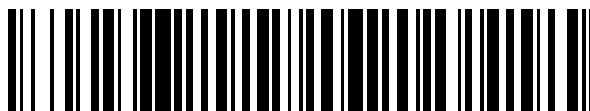


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 427 122**

51 Int. Cl.:

C07D 499/87 (2006.01)

C07D 499/21 (2006.01)

C07D 499/28 (2006.01)

C07D 499/32 (2006.01)

A61K 31/431 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2007 E 07804590 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2013 EP 2046802**

54 Título: **Derivados de metil penam 2-sustituídos**

30 Prioridad:

12.07.2006 IN CH12172006

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

28.10.2013

73 Titular/es:

ALLECRA THERAPEUTICS GMBH (100.0%)
c/o Loeba Treuhand GmbH, Wallbrunnstrasse 24
79539 Lörrach, DE

72 Inventor/es:

UDAYAMPALAYAM, PALANISAMY
SENTHILKUMAR;
GNANAPRAKASAM, ANDREW;
GANAPATHY, PANCHAPAKESAN;
MUKUT, GOHAIN;
VENKATASUBRAMANIAN, HARIHARAN;
SRIRAM, RAJAGOPAL;
PAUL-SATYASEELA, MANEESH;
SOLANKI, SHAKTI SINGH y
DEVARAJAN, SATHISHKUMAR

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 427 122 T3

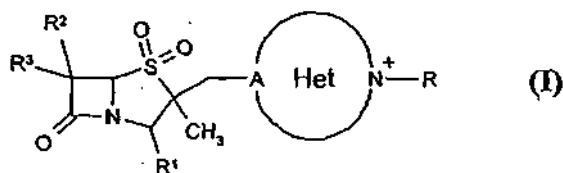
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de metil penam 2-sustituídos

5 **Campo de la invención**

Se describen are derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables,



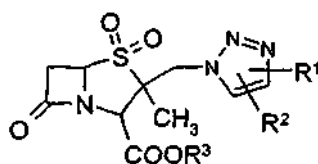
en la que A = C o N; Het es un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; R¹ representa anión carboxilato o -COOR⁴ donde R⁴ representa hidrógeno, metoxibencilo, nitrobenzilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxitilo, acetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato o una sal farmacéuticamente aceptable; R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, halógeno, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo o alquinilo; R representa alquilo sustituido o sin sustituir. La presente invención también proporciona un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I).

Los nuevos compuestos del presente documento son útiles como inhibidores de β -lactamasa, que potencian el espectro antibiótico de un agente antibiótico adecuado.

Antecedentes de la invención

Los antibióticos de tipo β -lactama, concretamente las penicilinas y las cefalosporinas son antibióticos usados con frecuencia. Se sabe que la β -lactamasa producida por los microorganismos hidroliza el anillo de β -lactama, desactivando así la actividad antibiótica. Para reducir el efecto de la β -lactamasa, los antibióticos se administran junto con un inhibidor de β -lactamasa. Estos inhibidores funcionan uniéndose a las enzimas beta-lactamasas de forma incluso más eficaz que el propio antibiótico beta-lactámico. Esta combinación permite que el antibiótico "haga su trabajo" sin degradarse por las enzimas beta-lactamasas. Existen en el mercado varias combinaciones de antibiótico/inhibidor de β -lactamasa, por ejemplo, Ampicilina/Sulbactam, Amoxicilina/Clavulanato y Ticarcilina/Clavulanato. Estas combinaciones de antibióticos β -lactámicos/inhibidor de β -lactamasa se están usando para el tratamiento de infecciones en la comunidad y en el entorno hospitalario.

Entre los muchos inhibidores de β -lactamasa que se conocen en la bibliografía, el compuesto de la siguiente fórmula se describe en el documento US 4.562.073,



donde R¹ es hidrógeno o trialquilsililo; R² es hidrógeno, trialquilsililo o COOR₂' donde R₂' es hidrógeno, alquilo C₁₋₁₈, alcoximetilo C₂₋₇, alquilcarboniloximetilo C₃₋₈, alquilcarboniloxietilo C₄₋₉, (cicloalquil C₅₋₇)carboniloximetilo, bencilcarboniloxialquilo C₉₋₁₄, alcoxycarbonilmetilo C₃₋₈, alcoxycarboniletilo C₄₋₉, ftalidilo, crotonolacton-4-ilo, gamma-butirolacton-4-ilo, alquilo C₁₋₆ halogenado sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, bencilo sin sustituir o sustituido con alcoxi C₁₋₆ o nitro, benzhidrido, tetrahidropirano, dimetilaminoetilo, dimetilclorosililo, triclorosililo, (alquil C₁₋₆ 5-sustituido o fenil o 2-oxo-1,3-dioxoden-4-il sin sustituir)metilo, benzoiloxialquilo C₈₋₁₃ o un grupo para formar una sal farmacéuticamente aceptable; y R³ tiene el mismo significado que el R₂' anterior. Esta patente describe un inhibidor de β -lactama donde R¹ = R² = R³ = H, que en lo sucesivo en el presente documento se denominará Tazo.

Hemos enfocado nuestras investigaciones en identificar nuevos inhibidores de β -lactamasa y hemos tenido éxito con nuevos derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I). Los nuevos derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I) son inhibidores de β -lactamasa usados junto con antibióticos β -lactámicos. Los nuevos compuestos del presente documento junto con antibióticos β -lactámicos son eficaces frente a numerosos patógenos humanos o animales y aislados clínicos.

Objetivo de la invención

Un objetivo del presente documento es proporcionar nuevos derivados de metil penam 2-sustituidos de la fórmula (f).

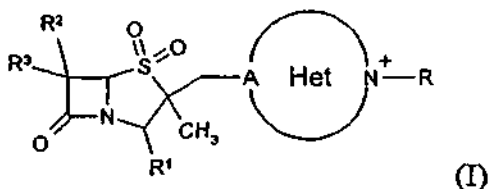
- 5 Otro objetivo del presente documento es proporcionar una composición farmacéutica con los nuevos derivados de metil penam 2-sustituidos junto con antibióticos.

10 Otro objetivo del presente documento es proporcionar un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, típicamente un animal, y más típicamente un ser humano, que incluye administrar al paciente una cantidad terapéutica del compuesto de fórmula (I) de los nuevos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antibiótico β -lactámico.

15 Otro objetivo más del presente documento es proporcionar un proceso eficaz desde el punto de vista de los costes para la preparación de derivados de metil penam 2-sustituidos de la fórmula (I).

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de metil penam 2-sustituidos de la fórmula (I),



20 a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus polimorfos, a sus solvatos, a sus sales farmacéuticamente aceptables, donde A = C o N; Het es un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; R¹ representa anión carboxilato o -COOR⁴ donde R⁴ representa hidrógeno, metoxi bencilo, nitrobencilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato o una sal farmacéuticamente aceptable; R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, halógeno, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo o alquinilo; R representa alquilo sustituido o sin sustituir.

Breve descripción de los dibujos

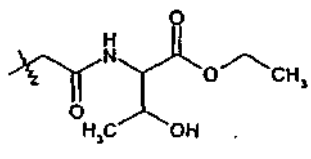
30 La Figura 1 ilustra una comparación de valores Cl₅₀ de los nuevos compuestos de los Ejemplos 1 a 7 en comparación con Tazo frente a la enzima Penicilanasas.

