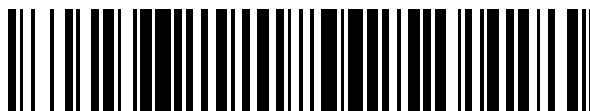


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 824**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2006 E 11192269 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2013 EP 2484680**

54 Título: **Combinaciones útiles de antibióticos de monobactama con inhibidores de beta-lactamasa**

30 Prioridad:

07.12.2005 EP 05026699

27.03.2006 EP 06006291

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

11.11.2013

73 Titular/es:

BASILEA PHARMACEUTICA AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 487

4005 Basel, CH

72 Inventor/es:

DESARBRE, ERIC;

GAUCHER, BÉRANGÈRE;

PAGE, MALCOLM, G.P. y

ROUSSEL, PATRICK

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 428 824 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

Combinaciones útiles de antibióticos de monobactama con inhibidores de beta-lactamasa

5 Ámbito de la presente invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y métodos para tratar infecciones causadas por bacterias patógenas Gram-negativas.

10 Antecedentes de la presente invención

Los antibióticos de β -lactama se han usado ampliamente para el tratamiento de infecciones bacterianas, tanto en hospitales como para el público en general. Existen varias clases de antibióticos de β -lactama que han encontrado aplicación clínica, incluyendo entre ellas las penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas, carbacefemos, oxacefemos, carbapenemos y monobactamas.

La eficiencia de todas estas clases en la curación de infecciones bacterianas se ha visto perjudicada por la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos. La causa principal de esta resistencia de las bacterias Gram-negativas es la expresión bacteriana de unos enzimas denominados β -lactamasas, que son capaces de inactivar los antibióticos de β -lactama por hidrólisis. Las bacterias pueden producir una serie de β -lactamasas, incluyendo las penicilinasas, cefalosporinasas, cefamicinasas, carbapenemasas, monobactamasas y las β -lactamasas de amplio espectro y de espectro extendido.

La posibilidad de rescatar antibióticos individuales de β -lactama por combinación con un inhibidor de β -lactamasa que inactive la β -lactamasa antes de que pueda hidrolizar el antibiótico de β -lactama ha sido demostrada mediante combinaciones útiles entre penicilinas tales como amoxicilina, ampicilina y ticarcilina e inhibidores de β -lactamasa tales como ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Se han descrito otras posibles combinaciones que llevan cefalosporinas e inhibidores de β -lactamasa de nuevo desarrollo, incluyendo monobactamas puenteadas, penam sulfonas, ésteres de fosfonato, exometilen penams y derivados de diazabicyclooctano.

Las monobactamas se han considerado estables frente a muchas β -lactamasas. Sin embargo hay ahora muchas cepas de bacterias Gram-negativas que presentan una resistencia mediada por β -lactamasa a los antibióticos de monobactama (aztreonam, carumonam y tigemonam).

La patente WO 02/22613 revela en el ejemplo 1 el antibiótico de monobactama ácido (3S,4S)-3-((2Z)-2-(2-amino-(1,3-tiazol-4-il))-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil)metoxil]-3-azaprop-2-enoflamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico, que en la presente invención se designa como "compuesto 1" o "antibiótico 1".

La presente invención tiene por objeto proporcionar medicamentos con nuevos antibióticos de monobactama y combinaciones de antibióticos de monobactama con inhibidores de β -lactamasa, que actúen contra las bacterias Gram-negativas resistentes a los tratamientos con antibióticos de monobactama.

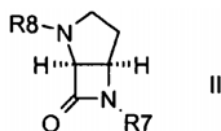
Resumen de la presente invención

45 El objetivo planteado se resuelve mediante las monobactamas de las reivindicaciones 1-3.

Los inhibidores de β -lactamasa son de los siguientes grupos b1) hasta b11):

b1) un derivado de monobactama puenteada de la siguiente fórmula II:

50



en la cual:

55 R7 significa SO_3H , OSO_3H o $\text{OCR}_j\text{R}'_j\text{COOH}$, donde R_j y R'_j se eligen independientemente entre hidrógeno; alquilo; fenilo ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; bencilo ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; alquilamino y alcoxialquilo;

60 R8 es alcóxicarbonilamino, el radical acilo de un α o β -aminoácido o un radical de fórmula $\text{Q}(\text{X})_r\text{-Y}$ -, en la cual Q es un anillo de 3-6 miembros que lleva opcionalmente nitrógeno, azufre y/u oxígeno y que puede estar condensado con un anillo fenílico o con un anillo heterocíclico de 5-6 miembros y que está opcionalmente sustituido con 1 hasta 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino,

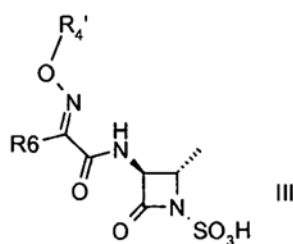
dialquilamino, carboxamida opcionalmente sustituida, ácido carboxílico, carbonilalcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, halógeno, halógenometilo, dihalógenometilo, trihalógenometilo, sulfamida, sulfamida sustituida con sustituyentes seleccionados entre alquilo, alilo, fenilo ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes elegidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino y halógeno y bencilo ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, halógeno y bencilo, urea ocasionalmente sustituida con alquilo, aminoalquilo o alcoxi y carbamato ocasionalmente sustituido con alquilo, aminoalquilo o alcoxi, X significa un espaciador lineal de 1 hasta 5 átomos de longitud que lleva átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y/o azufre, de los cuales hasta 2 pueden ser de nitrógeno y 1 puede ser de oxígeno o de azufre,

r es un número entero de 0 a 1; e

Y se elige entre -CO-, -CS-, -NHCO-, -NHCONH- y -SO₂-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o

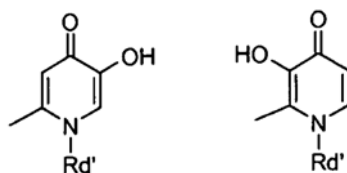
b1) un derivado de monobactama puenteada de la fórmula general III:



en la cual

R4' significa hidrógeno, alquilo o CH(Rx')Z', donde

Rx' se elige entre hidrógeno; alquilo (C₁-C₆); alilo; fenilo y cicloalquilo (C₃-C₆); y Z' significa COOH o un grupo de una de las siguientes fórmulas:

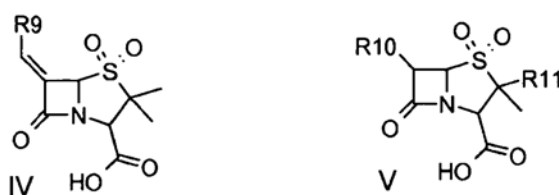


en las cuales Rd' es hidrógeno o hidroxilo; y

R6 es tal como se ha definido en la fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

o

b3) un derivado de penam sulfona de la fórmula general IV o V:



en las cuales

R9 significa COOH o un grupo heteroaromático monocíclico o policíclico de 5-6 miembros;

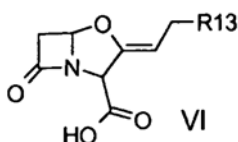
R10 significa hidrógeno o halógeno;

R11 significa CH₂R12; CH=CHR12, donde R12 es hidrógeno, halógeno, ciano, ácido carboxílico, acilo tal como acetilo, carboxamida ocasionalmente sustituida, alcoxicarbonilo o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; u opcionalmente condensado con un anillo heteroaromático de 5-6 miembros; CH=NR12', donde R12' es amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonilo, acilamino tal como acetilamino, hidroxilo, alcoxi,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

o

b4) un derivado de oxapenam de la fórmula general VI:



