null, 1 eller 2, $p + q =$ null, 1, 2 eller 3, og R^A er:
(1) fenyl eventuelt substituert med fra 1 til 3 substituenten som hver er uavhengig C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, OC_{1-4} alkyl, OC_{1-4} halogenalkyl, Cl, Br, F, eller NO_2 ;
20 (2) C_{1-4} alkyl, eller
(3) C_{1-4} haloalkyl.

[0153] Den foreliggende oppfinnelse innbefatter også en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

25



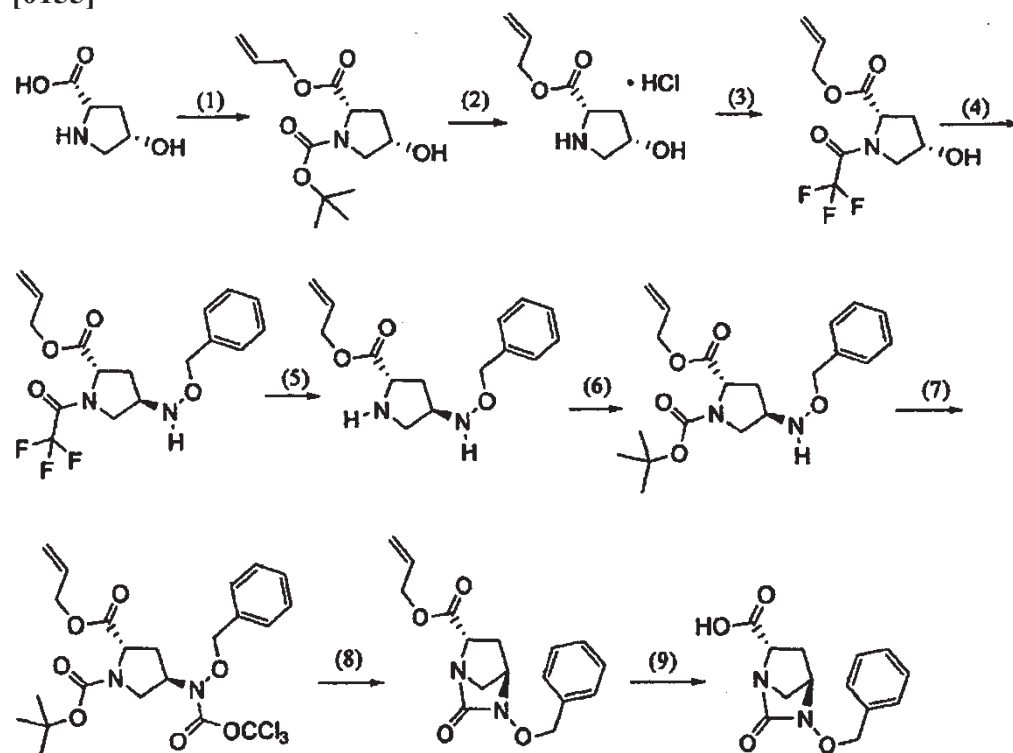
hvor R[^] er metyl, klormetyl, fenyl, 4-bromfenyl, 4-trifluormetylfenyl eller 4-metylfenyl.

- 10 [0154] De følgende eksempler tjener bare til å illustrere oppfinnelsen og dens praktisering. Eksempelene er ikke å bli ansett som begrensende for omfanget eller ånden av oppfinnelsen.

Preparativt eksempel 1

(4R, 6S) -3-(benzyloksy)-2-okso-1,3-diazabisyklo[2.2.1]heksan-6-karboksyisyre

[0155]



Trinn 1: 2-allyl-1-tert-butyl(2S, 4S)-4-hydroksypyrrolidin-1,2-dikarboksylat

- 5 **[0156]** Di-tert-butyldikarbonat (0,532 ml, 2,291 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av cis-4-hydroksy-L-prolin (265 mg, 2,02 mmol) i DMF (5 ml) og vandig natriumhydroksid (2 ml, 2 mmol). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Allylbromid (0,18 ml, 2,08 mmol) ble tilsatt og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat og vasket med fortynnet vandig HCl, vann, mettet natriumbikarbonat og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi tittelforbindelsen som en klar olje.

Trinn 2: Allyl(4S)-4-hydroksy-L-prolinat – hydrokloridsalt

- 10 **[0157]** Saltsyre (4,2 M oppløsning i dioksan, 5 ml, 21 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av 2-allyl-1-tert-butyl (2S, 4S)-4-hydroksypyrrolidin-1,2-dikarboksylat (1,05 g, 4,87 mmol) i diklormetan (20 ml). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer og deretter konsentrert under vakuum for å tilveiebringe tittelforbindelsen.

Trinn 3: Allyl(4S)-4-hydroksy-1-(trifluoracetyl)-L-prolinat

- 15 **[0158]** THF (18 ml) ble tilsatt til allyl-(4S)-4-hydroksy-L-prolinat-hydrokloridsalt (1,011 g, 4,87 mmol). Den resulterende suspensjon ble avkjølt til 0 °C og trietylamin (3,0 ml, 21,5 mmol) ble tilsatt etterfulgt av trifluoreddiksyreanhydrid (2 ml, 14,2 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved 0 °C i 30 minutter og deretter ble vann tilsatt. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter, deretter fortynnet med etylacetat og
20 vasket med 1N HCl-løsning, vann, fortynnet natriumbikarbonatløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. For å hydrolysere enhver trifluoracetaterester som kan ha blitt dannet som et biprodukt, ble resten tatt opp i tetrahydrofuran (11,5 ml) og vann (11,5 ml). Den resulterende blakke løsning ble omrørt ved romtemperatur i 7 timer. Den resulterende klare løsning ble fortynnet med etylacetat og
25 vasket med 5 % natriumbikarbonatoppløsning og saltoppløsning og deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum for å gi urent produktet. Det urene produktet ble rensset ved silikagelkromatografi hvilket ga tittelforbindelsen som en blek brun olje.

Trinn 4: allyl-(4R) -4-[(benzyloksy)amino]-1-(trifluoracetyl)-L-prolinat

- 30 **[0159]** En oppløsning av allyl-(4S)-4-hydroksy-1-(trifluoracetyl)-L-prolinat (844 mg, 3,16 mmol) i acetonitril (16 ml) ble avkjølt til -10 °C og 2,6-lutidin (0,62 ml, 5,32 mmol) ble tilsatt etterfulgt av trifluormetansulfonsyreanhydrid (0,85 ml, 5,15 mmol). Etter tilsetning ble temperaturen tillatt å oppvarmes til 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 1 time og deretter O-benzylhydroksylamin (1 ml, 8,67 mmol) tilsatt fulgt av 2,6-lutidin (0,62 ml,
35 5,32 mmol). Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble deretter fortynnet med etylacetat og vasket med 5 % natriumbikarbonatløsning og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Den lysebrune oljerest (2,57 g) ble kromatografert på silikagel under eluering først med 95:5 diklormetan:etylacetat, og til slutt med 80:20 diklormetan:etylacetat for å gi tittelforbindelsen
40 som et blekgult, fast stoff.

Trinn 5: allyl-(4R) -4-[(benzyloksy)amino]-L-prolinat

[0160] En oppløsning av allyl (4R)-4-[(benzyloksy)amino]-1-(trifluoracetyl)-L-prolinat (1,19 g, 3,20 mmol) i metanol (9,5 ml) ble tilsatt langsomt til en løsning av natrium borhydrid (312 mg, 8,25 mmol) i metanol (9,5 ml) ved -10 °C. Reaksjonsblandingen ble tillatt å oppvarmes til 0 °C langsomt og deretter omrørt ved 0 °C i 3 timer. Ytterligere natriumborhydrid (0,29 g, 7,67 mmol) ble tilsatt ved 0 °C og reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i tre timer, deretter ble silikagel (for å pre-absorbere det urene produkt for kromatografi) tilsatt og løsningsmidlet fjernet under vakuum. Residuet ble kromatografert på silikagel under eluering med 15:09:01 diklormetan: etylacetat: metanol til å gi tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

Trinn 6: 2-allyl-1-tert-butyl(2S,4R)-4-[(benzyloksy)amino] pyrrolidin-1,2-dikarboksylat

[0161] En oppløsning av allyl (4R)-4-[(benzyloksy)amina]-L-prolinat (1,2 g, 4,34 mmol) i diklormetan (29 ml) ble tilsatt til di-tert-butylidkarbonat (1,1 ml, 4,34 mmol) og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum, og residuet ble kromatografert på silikagel under eluering med heksan og deretter med 04:01 heksan: etylacetat for å gi tittelforbindelsen som en klar gummi.

Trinn 7: 2-Allyl-1-tert-butyl(2S,4R)-4-[(benzyloksy)[(triklormetoksy)karbonyl] amino}-pyrrolidin-1,2-dikarboksylat

[0162] Difosgen (0,1 ml, 0,804 mmol) ble tilsatt sakte til en oppløsning av 2-allyl-1-tert-butyl (2S,4R)-4-[(benzyloksy)amino]pyrrolidin-1,2-dikarboksylat (261 mg, 0,745 mmol) og trietylamin (0,13 ml, 0,933 mmol) i diklormetan (4 ml) ved 0 °C. Reaksjonsblandingen ble omrørt ved 0 °C i 4 timer og fikk deretter stå ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble kromatografert på silikagel under eluering først med heksan og deretter med 04:01 heksan: etylacetat for å gi tittelforbindelsen som en klar gummi.

Trinn 8: allyl-(4R,6S)-3-(benzyloksy)-2-okso-1,3-diazabisyklo[2.2.1]heptan-6-karboksylat

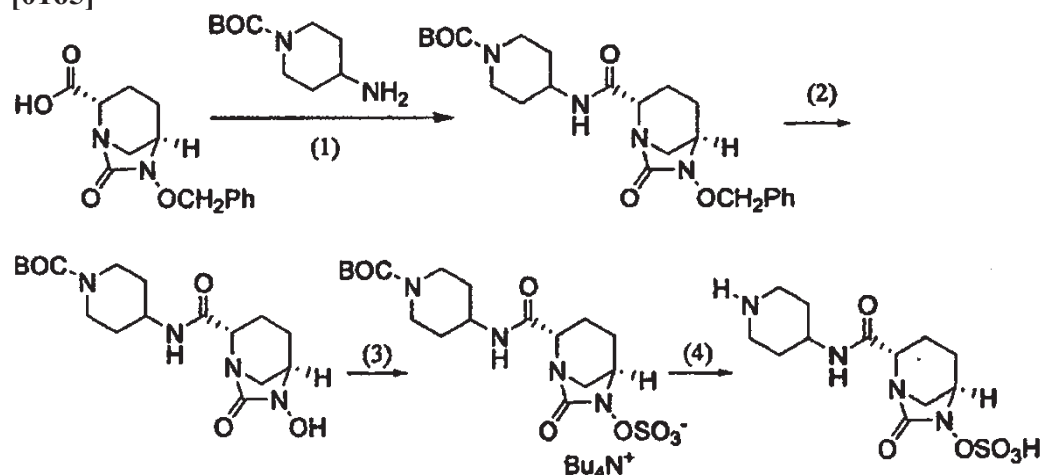
[0163] Saltsyre (4,2 M løsning i dioksan, 16 ml, 70,4 mmol) ble tilsatt til 2-allyl-1-tert-butyl (2S,4R)-4-[(benzyloksy)[(hydroksy)karbonyl]amino}-pyrrolidin-1,2-dikarboksylat (80 mg, 1,49 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten og deretter ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Diklormetan (82 ml) ble tilsatt til resten etterfulgt av trietylamin (0,62 ml, 4,45 mmol). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten og deretter ble løsningsmidlet fjernet under vakuum. Resten ble kromatografert på silikagel (ISCO kromatografisystem) under anvendelse av en gradient fra heksan til 2 minutter til 07:03 heksan: etylacetat i løpet av 6 minutter, holdt i 3 minutter, og overført til 100 % EtOAc i løpet av 8 minutter for å gi tittelforbindelsen som en klar olje.

Trinn 9: (4R,6S)-3-(benzyloksy)-2-okso-1,3-diazabisyklo[2.2.1]heptan-6-karboksylsyre

[0164] Natrium-2-etylheksanoat (0,5 M i etylacetat, 2,5 ml, 1,25 mmol) ble tilsatt til en oppløsning av allyl-(4R,6S)-3-(benzyloksy)-2-okso-1,3-diazabisyklo[2.2.1]heptan-6-karboksylat (459 mg, 1,52 mmol), 1,1'-bis(difenylfosfin)ferrocene-palladium (II)-diklorid-diklormetankompleks (116 mg, 0,14 mmol) i tetrahydrofuran (7,6 ml). Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer (bunnfall ble dannet). Aceton (37 ml) ble tilsatt. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer, og blandingen ble sentrifugert. Det faste stoffet ble oppsamlet og vasket med aceton og eter og tørket under vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som et gyldenbrunt, fast stoff. LC-MS (positiv ionisering) m/e 363 (M+H)

EKSEMPEL 1**(2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid**

[0165]

**Trinn 1: tert-butyl-4-(([(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)piperidin-1-karboksylat**

[0166] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksylsyre (0,141 g, 0,509 mmol) (merk: Dette mellomproduktet er vist i US 7,112,592 Eksempel 32b) i tørr diklormetan (3 ml) ble det tilsatt 4-amino-1-BOC-piperidin (0,1532 g, 0,765 mmol), trietylamin (0,16 ml, 1,148 mmol), HOBT (0,1145 g, 0,748 mmol) og EDC (0,1455 g, 0,759 mmol) sekvensielt ved romtemperatur under nitrogen. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og resten ble rensset ved HPLC (30x100 mm Waters Sunfire kolumn, 5 mikron, 35 ml/minutt; 210 nm, 15% til 100% CH₃CN + 0,05% THFA/vann + 0,05% THFA over 15 minutter; ønskede produkt elueres ved 50% CH₃CN + 0,05% THFA/vann + 0,05% THFA) for å gi tittelforbindelsen.

Trinn 2: tert-Butyl-4-(([(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)piperidin-1-karboksylat

[0167] Palladium på karbon (30,5 mg, 10% Pd/C) ble tilsatt til en løsning av tert-butyl (151 mg, 0,33 mmol) i metanol (3 ml), og den resulterende blanding ble omrørt under hydrogen (ballong) i 3 timer. TLC-analyse viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et mikrofilter, og filtratet ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en gul olje.

Trinn 3: N,N,N-Tributylbutan-1-aminium[[(2S,5R)-7-okso-2-[(piperidin-4-ylamino)karbonyl]-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-6-yl]oksy)sulfonyl]oksidanid

[0168] Til en løsning av tert-butyl-4-(([(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)piperidin-1-karboksylat (36 mg, 0,098 mmol) i pyridin (0,5 ml) ble det

tilsatt svoveltrioksidpyridinkompleks (70 mg, 0,440 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen over natten. LC/MS-analyse viste ufullstendig reaksjon. Reaksjonsblandingen ble filtrert og faststoff ble vasket med tørr pyridin og diklormetan. Filtratet ble oppsamlet og konsentrert under vakuum. Resten ble på ny oppløst i tørr pyridin (0,75 ml) og svoveltrioksidpyridinkompleks (31 mg) ble tilsatt, etterfulgt av aktiverte 4A molekylsikker. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 4 timer, men det var liten endring ved LC/MS. Reaksjonsblandingen ble filtrert, og siktene ble vasket med diklormetan. Filtratet ble konsentrert i vakuum og suspendert i mettet, vandig kaliumdihydrogenfosfatløsning. Den resulterende blanding ble vasket med etylacetat. Det vandige laget ble samlet og tetrabutylammonium-hydrogensulfat (0,034 mg, 0,098 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og deretter ekstrahert med EtOAc (4x). De organiske lagene ble kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum for å gi tittelforbindelsen som en gul olje.

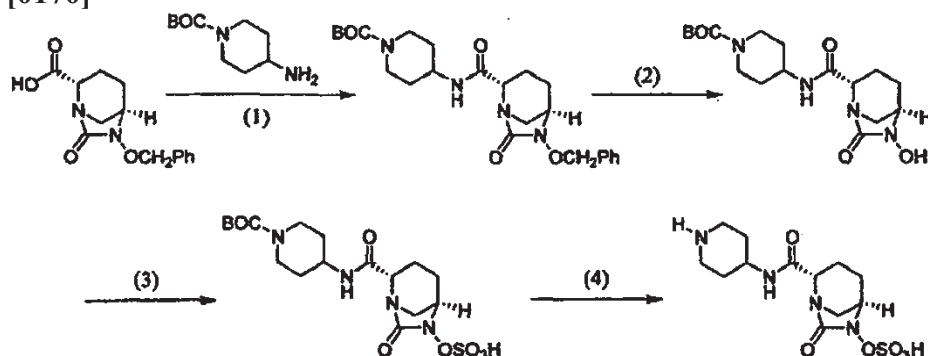
Trinn 4: (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid:

[0169] Til en oppløsning av N,N,N-tributylbutan-1-aminium (22,4 mg, 0,050 mmol) i vannfri diklormetan (2 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,1 ml, 1,298 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og deretter konsentrert under vakuum. Eter ble tilsatt til residuet, og det resulterende hvite bunnfall ble oppsamlet ved sentrifugering. Det faste stoff ble vasket med eter (2 X, hvorved man fikk tittelforbindelsen forurenset med tetrabutylammonium-hydrogensulfat og pyridin. Det faste stoffet ble triturt med acetonitril (2X), og det hvite, faste stoffet ble oppsamlet ved sentrifugering, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff. LC-MS (negativ ionisering) m/e 347 (MH), LC-MS (positiv ionisering) m/e 349 (M + H), 381 (M + Na); ¹H NMR (600 MHz, D₂O; utilsiktet) (8, ppm) 4,19 (1H, br d, J = 2,5 Hz), 3,98 til 4,06 (2H, m), 3,47 (2H, br d, J = 13 Hz), 3,31 (1H, br d, J = 12 Hz), 3,12 (2H, br dd, J = 13, 3 Hz), 3,06 (1H, d, J = 12Hz), 2,4-2,21 (m, 4H), 1,87 til 1,95 (1H, m), 1,72 til 1,83 (m, 3H).

EKSEMPEL 1A

(2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

[0170]



Trinn 1: tert-butyl-4-({[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)piperidin-1-karboksylat:

[0171] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksytsyre (1,484 g, 5,37 mmol) i tørr diklormetan (60 ml) ble det tilsatt trietylamin (1,88 ml, 13,49 mmol), 2-klor-1-metylpyridiniumjodid (1,60 g, 6,26 mmol) og 4-amino-1-BOC-piperidin (1,30 g, 6,49 mmol) sekvensielt ved romtemperatur under nitrogen. Reaksjonen ble deretter oppvarmet til 50 °C i 1 time. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og renses ved silikagelkromatografi på en ISCO Combiflash (40 g silikagel, 40 ml/min, 254 nm, 15% til 100% EtOAc/heksan over 14 kolonnevolumer, deretter 100% EtOAc tilsatt i 4 kolonnevolumer; tittelforbindelsen ble eluert ved 65% etylacetat/heksan) for å gi tittelforbindelsen som et blekt oransje fast stoff.

Trinn 2: tert-butyl-4-({[(2S,5R)-6-hydroksey-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)piperidin-1-karboksylat:

[0172] Palladium på karbon (394 mg, 10% Pd/C) ble tilsatt til en oppløsning av produktet fra trinn 1 (1,81 g, 3,95 mmol) i metanol (50,6 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt under hydrogen (ballong) over natten. LC/MS-analyse indikerte at reaksjonen ikke var fullført. Eddiksyre (6 dråper) og ytterligere katalysator (159 mg 10% Pd/C) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og den resulterende blanding ble omrørt under hydrogen (ballong) i ytterligere 90 minutter. Ytterligere katalysator (0,2085 g 10% Pd/C) ble tilsatt til reaksjonsblandingen og omrøring under hydrogen ble fortsatt i ytterligere 2,5 timer ved hvilken tid reaksjonen ble bedømt fullført ved LC-MS-analyse. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et celittstykke og det oppsamlede faste stoff ble vasket godt med MeOH. Filtratet ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk tittelforbindelsen som en fargeløs olje som ble anvendt uten rensning i neste trinn.