Descripción detallada

35 Los nuevos derivados de metil penam 2-sustituidos de fórmula (I) son como se han definido anteriormente.

40 R se representa por alquilo sustituido o sin sustituir y se selecciona entre un grupo alquilo lineal o ramificado tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, hexilo, trifluoroetilo, dietoxietilo, hidroxietilo, hidroxipropilo y dihidroxipropilo. El sustituyente adecuado se selecciona entre halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilo, alilo, ciano, nitro, carboxi, alcocarbonilo, amino, amida, sulfonilo, carbamoilo, arilo, ariloxi, heterociclicarbonilo, ácido carboxílico y sus derivados, tales como ésteres, amidas ácidos hidroxámicos y similares, que a su vez están sustituidos adicionalmente con alcocarbonilalquilo, hidroxietilo, alquilo, arilo, heterociclilo, ésteres y similares.

45 Los grupos R preferibles se seleccionan, pero sin limitación, entre -(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-C₆H₅, -(CH₂)_n-CH=CH₂, -CH₂-CONH₂, -CH₂-COOBu^t, -(CH₂)_n-CO-heterociclilo, -CH₂-CONH-(CH₂)_n-COOEt,

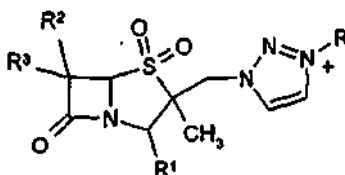


50 y similares, y los ácidos correspondientes de los ésteres, donde n es un número entero hasta 5. Descrito en el presente documento implica cualquier sustitución en el nitrógeno o nitrógenos del heterociclilo de la que no se haya informado hasta ahora y por lo tanto es nueva.

55

Het representa un "grupo heterocíclico que contiene un anillo de tres a siete miembros y que puede tener un sustituyente o sustituyentes adecuados" y un grupo heterocíclico especialmente preferible puede ser un grupo heterocíclico tal como pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperadinilo, oxazolidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo), pirrolidinilo, imidazolidinilo, indolilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo. Los grupos heterocíclicos definidos pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, iguales o diferentes, siendo el sustituyente o sustituyentes adecuados tales como: alquilo inferior (por ejemplo, metilo, etilo); alcoxi inferior (por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi); alquiltio inferior (por ejemplo, metiltio, etiltio); alquilamino inferior (por ejemplo, metilamino); cicloalquilo (inferior) (por ejemplo, ciclopentilo, ciclohexilo); cicloalquenilo (inferior) (por ejemplo, ciclohexenilo; ciclohexadienilo); hidroxi; halógeno (por ejemplo, cloro, bromo); amino; amino protegido; ciano; nitro; carboxi; carboxi protegido; sulfo; sulfamilo; imino; oxo; aminoalquilo (inferior) (por ejemplo, aminometilo, aminoetilo); halógeno y trihalometilo (por ejemplo, CF₃).

La presente invención también se refiere a nuevos derivados de penam de la siguiente fórmula,



a sus formas tautoméricas, a sus estereoisómeros, a sus polimorfos, a sus solvatos, a sus sales farmacéuticamente aceptables y a sus composiciones farmacéuticamente aceptables donde: R¹ representa anión carboxilato o -COOR⁴ donde R⁴ representa hidrógeno, metoxibencilo, nitrobencilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxitilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato o una sal farmacéuticamente aceptable;

R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, halógeno, amino, alquilo

opcionalmente sustituido, alquenilo o alquinilo;

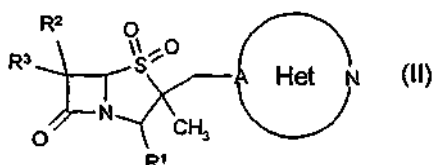
R se representa por alquilo sustituido o sin sustituir.

Los compuestos representativos incluyen:

1. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-metil-1H-1,2,3-triazol-3-io;
2. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-etil-1H-1,2,3-triazol-3-io;
3. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-n-propil-1H-1,2,3-triazol-3-io;
4. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-alil-1H-1,2,3-triazol-3-io;
5. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-(2-amino-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
6. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-(2-*t*-butoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
7. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
8. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-{2[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
9. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-{2-[(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
10. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-(2-{[1-(etoxi-carbonil)-2-hidroxipropil]amino}-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente; y
11. 1-[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil-3-bencil-1H-1,2,3-triazol-3-io.

De acuerdo con otra realización, se proporciona un proceso para la preparación de nuevos derivados de metil penam 2-sustituidos de la fórmula (I), que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

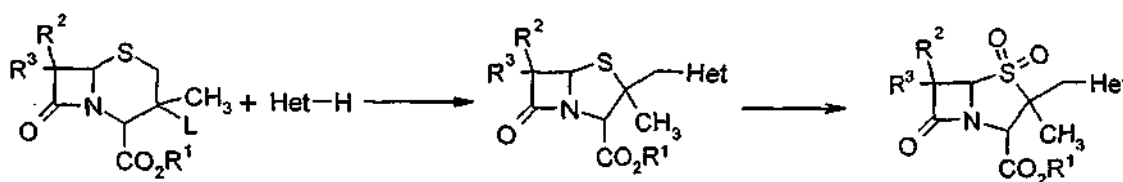


donde A = C o N; Het es un anillo heterocíclico de tres a siete miembros; con un compuesto de fórmula (IIb)



donde R es como se ha definido anteriormente y X representa halógeno, para producir compuesto de fórmula (I) donde todos los símbolos son como se han definido anteriormente, en presencia o ausencia de un agente de siliación.

El compuesto de fórmula (II) se prepara de acuerdo con los procedimientos disponibles en la técnica anterior, por ejemplo, el desvelado en la patente de Estados Unidos 6.936.711 como esquema de reacción que se muestra a continuación.



La conversión del compuesto de fórmula (II) en un compuesto de fórmula (I) puede realizarse usando un agente de siliación seleccionado entre hexametildisilazano (HMDS), trimetilclorosilano (TMCS), yoduro de trimetilsililo (TMSI), N,O-bis-(trimetilsilil)-acetamida (BSA), metiltrimetilsililtrifluoroacetamida (MSTFA), N,O-bis-trimetilsililtrifluoroacetamida (BSTFA), metildiclorosilano, dimetildiclorosilano, difenildiclorosilano, N-metilsililacetamida (MSA), bistrimetilsililurea y similares, en presencia de disolventes tales como acetona, metanol, tetrahidrofurano, cloroformo, diclorometano, dicloroetano, acetato de etilo, DMF, DMAc y similares, o una mezcla de los mismos.

Los nuevos compuestos descritos en el presente documento se forman preferiblemente como sales internas. Cuando la sustitución representativa en R es un grupo ácido carboxílico o amino, pueden convertirse adicionalmente en sales farmacéuticamente aceptables. Las bases usadas para fabricar sales de grupos ácido carboxílico se seleccionan entre bases tales como hidróxido sódico, metóxido sódico, bicarbonato sódico, carbonato sódico, bicarbonato potásico, carbonato potásico, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio y similares, en disolventes tales como éter, tetrahidrofurano, metanol, *t*-butanol, dioxano, isopropanol, etanol, etc. Pueden usarse mezclas de disolventes. También pueden prepararse sales de adición de ácidos usando un ácido apropiado.