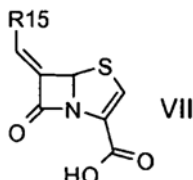
en la cual

R13 significa OR14; S(O)_nR14 o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; donde n = 0, 1 o 2, y R14 es hidrógeno, alquilo, alqueno (C₂-C₇), alquino (C₂-C₇) o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o

b5) un derivado de penem de la fórmula general VII:



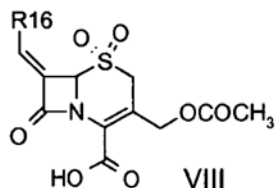
en la cual

R15 significa un anillo heteroaromático de 5-6 miembros ocasionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; u opcionalmente condensado con un anillo heteroaromático de 5-6 miembros y/o opcionalmente unido al grupo exo-metileno mediante un espaciador CH=CH, preferiblemente en configuración (E),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o

b6) un derivado de cephem sulfona de la fórmula general VIII:



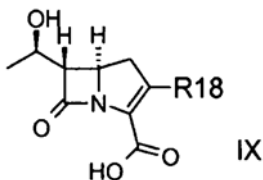
en la cual

R16 significa COOR17, donde R17 significa hidrógeno o alquilo; o un anillo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente condensado con un anillo heteroaromático de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes escogidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; y/u opcionalmente unido al grupo exo-metileno mediante un espaciador CH=CH, de manera preferente en configuración (E),

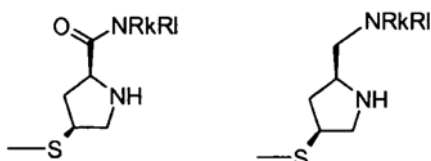
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o

b7) meropenem, ertapenem, doripenem o un derivado de carbapenem de la fórmula general IX:



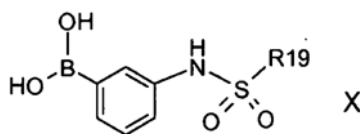
en la cual R18 significa -S-alquilo, -S-(CH₂)₂-NH-CH=NH o un grupo de las dos fórmulas siguientes



donde Rk y R1 se eligen individualmente entre hidrógeno, alquilo, 2-, 3-, 4-carboxifenilo y sulfamoilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

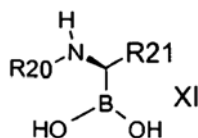
o

b8) un derivado de boronato de la fórmula general X:



donde R19 significa un anillo heteroaromático de 5-6 miembros ocasionalmente sustituido con amino, alquil-amino, dialquilamino o alquilsulfóxido, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos,

o
b9) un derivado de boronato de la fórmula general XI:

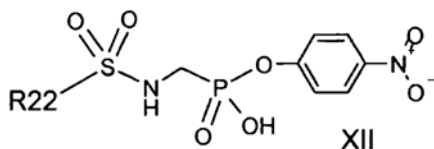


donde

R20 y 21 se seleccionan independientemente entre un anillo heteroaromático de 5-6 miembros o fenilo ocasionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno y bencilo ocasionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o
b10) un derivado de fosfonato de la fórmula general XII:

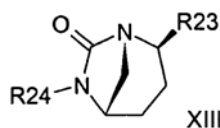


donde

R22 se escoge entre un anillo heteroaromático de 5-6 miembros ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno, opcionalmente condensado con un anillo heteroaromático de 5-6 miembros; fenilo ocasionalmente sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno; y bencilo ocasionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes elegidos entre alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y halógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o
b11) ácido (1R, 2S, 5R) 2-(aminocarbonil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-6-sulfónico o un derivado de diazabicyclooctano de la fórmula general XIII:



donde

R23 significa hidrógeno, ácido carboxílico, alcocarbonilo o carboxamida ocasionalmente sustituida, y R24 significa SO₃H, OSO₃H o OCR_jR_j'COOH, en que R_j y R_j' son tal como se han definido en la fórmula II,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como forma de ejecución preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas pueden comprender el antibiótico de monobactama y dos o más inhibidores de β-lactamasa escogidos entre una de las fórmulas II a XIII de b1) hasta b11), siendo dichos dos o más compuestos distintos entre sí.

Descripción detallada de la presente invención

Se ha visto sorprendentemente que la eficacia de los antibióticos monobactámicos de la reivindicación 1 contra las bacterias Gram-negativas aeróbicas se puede potenciar con el uso conjunto de un inhibidor de β-lactamasa según cualquiera de las fórmulas II a XIII.

En la reivindicación 1, si el anillo de oxoazetidina está en el plano del papel, R3 apunta hacia abajo del plano y R2 hacia arriba del mismo.

Para el propósito de la presente invención, los inhibidores de β -lactamasa de la anterior fórmula III no se consideran compuestos antibióticos activos en el sentido de la reivindicación 1. Los compuestos de la reivindicación 1 tienen el grupo oximino predominantemente en la posición "syn" representada en la fórmula, mientras que los inhibidores de β -lactamasa III tienen el grupo oximino específicamente en la configuración "anti" representada en la fórmula III.

El término "alquilo", tal como se usa en la presente invención, significa preferentemente alquilo (C₁-C₇) de cadena recta o ramificada, como en concreto metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, isopropilo, isobutilo, terc-butilo o neopentilo.

El término "alcoxi", tal como se usa en la presente invención, significa preferentemente alcoxi (C₁-C₇) de cadena recta o ramificada, como en concreto metoxi, etoxi, propoxi, 1- o 2-butoxi, 1-, 2-, o 3-pentiloxi, 1-, 2- o 3-hexiloxi, 1-, 2-, 3-, o 4-heptiloxi o terc-butoxi. El término "alquilhidroxilo", tal como se emplea aquí, debe considerarse sinónimo de "alcoxi" y en "alquilhidroxilo" alquil tiene la misma definición dada arriba para "alquilo".

El término "carboxamida que puede estar sustituida" significa preferentemente que la carboxamida tiene 0 hasta 2 átomos de hidrógeno unidos al fragmento amino y el resto de los sustituyentes en el fragmento amino son alquilo o fenilo, los cuales pueden estar sustituidos.

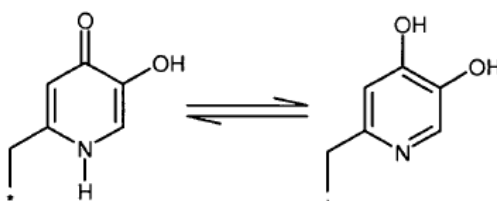
El término "imina que puede estar sustituida" significa preferentemente que la imina lleva en el nitrógeno hidrógeno, alquilo, fenilo opcionalmente sustituido o bencilo opcionalmente sustituido.

Los términos "fenilo opcionalmente sustituido" y "bencilo opcionalmente sustituido" sin indicación específica de sustituyentes significan preferentemente que el fenilo o el bencilo puede estar sustituido con 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi, dialquilamino y halógeno, donde el "alquilo" de por sí y el alquilo en los grupos dialquilamino y alcoxi tiene el significado arriba indicado.

El término "espaciador lineal", tal como se usa en la presente invención, significa preferentemente un grupo lineal divalente seleccionado entre -O-, -S-, -NH-, -NH-NH-, -CH₂-, -CO-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH=CH-, -CH₂NH-, -S-CH₂-, -SO₂-, -CH₂-, -O-CH₂-, -S-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NH-, -CH₂-NH-CO-CH₂CH₂-, -CH₂-NH-CO-O-CH₂CH₂-, -CH₂-NH-CO-NH-CH₂CH₂-, -CH₂-OCO-NH-CH₂CH₂-, -CH(OH)-, -CH(COOH)-, -CH(OSO₃H)-, -CH(OCONH₂)- y -CH[CH(CH₃)₂]-.