Trinn 3: tert-butyl-4-({[(2S,5R)-7-okso-6-(sulfoksey)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)piperidin-1-karboksylat:

[0173] Til en oppløsning av produktet fra trinn 2 (1,455 g, 3,95 mmol; teoretisk utbytte av trinn 2) i tørr pyridin (30 ml) ble det tilsatt svoveltrioksidpyridinkompleks (3,2 g, 20,11 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Den resulterende tykke blandingen ble omrørt over helgen. Reaksjonsblandingen ble filtrert og det hvite uoppløselige faste stoffer ble vasket godt med diklormetan. Filtratet ble konsentrert i vakuum. Resten ble ytterligere destillert azeotropisk med toluen for å fjerne overskudd av pyridin, hvorved man fikk tittelforbindelsen som ble anvendt uten rensning i neste trinn.

Trinn 4: (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksey)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid:

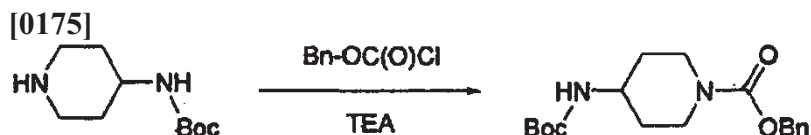
[0174] Til en blanding av produktet fra trinn 3 (1,772 g, 3,95 mmol; teoretisk utbytte fra trinn 3) i tørr diklormetan (30 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det langsomt tilsatt trifluoreddiksyre (6,1 ml, 79 mmol). Straks ble reaksjonen en løsning. Etter 1 time ble ytterligere trifluoreddiksyre (8 ml) ble tilsatt til reaksjonen. Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C inntil den bedømt fullført ved LC-MS-analyse deretter konsentrert i vakuum. Residuet ble tritureret med eter (3X) for å fjerne overskudd av THFA og organiske urenheter. Det resulterende, hvite uoppløselige faste stoff ble oppsamlet via sentrifugering, tørket i vakuum, deretter renses ved preparativ HPLC (Phenomenex 250X21.2 mm Synergi Polar-RP 80A kolonne, 10 mikron, 35 ml/min. 210 nM, 0% til 30% metanol/vann i løpet av 15 minutter; Tittelforbindelsen eluerte

med 10% metanol/vann). Fraksjoner inneholdende tittelforbindelsen ble kombinert og lyofilisert over natten for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC-MS (negativ ionisering modus) m/e 347 (MH).

Eksempel 1C

5 (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

Trinn 1: Benzyl4-[(tert-butoksykarbonyl)amino]piperidin-1-karboksylat



- 10 [0176] 4-(N-Boc-amino)piperidin (17 kg, 84,88 mol) ble oppløst i DCM (90 kg), trietylamin (10,14 kg, 100,16 mol) ble tilsatt, og den resulterende oppløsning ble avkjølt til 0-5 °C. Benzylklorformiat (16,51 kg, 96,76 mol) ble tilsatt i løpet av 45 minutter mens temperaturen ble holdt ved <25 °C, hvorefter løsningen ble hensatt i 30 minutter ved 20 °C. 2 M HCl (61
- 15 kg, 118,13 mol) ble deretter tilsatt over 10 minutter mens temperaturen ble holdt ved <25 °C. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og deretter ble omrøringen stoppet og fasene ble tillatt å separere. Fasene ble så skilt fra hverandre, og den organiske fase ble destillert i vakuum til et volum på 35 l. Isopropylacetat (89 kg) ble deretter tilsatt, og satsen ble konsentrert ved
- 20 vakuumdestillasjon ved mindre enn 35 °C til et volum på ~ 50 l for å krystallisere tittelproduktet. Heptan (47 kg) ble deretter tilsatt over 10 minutter, og den resulterende oppslemmingen ble avkjølt til, og hensatt ved 20 °C i 20 minutter, hvorefter den hensatte oppslemming ble filtrert, vasket med heptan (17 kg) og tørket ved N₂-skylling på filteret for å gi tittelproduktet som et hvitt, fast stoff (24,7 kg, 87%). ¹H NMR (CDCl₃) 7,33 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,47 (1H, m), 4,11 (2H, m), 3,61 (1H, m), 2,93 (2H, m), 1,94 (2 H, m), 1,45 (9H, s)
- 25 og 1,30 (2H, m).

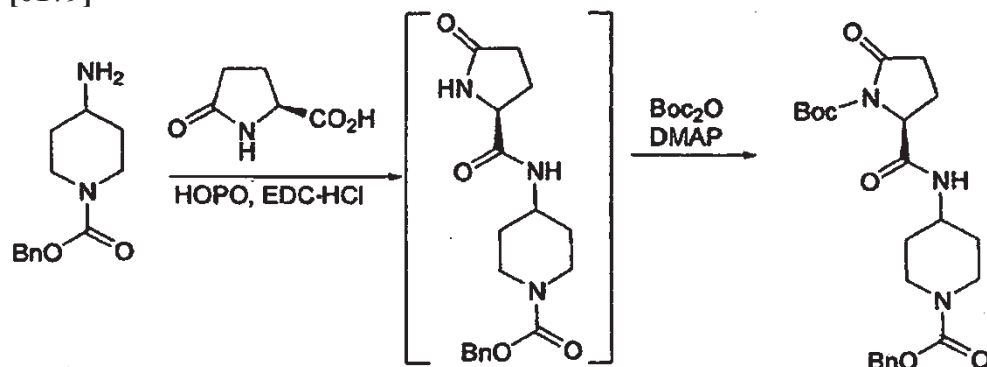
Trinn 2: Benzyl-4-aminopiperidin-1-karboksylat



- 30 [0178] 4-(N-Boc-amino)-Cbz-piperidin (24,4 kg 73,42 mol), THF (65 kg) og 5 M HCl (23,0 kg, 110,13 mol) ble kombinert og varmet til 30 -35 °C i ~ 2 timer, og deretter ved 55 °C over natten etter avkjøling av reaksjonsblandingen til 10 °C, ble diklormetan (97 kg) og 10 M NaOH (7,97 kg, 145,12 mol) tilsatt, mens temperaturen ble holdt ved <25 °C. Fasene ble separert og den organiske fasen ble vasket med 25 vekt% NaCl-løsning (27,5 kg). Den
- 35 vaskede organiske fase ble destillert ved atmosfæretrykk til et volum på 70 l. Diklormetan (162 kg) ble deretter tilsatt, og blandingen ble konsentrert ved destillasjon til et volum på 120 l for å gi tittelproduktet som en løsning i DCM (17,2 kg, 100%). ¹H NMR (CDCl₃) 7,33 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,14 (2 H, br s), 2,87 (3H, m), 1,83 (2H, m), 1,6b (3H, m) og 1,28 (2H, m).

Trinn 3: Benzyl4-{{1-(tert-butoksykarbonyl)-5-okso-L-prolyl}amino}piperidin-1-karboksylat

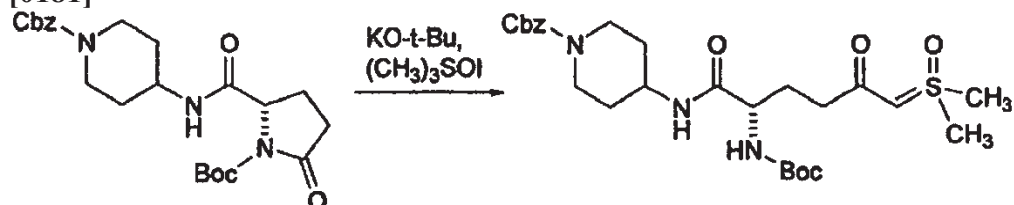
[0179]



- 5 [0180] 2-hydroksypyridin-N-oksid (811 g, 7,3 mol) L-pyrogglutaminsyre (9,43 kg, 73 mol) benzyl-4-aminopiperidin-1-karboksylat (17,1 kg i diklormetan, volum 120 l, 73 mol) og diklormetan (80 kg) ble blandet sammen, og hensatt ved 20 °C i 10 minutter for å danne en tykk oppslemming. 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (16,8 kg, 87,6 mol) ble tilsatt i porsjoner til oppslemmingen, samtidig som temperaturen ble holdt ved
- 10 <30 °C. Oppslemmingen ble deretter hensatt ved 25 °C i 30 minutter, hvorefter 1 M saltsyre (94 kg, 85,5 mol) ble tilsatt. Fasene ble hensatt for å sette seg over natten og deretter separert, og den organiske fasen ble deretter vasket med 2M natriumkarbonat (109 kg) og deretter skiftet løsemiddelet til acetonitril, sluttvolum 50 l. Toluen (88,2 kg) ble tilsatt, og satsen ble avkjølt til 0 °C. Di-tert-butyldikarbonat (18,32 kg, 83,95 mol) og 4-dimetylaminopyridin (223 g, 1,83 mol) ble tilsatt til satsen, og løsningen ble oppvarmet til 25 °C og hensatt over natten.
- 15 Satsen ble deretter konsentrert ved destillasjon til et volum på 80 l. Ytterligere toluen (88,2 kg) ble tilsatt, og satsen ytterligere konsentrert til 50 l. Isopropylacetat (30 kg) ble tilsatt og den resulterende oppslemmingen ble hensatt i 10 minutter. Heptan (70 kg) ble deretter dråpevis tilsatt til oppslemmingen i løpet av 30 minutter, og oppslemmingen ble hensatt i 30
- 20 minutter og deretter filtrert, vasket med isopropylacetat/heptan (22,5 kg/17,4 kg), og deretter tørket i vakuum ved 55 °C for å gi tittelproduktet som et hvitt faststoff (27,5 kg, 95,5 vekt%, 82%). ¹H NMR (CDCl₃) 7,33 (5H, m), 6,19 (1H, m), 5,13 (2H, s), 4,48 (1H, dd), 4,15 (2H, m), 3,97 (1H, m), 2,95 (2H, m); 2,73 (1H, d st), 4,65 (1H, m), 2,61 (1H, m), 2,18 (2H, m), 1,45 (9H, s) og 1,30 (2H, m).

25 **Trinn 4: Benzyl4-({N-(tert-butoksykarbonyl)-6-[dimetyl(oksido)-λ⁴-Sulfanylidene]-5-okso-L-norleucyl}amino)piperidin-1-karboksylat**

[0181]



- 30 [0182] Kalium-tert-butoksid (9,58 kg, 85,38 mol) ble tilsatt i tre porsjoner til en oppløsning av trimetylsulfoksonium-jodid (18,79 kg, 85,38 mol) i DMF (115 kg) ved 15-25 °C. Suspensjonen ble hensatt ved 20-25 °C i en time, etterfulgt av tilsetning av utgangsmaterialet benzyl-4-{{1-(tert-butoksykarbonyl)-5-okso-L-prolyl}amino}piperidin-1-karboksylat (27,17

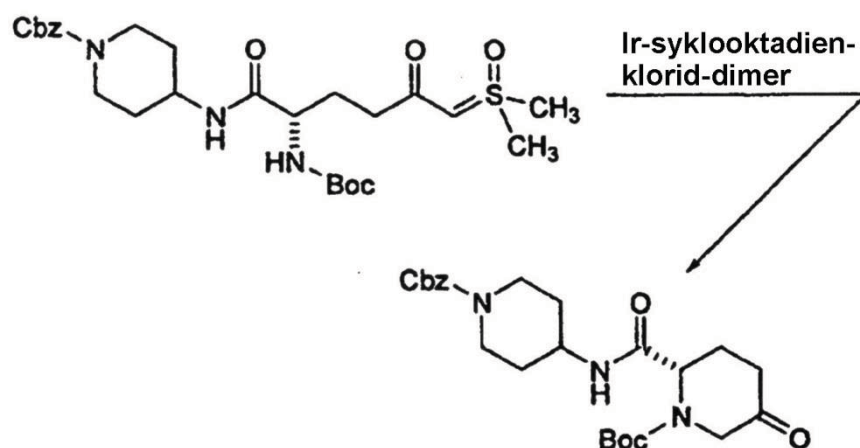
kg, 60,99 mol) i fire porsjoner i løpet av 30 minutter, og deretter hensatt i 30 minutter ved 20 °C. Vann (54 kg) og voksemateriale (10 g) ble tilsatt (merk: krystallisering vil skje uten bruk av voksemateriale, men bruken av voksemateriale er foretrukket da det gir vanligvis et mer konsistent produkt, og et bedre utbytte), og suspensjonen ble hensatt ved 20 °C i 30

5 minuttess. 10% NaCl-løsning (543 kg) ble tilsatt i løpet av 1 time mens temperaturen ble holdt ved under 25 °C. Oppslemmingen ble deretter avkjølt til 3 °C over 1 time og hensatt over natten ved 3 °C, hvorefter oppslemmingen ble filtrert, vasket tre ganger med vann (136 l, 82 l, 82 l), og tørket under vakuum ved 55 °C, hvorved man fikk tittelproduktet som et gult, fast stoff (32,8 kg, 83%). ¹H NMR (CDCl₃) 7,49 (1H, br s), 7,33 (5H, m), 5,83 (1H, br s), 5,13

10 (2H, s), 4,48 (1H, s), 4,08 (3H, m), 3,96 (1H, m), 3,45 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,03 (2H, m), 2,41 (1H, m), 2,24 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,68 (5H, s) og 1,44 (12H, s).

Trinn 5: tert-butyl(2S)-2-[(1-[(benzyloksy)karbonyl]piperidin-4-yl)amino]karbonyl]-5-okso-piperidin-1-karboksylat

[0183]



15

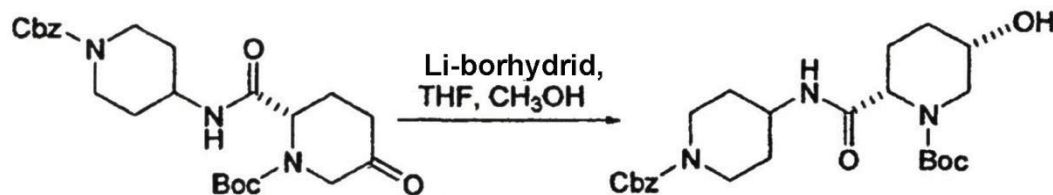
[0184] Iridiumsyklooktadienklorid-dimer (336,3 g, 0,502 mol) i toluen (318 kg) ble deoksygenert ved avgassing under anvendelse av 3 vakuumavgassingssykluser etterfulgt av spyling med nitrogen under overflaten i 30 minutter, hvorefter løsningen ble oppvarmet til

20 105 °C. En oppløsning av ylid-utgangsmaterialet (27,0 kg, 50,22 mol) i DMF (128 kg) ved 25 °C ble deoksygenert ved avgassing under anvendelse av 3 vakuumavgassingssykluser etterfulgt av spyling med nitrogen under overflaten i 30 minutter. Den avgassede oppløsningen ble deretter tilsatt til den varme katalysatorløsning i løpet av 30 minutter, samtidig som temperaturen i reaksjonsblandingen ble holdt over 102 °C. Reaksjons-

25 blandingen ble hensatt ved 105 °C i 40 minutter, og deretter avkjølt til 20 °C. Den organiske reaksjonsblanding ble vasket to ganger med 5 vekt% litiumkloridløsning (1 81 x 2) og deretter med vann (81 l). De organiske og vandige fasene ble separert, og deretter ble toluen fjernet fra den organiske fase ved destillering i vakuum til et volum på 130 l, og den destillerte fase lagres i kjøler og deretter anvendt direkte i det neste trinn.

30 **Trinn 6: tert-butyl(2S,5S)-2-[(1-[(benzyloksy)karbonyl]piperidin-4-yl)amino]karbonyl]-5-hydroksypiperidin-1-karboksylat**

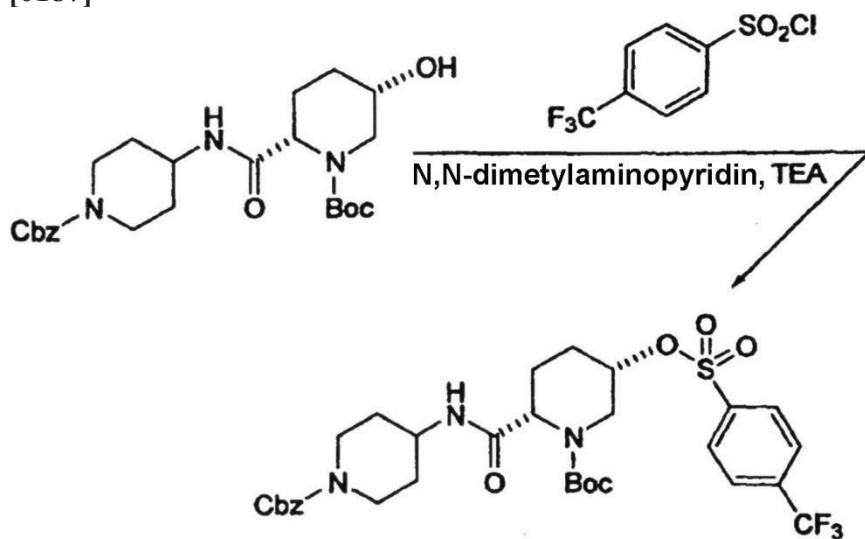
[0185]



- [0186] Litiumborhydridløsning (22,2 kg av 4,1 M oppløsning i THF, 101,9 mol) ble fortynnet med THF (290 kg), hvorefter metanol (3,26 kg) ble tilsatt ved 20 °C og oppløsningen ble hensatt i 30 minutter før avkjøling til -4 °C. En oppløsning av ketonet i toluen (46,8 kg i ~ 4 ml/g oppløsning i toluen, 101,9 mol) ble tilsatt til den hensatte borhydridoppløsningen mens reaksjonstemperaturen ble holdt ved <0 °C. Reaksjonen ble stoppet med en oppløsning av eddiksyre (30,6 kg, 509,5 mol, oppløst i 183 kg metanol), mens temperaturen ble holdt ved <20 °C. Den avkjølte reaksjonsblanding ble deretter hensatt ved 20 °C i 1 time, hvorefter den ble konsentrert i vakuum til et volum på 184 l. Metanol (203 kg) ble tilsatt, og satsen destillert i vakuum til et volum på 184 l. Isopropanol (294 kg) ble tilsatt, og satsen ble destillert i vakuum til et volum på 184 l, og den indre temperatur ble holdt på ~ 30 °C. Voksemateriale (5 g) ble tilsatt (merk: krystallisering vil skje uten bruk av voksemateriale, men bruken av voksemateriale er foretrukket da det vanligvis gir et mer konsistent produkt, og et bedre utbytte), og satsen ble hensatt i 1 time for å danne en grobunn. Vann (560 kg) ble deretter tilsatt i løpet av ~ 60 minutter, fulgt av tilsetning av isopropanol (111 kg). Oppslemmingen ble filtrert, vasket tre ganger med MTBE (30 kg, 35 kg, 5 kg), og deretter tørket i vakuum ved 35 °C for å gi tittelproduktet (26,74 kg, 57% utbytte fra ylid). ¹H NMR (CDC₃) 7,33 (5H, m), 6,17 (1H, br s), 5,13 (2H, s), 4,61 (1H, m), 4,11 (3H, m), 3,94 (1H, m), 3,64 (1 H, m), 2,98 (2H, m), 2,59 (1H, dd), 2,33 (1H, m), 1,94 (4H, m), 1,71 (1H, m), 1,63 (2H, m), 1,48 (9H, s) og 1,35 (2H, m).