Diversos polimorfos del compuesto de fórmula general (I) pueden prepararse por cristalización del compuesto de fórmula (I) en diferentes condiciones conocidas en la técnica anterior. Por ejemplo, usando diferentes disolventes usados habitualmente o sus mezclas para recristalización; cristalizaciones a diferentes temperaturas; varios modos de refrigeración, que varían de refrigeración muy rápida a muy lenta durante las cristalizaciones. Los polimorfos también pueden obtenerse por calentamiento o fusión del compuesto, seguido de refrigeración gradual o rápida. La presencia de polimorfos puede determinarse por Espectroscopía de RMN de Sonda Sólida, Espectroscopía IR, Calorimetría Diferencial de Barrido, Difracción de Rayos X de Polvo u otras técnicas de este tipo.

Pueden prepararse solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) por métodos convencionales tales como disolución de los compuestos de fórmula (I) en disolventes tales como agua, metanol, etanol, mezclas de disolventes tales como acetona:agua, dioxano:agua, N,N-dimetilformamida:agua y similares, preferiblemente agua y recristalización usando diferentes técnicas de cristalización.

Los nuevos compuestos del presente documento son útiles para el tratamiento de infecciones microbianas en seres humanos y otros animales de sangre caliente, tanto por administración parenteral como oral. Además de los compuestos de fórmula (I), las composiciones farmacéuticas también puede contener, o pueden co-administrarse con, uno o más fármacos conocidos seleccionados entre otros agentes antibióticos clínicamente útiles tales como antibióticos β -lactámicos o aminoglucósidos. Los agentes antibióticos se seleccionan entre Piperacilina, Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina, Lenampicilina, Ticarcilina, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Imipenem, Panipenem, Oxacilina, Aztreonam, Ceftriaxona, Cefbuperazona, Cefalotina, Cefazolina, Cefapirina, Ceftazidima, Cefotiam, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftizoxima, Cefmenoxima, Ceftriaxona, Cefuzonam, Cefazidima, Cefoperazona, Cefsulodina, Cefotina, Cefmetazol, Latamoxef, Cefotetán, Cefbuperazona, Cefminox, Flomoxef, Cefalexina, Cefradina, Cefaclor, Cefadroxilo, Cefprozilo, Cefuroxima axetilo, Cefotiam hexetil, Cefixima, Cefpodoxima proxetilo, Cefibuteno, Cefetamet pivoxilo, Cefdinir, Cefepima y similares, o derivados de los mismos. Estos pueden incluir Penicilinas tales como Oxacilina o Flucloxacilina o Ampicilina; carbapenemas tales como

Meropenem o Imipenem, Piperacilina y Cefalosporinas tales como Ceftriaxona, Cefuperazona, para ampliar la eficacia terapéutica contra, por ejemplo, *staphylococci* resistente a Meticilina. Los compuestos de la fórmula (I) también pueden contener, o pueden co-administrarse con, un bactericida/producto de proteína g que aumenta la permeabilidad (BPI) o inhibidores de bombas de eflujo para mejorar la actividad contra bacterias gram negativas y bacterias resistentes a agentes antimicrobianos. También pueden administrarse agentes antivirales, antiparasitarios y antifúngicos junto con los compuestos inhibidores.

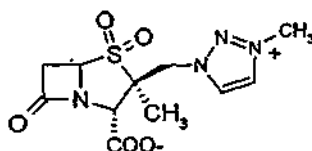
La composición farmacéutica puede estar en las formas empleadas habitualmente, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, jarabes, pastillas, soluciones, suspensiones, etc. y similares, puede contener agentes aromatizantes, edulcorantes, etc. en vehículos o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en medios estériles adecuados para formar soluciones o suspensiones inyectables. La composición farmacéutica también puede contener un vehículo farmacéuticamente aceptable que sea conocido en la técnica anterior.

Los nuevos compuestos pueden liofilizarse solos o junto con compuestos/agentes antibióticos como se ha descrito anteriormente, incluyendo opcionalmente cualquier agente. Los agentes incluyen agentes de complejación o anticoagulantes, antioxidantes, estabilizadores, aminoglucósidos, sales farmacéuticamente aceptables o similares o mezclas de los mismos. La liofilización puede realizarse para soluciones diluidas o soluciones concentradas dependiendo de la calidad requerida del producto final. Antes de la liofilización, o del secado por congelación, o de la descongelación, el liofilizado puede desgasificarse hasta alcanzar la concentración óptima de gas. Los compuestos pueden filtrarse en condiciones estériles. También pueden usarse filtros apropiados tales como ultrafiltración con el fin de reducir sustancialmente los niveles de galactomanano. Los compuestos de fórmula (I) también pueden mezclarse físicamente con un agente antibiótico adecuado.

Además de los nuevos compuestos, la composición farmacéutica también puede contener tampones tales como citrato sódico, acetato sódico, tartrato sódico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, ácido morfolinpropanosulfónico, otros tampones fosfato y similares, y agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), ácido dietilentriaminapentaacético, ácido hidroxietilendiaminatetraacético, ácido nitrilotriacético, ácido 1,2-diaminociclohexanotetraacético, ácido bis(2-aminoetil)etilenglicoltetraacético, ácido 1,6-hexametilendiaminatetraacético y similares, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los nuevos compuestos de Fórmula (I) son útiles en el tratamiento de una infección bacteriana en un paciente, típicamente un animal, y más típicamente un ser humano, incluyendo administrar al paciente una cantidad terapéutica del compuesto de fórmula (I) de los nuevos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable y/o profármaco del mismo junto con un antibiótico β -lactámico.

Ejemplo 1

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-metil-1H-1,2,3-triazol-3-ilo]

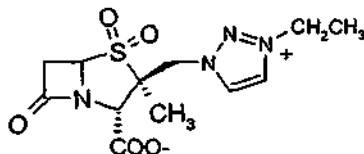


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (25 g) en acetona (100 ml) a 25-30 °C se le añadió lentamente N,O-bis(sililacetamida) (18,6 g) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura (25-30 °C) durante 15-20 min. A la solución transparente obtenida se le añadió yoduro de metilo (100 ml) durante un periodo de 15 min y se agitó a 25-30 min durante 24 h. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con acetona (25 ml). El peso en húmedo del sólido obtenido fue de 30 g.

El sólido húmedo anterior se agitó con agua purificada (300 ml) a 10-15 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción resultante se le añadió tiosulfato sódico (0,1 g) y se agitó a 10-15 °C durante 10-15 min. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (300 ml), se agitó y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con una solución de resina Amberlite LA-2 (solución al 5 % en diclorometano dos veces, seguido de diclorometano dos veces). A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma pura (10 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,39 (s, 3H), 3,14 (dd, J = 16,0, 1,3 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 3,97 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 5,05 (dd, J = 4,2, 1,3 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 8,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,99 (d, J = 1,3 Hz, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 315. Como alternativa, la solución puede someterse a secado por pulverización para producir el compuesto del título.

Ejemplo 2

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-etil-1H-1,2,3-triazol-3-io

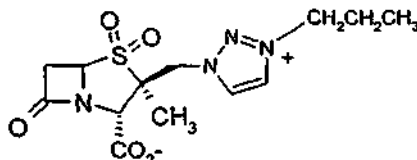


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (10 g) en diclorometano (100 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (10 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió yodoetano (52 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura (25-30 °C) durante 5 días. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con diclorometano (30 ml). El peso en húmedo del sólido obtenido fue de 5 g.