Los compuestos de la reivindicación 1 contienen un grupo ácido (R1 es SO₃H) y pueden hallarse en forma de sal con una base farmacéuticamente aceptable de tipo inorgánico (p.ej. NaOH, KOH, NH₃, K₂CO₃, Na₂CO₃, Na₂HPO₄ o K₂HPO₄) u orgánico (p.ej. NEt₃, HNiPr₂, trietanolamina, TRIS o aminoácidos básicos como arginina y lisina). La presente invención engloba el empleo de estas sales de los compuestos de la reivindicación 1. Los compuestos de la reivindicación 1 contienen un grupo ácido (R1 es SO₃H) y un grupo básico (4-aminopirimidin-2-ilo) y pueden formar una sal zwitteriónica interna; estas sales internas también se consideran incluidas en las reivindicaciones.

R4 contiene un fragmento de 4-piridona, en el cual Rd está escogido entre hidrógeno e hidroxilo, y puede haber tautomerismo:



La presente invención incluye el uso de estos tautómeros.

Los ejemplos de compuestos para las combinaciones son conforme a la siguiente fórmula I y tabla 1 (en ellos R5 es siempre H):

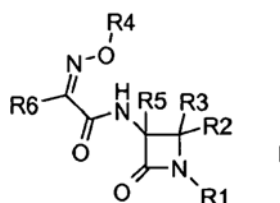


Tabla 1

Compuesto número	R1	R2	R3	R4	R6
1	SO ₃ H	H	CH ₃		
16	SO ₃ H	H	CH ₃		
20	SO ₃ H	H	CH ₃		
<u>21</u>	SO ₃ H	H	CH ₃		

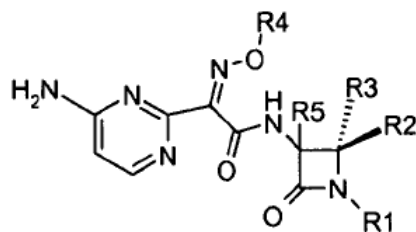
5

Para mayor concisión, de aquí en adelante se usa la numeración de los compuestos indicada arriba en la tabla 1.

El compuesto de la anterior tabla 1 que lleva el número en negrita y subrayado es parte de la presente invención.

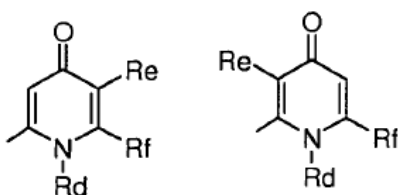
10

Los compuestos de la presente invención son los de la siguiente fórmula Ib:



15

y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los radicales R1, R2, R3, R4 y R5 son tal como se definen en la reivindicación 1. En estos compuestos R1 es SO₃H, R2 es H, R3 es metilo y R4 es C(Rx)(Ry)Z; donde Rx = Ry = H, y Z es un grupo de una de las fórmulas



donde Rd, Re y Rf se eligen individualmente entre hidrógeno e hidroxilo, con la condición de que al menos dos entre Rd, Re y Rf sean hidroxilo (con mayor preferencia Rd y Re son hidroxilo y Rf es hidrógeno).

Las monobactamas antibióticamente activas de la reivindicación 1 se pueden combinar en primer lugar con

b1) inhibidores de β -lactamasa de la anterior fórmula general II.

En la fórmula II R8 corresponde preferiblemente a la fórmula Q-(X)r-CO-. En esta fórmula se prefieren los siguientes subgrupos:

a) Con X = -CH₂- y r = 1; donde Q es un grupo piridinio que puede estar sustituido con uno a tres sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes, elegidos entre alquilo; perfluoroalquilo, en particular trifluorometilo; fenilo; bencilo; R_uR_vN-, donde R_u y R_v se escogen independientemente entre hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, pirrolidino, carbamoilo y N-(carbamoilalquil)carbamoilo, o donde R_u y R_v juntos forman un puente alqueno -(CH₂)_w, siendo w un número entero de 3 a 6; alquilcarbonilo; R_uR_vNCO-, donde R_u y R_v se definen como arriba (alcoxicarbonilo)alquilo; tiocarbamoilo y alcoxicarbonilo; o donde Q es un grupo piridinio condensado con un carbociclo de 5-6 miembros; y tioamida. Son ejemplos de este subgrupo piridinio, 2-, 3- o 4-aminopiridinio, 3-N-metilaminopiridinio, 3-N,N-dimetilaminopiridinio, 4-(N-metilamino)piridinio, 4-(N,N-dimetilamino)piridinio, 3-carbamoilpiridinio, 3-(N-metilcarbamoil)piridinio, 3-(N,N-dimetilcarbamoil)piridinio, 4-carbamoilpiridinio, 4-(N-metilcarbamoil)piridinio, 4-(N,N-dimetilcarbamoil)piridinio, 3-(N-ciclopropilcarbamoil)piridinio, 4-(N-cilopropilcarbamoil)piridinio, 4-(N-metilcarbamoil)piridinio, 3-(metoxicarbonil)piridinio, 3-(etoxicarbonil)piridinio, 4-(metoxicarbonil)piridinio, 4-(etoxicarbonil)piridinio, 3-tiocarbamoilpiridinio, 3-(N-metiltiocarbamoil)piridinio, 3-(N,N-dimetiltiocarbamoil)piridinio, 4-tiocarbamoilpiridinio, 4-(N-metil-tiocarbamoil)piridinio, 4-(N,N-dimetiltiocarbamoil)piridinio, 2, 3-, 2, 4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-, 3,6-dimetilpiridinio, 3- o 4-isopropilpiridinio, 3- o 4-(triflorometil)piridinio, 3- o 4-fenilpiridinio, 3- o 4-bencilpiridinio, quinolinio, isoquinolinio, 5,6,7,8-tetrahydroquinolinio y 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinio. En este subgrupo, para formar una sal interna farmacéuticamente aceptable R7 es preferiblemente -SO₃- o -OSO₃-. Los compuestos II de este subgrupo a) también son per se parte de la presente invención, pero el compuesto 102 de la siguiente tabla 2 es conocido a través de J. Med. Chem. 1998, 41(21), 3961, y no forma parte per se de la presente invención.

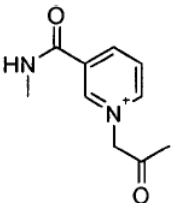
b) Con X = -SCH₂- y r = 1; donde Q es 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo que puede estar sustituido en su posición 1 con un sustituyente elegido entre alquilo, aminoalquilo o alcoialquilo. Son ejemplos de este sustituyente metilo, etilo, propilo, butilo, 2-aminoetilo, 2-(N-metilamino)etilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 3-aminopropilo, 3-(N-metilamino)propilo, 3-(N,N-dimetilamino)propilo, 2-(N-etilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 3-(N-etilamino)propilo y 3-(N,N-dietilamino)propilo. En estos compuestos R7 es preferiblemente -SO₃H- o -OSO₃H, siendo posible la formación de una sal interna de adición de ácido para dar una sal interna farmacéuticamente aceptable.

c) Con X = -CH₂NH₂- y r = 1; donde Q es fenilo, que puede estar sustituido con uno hasta dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo y alcoxi, o un heterociclo de 5-6 miembros escogido preferiblemente entre oxazol-2-ilo, -3-ilo o -4-ilo, furan-2-ilo o 3-ilo, tiofen-2-ilo o -3-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, -3-ilo, -4-ilo o -5-ilo, que opcionalmente puede estar sustituido con uno hasta dos sustituyentes elegidos entre alquilo y alcoxi.