Trinn 7: Tert-butyl (2S,5S)-2-[(1-{(benzyloksy)karbonyl}piperidin-4-yl)amino)-karbonyl]-5-([4-(trifluormetyl)fenyl)sulfonyl]oksy)piperidin-1-karboksylat

[0187]

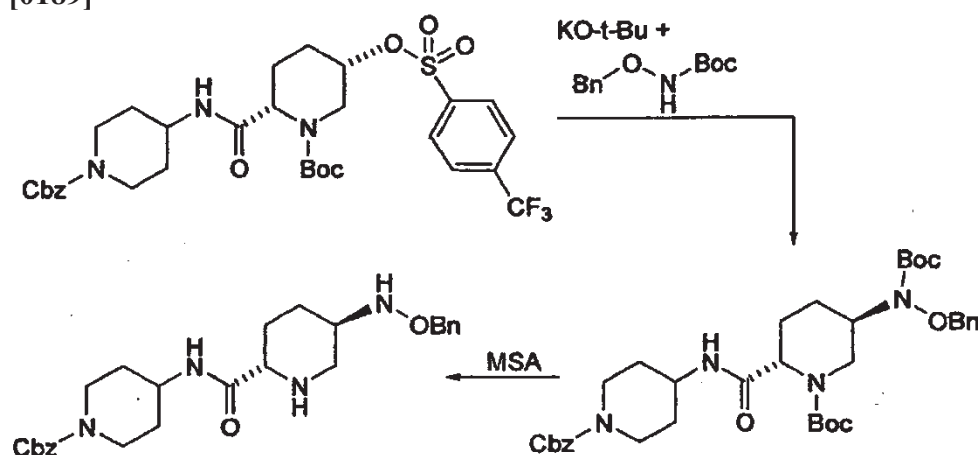


[0188] Alkoholutgangsmaterialet (26,6 kg, 57,7 mol) ble oppløst i diklormetan (120 kg) og

ført gjennom en kassett med aktivert karbon. N, N-dimetylamino pyridin (1.06 kg, 8.66 mol) og TEA (11.1 kg, 109.63 mol) ble tilsatt til alkoholoppløsningen, etterfulgt av tilsetning av 4-trifluormetylbenzensulfonylchlorid (18.0 kg, 73.6 mol) som en oppløsning i diklormetan (30 kg) i løpet av 20 minutter ved en temperatur på < 25 °C. Satsen ble så hensatt i 3 timer, hvorefter vann (110 kg) ble tilsatt mens temperaturen ble holdt < 25 °C. Fasene ble separert og den organiske fase ble vasket to ganger med vann (80 kg x 2), så med vandig HCl (15 l av 37 vekt% konsentrert HCl i vann (80 kg)). Det organiske lag ble fortynnet med diklormetan (75 kg) og destillert i vakuum til 72 l. MTBE (157 kg) ble så tilsatt og satsen ble destillert i vakuum til 170 l for å krystallisere produktet. Oppslemmingen ble hensatt i 1 time og deretter ble heptan (58 kg) tilsatt over en period av ~20 minutter og oppslemmingen ble hensatt ved 20 °C i 18 timer. Den hensatt oppslemming ble så filtrert, vasket med heptan (20 kg) og MTBE (40 kg) og tørket på filter ved anvendelse av en strøm av nitrogen i 24 timer for å gi tittelproduktet (38.3 kg, 98%). ¹H NMR (CDCl₃) 8.20 (2H, d), 7.85 (2H, d), 7.33 (5H, m), 6.09 (1H, br s), 5.13 (2H, s), 4.59 (1H, m), 4.46 (1H, m), 4.10 (3H, m), 3.91 (1H, m), 2.96 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.33 (1H, m), 1.58 (1H, m), 1.48 (9H, s) og 1.35 (2H, m).

Trinn 8: Benzyl 4-[(2S,5R)-5-[(benzyloksy)amino] piperidin-2-yl]karbonyl)amino] piperidin-1-karboksylat

[0189]



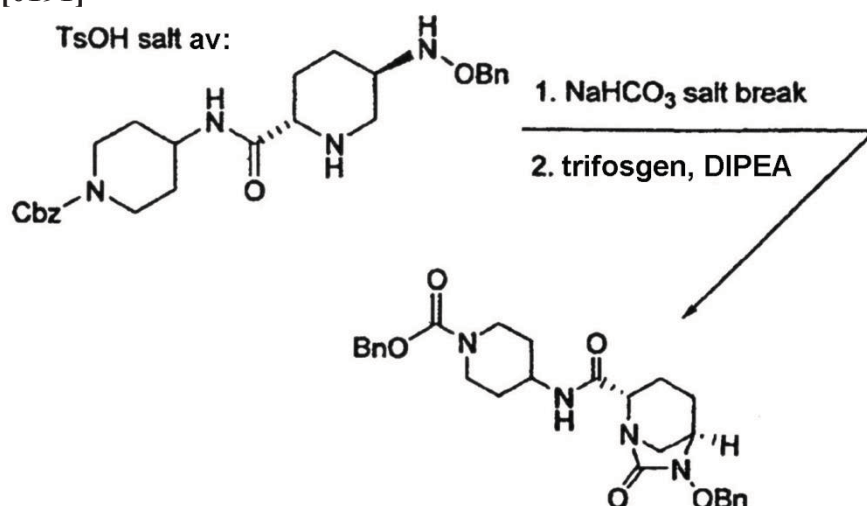
20

[0190] N-Boc-O-benzylhydroksylamin (8.65 g, 38.7 mmol, som en oppløsning i DMAC volum 38 ml) ble tilsatt til en oppløsning av kalium-tert-butoksid (4.35 g, 38.7 mmol) i DMAC (80 ml), mens temperaturen ble opprettholdt mellom 18 °C og 25 °C. Oppløsningen ble hensatt i 30 minutter etter hvilken tid den ble en oppslemming. Sulfonatutgangsmaterialet (20 g, 29.9 mmol) oppløst i DMAC (40 ml) ble tilsatt til oppslemmingen i løpet av 15 minutter ved 20 °C, og den resulterende blanding ble oppvarmet til 40 °C i 3.5 timer og deretter hensatt ved 20 °C over natten. Vann (350 ml) ble tilsatt til blandingen mens temperaturen ved < 30 °C. DCM (350 ml) ble så tilsatt, og fasene ble separert. Den organiske fase ble vasket tre ganger med vann (350 ml x 3). Den vaskede organiske fase ble så destillert under atmosfærisk trykk til et volum på 90 ml, hvorefter metanesulfonsyre (10 ml) ble tilsatt og oppløsningen oppvarmet til 35-40 °C i 8 timer. Oppløsningen ble deretter avkjølt til 20 °C og 2N NaOH (200 ml) ble tilsatt, etterfulgt av tilsetning av DCM (90 ml). Fasenen ble separert, og den organiske fase ble vasket med vann (90 ml), og deretter ble løsningsmidlet byttet ved atmosfærisk trykk til acetonitril, volum 50ml. p-Toluensulfonsyre (4 g, 1 ekv. basert på produktanalyse) ble tilsatt til en oppløsning i acetonitril (40ml) ved 40°C for å krystallisere produktet. MTBE (45 ml) ble så tilsatt og oppslemmingen ble avkjølt i 20 °C,

hensatt ved 20°C i 1 time, og deretter filtrert for å gi tittelproduktet som et monotosylatkrystallinsk salt (9.8 g, 53 %). ¹H NMR (CDCl₃) 7.75 (1H, br s), 7.59 (2H, d), 7.36 (5H, m), 7.20 (3H, m), 7.14 (2H, d), 6.98 (2H, d), 5.30 (1H, m), 5.10 (2H, m), 4.37 (2H, s), 3.88 (3H, m), 3.61 (2H, m), 3.23 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.65 (1H, m), 1.26 (5H, m) og 1.21 (3H, m).

5 **Trinn 9: Benzyl 4-([[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl)karbonyl]amino)piperidin-1-karboksylat**

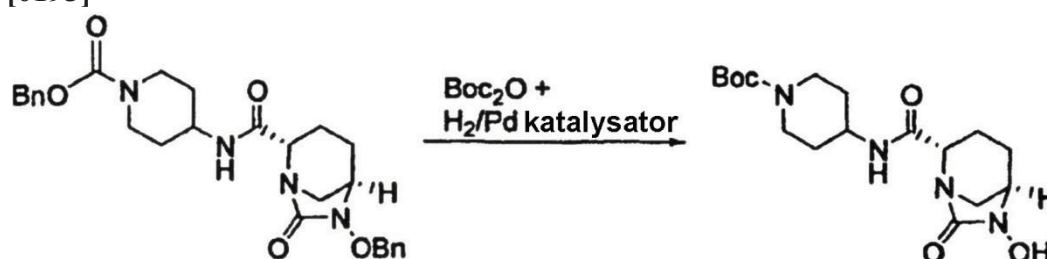
[0191]



- 10 **[0192]** Benzyl-4-([[(2S,5R)-5-[(benzyloksy)amino]piperidin-2-yl]karbonyl]amino)piperidin-1-karboksylat i form av et tosylatsalt (8.1 kg, 12.68 mol) ble oppslemmet i diklormetan (108 kg), hvorefter 5 vekt% NaHCO₃ (42 kg, 25.36 mol) ble tilsatt og den resulterende bifaseblanding ble omrørt kraftig i 30 minutter. Fasene ble separert, og den organiske fase ble vasket med vann (40.5 kg). Den organiske fase ble så destillert ved
- 15 atmosfærisk trykk til ~ 20 l, etterfulgt av tilsetning av DCM (108 kg). DIPEA (5.25 kg, 40.58 mol) ble så tilsatt og satsen ble avkjølt til 0-5 °C. Trifosgen (3.01 kg, 10.14 mol) ble tilsatt i fire porsjoner, mens temperaturen ble holdt ved <10 °C. Etter 30 minutter ble en fortynnet fosforsyreoppløsning (4.97 kg 85 vekt% fosforsyre i 32 kg vann) tilsatt, og satsen ble hensatt ved 20 °C over natten. Fasene ble separert og den organiske fase ble vasket med 5 vekt%
- 20 NaHCO₃ (26 kg) og vann (25 kg). Den organiske fase ble så destillert ved atmosfærisk trykk til 30 l. Etanol (77 kg) ble deretter tilsatt, etterfulgt av tilsetning av voksemateriale (10 g). (Merk: Krystallisering vil skje uten bruk av voksemateriale, men anvendelse av voksemateriale er foretrukket ettersom dette typisk gir et mer konsistent produkt og et bedre utbytte). Oppslemmingen ble destillert i vakuum til et volume på 33 l, så ble heptan (55 kg)
- 25 tilsatt dråpevis. Oppslemmingen ble deretter avkjølt til 0 °C, filtrert, vasket med 3:1 heptan-etanol (30 l), og tørket på filter under nitrogenstrøm for å gi tittelproduktet (5.90 kg, 94 %). ¹H NMR (CDCl₃) 7.35 (10 H, m), 6.57 (1H, d), 5.14 (2H, s), 5.07 (1H, d), 4.92 (1H, d), 4.13 (2H, m), 3.95 (1H, m), 3.89 (1H, d), 3.31 (1H, s), 2.99 (3H, m), 2.65 (1H, d), 2.38 (1H, m), 1.94 (4H, m), 1.62 (2H, m) og 1.34 (2H, m).

30 **Trinn 10: tert-Butyl-4-([[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl]amino)piperidin-1-karboksylat**

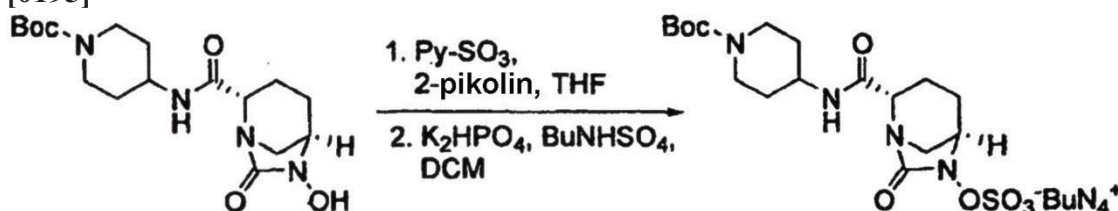
[0193]



- 5 [0194] Benzyl-4-((2R,5S)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl) karbonyl} amino)piperidin-1-karboksylat-utgangsmateriale (1.9 kg @ 97 vekt%) og Boc_2O (0.776 kg) ble tilsatt til en glassflaske, og de faste stoffer ble oppløst i THF (15 l). Oppløsningen ble så overført til en hydrogeneringsreaktor sammen med $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (184.3 g) og nok en porsjon THF (10.8 l). Reaksjonen ble utført ved 45 psig H_2 , 23 °C i 5 timer. Etter at reaksjonen var fullstendig som bestemt med HPLC-analyse, ble oppløsningen filtrert gjennom solka flok for å fjerne katalysatoren og filterkaken ble vasket med THF. Filtratet og vaskingene ble deretter byttet med hensyn til løsningsmiddel til EtOAc til et volum på 10 l. Ca. 30 l EtOAc ble anvendt under løsningsmiddelbyttet og THF-nivået etter en konstant volumdestillasjon (10 l ved en maksimumstemperatur på 20 °C) ble bestemt ved proton NMR til å være ~ 4 mol% THF:EtOAc. Den resulterende EtOAc-oppslemming ble hensatt ved romtemperatur i 1 time, hvorefter heksaner (4 l) ble tilsatt i løpet av 1 time ved romtemperatur. Oppslemmingen ble hensatt i ytterligere 1 time hvorefter supernatant-konsentrasjonen ble målt (må l: ~6 mg/g). De faste stoffene ble så filtrert og vasket med 60 % EtOAc/heksan-oppløsning (3 x 3 l) og tørket under vakuum og N_2 ved romtemperatur for å gi tittelproduktet (80% isolert utbytte). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.60 (br s, 1H), 6.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.12-4.00 (m, 2H), 4.00-3.91 (m, 1H), 3.89 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.81- 3.76 (m, 1H), 3.19 (dt, $J=11.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.90(t, $J=11.9$ Hz, 2H) 2.82 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 2.45 (dd, $J=15.0, 6.7$ Hz, 1H), 2.21-2.11 (m, 1H), 2.02-1.85 (m, 3H), 1.80-1.69 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44-1.30(m, 2H)
- 10
- 15
- 20

25 Trinn 11: Sulfat-tetrabutylammoniumsalt

[0195]



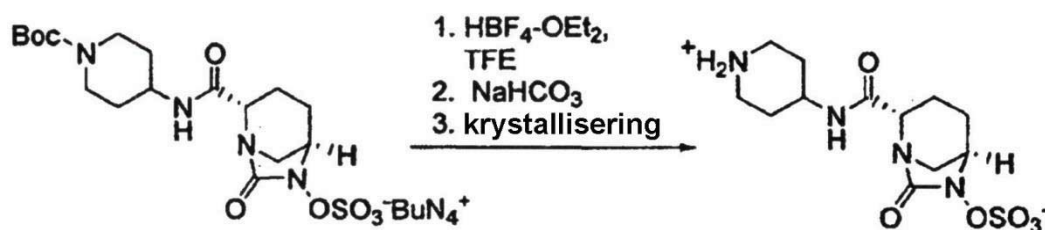
- 30 [0196] tert-Butyl 4-([(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]-karbonyl} amino)piperidin-1-karboksylat, (3.0 kg), THF (30 l), 2-pikolin (1.61 l) og pyridin- SO_3 -kompleks (4.54 kg) ble tilført en kolbe under nitrogen. Ingen eksoterm reaksjon ble observert. Den heterogene blanding fikk omrøres over natten (~15 t). DCM (8 l), ble deretter tilsatt og blandingen ble konsentrert ved vakuumdestillasjon, fjerning av ~30 l THF/DCM. Ytterligere DCM (28 l) ble tilsatt, etterfulgt av tilsetning av vann (20 l). Kolben ble plassert i et isbad og K_2HPO_4 (2.20 kg) ble tilsatt i løpet av 4 minutter, etterfulgt av en vannskylling (1 l). $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$ (2.90 kg) ble så tilsatt i løpet av 10 minutter etterfulgt av ytterligere vann (4 l).
- 35

Tofaseblandingen ble omrørt i 30 minutter, hvorefter det organiske lag på bunnen ble overført til en 100-L ekstraktor via an in-line filter. Det vandige lag som var igjen i kolben ble rensset med ytterligere DCM (2 x 4 l), og deretter også overført til ekstraktoren. En liten mengde av det vandige lag (~2 L) måtte overføres, og de to lag ble separert. Det organiske lag ble

- 5 returnert til ekstraktoren og vasket med vann (1 x 6 l); pH var 4.5. Det organiske lag ble separert og overført til en ny kolbe via et in-lin filter. Blandingen ble byttet med hensyn til løsningsmiddel til 2,2,2-trifluoetanol ved vakuumdestillasjon (34 l sluttvolum) og anvendt som det var i det neste trinn. Vanninnholdet ved hjelp av Karl-Fisher titrering var 1900 ppm.
- 10 **[0197]** I et eksperiment i mindre skala hvor samme prosedyre ble anvendt, ga fordamping av løsningsmidlet et fast stoff der ^1H NMR-data ble innsamlet. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.37-4.32 (m, 1H), 4.18-4.00 (m, 2H), 4.00-3.89 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.36-3.27 (m, 9H), 2.95-2.79 (m, 2H), 2.75 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 15.0$, 6.9 Hz, 1H) 2.24-2.11 (m, 2H), 1.96-1.81 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 8H), 1.47 (s, 9H), 1.46 (m, 8H), 1.39 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.3$, 12H)
- 15

Trinn 12: (2S,SR)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

[0198]



- 20 **[0199]** Oppløsningen av $\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{OSO}_3^-$ salt i THFE (34 l) ble anvendt som mottatt fra foregående trinn med et antatt utbytte på 100%. Reaksjonsblandingen ble avkjølt i et isbad, og $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1.57 l) ble tilsatt via addisjonstrakt i løpet av 11 minutter mellom 18°C og 22°C . Den resulterende hvite oppslemming fikk omrøres over natten (12 timer). THFE (~15 l) ble fjernet ved vakuumdestillasjon. DCM (15 L) ble så tilsatt. Til en 100-L ekstraktor ble det
- 25 tilsatt pyrogenfritt vann (35 l) og NaHCO_3 (274 g), og løsningen ble avkjølt til 13°C . Reaksjonsblandingen ble overført ved hjelp av vakuum inn i ekstraktoren med temperatur på $11-13^\circ\text{C}$. Reaksjonskolben ble skylt med ytterligere DCM (5 l), og suspensjonen ble også overført til ekstraktoren. Reaksjonsblandingen ble oppvarmet til $18,5^\circ\text{C}$ og pyrogenfritt vann (12 l) ble tilsatt for å oppløse alle faste stoffer. Den endelige pH var 4,5. Det organiske laget ble separert, og det vandige laget ble vasket med DCM (2 x 16 l). Analyse av det vandige lag viste 2,38 kg (83,8%)
- 30

[0200] Det vandige lag ble fylt på en ren kolbe. Oppløsningen ble konsentrert ved vakuumdestillasjon, fulgt av azeotrop destillasjon med IPA. På dette tidspunkt viste ^1H NMR-analyse av IPA: H_2O -forholdet nærværet av 13,4 l vann og 24,6 l av IPA. IPA (22 l) ble tilsatt. Det hvite krystallinske faste stoff ble filtrert og vasket med 07:01 IPA: pyrogenfritt vann (16 L) og tørket under vakuum og nitrogen ved romtemperatur, hvorved man fikk tittelproduktet i form av et krystallinsk kanalhydrat, 1,5 vekt% vann. (Utbytte = 1,715 kg, 57,4% i løpet trinn 11 og 12). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 8,3 (br s, 2H), 8,21 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 1 4,0 (s, 1H), 3,97 til 3,85 (m, 1H), 3,75 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H) 3,28 (dd, $J = 12,9$, 2,5

40

Hz, 2H) 3,05 til 2,93 (m, 4H), 2,08 til 1,97 (m, 1H), 1,95 til 1,79 (m, 3H), 1,75 til 1,59 (m, 4H)

EKSEMPEL 1D

5 **[0201]** Krystallinsk monohydrat av (2S, 5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

Del A: Fremstilling

EKSEMPEL 1D

[0202] Krystallinsk monohydrat av (2S, 5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

10 **Del A: Fremstilling**

[0203] Amorf (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid (1 g) og deionisert vann (5 ml) ble tilsatt til en glassflaske, og den resulterende oppslemming ble omrørt ved romtemperatur inntil XRPD overvåking (se del B) indikerte at omdannelse til en annen formen var fullstendig. Det krystallinske faste stoffet ble deretter
15 samlet ved gravitasjonsfiltrering og tørket ved romtemperatur.