El sólido húmedo en agua purificada (30 ml) se agitó durante 1 h de 10 a 15 °C. A la solución transparente se le añadió tiosulfato sódico (0,05 g) y se agitó a 10-15 °C durante 10-15 min. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (30 ml), se agitó y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó dos veces con una solución de resina Amberlite LA-2 (solución al 5 % en diclorometano), seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (0,1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (10 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma pura (3 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,39 (s, 3H), 1,52 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,14 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 3,99 (s, 1H), 4,69 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 5,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 329.

Ejemplo 3

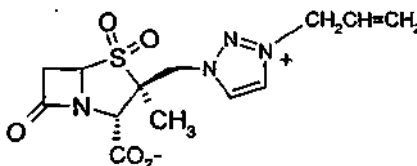
Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-n-propil-1H-1,2,3-triazol-3-io



A una solución de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-alil-1H-1,2,3-triazol-3-io (1 g; preparado como para el Ejemplo 4) en agua (50 ml) se le añadió Pd/C (al 10%; 1 g) y la suspensión se hidrogenó a presión de hidrógeno (4 kg) durante 1 h de 25 a 30 °C. Después de la filtración, el filtrado se liofilizó para dar el compuesto del título en forma pura (1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 0,87 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,91-1,96 (m, 2H), 3,15 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,55 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 1H), 4,64 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 5,33 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). Masa m/z: pico de M+1 a 343.

Ejemplo 4

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-alil-1H-1,2,3-triazol-3-io

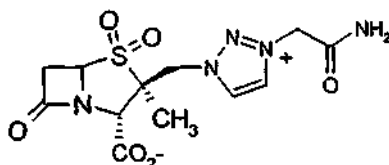


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (10 g) en diclorometano (100 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (10 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió bromuro de alilo (28 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura (25-30 °C) durante 5 días. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con diclorometano (50 ml). El peso en húmedo del sólido obtenido fue de 5 g.

La solución transparente del sólido húmedo anterior en agua purificada (30 ml) se agitó durante 1 h de 10 a 15 °C. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (300 ml), se agitó bien y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó dos veces con una solución de resina Amberlite LA-2, seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma pura (2,5 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,40 (s, 3H), 3,11 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 5,05 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,28 - 5,45 (m, 6H), 6,03 - 6,13 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,05 (s, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 341.

Ejemplo 5

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-amino-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io

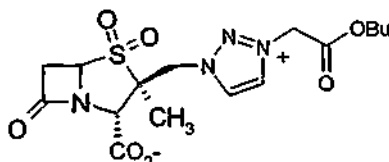


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (5 g) en dimetilformamida (50 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (5,08 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió yodoacetamida (7,68 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temp. durante 28 h. Se añadió tolueno (250 ml) a 25-30 °C, se agitó durante 1 h y la masa separada se disolvió en agua purificada (50 ml).

La solución transparente se lavó dos veces con diclorometano (50 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con una solución de resina Amberlite LA-2, seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (0,5 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (12,5 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título (3 g). El producto en bruto se purificó con una mezcla de metanol y acetona (1:5) para producir el producto puro (1 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,36 (s, 3H), 3,17 (dd, J = 16,1, 1,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 16,1, 4,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 1H), 4,98 (dd, J = 4,2, 1,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,87 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,92 (d, J = 1,1 Hz, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 358.

Ejemplo 6

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-terc-butoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io

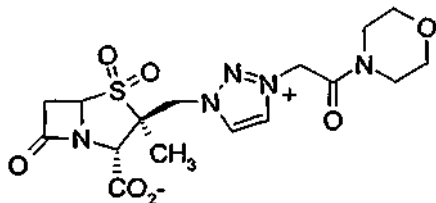


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (10 g) en dimetilformamida (100 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (15 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió bromoacetato de t-butilo (24 ml) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 2 días. Se añadió éter diisopropílico (300 ml) a 25-30 °C y se agitó durante 1 h. La masa en bruto separada se disolvió en agua purificada (100 ml).

La solución transparente se lavó dos veces con diclorometano (50 ml) y la fase acuosa se lavó dos veces con una solución de resina Amberlite LA-2, seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (0,5 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (15 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título (5 g) y el producto en bruto se purificó con una mezcla de metanol-acetona (1:5) para producir el producto puro (2 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,37 (s, 3H), 1,44 (s, 9H), 3,19 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,58 (dd, J = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 5,02 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 8,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 415.

Ejemplo 7

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io

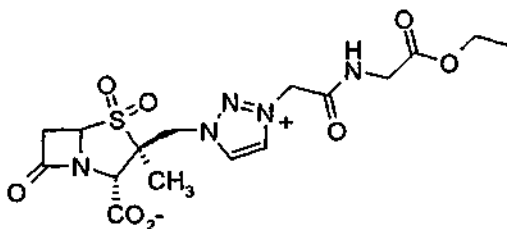


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (10 g) en dimetilformamida (100 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (10 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió 4-(bromoacetil)morfolina (14 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió éter diisopropílico (300 ml) a 25-30 °C y se agitó durante 1 h. La masa precipitada se separó y se disolvió en agua purificada (100 ml).

A la solución transparente resultante se le añadió diclorometano (100 ml) y se agitó durante 1 h de 10 a 15 °C y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó dos veces con una solución recién preparada de resina Amberlite LA-2, seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título (7 g). El producto en bruto (0,5 g) se purificó para obtener el producto del título puro (0,3 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,36 (s, 3H), 3,15 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,43 - 3,67 (m, 9H), 3,97 (s, 1H), 5,06 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 8,87 (s, 1H), 8,97 (s, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 428.

Ejemplo 8

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-{2[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-3-io

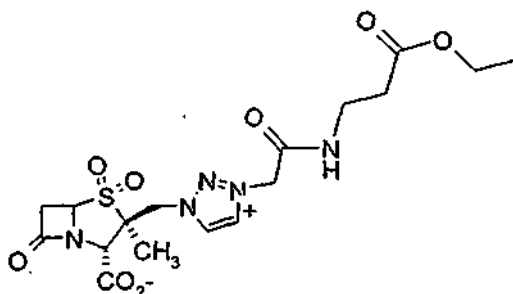


A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (10 g) en dimetilformamida (100 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (10 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió [(bromoacetil)amino]acetato de etilo (19 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió éter diisopropílico (300 ml) a 25-30 °C y se agitó durante 1 h. La masa precipitada se separó y se disolvió en agua purificada (100 ml).

La solución transparente se lavó dos veces con diclorometano (100 ml) y se agitó durante 1 h de 10 a 15 °C y la fase orgánica se separó y se lavó dos veces con una solución recién preparada de resina Amberlite LA-2, seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título (4 g) y 0,5 g del producto liofilizado se purificaron para dar el compuesto del título en forma pura (0,25 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 3,16 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 15,9, 4,2 Hz, 1H), 3,87 - 3,89 (m, 2H), 4,05 - 4,12 (m, 3H), 5,09 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,41 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 8,93 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,4 Hz, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 444.

Ejemplo 9

Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-{2-[(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-3-io

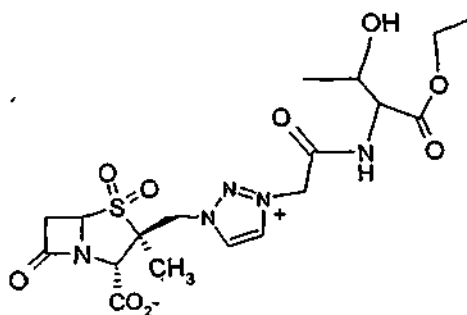


- 10 A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (10 g) en dimetilformamida (100 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (10 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió 3-[(bromoacetil)amino]propanoato de etilo (19 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió éter diisopropílico (300 ml) a 25-30 °C y la agitación se continuó durante 1 h. La masa precipitada se separó y se disolvió en agua purificada (100 ml).