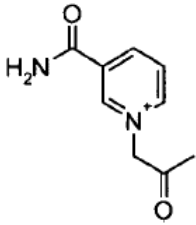
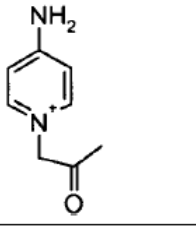
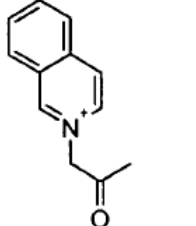
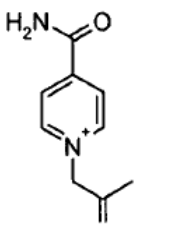
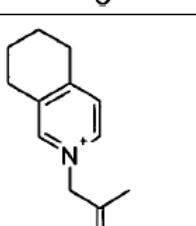
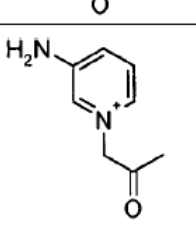
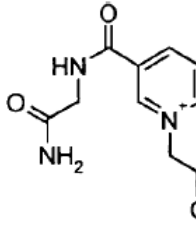
d) Con X = -NH₂- y r = 1; donde Q es fenilo, que puede estar sustituido con uno hasta dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, alcoxi y una urea sustituida de fórmula H₂N[(CH₂)_mO]_n(CH₂)_oHNCONH- o un carbamato sustituido de fórmula H₂N[(CH₂)_mO]_n(CH₂)_oHNCOO-, donde m y o son independientemente números enteros de 2 a 3 y n es un número entero de 0 a 1. Aquí son ejemplos de Q fenilo, 2-, 3-y 4-hidroxifenilo, 2,3-, 2,4-, 2,6-, 3,4-, 3,5- y 3,6-dihidroxifenilo, 2-, 3- y 4-metoxifenilo, 3-[N'-(2-(2-aminoetoxi)etil)carbamoilamino]fenilo, 3-[N'-(2-(3-aminopropoxi)etil)carbamoilamino]fenilo, 3-[N'-(3-(2-aminoetoxi)propil)carbamoilamino]fenilo, 3-[N'-(3-(3-aminopropoxi)propil)carbamoilamino]fenilo, 4-[N'-(2-(2-aminoetoxi)etil)carbamoilamino]fenilo, 4-[N'-(2-(3-aminopropoxi)etil)carbamoilamino]fenilo, 4-[N'-(3-(2-aminoetoxi)propil)carbamoilamino]fenilo, 4-[N'-(3-(3-aminopropoxi)propil)carbamoilamino]fenilo, 3-[N'-(2-(2-aminoetoxi)etil)carbamoiloxi]fenilo, 3-[N'-(2-(3-aminopropoxi)etil)carbamoiloxi]fenilo, 3-[N'-(3-(2-aminoetoxi)propil)carbamoiloxi]fenilo, 3-[N'-(3-(3-aminopropoxi)propil)carbamoiloxi]fenilo, 4-[N'-(2-(2-aminoetoxi)etil)carbamoiloxi]fenilo, 4-[N'-(2-(3-aminopropoxi)etil)carbamoiloxi]fenilo, 4-[N'-(3-(2-aminoetoxi)propil)carbamoiloxi]fenilo y 4-[N'-(3-(3-aminopropoxi)propil)carbamoiloxi]fenilo.

En la siguiente tabla 2 figuran ejemplos particularmente preferidos de los compuestos de la fórmula II.

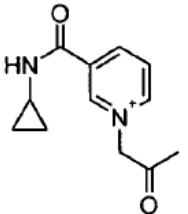
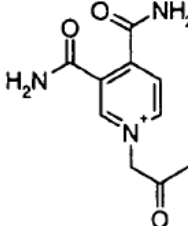
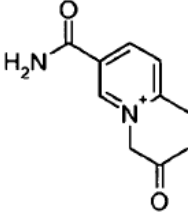
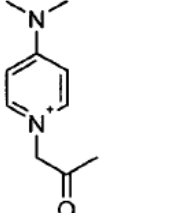
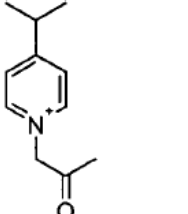
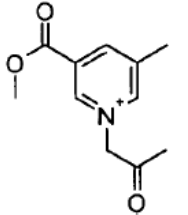
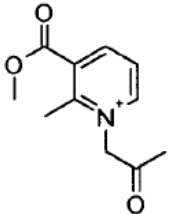
Tabla 2

Compuesto nº	R7	R8
101	SO ₃ ⁻	

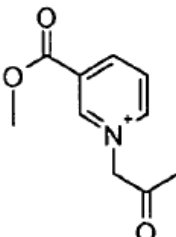
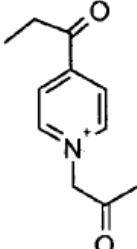
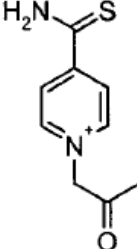
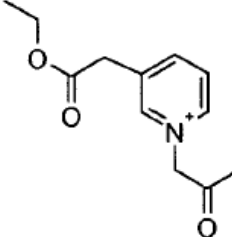
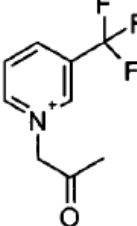
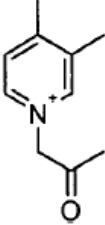
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
102	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-acetylphenyl)pyridinium: A pyridinium ring with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃) and at the 4-position with a 2-aminoacetyl group (-C(=O)NH₂).</p>
<u>103</u>	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-aminoacetylphenyl)pyridinium: A pyridinium ring with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with an amino group (-NH₂) and at the 4-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃).</p>
<u>104</u>	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-acetylquinolin-5-yl)pyridinium: A quinoline ring system with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃) and at the 5-position with a 2-aminoacetyl group (-C(=O)NH₂).</p>
<u>105</u>	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-aminoacetylquinolin-5-yl)pyridinium: A quinoline ring system with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with an amino group (-NH₂) and at the 5-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃).</p>
<u>106</u>	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-acetylquinolin-5-yl)pyridinium: A quinoline ring system with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃) and at the 5-position with a 2-aminoacetyl group (-C(=O)NH₂).</p>
<u>107</u>	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-aminoacetylquinolin-5-yl)pyridinium: A quinoline ring system with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with an amino group (-NH₂) and at the 5-position with an acetyl group (-C(=O)CH₃).</p>
<u>108</u>	SO ₃ ⁻	 <p>Chemical structure of 1-(2-(2-aminoacetyl)acetylphenyl)pyridinium: A pyridinium ring with a positive charge on the nitrogen atom, substituted at the 2-position with a 2-aminoacetyl group (-C(=O)NH₂) and at the 4-position with a 2-(2-aminoacetyl)acetyl group (-C(=O)CH₂C(=O)NH₂).</p>

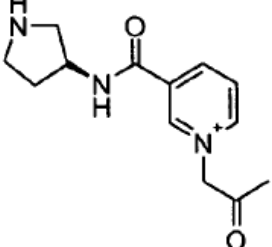
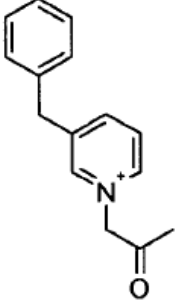
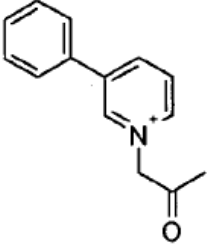
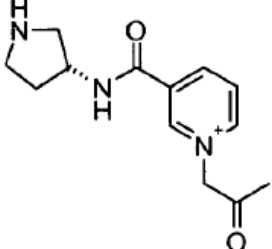
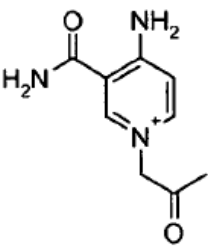
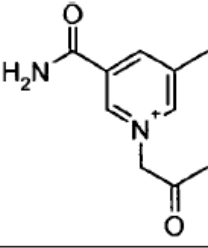
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
<u>109</u>	SO ₃ ⁻	
<u>110</u>	SO ₃ ⁻	
<u>111</u>	SO ₃ ⁻	
<u>112</u>	SO ₃ ⁻	
<u>113</u>	SO ₃ ⁻	
<u>114</u>	SO ₃ ⁻	
<u>115</u>	SO ₃ ⁻	