[0204] Den krystallinske oppslemmingen kan alternativt bli isolert ved fordampingsfjerning som, fordi det krystallinske hydrat er oppløselig i vann (omtrent 55 g/ml ved romtemperatur), kan resultere i et høyere utbytte.

20 **[0205]** Tørking kan dehydrere krystaller og dermed bør tørkemetoder som gjør anvendelse av vakuum og/eller høye temperaturer generelt ikke brukes. Kontroll med den relative fuktigheten i tørkemiljøet kan minimere eller unngå dehydrering. For eksempel kan krystallene tørkes ved hjelp av en nitrogen-damp med et kontrollert fuktighetsinnhold (for eksempel i området på fra
25 omtrent 40% til omtrent 70% relativ fuktighet) for å unngå dehydrering.

[0206] Det krystallinske hydrat kan også oppnås ved oppslemming i en blanding av isopropylalkohol og vann, og ved hjelp av hvilken som helst av de isoleringsprosedyrene som er beskrevet ovenfor. Forholdet mellom isopropylalkohol til vann er hensiktsmessig omtrent
30 7:1 i volum.

Del B: Karakterisering

[0207] Et XRPD-mønster av et krystallinsk monohydrat fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i del A ble generert på et Philips PANalytical X'Pert Pro røntgenpulverdiffraktometer med en PW3040/60-konsoll ved hjelp av en kontinuerlig
35 skanning 4-40 grader 2 θ . Kobber K-alfa 1 (K α 1) og K-alfa 2 (K α 2) bestråling ble benyttet som kilde. Forsøket ble utført med prøven ved romtemperatur og åpen mot atmosfæren. XRPD-mønsteret er vist i figur 1. 2 θ verdier og de tilsvarende d-avstandene i XRPD-mønsteret omfatter følgende:

Tabell 1-XRPD av krystallinsk monohydrat

Topp Nr.	d-avstand (Å)	2 Theta
1	6.5	13.5
2	5.7	15.5
3	5.6	15.6
4	5.1	17.4
5	4.7	18.7
6	4.5	19.7
7	4.4	20.4
8	4.1	21.7
9	3.8	22.6
10	3.7	24,0
11	3.6	24.3
12	3.4	25.9
13	3.3	26.3
14	3.3	26.6
15	3.2	27.0
16	3.2	27.5
17	3.0	29.3
18	2.9	30.0
19	2.8	31.3
20	2.7	32.4
21	2.7	32.9
22	2.6	33.1
23	2.6	34.0
24	2,5	34.7
25	2,5	35.5
26	2.3	38.9

5 **[0208]** Krystallinsk monohydrat fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i del A ble analysert med et TA Instrument DSC Q 1000 differensial scanning kalorimeter (DSC) ved en oppvarmingshastighet på 10 °C/minutt fra 25 °C til 350 °C i en åpen aluminiumpanne i en nitrogenatmosfære. DSC-kurven (se figur 2) viste en endoterm reaksjon på grunn av tap av vann med en begynnende temperatur på 22,5 °C og entalpi endring på 186 J/g. Nedbryting ble observert over 270 °C.

10

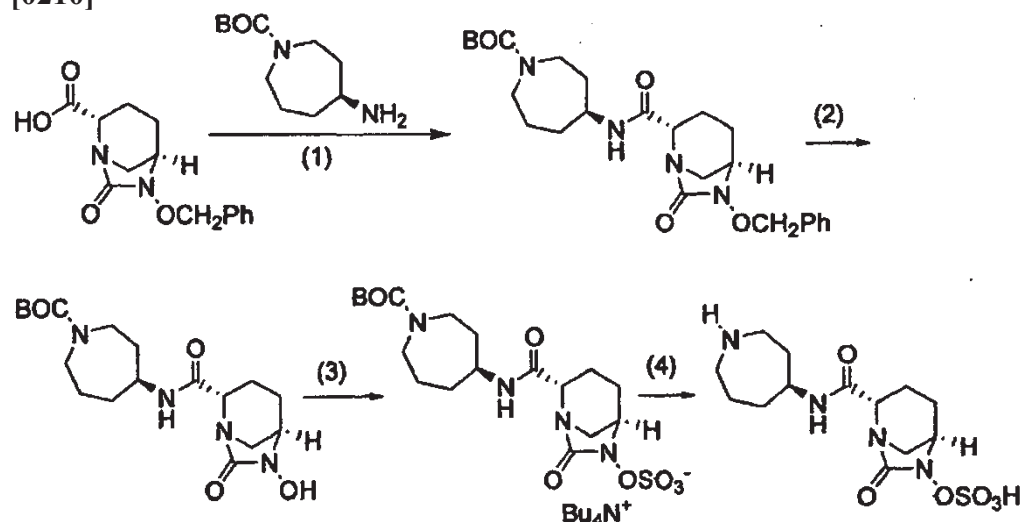
[0209] En termogravimetrisk analyse (TGA) av krystallinsk monohydrat fremstilt i henhold til fremgangsmåten beskrevet i del A ble utført med et TA Instrument TGA Q 500 under

nitrogen ved en oppvarmingshastighet på 10 °C/minutt fra 25 °C til 300 °C. TGA viste et vekttap på 4,9 vekt% opp til 100 °C, etterfulgt av dekomponering over 270 °C. 4,9 vekt% tap tilsvarer tapet av 1 mol vann per mol av forbindelsen som er i overensstemmelse med et monohydrat.

5 EKSEMPEL 2

(2S, SR)-N-[(4S)-azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.]-oktan-2-karboksamid

[0210]



Trinn 1: tert-Butyl(4S)-4-({[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)azepan-1-karboksylat

[0211] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksylsyre (51,7 mg, 0,187 mmol) i tørr diklormetan (2 ml) ble det tilsatt en oppløsning av tert-butyl(4S)-4-aminoazepan-1-karboksylat (69 mg, 0,275 mmol), trietylamin (0,090 ml, 0,646 mmol), HOBT (42,5 mg, 0,278 mmol) og EDC (54,7 mg, 0,285 mmol) sekvensielt ved romtemperatur under nitrogen. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og resten ble rensert ved HPLC på en Waters 30x100 mm Sunfire kolonne eluert med 13% til 100% CH₃CN + 0,05% THFA/vann + 0,05% THFA i løpet av 15 minutter, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt, fast stoff etter lyofilisering.

Trinn 2: tert-Butyl(4S)-4-({[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)azepan-1-karboksylat

[0212] Palladium på karbon (11,8 mg, 10% Pd/C) ble tilsatt til en løsning av tert-butyl (49,7 mg, 0,33 mmol) i metanol (1,5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt under hydrogen (ballong) i 3 timer. TLC-analyse viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et mikrofilter, og filtratet ble konsentrert under vakuum, hvorved man fikk uren tittelforbindelse som et hvitt skum (44,8 mg) som ble anvendt uten rensning i neste trinn.

Trinn 3: N,N,N-Tributylbutan-1-aminium{[[(2S,5R)-2-[(4S)-azepan-4-ylamino]-karbonyl]7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-6-yl]oksy}sulfonyl}oksidanid

[0213] Til en løsning av urent tert-butyl (40.2 mg, 0.105 mmol) i pyridin (1 ml) ble det tilsatt svoveltrioksidpyridin-kompleks (42,1 mg, 0,265 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen over natten. LC/MS-analyse viste ufullstendig reaksjon. Ytterligere pyridin ble tilsatt etterfulgt av ytterligere svoveltrioksyd pyridinkompleks (40 mg). Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i fem timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og de faste stoffene ble vasket med diklormetan. Filtratet ble konsentrert i vakuum og suspendert i mettet vandig kalium-dihydrogenfosfatløsning. Den resulterende blanding ble ekstrahert med etylacetat. Det vandige laget ble samlet og tetrabutylammonium-hydrogensulfat (0,036 mg, 0,105 mmol) ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 10 minutter og deretter ekstrahert med EtOAc (4x). De organiske lagene ble kombinert, tørket over natriumsulfat og konsentrert i vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

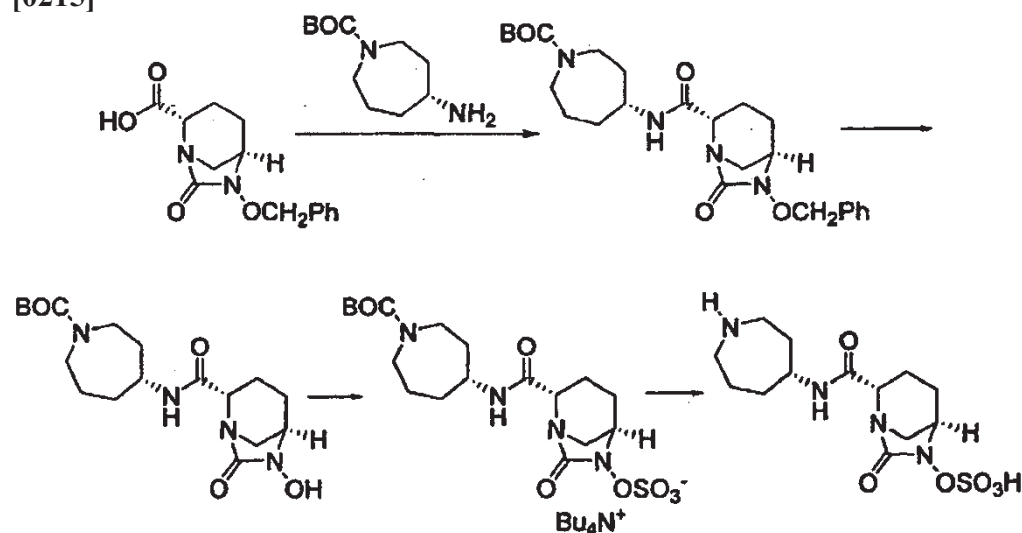
Trinn 4: (2S, 5R)-N-[(4S)-Azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo [3.2.1]-oktan-2-karboksamid:

[0214] Til en oppløsning av N,N,N-tributylbutan-1-aminium (30,9 mg, 0,067 mmol) i vannfritt diklormetan (7 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt trifluoreddiksyre (0,5 ml, 6,5 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i to timer og deretter konsentrert under vakuum. Eter ble tilsatt til residuet, og det resulterende hvite bunnfall ble samlet opp ved sentrifugering. Bunnfallet ble renset ved HPLC på en Phenomenex Synergy Polar-RP 80A kolonne og lyofilisert, hvorved man fikk tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC-MS (negativ ionisering) m/e 361 (MH); LC-MS (positiv ionisering) m/e 385 (M + Na); ¹H NMR (600 MHz, D₂O; utilsiktet) (δ, ppm) 4,17 (1H, br d, J = 3 Hz), 3,96 til 4,03 (2H, m), 3,27 til 3,38 (3H, m), 3.15-3.22 (2H, m), 3.02 (1H, d, J = 12 Hz), 1,62 til 2,18 (m, 12 H).

EKSEMPEL 3

(2S,5R)-N-[(4R)-Azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

[0215]

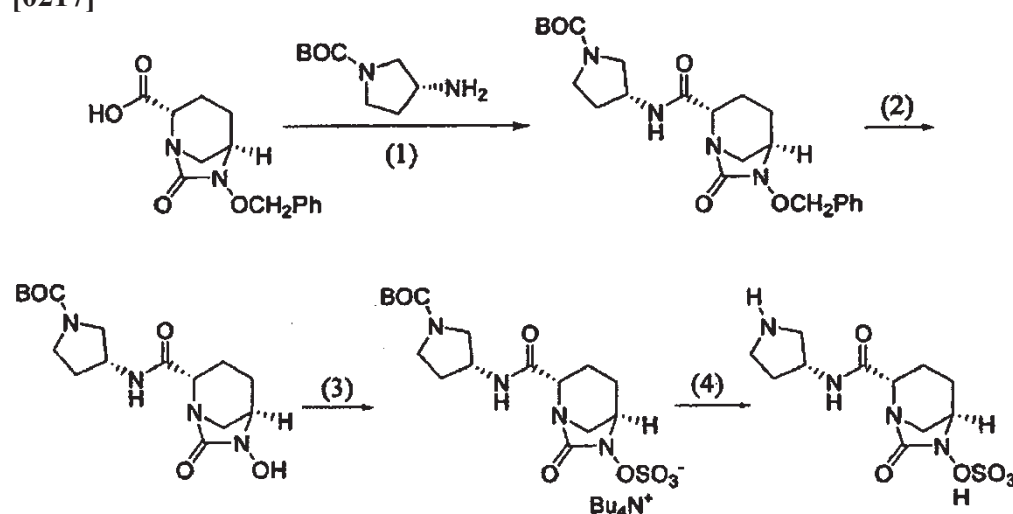


[0216] Ved å substituere tert-butyl(4R)-4-aminoazepan-1-karboksylat med tert-butyl(4S)-4-aminoazepan-1-karboksylat i fremgangsmåten i eksempel 2, kan tittelforbindelsen fremstilles.

EKSEMPEL 4

(2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid

[0217]



5 Trinn 1: tert-Butyl(3R)-3-({[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat

[0218] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksylsyre (53 mg, 0.192 mmol) i tørr diklormetan (2 ml) ble det sekvensielt tilsatt en oppløsning av tert-butyl(3R)-3-aminopyrrolidin-1-karboksylat (55 mg, 0.288 mmol), trietylamin (0,061 ml, 0,441 mmol), HOBT (44,1 mg, 0,288 mmol) og EDC (55,2 mg, 0,288 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i seks timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert under vakuum og resten ble rensset ved HPLC på en 30 x 100 mm Waters Sunfire kolonne eluert med 15% til 100% CH₃CN + 0,05% THFA/vann + 0,05% THFA i løpet av 15 minutter, hvorved man fikk tittelforbindelsen.

15 Trinn 2: tert-Butyl(3R)-3-({[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat

[0219] Palladium på karbon (9.18 mg; 10% Pd/C) ble tilsatt til en oppløsning av tert-butyl(3R)-3-({[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat (38 mg, 0.085 mmol) i metanol (2 ml) og den resulterende blanding ble omrørt under hydrogen (ballong) i 3 timer. TLC-analysen viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et mikrofilter og filtratet ble konsentrert under vakuum hvilket ga den urene tittelforbindelsen som en olje.

25 Trinn 3: N,N-dibutylbutan-1-aminium ({[(2S,5R)-2-({[(3R)-1-(tert-butoksykarbonyl)-pyrrolidin-3-yl]amino}karbonyl)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-6-yl]oksy}-sulfonyl)oksidanid

[0220] Til en oppløsning av tert-butyl(3R)-3-({[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat (30 mg, 0.085 mmol) i pyridin (1 ml) ble det tilsatt svoveltrioksidpyridin-kompleks (53.9 mg, 0.339 mmol) og 4A molekylsiler. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen over natten. LC/MS analyse viste ufullstendig reaksjon. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble

konsentrert under vakuum. Resten ble kromatografert på HPLC for å gjenvinne ureagert utgangsmateriale som igjen ble utsatt for reaksjonsbetingelsene. Det kombinerte produktet ble suspendert i mettet vandig kaliumdihydrogenfosfat-løsning. Den resulterende blanding ble vasket med etylacetat. Det vandige laget ble samlet og tetrabutylammoniumhydrogensulfat ble tilsatt. Blandingen ble omrørt i 10 minutter, så ekstrahert med EtOAc (4X). De organiske lagene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, og konsentrert i vakuum hvilket ga te tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

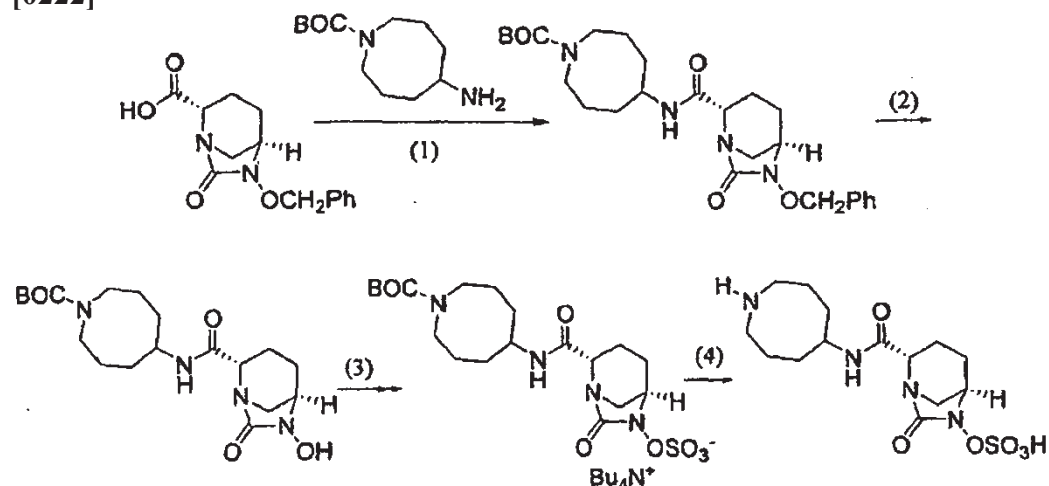
Trinn 4: (2S,5R)-7-okso-n-[(3R)-pyrrolidin-3-yl] -6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid:

- 10 **[0221]** Til en oppløsning av N,N-dibutylbutan-1-aminium ($\{[(2S,5R)-2-(\{(3R)-1-(tert-butoksykarbonyl)pyrrolidin-3-yl\} amino) karbonyl]-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] okt-6-yl\}$ oksy)sulfonyl)oksidanid (2 mg, 0.046 mmol) i vannfri diklortetan (0.5 ml) ved 0°C under nitrogen ble det dråpevis tilsatt trifluoreddiksyre (0.525 ml, 0.046 mmol). Reaksjons-
- 15 blandingen ble omrørt i to timer, så konsentrert under vakuum. Eter ble tilsatt til resten og det resulterende hvite presipitat ble samlet ved sentrifugering. Det ble rensert ved hjelp av HPLC på en Phenomenex Synergy Polar-RP 80A kolonne og lyofilisert, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC-MS (negativ ionisering) m/e 333 (M-H); LC-MS (positiv ionisering) m/e 336 (M+H); 1H NMR (600 MHz, D₂O; utilsiktet) (δ , ppm) 4.50-4.54 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J = 3, 6 Hz), 4.03 (1H, br d, H = 7 Hz), 3.54 (1H, dd, J = 7, 13 Hz), 3.40-3.48 (1H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.24 (1H, dd, J = 5, 13 Hz), 3.07 (1H, d, J = 12 Hz), 2.31-2.37 (1H, m), 2.15-2.20 (1H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 1.88-1.98 (1H, m), 1.76-1.84 (1H, m).
- 20

EKSEMPEL 5

(2S,3R)-N-azocan-5-yl-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

[0222]



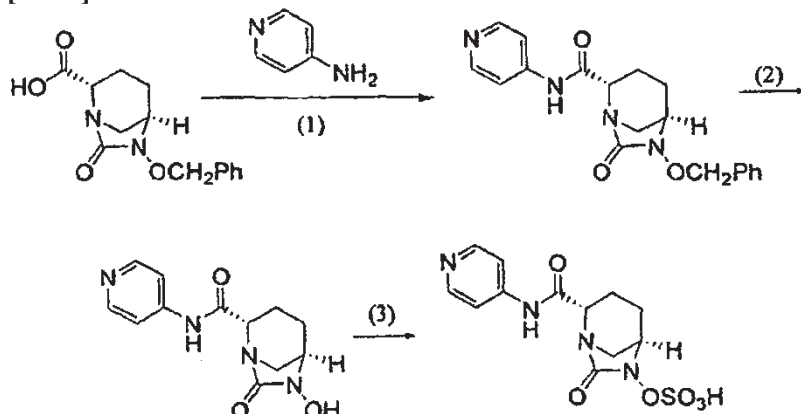
25

[0223] Ved substituering av tert-butyl-5-aminoazocan-1-karboksylat med 4-amino-1-BOC-piperidin i prosedyren fra eksempel 1, kan tittelforbindelsen fremstilles.