- A la solución transparente de la masa en bruto anterior en agua purificada (100 ml) se le añadió diclorometano (100 ml), se agitó durante 1 h de 10 a 15 °C y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó dos veces con una solución recién preparada de resina Amberlite LA-2, seguido de lavado con diclorometano. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título (6 g) y 0,5 g del producto liofilizado se purificaron para dar el compuesto del título en forma pura (0,25 g). ¹H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,51 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,16 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,57 (dd, J = 16,0, 4,1 Hz, 1H), 4,03 - 4,08 (m, 3H), 5,09 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 8,85 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,00 (s, 1H). Masa m/z: pico de M+1 a 458.

Ejemplo 10

- Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-{[1-(etoxicarbonil)-2-hidroxipropil]amino}-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io**



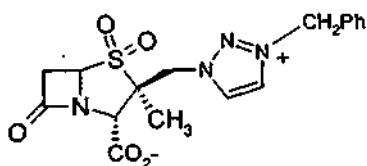
- 35 A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,SR)-3-metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (5 g) en dimetilformamida (50 ml) se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (10 g) y se agitó durante 30 min de 25 a 30 °C. A la solución transparente se le añadió 2-[(bromoacetil)amino]-3-hidroxibutanoato de etilo (5,35 g) durante 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y se agitó a la misma temperatura durante 3 días. A la mezcla de reacción se le añadió éter diisopropílico (100 ml) a 25-30 °C y se agitó durante 1 h. La masa precipitada se separó y se disolvió en agua purificada (100 ml).

- A la solución transparente de la masa en bruto anterior en agua purificada (100 ml) se le añadió diclorometano (100 ml), se agitó durante 1 h de 10 a 15 °C y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con una solución recién preparada de resina Amberlite LA-2 (solución al 5 % en diclorometano; 100 ml x 2 veces), seguido de diclorometano dos veces (2 x 300 ml). A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y

se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título (1,1 g) y 0,5 g del producto liofilizado se purificaron para dar el compuesto del título en forma pura (0,15 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 3,18 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,55 (dd, J = 16,0, 3,5 Hz, 1H), 4,06 - 4,18 (m, 5H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,40 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 9,20 (s, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 488.

Ejemplo 11

10 Síntesis de 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-ben-zyl-1H-1,2,3-triazol-3-io



15 A una suspensión de 4,4-dióxido del ácido (2S,3S,5R)-3-Metil-7-oxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptan-2-carboxílico (25 g) en acetona (100 ml) a 25-30 °C se le añadió N,O-bis(sililacetamida) (18,6 g) en 20 min a 25-30 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura (25-30 °C) durante 15-20 min. A la solución transparente resultante se le añadió bromuro de bencilo (100 ml) durante un periodo de 15 min y se agitó a 25-30 min durante 24 h. El sólido precipitado se separó por filtración y se lavó con acetona (25 ml). El peso en húmedo del sólido obtenido fue de 35 g.

25 El sólido húmedo (35 g) se agitó con agua purificada (300 ml) a 10-15 °C durante 2,5 h. A la mezcla de reacción se le añadió diclorometano (300 ml), se agitó y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se lavó con una solución resina Amberlite LA-2 en diclorometano, seguido de diclorometano dos veces. A la solución acuosa se le añadió carbón activado (1 g), se agitó durante 15 min, se filtró y se lavó con agua purificada (25 ml). La solución se filtró y se liofilizó para dar el compuesto del título en forma pura (10 g). ^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1,37 (s, 3H), 3,13 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 3,54 (dd, J = 16,0, 4,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 1H), 5,04 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 7,41 - 7,46 (m, 5H), 9,03 (s, 1H), 9,04 (s, 1H). Masa m/z: pico M+1 a 391.

Ensayo

35 Los nuevos compuestos se evalúan en combinación con el antibiótico β -lactámico para determinar su potencial como inhibidores de la β -lactamasa. Los compuestos descritos en el presente documento se evalúan inicialmente *in vitro*, y los candidatos prometedores se seleccionan para una evaluación adicional *in vivo*, y después los candidatos se seleccionan para realizar estudios farmacocinéticos. En general, inicialmente se realizan los estudios *in vitro*, seguido de los ensayos *in vivo*. Los nuevos derivados de penam que tienen una sustitución en el átomo o átomos de nitrógeno del heterociclilo muestran propiedades inhibitoras de la β -lactamasa significativas. Para los estudios comparativos, se usó Tazo junto con un antibiótico. Para los estudios biológicos, se eligió Piperacilina como agente antibiótico.

Ensayo antimicrobiano *in vitro* (CMI)

45 En los nuevos compuestos se ensayaron las actividades antibacterianas *in vitro* por el Método de Dilución en Ágar según se especifica en los documentos publicados por NCCLS, ahora CLSI, EEUU. (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 2003, Approved standard M7-A6, NCCLS, Villanova, Pa.).

50 En resumen, se preparó una solución madre (por ejemplo, 8 mg/ml) de Piperacilina en tampón fosfato 0,1 M, pH 6,0 y la solución se diluyó en serie dos veces en el mismo tampón. También se disolvió Tazo en el mismo tampón para conseguir una solución de, por ejemplo, 1 mg/ml. Los nuevos derivados de penam descritos en el presente documento se disolvieron en agua para conseguir una solución de, por ejemplo, 1 mg/ml. Se seleccionó Piperacilina a un intervalo de concentración de 0,25 - 128 $\mu\text{g/ml}$. Para la combinación, se ensayaron Tazo o los nuevos derivados descritos en el presente documento a una concentración fija de 1, 2 o 4 $\mu\text{g/ml}$ junto con la concentración de Piperacilina que variaba de 0,25 $\mu\text{g/ml}$ a 128 $\mu\text{g/ml}$.

60 A 20 ml de agar de Mueller Hinton fundido que se había enfriado a 40-50 °C se les añadieron Piperacilina sola y en combinación con los nuevos compuestos o Tazo de cada concentración, y la mezcla se vertió en placas de Petri. También se ensayaron individualmente los nuevos compuestos y Tazo. El inóculo bacteriano se preparó replicando de 3 a 5 colonias bacterianas aisladas en los pocillos con el mismo aspecto morfológico a partir de un cultivo de 18-

24 h y ajustando la turbidez de la suspensión salina a un valor de 0,5 en el Estándar de Turbidez de McFarland equivalente a una población bacteriana de $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colonias (UFC) por ml de suspensión. La suspensión se diluyó 1:10 en solución salina (es decir, 0,5 ml de suspensión + 4,5 ml de solución salina) para conseguir una población bacteriana de $1,5 \times 10^7$ UFC/ml como inóculo. Este inóculo bacteriano se inoculó en placas de Petri que contenían Agar Mueller Hinton que se había incorporado anteriormente con diferentes diluciones de Piperacilina o Piperacilina/Tazo o Piperacilina/nuevos compuestos con un Inoculador Multipunto, conteniendo cada punto de inóculo aproximadamente 1×10^4 unidades formadoras de colonias (UFC) de la cepa bacteriana de ensayo. Las placas de Petri inoculadas se incubaron a 35 °C en una atmósfera ambiente durante 16-20 h. Después de la incubación, las placas de Petri se pusieron en una superficie oscura no reflectante y se registró la Concentración Mínima Inhibidora (CMI) como la concentración que no mostraba crecimiento del cultivo inoculado.