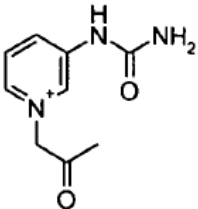
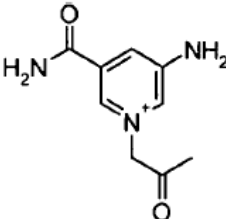
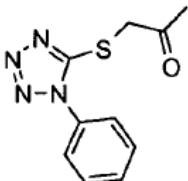
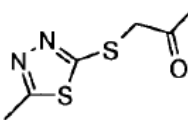
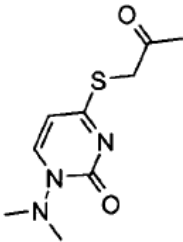
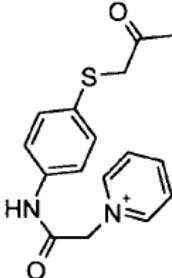
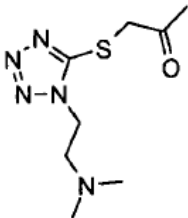
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
<u>116</u>	SO ₃ ⁻	
<u>117</u>	SO ₃ ⁻	
<u>118</u>	SO ₃ ⁻	
<u>119</u>	SO ₃ ⁻	
<u>120</u>	SO ₃ ⁻	
<u>121</u>	SO ₃ ⁻	

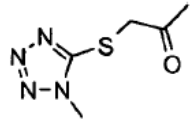
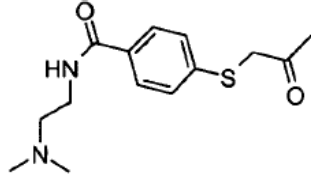
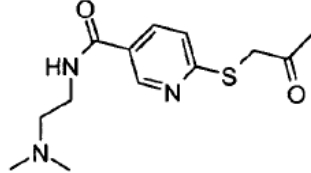
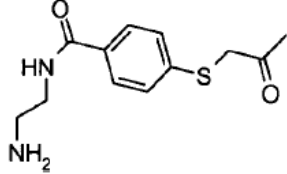
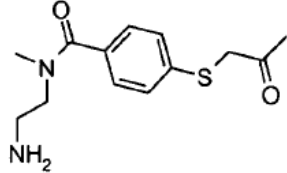
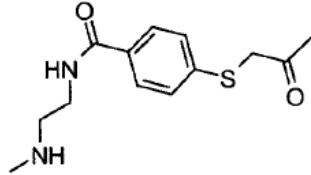
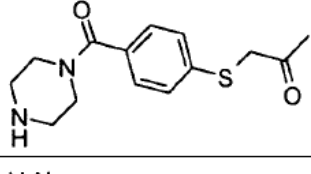
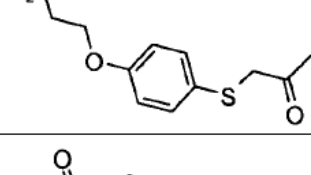
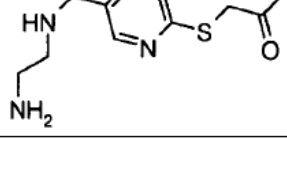
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
<u>122</u>	SO ₃ ⁻	
<u>123</u>	SO ₃ ⁻	
<u>124</u>	SO ₃ ⁻	
<u>125</u>	SO ₃ ⁻	
<u>126</u>	SO ₃ ⁻	
<u>127</u>	SO ₃ ⁻	

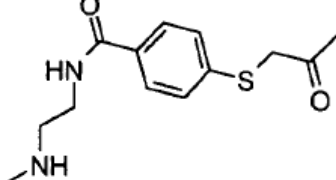
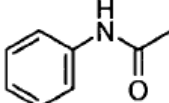
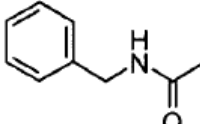
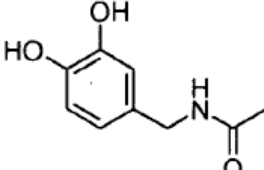
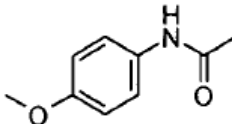
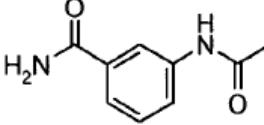
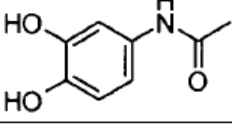
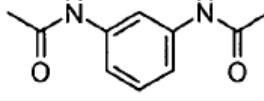
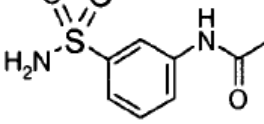
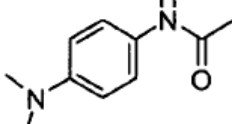
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
<u>128</u>	SO ₃ ⁻	
<u>129</u>	SO ₃ ⁻	
201	SO ₃ Na	
202	SO ₃ Na	
203	SO ₃ H	
204	SO ₃ ⁻	
205	SO ₃ H	

(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
206	SO ₃ Na	
<u>207</u>	SO ₃ H	
<u>208</u>	SO ₃ H	
<u>209</u>	SO ₃ H	
<u>210</u>	SO ₃ H	
<u>211</u>	SO ₃ H	
<u>212</u>	SO ₃ H	
<u>213</u>	SO ₃ H	
<u>214</u>	SO ₃ H	

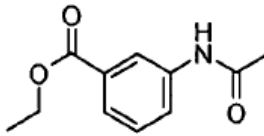
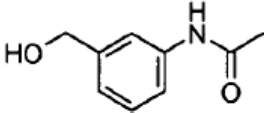
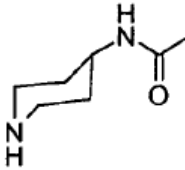
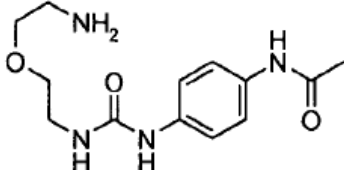
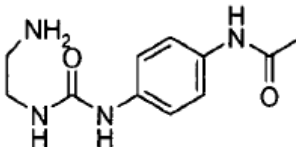
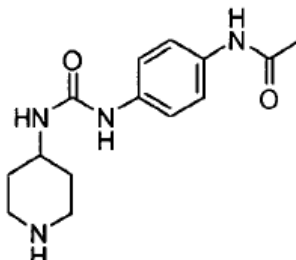
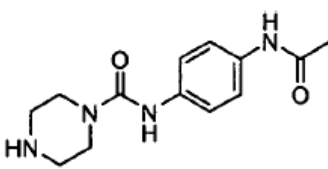
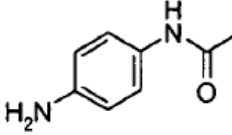
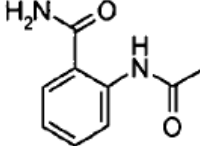
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
215	SO ₃ H	
301	SO ₃ Na	
302	SO ₃ Na	
303	SO ₃ Na	
304	SO ₃ Na	
305	SO ₃ Na	
306	SO ₃ Na	
307	SO ₃ Na	
308	SO ₃ Na	
309	SO ₃ Na	

(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
310	SO ₃ Na	
311	SO ₃ Na	
312	SO ₃ Na	
313	SO ₃ Na	
314	SO ₃ Na	
315	SO ₃ Na	
316	SO ₃ Na	
317	SO ₃ Na	
318	SO ₃ H	
319	SO ₃ Na	