REFERANSEEKSEMPEL 1

- 30 **(2S,5R)-7-okso-N-pyridin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid**

[0224]



Trinn 1: (2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-N-pyridin-4-yl-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

- 5 [0225] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksylsyre (51.5 mg, 0.186 mmol) i tørr diklormetan (5 ml) ble det sekvensielt tilsatt trietylamin (0.065 ml, 0.466 mmol), 2-klor-1-metylpyridiniumjodid (63.4 mg, 0.248 mmol), og 4-aminopyridin (19.2 mg, 0.204 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Reaksjonen ble så oppvarmet til 50 °C i 1,5 timer. LC/MS viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjons-
- 10 blandingen ble konsentrert og rensset ved HPLC på en 30 x 100 mm Waters Sunfire kolonne, hvilket ga tittelforbindelsen som et oransje fast stoff etter lyofilisering.

Trinn 2: (2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-N-pyridin-4-yl-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksamid

- 15 [0226] Palladium på karbon (13.2 mg; 10% Pd/C) ble tilsatt til en oppløsning av (2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-N-pyridin-4-yl-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksamid (52.7 mg, 0.15 mmol; kombinert produkt av to kjøringer) i metanol (1.5 ml) og den resulterende blandingen ble omrørt under hydrogen (ballong) i 5 timer. TLC og HPLC-analyse viste at en liten mengde av utgangsmaterialet var igjen. Ytterligere katalysator (5.6 mg) ble tilsatt og den resulterende blanding ble omrørt under hydrogen (ballong) i ytterligere 1 time. Reaksjons-
- 20 blandingen ble filtrert gjennom et mikrofilter og filtratet ble konsentrert under vakuum hvilket ga tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

Trinn 3: (2S,5R)-7-okso-N-pyridin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksamid

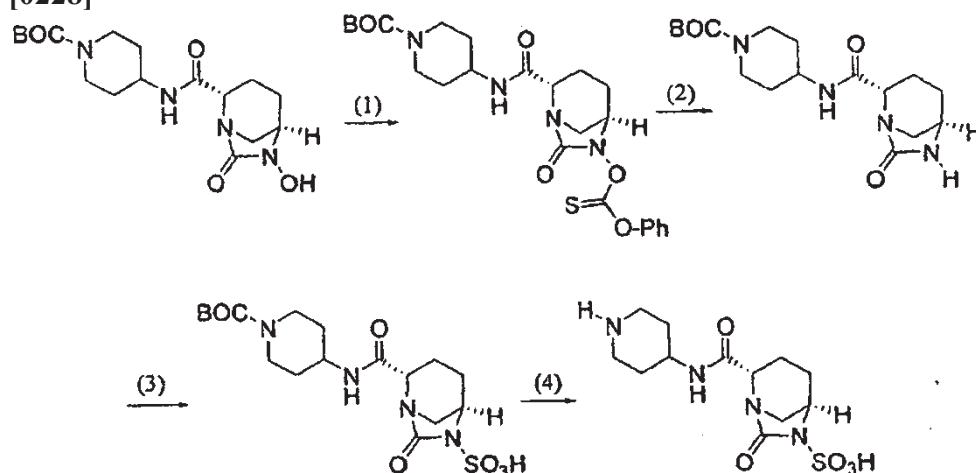
- 25 [0227] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-N-pyridin-4-yl-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksamid (9.2 mg, 0.035 mmol) i tørr pyridin (0.5 ml) ble det tilsatt tørkede 4A molekylsiler og svoveltrioksidpyridin-kompleks (22 mg, 0.138 mmol) ved romtemperatur under nitrogen. Blandingen ble omrørt i fire timer. Reaksjonsblanding ble filtrert og de faste stoffene vasket med diklormetan, acetonitril og metanol. Filtratet ble konsentrert under vakuum og resten ble trituret med etylacetat. Resten ble tørket under
- 30 vakuum, oppløst i mettet natriumdihydrogenfosfat og rensset ved hjelp av HPLC på en Phenomenex Synergi Polar-RP 80A kolonne, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff etter lyofilisering. LC-MS (negativ ionisering) m/e 341 (M-H); LC-MS (positiv ionisering) m/e 343 (M+H); ¹H NMR (600 MHz, D₂O; utilsiktet) (δ, ppm) 8.57 (2H, br s),

8.15 (2H, br s), 4.27 (1H, br d, J = 7 Hz), 4.20 (1H, br s), 3.33 (1H, d, J = 12 Hz), 3.10 (1H, d, J = 12 Hz), 2.28-2.32 (1H, m), 2.08-2.11 (1H, m), 1.93-1.98 (1H, m), 1.83-1.88 (1H, m).

EKSEMPEL 6

(2S,5R)-7-okso-2-[(piperidin-4-ylamino)karbonyl]-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-6-sulfonsyre

[0228]



Trinn 1: tert-Butyl 4-[(2S,5R)-7-okso-6-[(fenoksykarbonotioyl)oksy]-1,6-diazabisyklo[3.2.1] okt-2-yl]karbonyl)amino] piperidin-1-karboksylat

[0229] En oppløsning av fenylklortionokarbonat (1.25 ekv.) i diklormetan tilsettes til en oppløsning av pyridin (1.25 ekv.), 4-dimetylaminopyridin (0.1 ekv.) og tert-butyl-4-[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] okt-2-yl] karbonyl) amino]piperidin-1-karboksylat (se eksempel 1, trinn 2) i diklormetan. Den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur over natten, og avkjølt i et isbad og stoppet ved tilsetning av vann. Lagene ble separert og det vandige laget ble ekstrahert med diklormetan. De kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert under vakuum. Resten ble rensert ved hjelp av silikagelkromatografi, hvilket ga tittelforbindelsen.

Trinn 2: tert-Butyl-4-[(2S,5R)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] okt-2-yl]-karbonyl)amino]-piperidin-1-karboksylat

[0230] AIBN (0.1 ekv.) ble tilsatt til en løsning av tert-butyl 4-[(2S,5R)-7-okso-6-[(fenoksykarbontioyl)oksy]-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl] karbonyl) amino]piperidin-1-karboksylat i tørr benzen og den resulterende blanding ble oppvarmet med reflux. En oppløsning av tributyltinhydrid (1.25 ekv.) i benzen ble tilsatt over en periode på en time og den resulterende blandingen ble refluxert i ytterligere 3 timer. Reaksjonsblanding ble konsentrert under vakuum og resten ble rensert ved hjelp av silikagelkromatografi, hvilket ga tittelforbindelsen.

Trinn 3: (2S,5R)-2-([1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl] amino)karbonyl)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-6-sulfonsyre

[0231] Produktet fra trinn 2 ble sulfatert i henhold til prosedyren fra trinn 3 i eksempel 1, hvilket ga tittelforbindelsen.

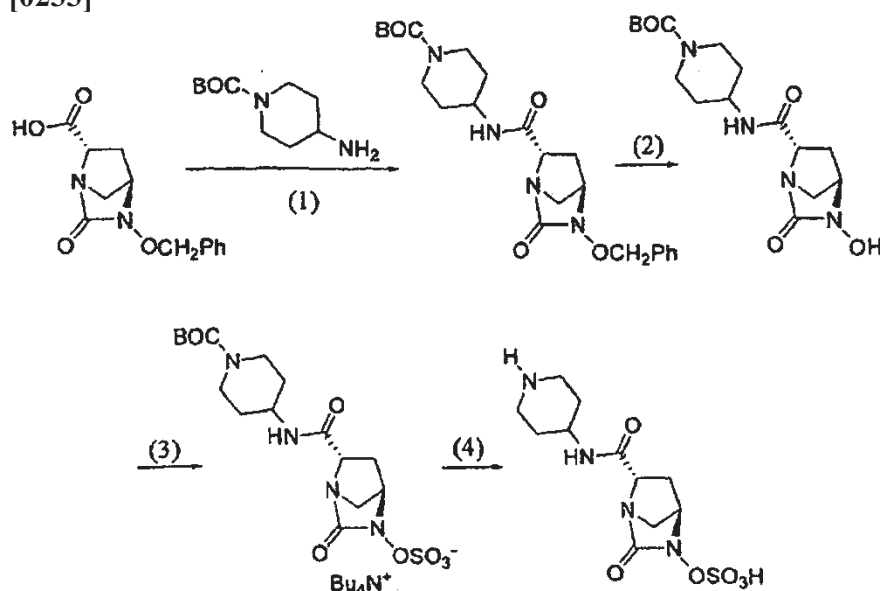
Trinn 4: (2S,5R)-7-okso-2-[(piperidin-4-ylamino)karbonyl]-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-6-sulfonsyre

- 5 [0232] (2S,5R)-2-({[1-(tert-butoksykarbonyl)piperidin-4-yl] amino}karbonyl)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-6-sulfonsyre ble avbeskeytter i henhold til prosedyren i trinn 4 i eksempel 1, hvilket ga tittelforbindelsen.

EKSEMPEL 7

- 10 (4R,6S)-2-okso-N-piperidin-4-yl-3-(sulfoksy)-1,3-diazabisyklo[2.2.1]heptan-6-karboksamid

[0233]

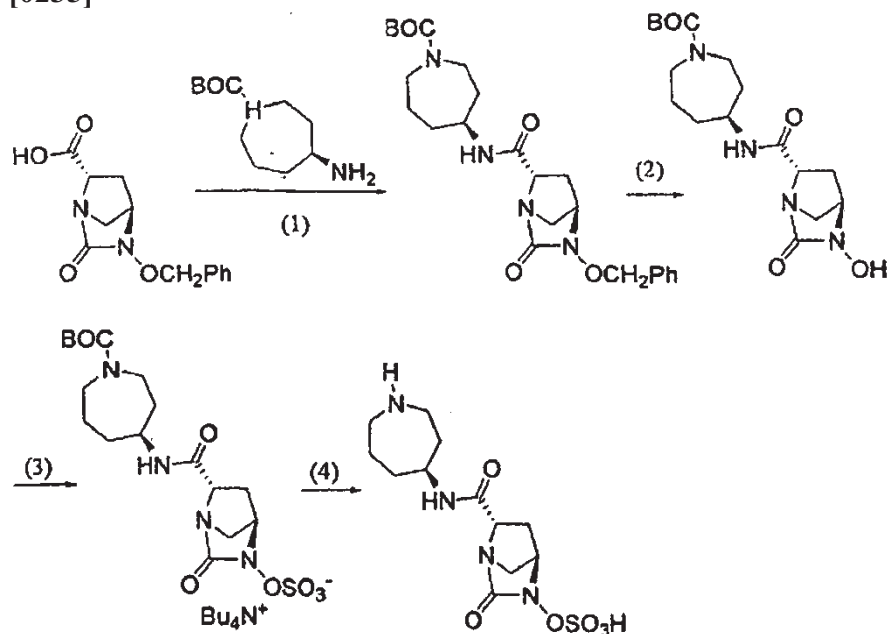


- 15 [0234] Ved å substituere (4R,6S)-3-(benzyloksy)-2-okso-1,3-diazabisyklo[2.2.1] heptan-6-karboksylysyre med (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksylysyre i prosedyren i eksempel 1, kan tittelforbindelsen fremstilles.

EKSEMPEL 8

(4R,6S)-2-okso-N-[(4S)-azepan-4-yl] -3-(sulfoksy)-1,3-diazabisyklo[2.2.1] heptan-6-karboksamid

[0235]



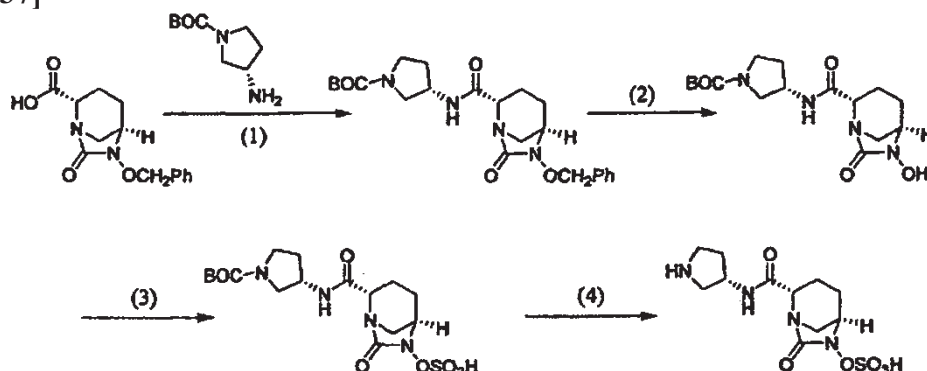
5

[0236] Ved å substituere (4R,6S)-3-(benzyloksy)-2-okso-1,3-diazabisyklo[2.2.1] heptan-6-karboksylysyre med (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksylysyre i prosedyren i eksempel 2, kan tittelforbindelsen fremstilles.

EKSEMPEL 9

10 (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksamid

[0237]



15 **Trinn 1: tert-butyl (3S)-3-({[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl] karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat**

[0238] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] oktan-2-karboksylysyre (1 g, 3.62 mmol) i tørr diklormetan (30 ml) ble det sekvensielt tilsatt dimetylaminopyridin (884 mgL, 7.24 mmol), EDC (1.388 g, 7.24 mmol), og tert-butyl (3S)-aminopyrrolidin-1-karboksylat (742 mg, 3.98 mmol) ved romtemperatur under nitrogen.

20 Reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur over helgen. Reaksjonsblandingen ble så konsentrert under vakuum og resten ble rensset ved hjelp av HPLC på en 30x100 mm Waters

Sunfire kolonne eluert med 15% til 100% CH₃CN + 0.05% TFA/vann + 0.05% TFA i løpet av 15 minutter, hvilket ga tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

Trinn 2: tert-butyl (3S)-3-({[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1] okt-2-yl] karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat

- 5 [0239] Palladium på karbon (335 mg; 10% Pd/C) ble tilsatt til en løsning av produktet fra trinn 1 (1.4 g, 3.15 mmol) i metanol (30 ml) og den resulterende blanding ble omrørt under hydrogen (ballong) i 1 time. LC-MS analyse viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble filtrert og filtratet ble konsentrert under vakuum, hvilket ga tittelforbindelsen som en olje som ble brukt uten rensing i det neste trinn.

10 **Trinn 3: tert-butyl 3-({[(2S,5R)-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)pyrrolidin-1-karboksylat**

- [0240] Til en oppløsning av produktet fra trinn 2 (1,11 g, 3,15 mmol, teoretisk utbytte av trinn 2) i pyridin (10 ml) ble det tilsatt svoveltrioksydpyridin-kompleks (2,51 g, 15,75 mmol). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen over natten. Diklormetan ble tilsatt, og blandingen ble filtrert. Det oppsamlede faste stoff ble vasket med diklormetan (4x) og de kombinerte filtratene ble konsentrert under vakuum. Residuet ble anvendt uten ytterligere rensning i neste trinn.
- 15

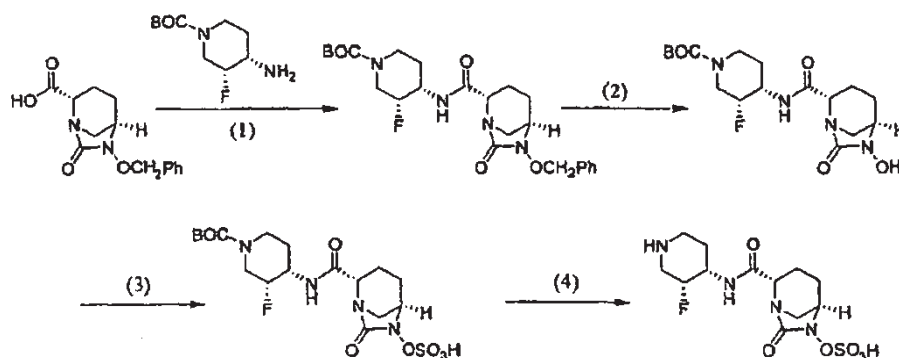
Trinn 4: (2S, 5R)-7-okso-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl] -6-(sulfoksy) -1,6-diazabisyklo [3.2.1] -oktan-2-karboksamid:

- 20 [0241] Til en oppløsning av produktet fra trinn 3 (1,37 g, 3,15 mmol, teoretisk utbytte fra trinn 3) i vannfritt diklormetan (5 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt THFA (2 ml, 26 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i to timer og deretter konsentrert under vakuum. Eter ble tilsatt til residuet, og det resulterende hvite bunnfall ble oppsamlet ved sentrifugering (etertriturerings ble gjentatt to ganger). Det resulterende faste stoffet ble renset ved HPLC på en Phenomenex Synergy Polar-RP 80A kolonne eluert med metanol/vann og lyofilisert for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC-MS (negativ ionisering modus) m/e 333 (MH). LC-MS (positiv ionisering) m/e 335 (M + H), 357 (M + Na); ¹H NMR (600 MHz, D₂O; utilsiktet) (δ, ppm) 4,51 (1H, m), 4,16 (1H, br d, J = 2,6 Hz), 3,99 (1H, d, J = 7 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 7, 13 Hz), 3,40-3,50 (1H, m), 3,30 til 3,40 (1H, m), 3,20-3,30 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 2,30 til 2,40 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,00 til 2,10 (2H, m), 1,83 til 1,93 (1H, m), 1,72 til 1,80 (1H, m).
- 25
- 30

EKSEMPEL 10

(2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluorpiperidin-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]-oktan-2-karboksamid

- 35 [0242]



Trinn 1: tert-butyl-(3R,4S)-4-({[(2S,5R)-6-(benzyloksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)-3-fluorpiperidin-1-karboksylat

5
[0243] Til en oppløsning av (2S,5R)-6-(fenylmetoksy)-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksylsyre (2,108 g, 7,63 mmol) i vannfritt dimetylformamid (15 ml) ble det tilsatt BOP (4,05 g, 9,15 mmol) og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 5 minutter. Diisopropyletylamin (2,66 ml, 15,26 mmol) ble deretter tilsatt fulgt av en oppløsning av tert-butyl-(3R, 4S)-4-amino-3-fluorpiperidin-1-karboksylat (1,665 g, 7,63 mmol) i 20 ml diklormetan. Den resulterende oppløsning ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 2 timer, deretter konsentrert under vakuum, og resten fordelt mellom etylacetat og vann. Det vandige laget ble vasket to ganger med etylacetat. Det organiske laget ble vasket med saltvann, tørket over natriumsulfat og konsentrert under vakuum. Residuet ble renset ved hurtigkromatografi på silikagel (Isco Combiflash apparat-120 g silikagel, 80 ml/min, 254 nm, 0% til 100% EtOAc/heksan over 6 kolonnevolumer, deretter 100% EtOAc til 9 kolonnevolumer; tittelforbindelsen ble eluert med 100% EtOAc). Fraksjoner inneholdende ren tittelforbindelse ble samlet og konsentrert i vakuum for å gi et gyldenbrunt, fast stoff. Fraksjoner inneholdende urent produkt ble også samlet og renset på ny ved HPLC (30x100 mm kolonne Sunfire, 5 mikron, 35 ml/min, 10% til 100% CH₃CN + 0,1% THFA/vann + 0,1% THFA over 15 min. Tittelforbindelsen eluerte ved 70% CH₃CN + 0,1% THFA). Fraksjoner inneholdende rent produkt ble kombinert og konsentrert i vakuum. Den resulterende vandige rest ble deretter ekstrahert med etylacetat. Det organiske laget ble samlet og tørket over magnesiumsulfat. Konsentrering i vakuum ga et hvitt fast stoff som ble kombinert med materialet isolert fra silikagelkromatografi for å tilveiebringe tittelforbindelsen.