Ensayo de β -Lactamasa:

Los nuevos compuestos representativos se sometieron al ensayo de β -lactamasa para determinar y comparar su valor de CI_{50} con el de Tazo como se describe en otras partes del presente documento (Bebrone et. al, 2001, Antimicrob. Agents. Chemother. 45(6): 1868-1871; Jamieson et. al, 2003, Antimicrob. Agents. Chemother. 47(5): 1652-1657). En resumen, se realizaron ensayos de inhibición enzimáticos con ácido de Tazo como inhibidor de referencia para determinar los % de inhibición y los valores de CI_{50} con concentraciones optimizadas de enzima Penicilinas y sustrato de β -lactamasa Centa.

Actividad Bactericida Mínima:

Se realizaron estudios bactericidas mínimos por la técnica de macrodilución en caldo como se describe por NCCLS.

Estudios de eficacia *in vivo*:

Se evaluaron los efectos terapéuticos en ratones infectados con bacterias que producen β -lactamasa y resistentes a Piperacilina. Los estudios de eficacia se realizaron como se ha descrito anteriormente (Kuck et al, 1989, Antimicrob. Agents. Chemother. 33(11): 1964-1969). En resumen, se expusieron ratones Swiss albinos, 20 + 2 g, procedentes de una instalación de cría interna por inyección intraperitoneal de suspensiones bacterianas en 0,5 ml de mucina gástrica de cerdo (de 10 a 100 dosis letales al 50%). Se administraron cuatro o cinco niveles de dosificación de Piperacilina y del nuevo compuesto inhibidor de β -lactamasa (un compuesto-1 representativo) en combinaciones de 4:1 por vía intravenosa 0,75 h y 4 h después de la infección durante un día, o se prepararon en agar acuoso al 0,2 % y se administraron por vía subcutánea una vez 0,5 h después de la infección. Todos los animales de control no tratados murieron antes de que transcurrieran 48 h desde el momento de la infección. En cada experimento, se usó Tazo interno como control de inhibidor en cuatro dosis. Se determinó la dosis eficaz (DE_{50}) media (50 %) aplicando el método de Reed y Muench de las relaciones de supervivencia de 7 días.

Los estudios *in vitro* mostraron que la Piperacilina en combinación con los nuevos compuestos mostraba mejor actividad antibacteriana a menores concentraciones de compuestos descritos en el presente documento (1 μ g/ml) incluyendo contra las cepas en las que Tazo no potenciaba la Piperacilina (Tabla 1). A 2 μ g/ml y a 4 μ g/ml, los nuevos compuestos potenciaban la Piperacilina en su actividad antibacteriana de forma similar a cuando se usaba en combinación con Tazo. A 1 μ g/ml, los nuevos compuestos (1, 2, 3, 4 y 5) potenciaban la Piperacilina de 8 a 16 veces más que cuando se usaba en combinación con Tazo contra las cuatro cepas - *E. coli* MRO 10002, *E. cloacae* MRO 11802, *K. pneumoniae* MRO 11007, *K. pneumoniae* MRO 11008.

Tabla 1: Comparación de CMI (μ g/ml) de Piperacilina en combinación con ácido de Tazo de referencia (Tazo) y nuevos compuestos inhibidores contra aislados clínicos gram-negativos

Cepas bacterianas	CMI de Piperacilina con Tazo o compuestos descritos en el presente documento a 1 μ g/ml									
	Tazo	Nº de Ejemplo								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>E. coli</i> 10003	32	4	4	8	4	8	32	32	16	16
<i>E. coli</i> 10004	16	2	2	2	1	2	8	8	4	8
<i>E. coli</i> 10001	16	2	4	4	4	4	8	8	4	8
<i>E. coli</i> 10002	128	4	8	16	8	8	>128	>128	128	>128
<i>E. coli</i> 10006	2	1	1	2	1	2	4	8	4	8
<i>E. coli</i> 10007	1	1	1	2	1	1	4	16	4	8
<i>K. pneumoniae</i> 11006	32	8	8	8	8	8	32	16	16	16

Cepas bacterianas	CMI de Piperacilina con Tazo o compuestos descritos en el presente documento a 1 µg/ml									
	Tazo	Nº de Ejemplo								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>K. pneumoniae</i> 11007	>128	8	16	16	8	8	>128	>128	32	64
<i>K. pneumoniae</i> 11008	>128	4	8	8	8	8	>128	>128	128	>128
<i>K. pneumoniae</i> 11009	16	4	4	8	8	8	32	16	8	8
<i>K. pneumoniae</i> 11010	2	2	2	2	2	2	2	4	2	2
<i>K. pneumoniae</i> 11012	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4
<i>C. freundii</i> 12301	16	4	2	4	2	4	8	64	4	16
<i>C. sedlakii</i> 12303	1	2	2	2	2	2	2	1	2	2
<i>P. aeruginosa</i> 15019	32	16	16	16	16	16	32	32	32	32
<i>P. aeruginosa</i> 15020	64	32	32	32	32	32	64	32	32	64
<i>P. aeruginosa</i> 15021	32	32	32	32	32	32	32	32	32	32
<i>M. morganii</i> 13701	16	8	8	32	8	8	16	8	8	8
<i>M. morganii</i> 13702	<0,25	0,5	0,5	<0,25	0,5	0,5	0,5	2	2	2
<i>E. cloacae</i> 11801	2	2	2	2	2	2	2	2	4	2
<i>E. cloacae</i> 11802	64	2	2	4	2	2	32	32	16	16
<i>S. odonifera</i> 13801	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<i>A. baumannii</i> 14501	8	16	8	16	8	8	16	8	8	8
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 43617	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>M. catarrhalis</i> ATCC 43627	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25	<0,25
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	16	16	16	16	16	16	16	16	16	32
<i>E. coli</i> ATCC 25922	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	4	2	4	2	4	2	2	2	2	2
Las cepas que están en negrita son cepas clínicas de ESBL no caracterizadas. Todos los ID de las cepas, excepto las cepas ATCC, son ID de Microbial Research Orchid de aislados clínicos (MRO: Biblioteca de cepas clínicas de Orchid Research Laboratories Ltd. (ORLL)).										

Se informa que Tazo es inactivo contra los tipos SHV-3 y SHV-4 de ESBL (Bryson H. M. y Brogden R. N., 1994, Drugs, 47(3): 506-535). Cuando se comparó la potenciación de la actividad antibacteriana de la Piperacilina del nuevo compuesto descrito en el Ejemplo 1 y la de Tazo (Tabla 2) se observó que, a 1 µg/ml y a 2 µg/ml, el nuevo compuesto descrito en el Ejemplo 1 potenciaba la Piperacilina >16 veces y >32 veces, respectivamente, contra las cepas productoras de ESBL tanto SHV-3 como SHV-4 en comparación con Tazo. A 4 µg/ml, el nuevo compuesto descrito en el Ejemplo 1 potenciaba la Piperacilina >64 veces contra la cepa productora de SHV-3 en comparación con Tazo, mientras que es comparable con Tazo contra la cepa productora de SHV-3 a esta concentración. A 1 µg/ml y a 2 µg/ml, el nuevo compuesto descrito en el Ejemplo 1 potenciaba la Piperacilina de 2 a 16 veces en comparación con Tazo contra las cepas productoras de las ESBL de tipo TEM (TEM-10, TEM-12 y TEM-10 y -12).