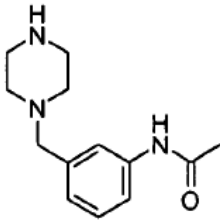
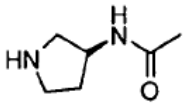
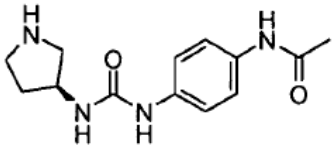
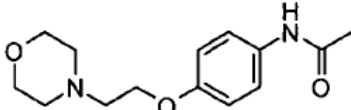
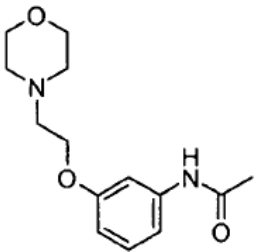
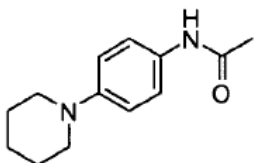
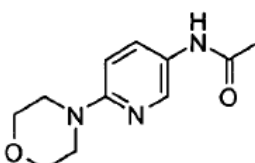
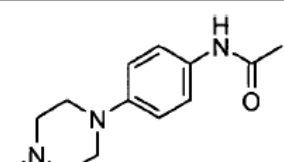
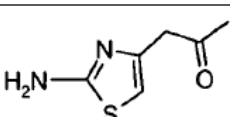
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
320	SO ₃ Na	
321	SO ₃ Na	
322	SO ₃ H	
323	SO ₃ H	
324	SO ₃ H	
<u>325</u>	SO ₃ H	
<u>326</u>	SO ₃ H	
327	SO ₃ Na	
328	SO ₃ Na	

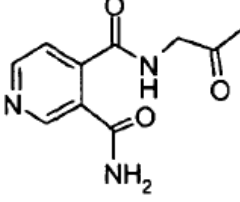
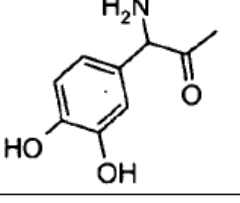
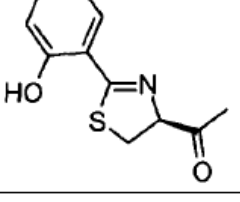
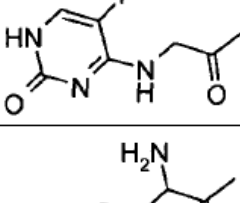
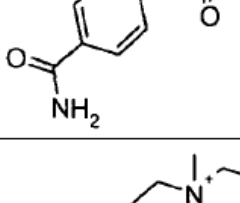
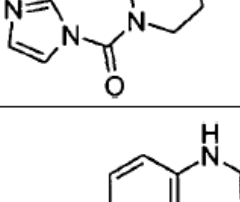
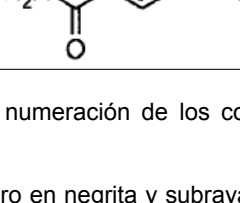
(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
329	SO ₃ Na	
330	SO ₃ H	
331	SO ₃ H	
332	SO ₃ H	
333	SO ₃ Na	
<u>334</u>	SO ₃ H	
<u>335</u>	SO ₃ H	
<u>336</u>	SO ₃ H	

(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
<u>337</u>	SO ₃ H	
<u>338</u>	SO ₃ H	
<u>339</u>	SO ₃ H	
<u>340</u>	SO ₃ H	
<u>341</u>	SO ₃ H	
<u>342</u>	SO ₃ H	
<u>343</u>	SO ₃ H	
<u>344</u>	SO ₃ H	
401	SO ₃ H	

(continuación)

Compuesto nº	R7	R8
402	SO ₃ H	
403	SO ₃ H	
404	SO ₃ Na	
405	SO ₃ Na	
406	SO ₃ H	
407	SO ₃ ⁻	
408	SO ₃ Na	

- 5 Para mayor concisión, de aquí en adelante se utiliza la numeración de los compuestos preferidos de fórmula II indicada arriba en la tabla 2.

Los compuestos de la anterior tabla 2 que llevan su número en **negrita y subrayado** forman parte de la patente WO 2007/065288. Los demás están revelados en las patentes EP-A-0-508 234 y US-B-6,566,355 y en J. Med. Chem. 1998, 3961. Estas publicaciones se incorporan aquí como referencia.

10 Los compuestos de la reivindicación 1 también se pueden combinar con otros inhibidores de β-lactamasa. Estos otros inhibidores son:

b2) derivados de monobactama de la anterior fórmula general III:

En las patentes WO-A-99/10324 y WO-A-98/47895, incorporadas aquí como referencia, se revelan ejemplos de estos compuestos.

5 Un ejemplo preferido de estos compuestos es el ácido 3-((2E)-3-[(1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil)metoxi]-2-(2-tienil)-3-azaprop-2-enoilamino)(3S,4S)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico revelado en la patente WO-A-98/47895.

b3) derivados de penam sulfona de las anteriores fórmulas generales IV and V:

En este caso los ejemplos preferidos del anillo heteroaromático de 5-6 miembros como R12 son 1,3-tiazol-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo y 1,2,3-triazol-1-ilo.

10 Los ejemplos especialmente preferidos de compuestos de la fórmula V son sulbactam, tazobactam y los compuestos de la tabla siguiente (entre paréntesis la fuente):

R10	R11	Compuesto nº
hidrógeno	(1Z)-2-cianovinilo	501 EP-A-0 640 607
hidrógeno	(1E)-3-oxo-but-1-en-1-ilo	502 EP-A-0 640 607
hidrógeno	(1Z)-2-(1,3-tiazol-2-il)vinilo	503 EP-A-0 640 607
hidrógeno	(1E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinilo	504 EP-A-0 640 607
carboximetileno	CH ₃	(Bioorg. Med. Chem. Lett. 1995, 1513)
hidrógeno	(1E)-2-metoxi-2-azavinilo	US-A-5,686,441
hidrógeno	(1E)-2,3-diaza-4-oxo-pent-1-en-1-ilo	US-A-5,686,441

Los números de la columna derecha de esta tabla también son los usados en los ensayos de actividad biológica (véase más adelante).

15 b4) derivados de oxapenam de la anterior fórmula general VI:

Un ejemplo de compuesto preferido de la fórmula VI es el ácido clavulánico o una sal habitual del mismo que sea farmacéuticamente aceptable (es decir, un clavulanato).

b5) derivados de penem de la anterior fórmula general VII:

20 En este caso los ejemplos preferidos como R15 del anillo heteroaromático de 5-6 miembros ocasionalmente unido mediante un espaciador -CH=CH- son 1,2,3-triazol-4-ilo, 2H,3H-imidazo[2,1-b]1,3-tiazolidin-6-ilo y 2'-[1-metil-1,2,3-triazolin-4-il]vinilideno.

25 Los ejemplos preferidos de inhibidores de la fórmula VII son p.ej. ácido 6-[(1-metil(1,2,3-triazol-4-il)metil)-5-oxo-6aH-azetidino[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxílico y ácido 6-(2H,3H-imidazo[2,1-b]1,3-tiazolidin-6-ilmetil)-5-oxo-6aH-azetidino[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxílico (descritos en Antimicrob. Agents Chemother. 1989, 1580 y en Antimicrob. Agents Chemother. 1991, 1748), y ácido 6-[(2E)-3-(1-metil(1,2,3-triazolin-4-il)prop-2-enilideno]-5-oxo-6aH-azetidino[2,1-b]1,3-tiazolin-3-carboxílico (descrito en J. Antibiotic 1997, 50, 350).

b6) derivados de cephem sulfona de la anterior fórmula general VIII:

Aquí un ejemplo preferido del anillo heteroaromático de 5-6 miembros como R16 es el 2-tienilo.