Trinn 2: tert-butyl-(3R,4S)-4-({[(2S,5R)-6-hydroksy-7-okso-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)-3-fluorpiperidin-1-karboksylat

30 [0244] Til en oppløsning av produktet fra trinn 1 (3,0175 g, 6,33 mmol) i metanol (80 ml) og etylacetat (20 ml), ble det tilsatt 10% palladium på karbon (0,73 g, 6,86 mmol) og reaksjonsblandingen ble omrørt under en atmosfære av hydrogen (ballong) over natten. LC/MS-analyse viste at reaksjonen var fullstendig. Reaksjonsblandingen ble filtrert gjennom et mikrofilter og det oppsamlede faste stoff ble vasket godt med metanol. Filtratet ble konsentrert under vakuum og destillert azeotropisk med toluen for å gi tittelforbindelsen som et gult skum som ble anvendt direkte i det neste trinn uten rensing.

Trinn 3: tert-butyl-(3R,4S)-4-({[(2S,5R)-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]okt-2-yl]karbonyl}amino)-3-fluorpiperidin-1-karboksylat

[0245] Til en oppløsning av produktet fra trinn 2 (2,59 g, 6,7 mmol, teoretisk utbytte av trinn 2) i pyridin (30 ml) ble det tilsatt svoveltrioksydpyridin-kompleks (5,40 g, 34 mmol).

Blandingen ble omrørt ved romtemperatur under nitrogen i 3 timer, deretter ble ytterligere svoveltrioksydpyridin-kompleks (5,40 g, 34 mmol) tilsatt og reaksjonsblandingen ble omrørt

- 5 ved romtemperatur over natten. Diklormetan ble deretter tilsatt, og blandingen ble filtrert. Det oppsamlede faste stoff ble vasket grundig med diklormetan og de kombinerte filtrater ble konsentrert under vakuum for å gi den urene tittelforbindelsen. Residuet ble anvendt uten ytterligere rensning i neste trinn.

Trinn 4: (2S,5R)-N-[(3R,4S)-3-fluoropiperidin-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

10

[0246] Til en oppløsning av produktet fra trinn 3 (3,13 g, 6,7 mmol, teoretisk utbytte av trinn 3) i vannfri diklormetan (50 ml) ved 0 °C under nitrogen ble det tilsatt trifluoreddiksyre (10 ml, 130 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen fikk oppvarmes til romtemperatur og deretter

15 omrørt i to timer. Ytterligere trifluoreddiksyre (6 ml, 78 mmol) ble tilsatt og reaksjons-

- blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 3 timer og deretter konsentrert under vakuum. Eter ble tilsatt til residuet, og det resulterende hvite bunnfall ble oppsamlet ved sentrifugering (etertriturering gjentatt to ganger). Det resulterende faste stoffet ble rensset ved

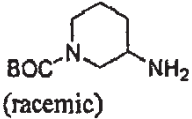
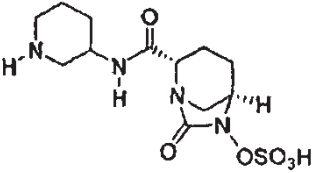
HPLC på en Phenomenex Synergy Polar-RP 80A kolonne eluert med metanol/vann og lyofilisert for å gi tittelforbindelsen som et kremfarvet, fast stoff som inneholdt ~ 6% pyridin

- 20 ved NMR. Dette urene produkt ble triturerert og sonikert to ganger med acetonitril (fast stoff isolert ved sentrifugering) for å gi tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. LC-MS (negativ ionisering modus) m/e 365 (MH).

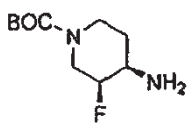
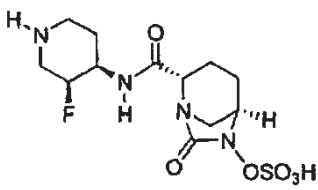
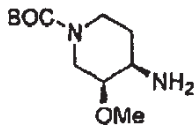
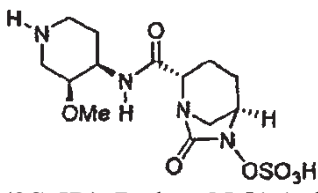
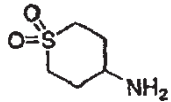
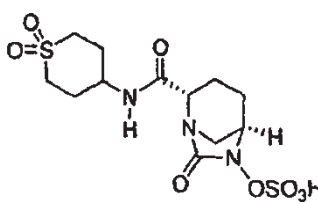
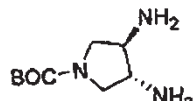
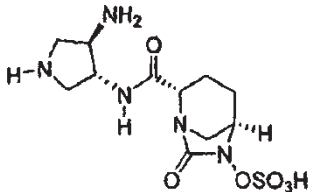
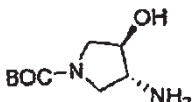
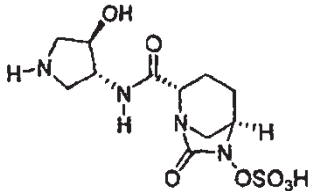
EKSEMPLER 11-56

[0247] Prosedyren angitt i eksempel 1A ble benyttet for å fremstille de følgende forbindelser, idet det angitte aminutgangsmateriale ble byttet ut med 4-amino-1-BOC-piperidin i trinn 1.

25

Eksempel	Amin	Produkt
11A & 11B	 BOC-N(CH₂)₄-CH₂-NH₂ (racemic)	Isolerte diastereomerer (Diastereomer 1 og Diastereomer 2) av:  [Diastereomerene eluert fra en HPLC-kolonne (Phenomenex Synergi Polar RP80A 250x21,2 mm 10 mikronkolonne-gradient eluert med 35 ml/min med 0% til 40% metanol/-vann i løpet av 15 minutter, påvisning ved 210 nM). Den første diastereomer (diastereomer 1) ble eluert med 15% metanol/vann, og den andre diastereomeren (diastereomer 2) eluert med 18% metanol/vann. Den absolutte stereokjemi av de to diastereomerer er ikke fastslått. En av diastereomerene er (2S, SR)-7-okso-N-[(3R)-piperidin-3-yl] -6-(sulfoksy) -1,6-diaza-bisyklo [3.2.1] oktan-2 -karboksamid, og den andre er den tilsvarende (3S)-isomeren.]

Eksempel	Amin	Produkt
12		(2S, 5R)-7-okso-N-azetidin-3-yl-6-(sulfoksy) -1,6-diaza-bisyklo [3.2.1] oktan-2-karboksamid
13		(2S, 5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl] -6-(sulfoksy) -1,6-diaza-bisyklo [3.2.1] oktan-2-karboksamid
14		(2S, 5R)-7-okso-N-[(4R)-azepan-4-yl] -6-(sulfoksy) -1,6-diaza-bisyklo [3.2.1] oktan-2-karboksamid
15		(2S, 5R)-7-okso-N-[1-metylpiperidin-4-yl] -6-(sulfoksy) -1,6-diaza-bisyklo [3.2.1] oktan-2-karboksamid
16	(racemic)	Blanding av (2S,5R)-7-okso-N-[(3S,4S)-3-fluoropiperidin-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diaza-bisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid og dens 3R, 4R diastereomer

Eksempel	Amin	Produkt
17		 (2S,5R)-7-okso-N-[(3S,4R)-3-fluoropiperidin-4-yl]-6-(sulfoxy)-1,6-diaza-bisylklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
18		 (2S,5R)-7-okso-N-[1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yl]-6-(sulfoxy)-1,6-diazabisylklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
19		 (2S,5R)-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabisylklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
20		 (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-aminopyrrolidin-3-yl]-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabisylklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
21		 (2S,5R)-N-[(3R,4R)-4-hydroxypyrrolidin-3-yl]-7-oxo-6-(sulfoxy)-1,6-diazabisylklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

Eksempel	Amin	Produkt
22		 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-hydroxypyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
23		 (2S,5R)-N-[(3R,4S)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
24		 (2S,5R)-N-[(3S,4R)-4-fluoropyrrolidin-3-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
25		 (2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-1-piperidin-4-yl-2-okso-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
26		 (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-1-piperidin-4-yl-2-okso-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid
27		 (2S,5R)-N-[(3S,4R)-3-fluorazepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid

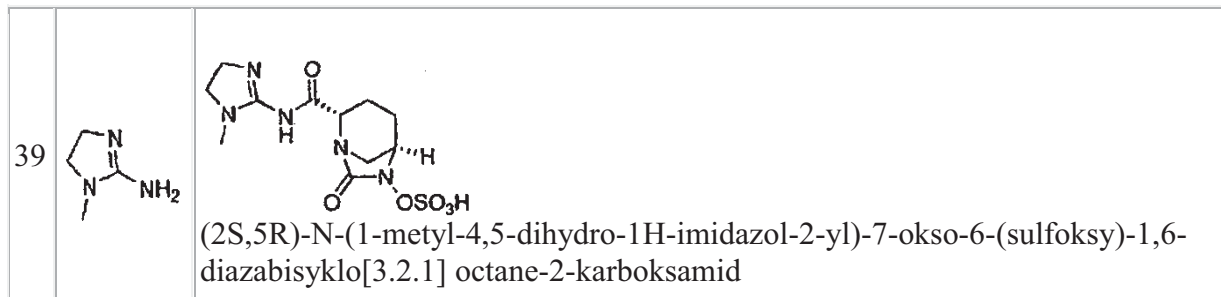
Eksempel	Amin	Produkt
28		
29		
30		
31		
32		

Eksempel	Amin	Produkt
33		 (2S,5R)-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on
34		 (2S,5R)-2-(2,7-diazaspiro[3.5]non-2-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on
35		 (2S,5R)-2-(heksahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on
36		 (2S,5R)-2-([(3R)-3-aminopyrrolidin-1-yl]karbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on
37		 (2S,5R)-2-([(3R)-3-aminopyrrolidin-1-yl]karbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on
38		 (2S,5R)-2-([(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]karbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on

EKSEMPEL 39

[0248] Prosedyren som angitt i eksempel 6 ble anvendt for å fremstille forbindelsen i eksempel 39, hvori det angitte aminutgangsmaterialet ble substituert med 4-aminopyridin i trinn 1.

5

**EKSEMPEL 40****Enzym aktivitet: Bestemmelse av IC₅₀**

10

[0249] Klasse C-enzymaktivitet ble målt i nærvær av testinhibitor i spektrofotometrisk analyse mot kommersielt tilgjengelige substrat, nitrocefin. Enzymet AmpC (*P. aeruginosa*), og substratet ble oppløst i 100 mM KH₂PO₄buffer (pH 7). Bufferen inneholdt også 0,005% BSA. Testinhibitoren ble oppløst i DMSO og fortynnet 1:20 i analysen, noe som resulterte i et endelig konsentrasjonsområde på 50 µM til 0,0002 µM. I en 96-brønns mikropate ble testinhibitoren inkubert med beta-laktamase-enzymet i 40 minutter ved omgivelsestemperatur, substratoppløsningen ble tilsatt og inkuberingen fortsatte i ytterligere 40 minutter. Den spektrofotometriske reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 2,5 N eddiksyre, og absorbansen ved 492 nm ble målt. IC₅₀-verdien ble bestemt fra semi-logaritmiske plott av enzyminhibering versus inhibitor konsentrasjon, med en kurve generert ved hjelp av en 4-parametrisk tilpasning.

15

20

[0250] Klasse A-enzymaktivitet ble målt ved hjelp av samme testprotokoll som angitt ovenfor for klasse C-enzym, bortsett fra at enzymet KPC-2 (*K. pneumoniae*) erstattet AmpC.

25

[0251] Representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser hemming av klasse C- og A-β-laktamaser i denne analysen. For eksempel ble forbindelsene i eksemplene 1, 2 og 4 testet i denne analyse og ble funnet å ha en IC₅₀-verdiene vist i tabell 2. Tabell 3 inneholder analysedata for andre eksemplifiserte forbindelser.

30

Synergianalyseprotokoll:

[0252] Analysen bestemmer konsentrasjonen av en β-laktamase-inhibitor som kreves for å redusere MIC av et β-laktam-antibiotikum med en halv, en fjerdedel, en åttendedel, en sekstendedel og en trettitodel mot stammer av bakterier som normalt er resistente mot gjeldende antibiotika. Dette oppnås ved å titrere BLI i en seriell fortynning på tvers av en mikrotiter-plate, mens på samme tid titrering av antibiotikum i en seriell fortynning på mikrotiter-platen og deretter inokulering av platen med den aktuelle bakteriestamme, og la bakteriene til å vokse opp over natten. Hver brønn i dette mikropaterutebrett inneholdt en annen kombinasjon av konsentrasjoner av inhibitoren og antibiotika som tillot en fullstendig bestemmelse av en hvilken som helst synergi mellom de to.

35

40

Bakteriestamme/antibiotikakombinasjoner:**[0253]**

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

Generell rutebrettmetode:**[0254]**

- 15 1. Alle brønner i radene B-H i MIC 2000 mikroliterplater ble fylt med 100 µl av MHBII + 1% DMSO.
 2. Alle brønner i rad A i MIC-2000 mikrotiterplatene ble fylt med 100 µl av 2X MHBII + 2% DMSO.
 3. 100 µl av 4X den endelige antibiotikakonsentrasjon som var ønsket, ble tilsatt til brønn
 20 A1 i MIC 2000 platene.
 4. 100 µl av 2X av den endelige antibiotikakonsentrasjon som var ønsket, ble tilsatt til brønnene A2-A12 i MIC 2000 platene.
 5. 100 µl ble serielt fortynnet fra rad A til rad G i hver MIC 2000 plate.
 6. 100 µl ble fjernet fra hver brønn i rad G i hver MIC-2000 plate.
 25 7. 100 µl av 2X av den endelige inhibitorkonsentrasjon som var ønsket (i MHBII + 1% DMSO) ble tilsatt til alle brønnene i kolonne 1 i mikrotiterplatene.
 8. 100 µl ble serielt fortynnet fra kolonne 1 til kolonne 11 i hver MIC 2000 plate.
 9. 100 µl ble fjernet fra alle brønnene i kolonne 11 i hver MIC-2000 plate.
 10. Platene ble deretter inokulert med en over natten vekst (i TSB) av stammen som ble
 30 testet ved hjelp av en MIC-2000 inokulator.
 11. Plater ble hensatt ved 37 ° C i ca 20 timer, og skåret for vekst ved hjelp av øynene.

Media (alle bøe sterilisert ved autoklaving før enhver tilsetning av DMSO):**[0255]**MHBII + 1% DMSO

MHBII kation-justert(BBL TM)	4,4 g
DMSO	2,0 ml
Destillert vann	198,0 ml

2X MHBII + 2% DMSO

MHBII kation justeres (BBL TM)	8,8 g
DMSO	4,0 ml
Destillert vann	196,0 ml

1.02X MHBII

MHBII kation justeres (BBL TM)	4,4 g
Destillert vann	198,0 ml

1,1 X MHBII + 1% DMSO

1.02X MHBII

MHBII kation justeres (BBL TM)	4,4 g
DMSO	2,0 ml
Destillert vann	178,0 ml

TSB

[0256] Trypticase soya roth (BBL TM) ble fremstilt som angitt på flasken.

5

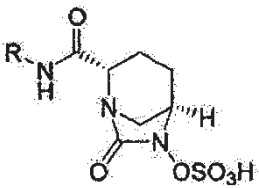
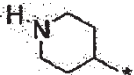
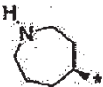
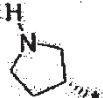
[0257] Synergi kan uttrykkes som et forhold mellom den minste inhibitoriske konsentrasjon (MIC) av en antibiotika testet i fravær av en β -laktamase-inhibitor mot en MIC av det samme antibiotikum testet i nærvær av β -laktamase-inhibitoren. Et forhold på en (1) indikerer at β -laktamase-inhibitoren ikke hadde noen effekt på den antibiotiske styrken. Et forhold som var større enn én (1) indikerte at β -laktamaseinhibitoren produserte en synergistisk effekt ved samtidig administrering med det antibiotiske middel. De foretrukne β -laktamase-inhibitorer ifølge foreliggende oppfinnelse oppviser et synergi-forhold på minst omtrent 2, mer foretrukne forbindelser oppviser et forhold på i det minste omtrent 4, enda mer foretrukket minst omtrent 8, og mest foretrukket minst omtrent 16. Alternativt kan synergieffekten uttrykkes som en faktor, igjen ved å benytte en konsentrasjon av BLI for å senke MIC av antibiotikamidlet. Således, dersom MIC av antibiotikamidlet var 20 $\mu\text{g/ml}$ og en 1,5 μM konsentrasjon av BLI reduserte MIC til 5 mikrogram/ml, var synergieffekten fire ganger eller "4X synergi" ved 1,5 μM av BLI.

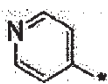
15

[0258] Representative forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse viser en synergieffekt. For eksempel ble forbindelsene i eksemplene 1, 2 og 4 bestemt til å ha 2X synergikonsentrasjoner i området fra omtrent 100 μM eller mindre. Synergikonsentrasjonene for eksemplene 1, 2 og 4 mot *P. aeruginosa* stamme CL5701 og *Klebsiella pneumoniae* stamme CL6569 er vist i tabell 2.

25

Tabell 2. Biologiske data

					
Eksempel	R (* indikerer festepunkt)	P.a. AmpC IC ₅₀ (NM)	2X/4X/8X Synergi CL5701 (μM) ¹	K.p. KPC-2 IC ₅₀ (nM)	16X/32X/64X Synergi CL6569 (μM) ²
1		465	0,2/3,12/6,25	208	6,25/12,5/12,5
2		69	3,12/6,25/6,25	245	6,25/12,5/25
4		29000	100/100 />100	4400	50/100/100

Referanse- eksempel 1		6	12,5/25/100	54	50/50/>100
sulbaktam	-----	17000	54/>150/>300	33000	>500/>500/>500

1. Disse er konsentrasjonene for 2X, 4X og 8X med imipenem mot *P. aeruginosa* stamme CL5701. For eksempel kan en 6,25 μM konsentrasjon av forbindelsen i eksempel 1. redusere MIC i imipenem versus *P. aeruginosa* stamme CL5701 med en faktor på 8 (8X synergi).

2. Disse er konsentrasjonene for 16X, 32X og 64X med imipenem mot *K. pneumoniae* stamme CL6569. For eksempel kan en 12,5 μM konsentrasjon av forbindelsen i eksempel 1 redusere MIC i imipenem versus *K. pneumoniae* stamme CL6569 versus med en faktor på 64 (64X synergi).

Tabell 3 - Biologisk data

Eksempel nr.	M-H (m/e) ¹	K.p. KPC-2 IC ₅₀ (nM)	P.a. AmpC IC ₅₀ (nM)
1A	347	210	465
2	361	245	69
9	333	355	110
10	365	130	49
11A	347	480	64
13	347	240	480
12	319	17	1000
13	333	4300	29100
14	361	225	520
15	361	240	500
16	365	90	110
17	365	270	20
18	377	290	120
19	396	150	9.5
20	348	660	740
21	349	250	2500
22	349	520	2250
23	351	190	150
24	351	710	19
25	430	21	620
26	430	280	45
27	379	150	13
28	379	130	18
29	345	10000	720

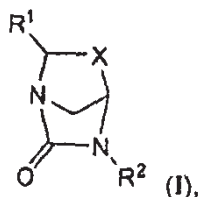
Eksempel nr.	M-H (m/e) ¹	K.p. KPC-2 IC ₅₀ (nM)	P.a. AmpC IC ₅₀ (nM)
30	361	2500	290
31	361	780	7500
32	347	8	820
33	333	520	2200
34	373	1000	590
35	359	33	1000
36	333	3200	840
37	333	1500	1400
38	361	1600	270
39	346	840	200

[0259] Mens den ovenstående beskrivelse viser prinsippene ifølge den foreliggende oppfinnelse, med eksempler gitt for illustrasjonsformål, omfatter utførelsen av oppfinnelsen alle de vanlige variasjoner, tilpasninger og/eller modifikasjoner som kommer innenfor omfanget av de følgende krav.