Tabla 2: Comparación de CMI ($\mu\text{g/ml}$) de Piperacilina en combinación con Tazo de referencia y Nuevos Compuestos Inhibidores contra aislados Gram-negativos procedentes de la ATCC productores de β -lactamasas de espectro extendido (ESBL) específicas

Cepas de ATCC	Conc. de Inhibidor:	CMI de Piperacilina con diferentes concentraciones de Tazo o compuesto del Ejemplo 1					
		1 $\mu\text{g/ml}$		2 $\mu\text{g/ml}$		4 $\mu\text{g/ml}$	
		Tazo	Ejemplo 1	Tazo	Ejemplo 1	Tazo	Ejemplo 1
<i>E. coli</i> BAA-201	TEM-3	4	4	4	2	2	2
<i>E. coli</i> BAA-196	TEM-10	64	8	16	4	4	4
<i>E. coli</i> BAA-197	TEM-12	64	4	8	4	4	4
<i>K. pneumoniae</i> 51503	TEM-10 y-12	>128	32	>128	16	16	8
<i>E. coli</i> BAA-198	TEM-26	4	4	4	4	4	2
<i>P. mirabilis</i> BAA-663	TEM-89	8	16	8	8	4	8
<i>E. coli</i> BAA-202	SHV-1	>128	>128	>128	>128	>128	>128
<i>E. coli</i> BAA-199	SHV-3	>128	8	>128	4	>128	2
<i>E. coli</i> BAA-200	SHV-4	>128	8	>128	4	4	2
<i>K. pneumoniae</i> 700603	SHV-18	16	16	16	16	16	16

5 Los valores de CI_{50} de los nuevos compuestos se compararon con los de Tazo contra la enzima Penicilinas (Figura 1). Los valores de CI_{50} de los nuevos compuestos descritos en los Ejemplos 1 y 2 fueron tres veces inferiores a los del Tazo de referencia, y en los compuestos descritos en los Ejemplos 3, 4, 5, 6 y 7 fueron comparativamente inferiores a los del Tazo de referencia. Estas observaciones indican la mayor potencia de los nuevos compuestos en comparación con Tazo.

10 Un estudio demostró que las cepas resistentes a Fluoroquinolonas mostraban resistencia cruzada a la combinación de Piperacilina/Tazo (86%), y a Ceftazidima (76%) (Kriengkauykat et al. 2005, Antimicrob Agents Chemother. 49(2): 565-570). Comparamos el CMI de la Piperacilina en combinación con el nuevo compuesto descrito en el Ejemplo 1 contra las cepas que eran resistentes a Ceftazidima, Ciprofloxacina y combinación de Piperacilina/Tazo. Observamos que estas cepas eran susceptibles a Piperacilina en combinación con el compuesto descrito en el Ejemplo 1. A 4 $\mu\text{g/ml}$, el compuesto descrito en el Ejemplo 1 potenciaba la actividad antibacteriana de la Piperacilina de 2 a 16 veces en comparación con la de Tazo contra las cepas que son resistentes a Ceftazidima y Ciprofloxacina. Esto puede indicar que no se producía resistencia cruzada contra el compuesto del Ejemplo 1 en comparación con el Tazo de referencia (Tabla 3).

Tabla 3: Comparación de CMI ($\mu\text{g/ml}$) de Piperacilina (Pip) en combinación con el Nuevo Compuesto Inhibidor que se ha descrito en el Ejemplo 1 contra aislados clínicos Gram-negativos que son resistentes a su combinación con Tazo de referencia, o solo contra Ceftazidima y Ciprofloxacina

Cepa N°	Organismos	Ceftazidima	Ciprofloxacina	Pip + 4 $\mu\text{g/ml}$ de Tazo	Pip + 4 $\mu\text{g/ml}$ de Ejemplo 1
1	<i>E. coli</i> MRO 10135	>64	>16	>128	16
2	<i>A. baumani</i> MRO 14512	>64	>16	64	4
3	<i>A. baumani</i> MRO 14514	>64	>16	64	32
4	<i>A. baumani</i> MRO 14515	>64	>16	128	32

Los valores de las columnas de combinación se refieren a los de Piperacilina en combinación con 4 $\mu\text{g/ml}$ del inhibidor.

Los estudios de concentración mínima bactericidas de Piperacilina sola o en combinación con Tazo o con el Ejemplo 1 mostraron que la Piperacilina seguía siendo bacteriostática.

Los estudios de eficacia *in vivo* contra las cepas de *E. coli* productoras de ESBL que tienen una CMI de Piperacilina similar tanto en los compuestos descritos en el Ejemplo 1 como en Tazo, revelaron un valor de DE_{50} de Piperacilina en combinación con el compuesto descrito en el Ejemplo 1 dos veces menor que el de la combinación con Tazo (Tabla 4). Cuando se ensayó contra la cepa de *K. pneumoniae* productora de ESBL que es resistente *in vitro* a la Piperacilina en combinación con 1 $\mu\text{g/ml}$ de Tazo, el compuesto descrito en el Ejemplo 1 aumentaba tres veces la eficacia de la Piperacilina, que potencia *in vitro* la Piperacilina 16 veces a 1 $\mu\text{g/ml}$. Estas observaciones indican que aunque la actividad *in vitro* del compuesto descrito en el Ejemplo 1 es comparable con la de Tazo, la eficacia *in vivo* del compuesto descrito en el Ejemplo 1 es superior a la de Tazo.

Tabla 4. Comparación de eficacia *in vivo* a una proporción 4:1 de Piperacilina en combinación con Tazo, y con el compuesto descrito en el Ejemplo 1.

Comparación de DE_{50} de Piperacilina en combinación con Tazo o el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (mg/kg de peso corporal)		
Cepas positivas para ESBL	DE_{50} de Piperacilina con Tazo	DE_{50} de Piperacilina con el Ejemplo 1
<i>E. coli</i> MRO 10006	37,22	22,62
<i>E. coli</i> MRO 10007	58,81	24,88
<i>K. pneumoniae</i> MRO 11008	99,48	34,89

Los valores se refieren a Piperacilina a una relación de 4:1 con el inhibidor.

Estudio farmacocinético

1. Determinación de la posibilidad de conversión del compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1 en Tazo

El compuesto del Ejemplo 1 se administró a ratones Swiss a una dosis de 8 mg/kg junto con Piperacilina (32 mg/kg). Se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos. Estas muestras se procesaron y se analizaron por LC-MS/MS, que tiene la capacidad de detectar de forma simultánea incluso la concentración más baja de Tazo (20 ng/ml) y el compuesto obtenido en el Ejemplo 1 (10 ng/ml).

2. Farmacocinética intravenosa del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y Tazo en ratones

El compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y Tazo se administraron a diferentes grupos de ratones Swiss a una dosis de 8 mg/kg junto con Piperacilina (32 mg/kg). Se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos. Estas muestras se procesaron y se analizaron por HPLC.

El análisis por LC-MS/MS de las muestras de plasma no mostró ningún nivel detectable de Tazo, lo que indicaba claramente que el compuesto descrito en el Ejemplo 1 no se había convertido en Tazo después de la administración intravenosa del compuesto descrito en el Ejemplo 1 a ratones.