30 Como ejemplos preferidos cabe citar ácido 3-(acetiloximetil)-1,1,6-trioxo-7-(2-piridilmetileno)-2H,7aH-azetidino[2,1-b]1,3-tiazin-4-carboxílico (Biorg. Med. Chem. Lett. 2000, 853 y Biorg. Med. Chem. Lett. 2000, 847) y ácido 3-(acetiloximetil)-7-[[terc-butil]oxicarbonil]metileno]-1,1,6-trioxo-2H,7aH-azetidino[2,1-b]1,3-tiazin-4-carboxílico (J. Med. Chem. 1995, 38, 1022).

b7) meropenem, ertapenem, doripenem o un derivado de carbapenem de la fórmula general IX:

35 Aquí las combinaciones preferidas de Rk y R1 son: Rk = hidrógeno y R1 = sulfamoilo o 3-carboxifenilo (o viceversa); y Rk = R1 = metilo.

Los ejemplos preferidos son imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem.

b8) derivados de boronato de la anterior fórmula general X.

b9) derivados de boronato de la anterior fórmula general XI:

40 Como ejemplos de estos compuestos cabe citar ácido 3-[[4-(fenilsulfonil-2-tienilsulfonil)amino]fenil]borónico (Chem. Biol. 2001, 8, 593) y ácido 3-[[4-[(4-carboxifenilsulfonil)amino]fenilsulfonil]amino]fenil]borónico (Chem. Biol. 2001, 8, 594).

b10) derivados de fosfonato de la anterior fórmula general XII.

45 Como ejemplos de estos compuestos cabe citar {[4-nitrofenoxi)(hidroxifosforil)]metil}[bencilsulfonil]amina, {[4-nitrofenoxi)(hidroxifosforil)]metil}(fenilsulfonil)amina y {[4-nitrofenoxi)(hidroxifosforil)]metil}(2-tienilsulfonil)amina, (benzo[b]tiofen-2-ilsulfonil){[4-nitrofenoxi)(hidroxifosforil)]metil}amina y 2-[(4-nitrofenoxi)(hidroxifosforil)]-1-(fenilsulfonil)hidrazina (todos descritos en US-A-2004/082546 y US-A-2004/029836);

y

50 b11) derivados de diazabiciclooctano de la anterior fórmula general XIII o ácido (1R, 2S, 5R) 2-(aminocarbonil)-7-oxo-1,6-diazabiciclo[3.2.1]octano-6-sulfónico (descrito en las patentes WO-A-2002/01219, WO-A-2002/010172, FR-A-2835186 y FR-A-2848210).

55 Además del compuesto de la reivindicación 1 las composiciones farmacéuticas pueden llevar uno o más inhibidores de β-lactamasa escogidos entre las anteriores fórmulas II hasta XIII, que sean diferentes entre sí. Se prefieren las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones triples de un compuesto de la reivindicación 1 y dos inhibidores distintos de β-lactamasa elegidos entre los grupos b1) hasta b11).

Se prefieren más aquellas composiciones en que las anteriores combinaciones dobles contienen adicionalmente

sulbactam o ácido clavulánico o una sal conocida del mismo farmacéuticamente aceptable, es decir un clavulanato. Estas composiciones contienen por tanto combinaciones triples.

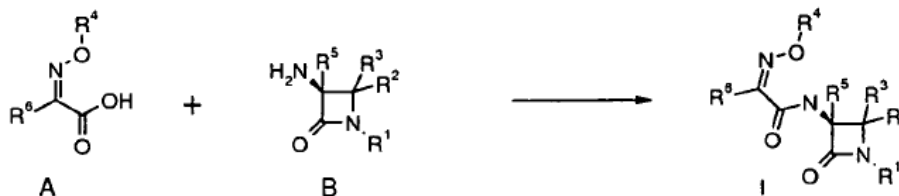
- 5 Se prefieren especialmente las composiciones con las siguientes combinaciones triples (los números son los mismos que en las tablas anteriores 1 y 2):

Compuesto 21	Compuesto 102	Sulbactam
Compuesto 21	Compuesto 102	Clavulanato
Compuesto 21	Compuesto 323	Sulbactam
Compuesto 21	Compuesto 323	Clavulanato
Compuesto 21	Compuesto 324	Sulbactam

Los compuestos de la reivindicación 1 se pueden preparar del modo descrito a continuación.

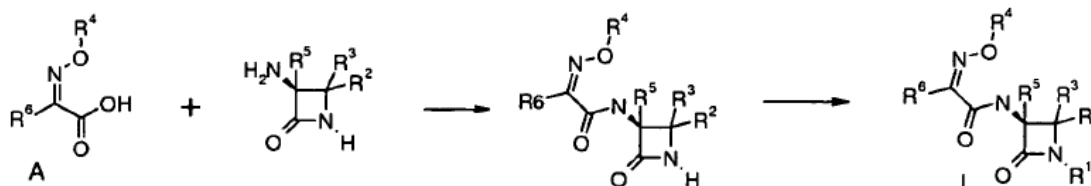
- 10 En general los compuestos según la reivindicación 1 se pueden preparar haciendo reaccionar ácidos heteroaril-carboxílicos de fórmula general A con el compuesto de 3-amino-azetidin-2-ona de fórmula B (esquema 1). En el esquema, R4 también puede significar un grupo protector, que luego puede eliminarse para introducir a continuación el R4 realmente deseado.

- 15 Esquema 1



- 20 La reacción de acoplamiento de los compuestos de fórmula general A con los compuestos de fórmula general B se puede efectuar con los respectivos cloruros de acilo de los ácidos aril- o heteroarilcarboxílicos de fórmula general A o con los propios ácidos carboxílicos A y DCC (Chem. Pharm. Bull 1983, 2200) o con un éster activado de los ácidos aril- o heteroarilcarboxílicos de fórmula general A, tal como los de N-hidroxisuccinimidilo (véase Antibiotics 2000, 1071). Como alternativa los compuestos de fórmula I también se pueden preparar según el esquema 2 (en el cual R1 = SO₃H, véase también J. Antibiotics 1985, 346).

- 25 Esquema 2

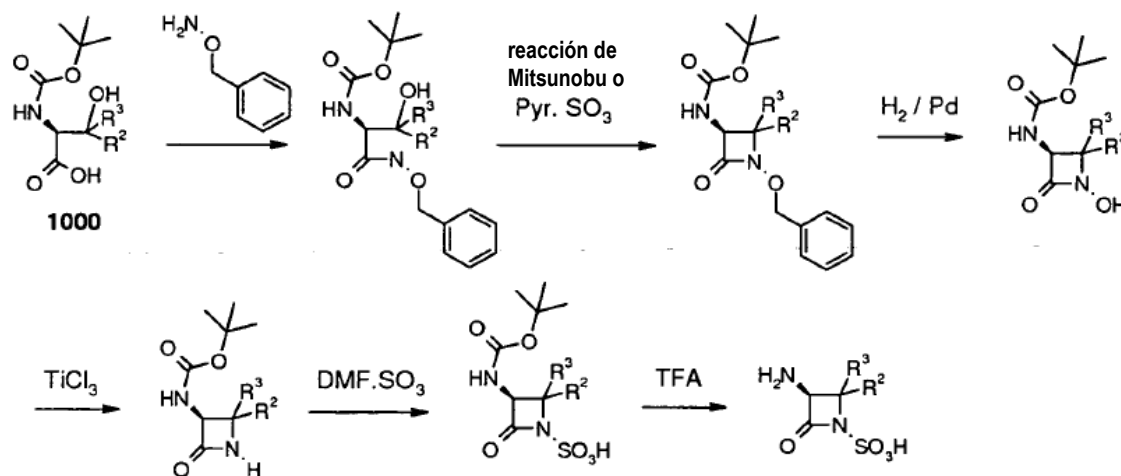


- 30 **A) Preparación de los compuestos B**

El compuesto de la fórmula B se puede preparar de distintas maneras (esquema 3) (J. Org. Chem. 1980, 410; J. Antibiotics 1986, 76; J. Am. Chem. Soc. 1985, 1447).