5

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I:



5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori:
X er:

- (1) CH₂,
- (2) CH₂CH₂ eller
- (3) CH₂CH₂CH₂;

10

R¹ er C(O)N(R³)R⁴,

R² er SO₃M, OSO₃M, SO₂NH₂, PO₃M, OPO₃M, CH₂CO₂M, CF₂CO₂M eller CF₃;

M er H eller et farmasøytisk akseptabelt kation;

R³ er HetA;

15

R⁴ er H eller C₁₋₈alkyl eventuelt substituert med;

eller alternativt R³ og R⁴ sammen med N-atomet til hvilket de begge er bundet til, danner en 4- til 9-leddet, mettet, monosyklisk ring eventuelt inneholdende ett heteroatom i tillegg til nitrogenatomet er knyttet til R³ og R⁴ valgt fra N, O og S, hvor S er eventuelt oksydert til S(O) eller S(O)₂, hvori den monosyklisk ring er valgfritt kondensert til, brokoblet med eller spiro til

20

en 4- til 7-leddet, mettet, heterosyklisk ring inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvor S er eventuelt oksidert til S(O) eller S(O)₂ for å danne et bisyklisk ringsystem, hvori den monosyklisk ring eller det bisykliske ringsystem derved dannet eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituenten som hver er uavhengig: (1) C₁₋₆alkyl, (2) C₁₋₆fluoralkyl, (3) (CH₂)₁₋₂G, hvor G er OH, OC₁₋₆alkyl, OC₁₋₆fluoralkyl, N(R^A)R^B, C(O)N(R^A)R^B, C(O)R^A, CO₂R^A eller SO₂R^A, (4) OC₁₋₆alkyl, (5) OC₁₋₆fluoralkyl, (6) OH, (7) okso, (8) halogen, (9) N(R^A)R^B, (10) C(O)N(R^A)R^B, (11) C(O)R^A, (12) C(O)-C₁₋₆fluoralkyl, (13) C(O)OR^A eller (14) S(O)₂R^A;

25

HetA er en 4- til 9-leddet mettet eller mono-umettet heterosyklisk ring inneholdende fra 1 til 3 heteroatomer uavhengig valgt fra N, O og S, hvori en hvilken som helst ring S er eventuelt oksydert til S(O) eller S(O)₂ og enten 1 eller 2 ringkarboner eventuelt er oksidert til C(O), hvori ringen er eventuelt kondensert med en C₃₋₇sykloalkyl, og hvori den eventuelt kondenserte, mettede eller mono-umettede heterosykliske ringen eventuelt er substituert med totalt 1-4 substituenten valgt fra null til 2 (CH₂)_nN(R^A)R^B og null til 2 (CH₂)_nR^C, hver n er uavhengig et helt tall som er 0, 1, 2 eller 3;

30

hver R^A er uavhengig H eller C₁₋₈alkyl;

hver R^B er uavhengig H eller C₁₋₈alkyl;

hver RC er uavhengig C₁₋₆alkyl, OH, OC₁₋₈alkyl, OC(O)-C₁₋₈alkyl, C(=NH)NH₂, NH-C(=NH)NH₂, halogen, CN, C(O)R^A, C(O)OR^A, C(O)N(R^A)R^B, SO₂R^A, SO₂N(R^A)R^B, pyridyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl eller tiomorfolinyl.

40

2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X er -CH₂- eller -CH₂CH₂-.

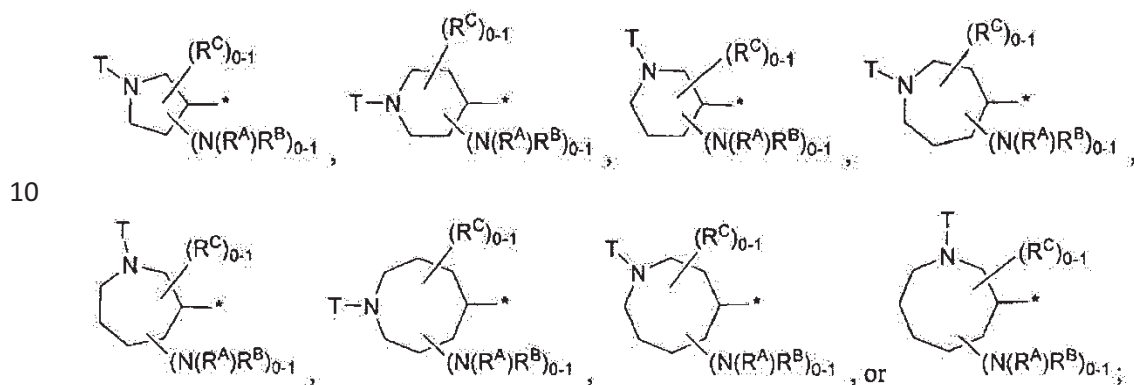
3. Forbindelse ifølge krav 1 eller krav 2, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R² er OSO₃M.

45

4. Forbindelse ifølge krav 3, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor R^2 er OSO_3H .

5. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori HetA er en mettet heterosyklus valgt blant pyrrolidinyl, piperidinyl, azepanyl og azocanyl, eventuelt substituert med $N(R^A)R^B$ og eventuelt substituert med 1 eller 2 $(CH_2)_nR^C$; hver R^C er uavhengig C_{1-6} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH_2)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl.

6. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori HetA er:

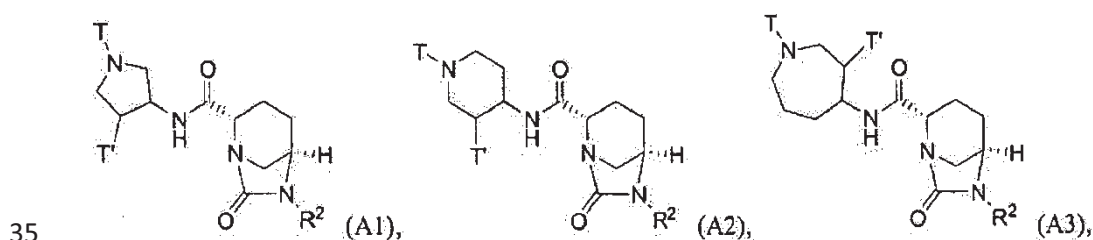


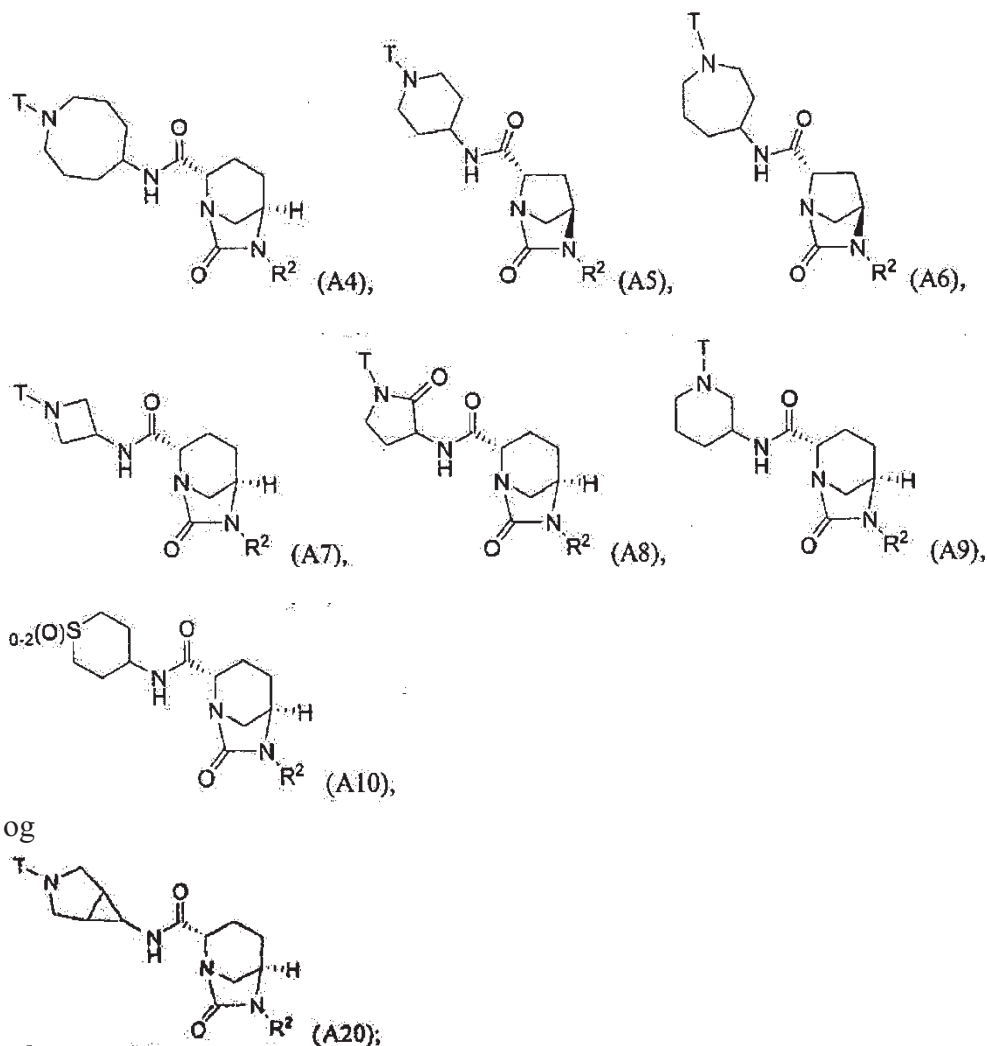
15 hvori stjerne betegner festepunktet av HetA til resten av forbindelsen, T er H eller R^C ; R^C er C_{1-6} alkyl, OH, OC_{1-8} alkyl, $C(=NH)NH_2$, $NH-C(=NH)NH_2$, halogen, CN, pyridyl, pyrrolidinyl eller piperidinyl.

7. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori HetA er en eventuelt kondensert, mettet, heterosyklisk ring valgt fra gruppen bestående av azetidiny, pyrrolidinyl, oksopyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, morfolinyl, 1,1-diksidotetrahydrotiopyranyl, azepanyl, oksazepanyl, azocanyl og azabisyklo[3.1.0]sykloheksyl, hvori heterosyklusen eventuelt er substituert med 1 eller 2 $(CH_2)_nN(R^A)R^B$ og eventuelt substituert med 1 eller 2 $(CH_2)_nR^C$.

- 25 8. Forbindelse ifølge hvilket som helst foregående krav, hvori HetA er en heterosyklisk ring valgt fra azetidiny, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, azepanyl, oxazepanyl, oksazolidinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, tetrahydropyranyl og hvori den heterosykliske ring eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituenten som hver er uavhengig CH_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)CH_3$, $CH_2N(CH_3)_2$, OCH_3 , Cl, Br, F, NH_2 , $N(H)CH_3$, $N(CH_3)_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(H)CH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)CH_3$, $C(O)OCH_3$, $OC(O)CH_3$, $S(O)_2CH_3$, $S(O)_2NH_2$, $S(O)_2N(H)CH_3$ eller $S(O)_2N(CH_3)_2$.

9. Forbindelse ifølge krav 8, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, som er:

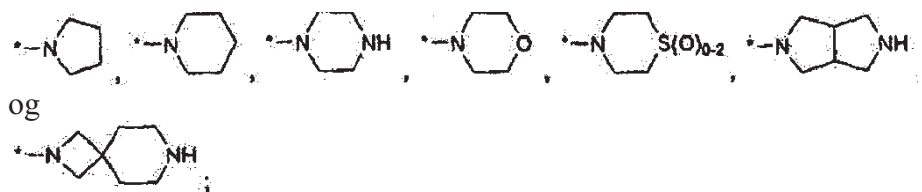




10 hvor R^2 er som definert i krav 1, T er H, C_{1-3} alkyl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, $(CH_2)_{2-3}$ - OC_{1-3} alkyl, $(CH_2)_{2-3}OH$, $(CH_2)_{2-3}F$, $(CH_2)_{2-3}$ -piperidiny, $(CH_2)_{2-3}$ -pyrrolidiny, og T er H, Cl, Br, F, C_{1-3} alkyl, OC_{1-3} alkyl, OH, NH_2 , N (H)- C_{1-3} -alkyl eller $N(-C_{1-3}alkyl)_2$.

15 **10.** Forbindelse ifølge krav 9, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori hvor T er H, CH_3 , pyrrolidin-3-yl, piperidin-4-yl, $(CH_2)_{2-3}OCH_3$, $(CH_2)_{2-3}OH$, $(CH_2)_{2-3}F$, $(CH_2)_{2-3}$ -piperidiny, $(CH_2)_{2-3}$ -pyrrolidiny, og T er H, P, OC_{1-3} alkyl, OH, NH_2 , N (H) CH_3 , N $(CH_3)_2$.

20 **11.** Forbindelse ifølge hvilket som helst av krav til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R^3 og R^4 sammen med N-atomet til hvilket de begge er tilknyttet, danner heterosyklus valgt fra gruppen bestående av:



25 hvori ringen eventuelt er substituert med 1 eller 2 substituerter som hver er uavhengig C_{1-3} alkyl, CF_3 , CH_2OH , CH_2OH , $CH_2OC_{1-3}alkyl$, CH_2OCF_3 , CH_2NH_2 , $CH_2N(H)-C_{1-3}alkyl$, $CH_2N(-C_{1-3}alkyl)_2$, $OC_{1-3}alkyl$, OCF_3 , okso, Cl, Br, F, NH_2 , N(H)- $C_{1-3}alkyl$, $N(-C_{1-3}alkyl)_2$,

$C(O)NH_2$, $C(O)N(H)-C_{1-3}alkyl$, $C(O)N(C_{1-3}alkyl)_2$, $C(O)-C_{1-3}alkyl$, $C(O)OC_{1-3}alkyl$, eller $S(O)_2-C_{1-3}alkyl$.

12. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

- 5 (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-N-[(4S)-Azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-N-[(4R)-Azepan-4-yl]-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 10 (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 15 (2S,5R)-N-azocan-5-yl-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-2-[(piperidin-4-ylamino)karbonyl]-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-6-sulfonsyre;
 (4R,6S)-2-okso-N-piperidin-4-yl-3-(sulfoksy)-1,3-diazabisyklo[2.2.1]-heptan-6-karboksamid;
 20 (4R,6S)-2-okso-N-[(4S)-Azepan-4-yl]-3-(sulfoksy)-1,3-diazabisyklo[2.2.1]-heptan-6-karboksamid;

farmasøytisk akseptable salter derav.

25 **13.** En forbindelse opptak i krav 1, som er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

- (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 diastereomer I av (2S,5R)-7-okso-N-[(3)-piperidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 30 diastereomer 2 av (2S,5R)-7-okso-N-[(3)-piperidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-N-azetidin-3-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diaza-bisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 35 (2S,5R)-7-okso-N-[(4R)-Azepan-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diaza-bisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-7-okso-N-[1-metylpiperidin-4-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 40 eller dens 3R,4R-diastereomer eller en blanding derav;
 (2S,5R)-N-(1,1-dioksidtetrahydro-2H-tiopyran-4-yl)-7-okso-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 (2S,5R)-N-metyl-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;
 45 (2S,5R)-2-[[2-(aminometyl)piperidin-1-yl]karbonyl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on;
 (2S,5R)-2-[(4-aminopiperidin-1-yl)karbonyl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on;
 (2S,5R)-2-(piperazin-1-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on;

(2S,5R)-2-(2,7-diazaspiro[3,5]non-2-ylkarbonyl)-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on;
 (2S,5R)-2-{[(3R)-3-aminopyrrolidin-1-yl]karbonyl}-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on;
 (2S,5R)-2-{[(3S)-3-aminopyrrolidin-1-yl]karbonyl}-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-7-on;

farmasøytisk akseptable salter derav.

14. Forbindelse ifølge krav 1, som er en forbindelse valgt fra gruppen bestående av:

(2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;

(2S,5R)-7-okso-N-[(3R)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diaksabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid;

og

farmasøytisk akseptable salter derav.

15. Forbindelse ifølge krav 14, som er (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

16. Forbindelse ifølge krav 1, som er (2S,5R)-7-okso-N-[(3S)-pyrrolidin-3-yl]-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

17. Forbindelse ifølge krav 1, som er (2S,5R)-7-okso-N-piperidin-4-yl-6-(sulfoksy)-1,6-diazabisyklo[3.2.1]oktan-2-karboksamid i form av et krystallinsk monohydrat.

18. Farmasøytisk preparat som omfatter en forbindelse ifølge et av kravene 1-17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

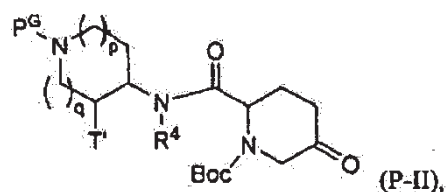
19. Kombinasjon av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og et β -laktamantibiotisk middel.

20. En forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for anvendelse i en fremgangsmåte for behandling av menneskekroppen eller dyrekroppen ved terapi.

21. En forbindelse for anvendelse ifølge krav 20, hvor terapien er behandling av en bakteriell infeksjon.

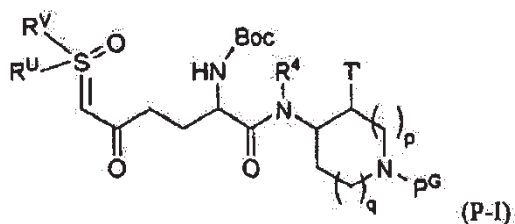
22. Anvendelse av en forbindelse av en forbindelse ifølge hvilket som helst av kravene 1-17, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, eventuelt i kombinasjon med et beta-laktam-antibiotisk middel, ved fremstilling av et medikament for behandling av en bakteriell infeksjon.

23. Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel P-II.



som omfatter:

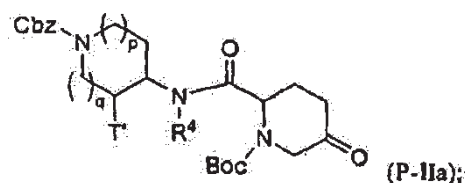
- 5 (A) å kontakte en ketosulfoksonium ylid med formel P-I:



med en iridium-, til rhodium- eller rutheniumkatalysator for å erholde forbindelse P-II; hvori:

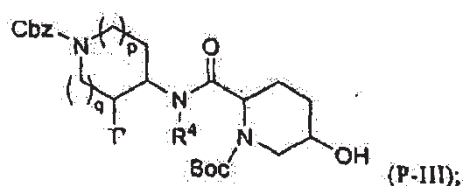
- 10 P^G er en aminbeskyttende gruppe valgt fra gruppen bestående av karbamater og benzylaminer;
- R^U er CH_3 eller fenyl;
- R^V er CH_3 eller fenyl;
- R^4 er H eller C_{1-4} alkyl;
- 15 T er H, Cl, Br, F, C_{1-3} alkyl, OC_{1-3} alkyl, OH, NH_2 , $N(H)-C_{1-3}$ alkyl, eller $N(-C_{1-3}alkyl)_2$;
- p er null, 1 eller 2, q er null, 1 eller 2 og $p + q =$ null, 1, 2 eller 3.

24. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvori P^G er Cbz og forbindelse P-II er forbindelse P-IIa:



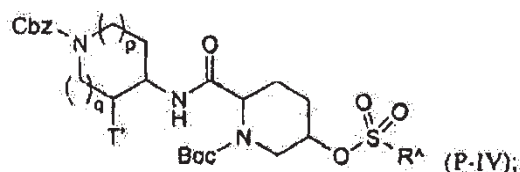
og hvor fremgangsmåten videre omfatter:

- 25 (B) å behandle forbindelse P-IIa med et reduksjonsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel P-III:



og

(C) å bringe forbindelse P-III i kontakt med et sulfonylhalogenid med formel R^A-SO_2W i nærvær av en tertiær aminbase for å oppnå en forbindelse med formel P-IV:



hvor:

W er halogen, og

R^A er:

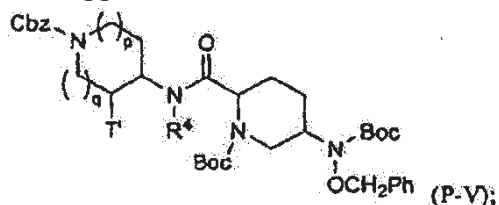
(1) fenyl eventuelt substituert med fra 1 til 3 substituenten som hver er uavhengig C_{1-4} alkyl, C_{1-4} halogenalkyl, OC_{1-4} alkyl, $O-C_{1-4}$ haloalkyl, Cl, Br, F, eller NO_2 ;

(2) C_{1-4} alkyl; eller

(3) C_{1-4} haloalkyl.