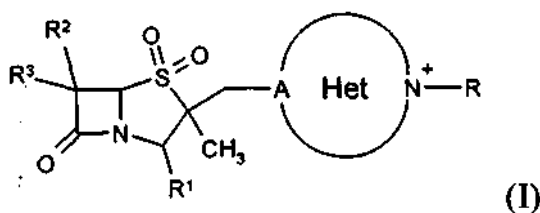
Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos intravenosos del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 y Tazo en ratones

Parámetros	Ejemplo 1	Tazo
ABC _{0-4 h} (µg.h/ml)	5,371	2,138
ABC _{0-∞} (µg.h/ml)	5,829	2,210
C ₀ (µg/ml)	15,21	12,47
Semi-vida de eliminación (h)	0,272	0,269

5 Es obvio, en vista de la tabla, que la exposición sistémica del compuesto descrito en el Ejemplo 1 es mayor que la de Tazo.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I),



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

A = C o N;

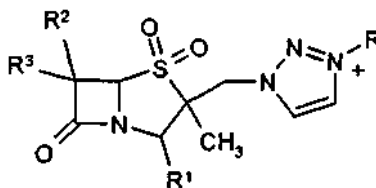
Het es un anillo heterocíclico de tres a siete miembros;

R¹ representa anión carboxilato o -COOR⁴ donde R⁴ representa hidrógeno, metoxibencilo, nitrobencilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato o una sal farmacéuticamente aceptable;

R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, halógeno, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo o alquinilo; y

R se representa por alquilo sustituido o sin sustituir.

2. Derivados de penam de la siguiente fórmula,



sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus polimorfos, sus solvatos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus composiciones farmacéuticamente aceptables, donde:

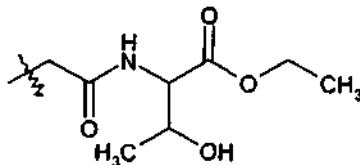
R¹ representa anión carboxilato o -COOR⁴ donde R⁴ representa hidrógeno, metoxibencilo, nitrobencilo, sililo, alquilo, difenilmetilo, proxetilo, axetilo, pivoxilo, hexetilo, daloxato o una sal farmacéuticamente aceptable;

R² y R³ pueden ser iguales o diferentes y representan independientemente hidrógeno, halógeno, amino, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo o alquinilo; y

R se representa por alquilo sustituido o sin sustituir.

3. Derivados de penam de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde R se selecciona entre metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo y hexilo.

4. Derivados de penam de acuerdo con la reivindicación 1 o 2 donde R se selecciona entre -(CH₂)_n-CH₃, -(CH₂)_n-C₆H₅, -(CH₂)_n-CH=CH₂, -CH₂-CONH₂, -CH₂-COOBu^t, -(CH₂)_n-CO-heterociclilo, -CH₂-CONH-(CH₂)_n-COOEt,



y el ácido correspondientes de los ésteres, donde n es un número entero hasta 5.

5. Derivados de penam de acuerdo con la reivindicación 1 donde el anillo heterociclo se selecciona entre pirrrolilo, pirrrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperadinilo, oxazolidinilo, tiazolilo, benzotiazolilo, purinilo, piridazinilo, triazolilo seleccionado entre 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo o 2H-1,2,3-triazolilo; tetrazolilo seleccionado entre 1H-tetrazolilo o 2H-tetrazolilo; pirrolidinilo, imidazolidinilo, indolilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo que está opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes y los sustituyentes son iguales o diferentes, el sustituyente o sustituyentes adecuados se seleccionan entre alquilo inferior seleccionado entre metilo y etilo; alcoxi inferior seleccionado entre metoxi, etoxi y

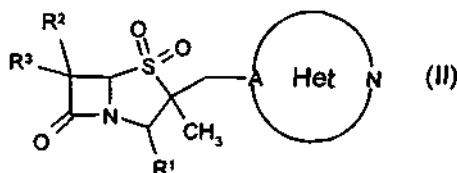
propoxi; alquiltio inferior seleccionado entre metiltio, etiltio; alquilamino inferior; cicloalquilo (inferior) seleccionado entre ciclopentilo y ciclohexilo; cicloalquenilo (inferior) seleccionado entre ciclohexenilo y ciclohexadienilo; hidroxilo, halógeno seleccionado entre cloro y bromo; amino; ciano; nitro; carboxi; sulfo; sulfamoilo; imino; oxo; amino alquilo (inferior) seleccionado entre aminometilo y aminoetilo; halógeno, trihalometilo seleccionado entre CF₃.

6. Derivados de penam como se han definido en la reivindicación 1 o 2 seleccionados entre los compuestos que consisten en:

- 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-metil-1H-1,2,3-triazol-3-io];
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-etil-1H-1,2,3-triazol-3-io];
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-n-propil-1H-1,2,3-triazol-3-io];
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-alquil-1H-1,2,3-triazol-3-io];
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-amino-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-*t*-butoxi-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
 1-[[[(1S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-{2[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-{2-[(3-etoxi-3-oxopropil)amino]-2-oxoetil}-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente;
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-(2-[[1-(etoxi-carbonil)-2-hidroxipropil]amino]-2-oxoetil)-1H-1,2,3-triazol-3-io y el ácido correspondiente; y
 1-[[[(2S,3S,5R)-2-Carboxi-3-metil-4,4,7-trioxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2,0]hept-3-il]metil]-3-bencil-1H-1,2,3-triazol-3-io.

7. Un proceso para la preparación de derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



donde A = C o N; Het es un anillo heterocíclico de tres a siete miembros con un compuesto de fórmula (IIb)



donde R es como se ha definido anteriormente y X representa halógeno para producir el compuesto de fórmula (I) en presencia o ausencia de un agente de sililación.

8. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 7 donde el agente de sililación está presente y se selecciona entre hexametildisilazano (HMDS), trimetilclorosilano (TMCS), yoduro de trimetilsililo (TMSI), N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA), metiltrimetil-sililtrifluoroacetamida (MSTFA), N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA), metildiclorosilano, dimetil-diclorosilano, difenildiclorosilano, N-metilsililacetamida (MSA), bistrimetilsililurea y una mezcla de los mismos.

9. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 6.

10. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los derivados de metil penam 2-sustituídos de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9 o 10 que comprende adicionalmente un agente antibiótico.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el agente antibiótico es Penicilina, Carbapenem, Cefalosporina o derivados de los mismos.

13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, donde el agente antibiótico se selecciona entre Piperacilina, Ampicilina, Amoxicilina, Bacampicilina, Lenampicilina, Ticarcilina, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Meropenem, Imipenem, Panipenem, Flucloxacilina, Oxacilina, Aztreonam, Ceftriaxona, Cefbuperazona, Cefalotina, Cefazolina, Cefapirina, Ceftezol, Cefamandol, Cefotiam, Cefuroxima, Cefotaxima, Ceftizoxima, Cefmenoxima, Ceftriaxona, Cefuzonam, Ceftazidima, Cefoperazona, Cefsulodina, Cefoxitina, Cefmetazol, Latamoxef, Cefotetán, Cefbuperazona, Cefminox, Flomoxef, Cefalexina, Cefradina, Cefaclor, Cefadroxilo, Cefprozilo, Cefuroxima axetilo, Cefotiam hexetil, Cefixima, Cefpodoxima proxetilo, Ceftibuteno, Cefetamet pivoxilo, Cefdinir, Cefepima o derivados de los mismos.
- 5
- 10 14. Un derivado de penam de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 6 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Figura 1: Comparación del valor de CI_{50} de Tazo con el de los nuevos compuestos