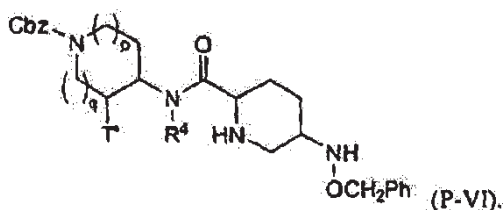
25. Fremgangsmåte som angitt i krav 24, som videre omfatter:

(D) å kontakte forbindelse P-IV med N-Boc-O-benzylhydroksylamin i nærvær av base for å oppnå en forbindelse med formel P-V:



og

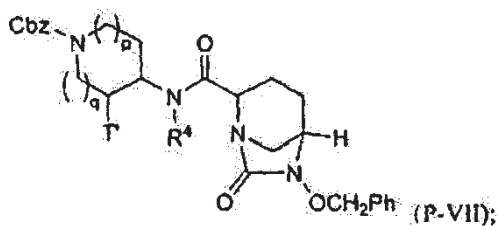
(E) å behandle forbindelse P-V med en syre for å oppnå en forbindelse med formel P-VI:



26. Fremgangsmåte som angitt i krav 25, som videre omfatter:

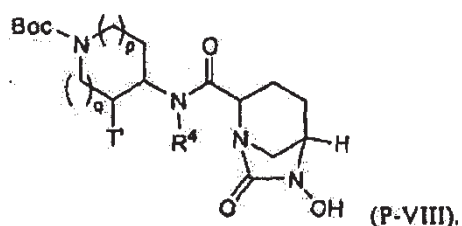
(F) å kontakte forbindelse P-VI med fosgen, difosgen eller trifosgen i nærvær av et tertiært amin, og deretter tilsette en vandig oppløsning av syre for å oppnå en

forbindelse med formel P-VII:



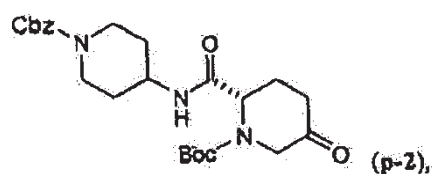
og

- 5 (G) å kontakte forbindelse P-VII med en hydrogenkilde i nærvær av en hydrogenolyse-katalysator og i nærvær av et Boc-produserende middel for å oppnå en forbindelse med formel P-VIII:



10

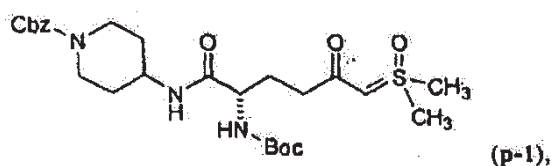
27. Fremgangsmåte ifølge krav 23, hvori forbindelsen med formel P-II er forbindelse p-2:



som omfatter:

15

(A) å kontakte ketosulfoksonium-ylid p-1:

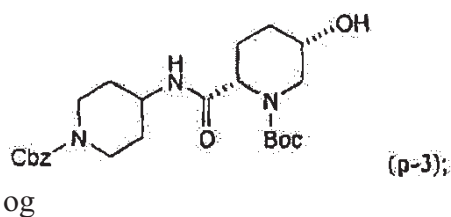


med en katalysator valgt fra gruppen bestående av iridiumsyklooktadienklorid-dimer, $\text{RuCl}_2(\text{PPH}_3)$, $\text{Ru}(\text{DMSO})_4\text{Cl}_2$ og $\text{Rh}_2(\text{TFA})_4$, for å oppnå forbindelse p-2.

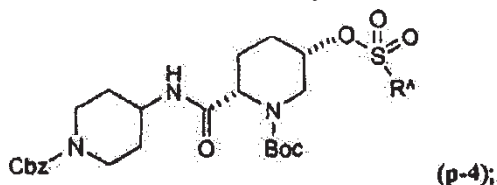
20

28. Fremgangsmåte ifølge krav 27, som videre omfatter:

(B) å behandle forbindelse p-2 med et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av Li-borhydrid, Na-hydrid og K-borhydrid, for å oppnå forbindelse p-3:



(G) å kontakte forbindelse p-3 med et sulfonylhalogenid med formel R^A-SO_2W i nærvær av en tri- C_{1-4} alkylamin base for å oppnå en forbindelse med formel p-4:



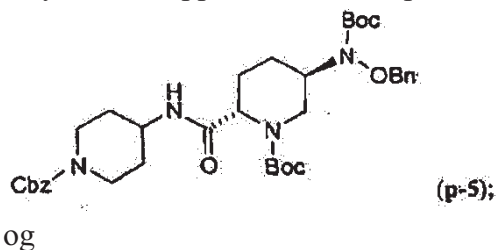
5

hvor W er klor, og

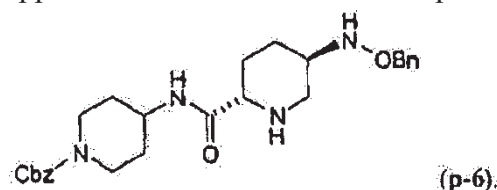
R^A er metyl, klormetyl, fenyl, 4-bromfenyl, 4-trifluormetylphenyl eller 4-metylphenyl.

29. Fremgangsmåte ifølge krav 28, som videre omfatter:

- 10 (D) å kontakte forbindelse p-4 med N-Boc-O-benzylhydroksylamin i nærvær av en base valgt fra gruppen bestående av Li-t-butoksid, Na-t-butoksid, K-t-butoksid og K-amyloksid å oppnå forbindelse p-5:



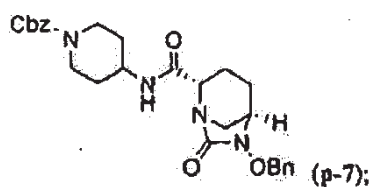
- 15 (E) å behandle forbindelse p-5 med en syre valgt fra gruppen bestående av metansulfonsyre, klormetansulfonsyre, p-toluensulfonsyre og benzensulfonsyre for å oppnå en forbindelse med formel p-6:



20

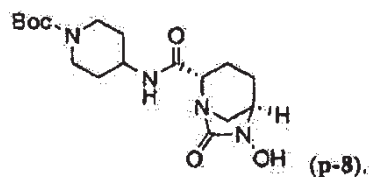
30. Fremgangsmåte som angitt i krav 29, som videre omfatter:

(F) å kontakte forbindelse p-6 med trifosgen i nærvær av en tri- C_{1-4} alkylaminbase, og deretter tilsetning av en vandig oppløsning av fosforsyre for å oppnå forbindelse p-7:

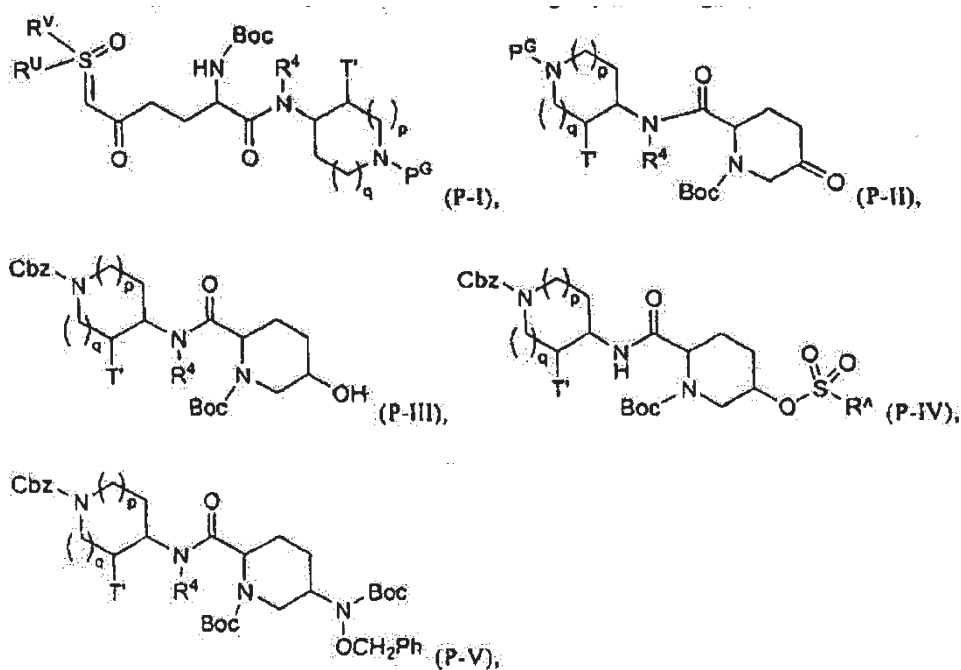


og

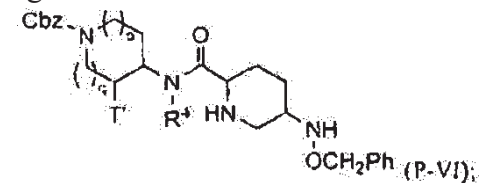
(G) å kontakte forbindelse p-7 med hydrogen i nærvær av en Pd-katalysator og et Boc-produserende middel valgt fra gruppen bestående av di-t-butylkarbonat og Boc-ON for å oppnå forbindelse p-8:



31. En forbindelse valgt fra gruppen bestående av:



og



hvor:

P^G er en aminbeskyttelsesgruppe valgt fra gruppen bestående av karbamater og benzylaminer;

R^U er CH_3 eller fenyl;

RV er CH₃ eller fenyl;

R₄ er H eller C₁₋₄alkyl;

T er H, Cl, Br, F, C₁₋₃alkyl, OC₁₋₃alkyl, OH, NH₂, NH₂-C₁₋₃alkyl, eller N(-C₁₋₃alkyl)₂;

p er null, 1 eller 2, q er null, 1 eller 2, p + q = null, 1, 2 eller 3, og

5 $\hat{R}$ er:

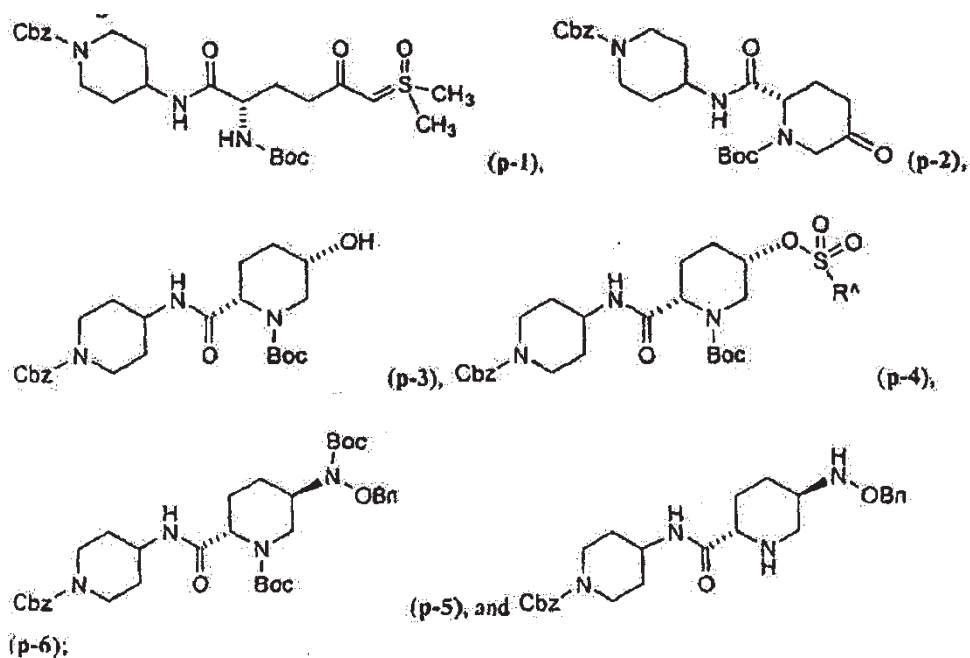
(1) fenyl eventuelt substituert med fra 1-3 substituenten som hver er uavhengig C₁₋₄alkyl, C₁₋₄halogenalkyl, OC₁₋₄alkyl, OC₁₋₄halogenalkyl, Cl, Br, F eller NO₂;

(2) C₁₋₄alkyl, eller

(3) C₁₋₄halogenalkyl.

10

32. Forbindelse ifølge krav 31, som er valgt fra gruppen bestående av:

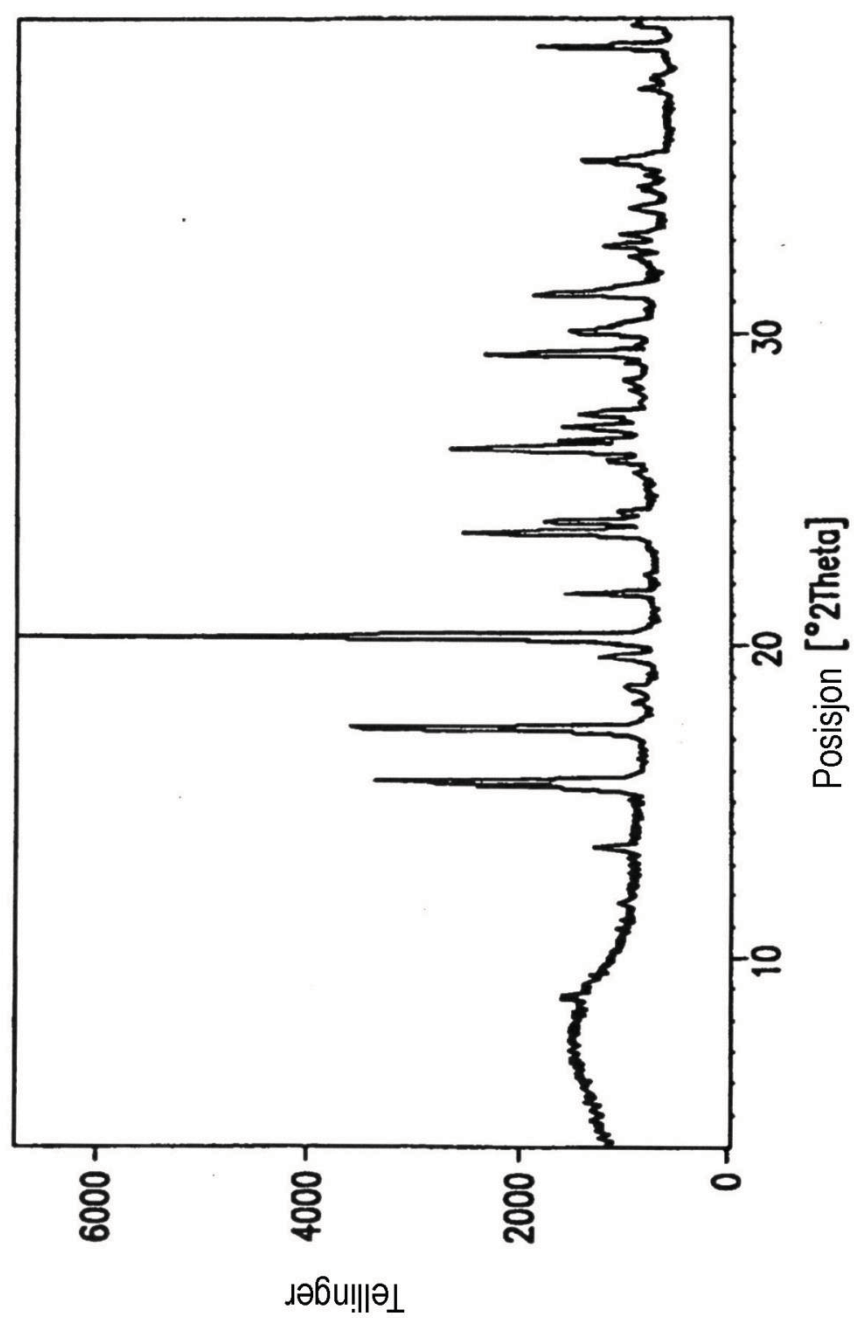


15

hvor $\hat{R}$ er metyl, klormetyl, fenyl, 4-bromfenyl, 4-trifluormetylphenyl eller 4-metylphenyl, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20

25

**FIG.1**

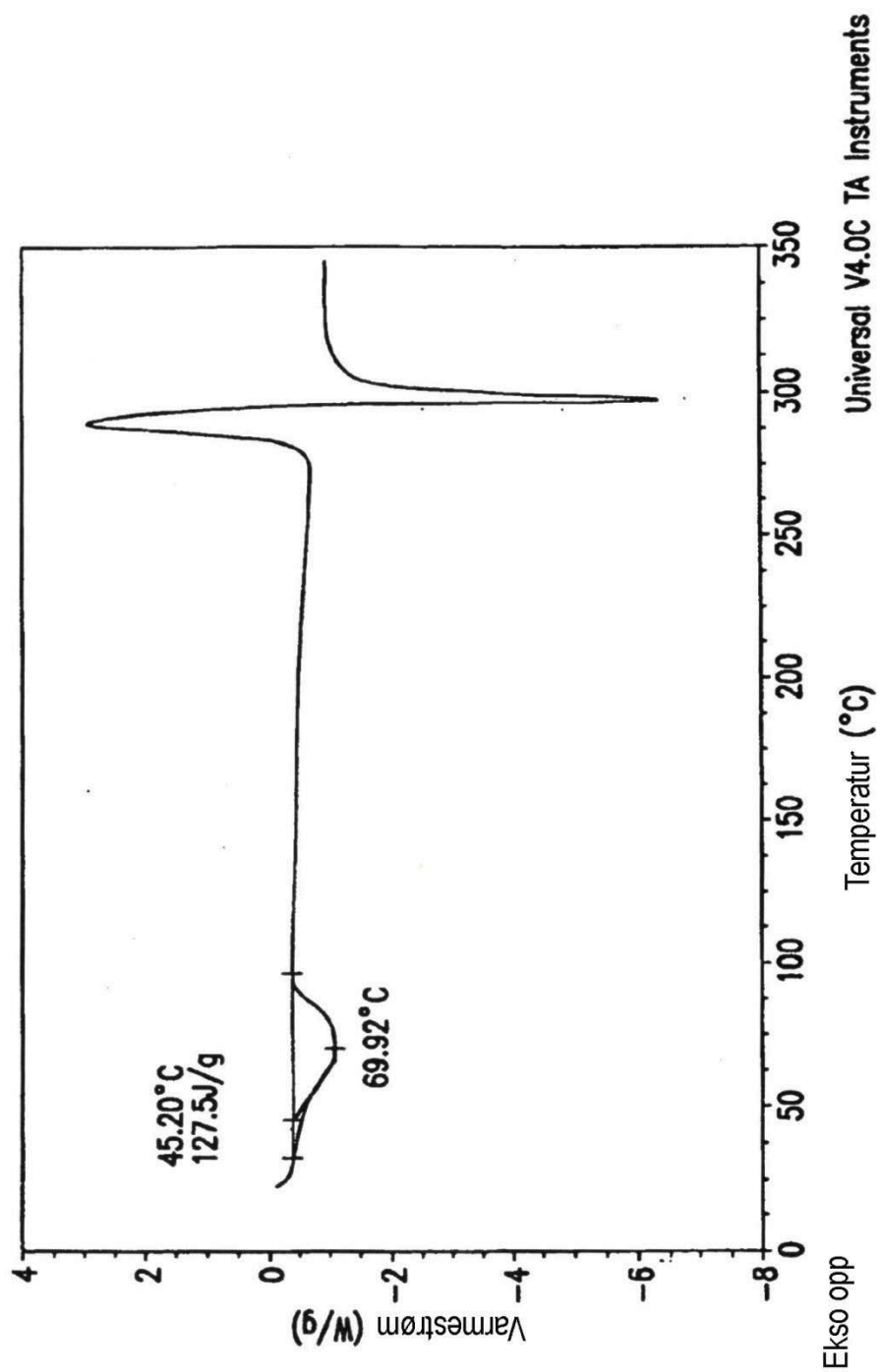


FIG.2