- 35

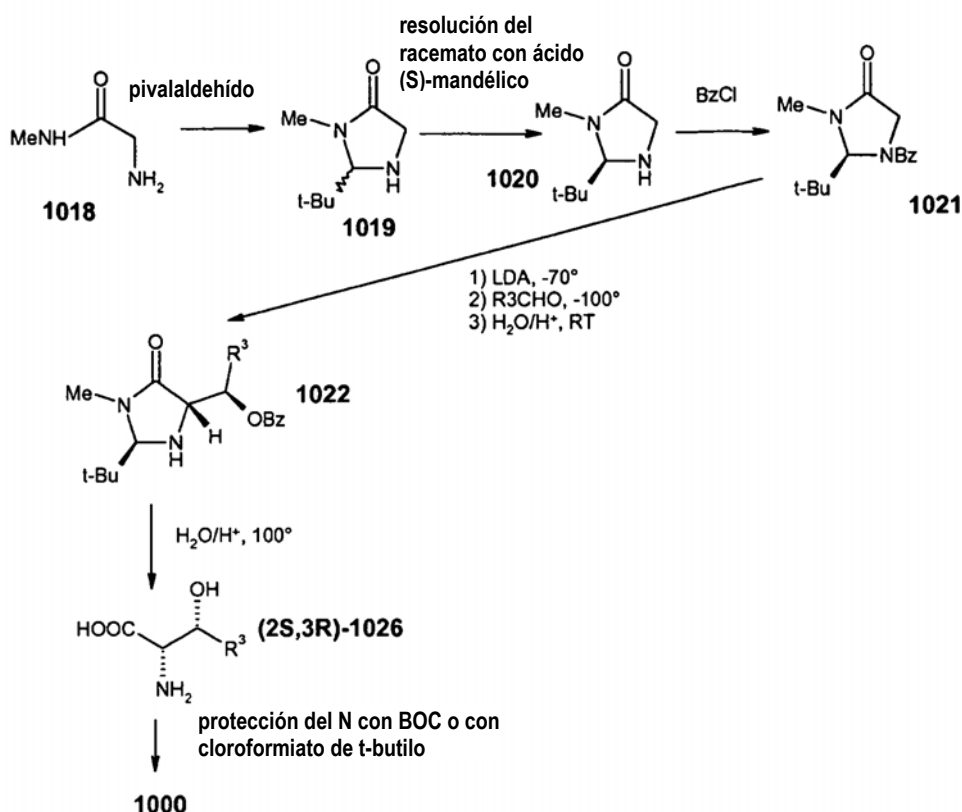
Esquema 3



5 A-1) En el anterior esquema 3 se necesita un β-hidroxi aminoácido enantioméricamente puro N-protegido **1000** como material de partida. Este precursor **1000** se puede preparar tal como se plantea en la siguiente sección A-1-III):

A-1-III) R² es H y R³ es alquilo. Para formar **1000** se puede adoptar una síntesis según el siguiente esquema A-1-III):

10 Esquema A-1-III

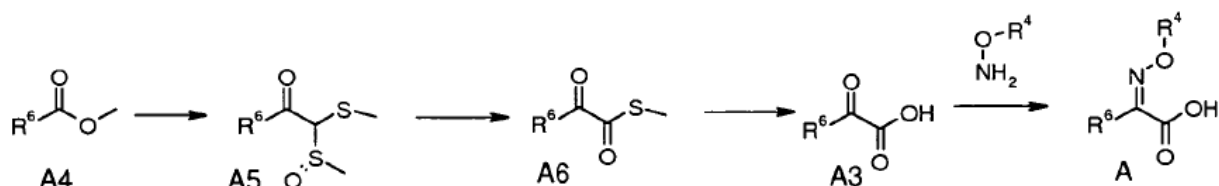


15 Esta metodología fue desarrollada por Seebach (Helv. Chim. Acta 1987. 237). En el esquema A-1-III las reacciones dan el β-hidroxi aminoácido **1000** N-protegido, en el cual R² = hidrógeno conforme a la configuración definida.

B) Preparación de compuestos A

20 Los compuestos de la fórmula general A requeridos en los esquemas 1 y 2 se pueden preparar del modo habitual, haciendo reaccionar un cetoácido A3, sustituido adecuadamente en R₆, con una hidroxilamina adecuadamente eterificada con R₄ (esquema 7 siguiente).

Esquema 7



El cetoácido A3 sustituido con R6 requerido en el esquema 7 se puede preparar del modo descrito a continuación.

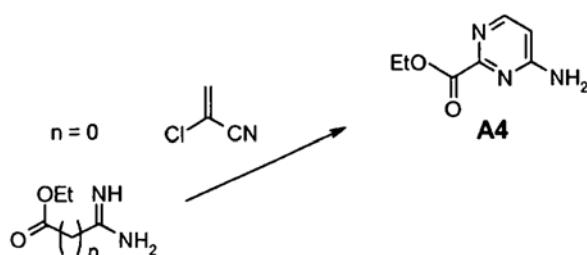
El cetoácido A3 sustituido con R6 se puede preparar condensando metil-metiltiometil-sulfóxido según el anterior esquema 7 (J. Antibiotics, 1984, 546, J. Antibiotics, 1984, 557) en una síntesis de 4 etapas, partiendo de los ésteres A4 R6COOCH₃ o R6COOEt. El metil-metiltiometil-sulfóxido se condensa primero con derivados de A4 para obtener el compuesto de tiogloxilato de metilo A6 después de un tratamiento con ácido.

El intermedio A4 (esquema 7) se prepara del modo descrito en la siguiente subsección B-2-Id).

B-2-Id) R6 es un derivado de pirimidina.

El esquema B-2-Id (abajo) indica que los derivados de amidina pueden dar lugar a pirimidina A4 sustituida en la posición 2 (patente DE-OS-2848912, J. Antibiotics 1984, 546).

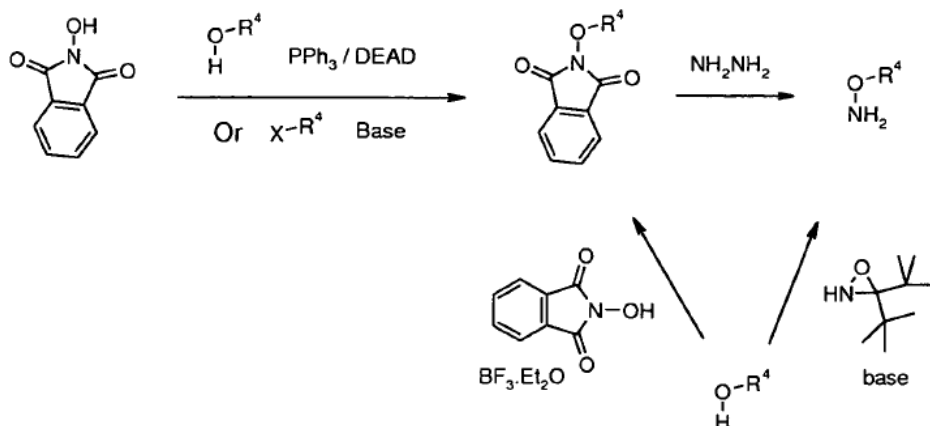
Esquema B-2-Id



B-3) Las hidroxilaminas requeridas en el anterior esquema 7 se pueden preparar por varios métodos, tal como se indica en el siguiente esquema 8.

Estas hidroxilaminas pueden prepararse en primer lugar, según J. Antibiotics, 2000, 1072, con N-hidroxifalimida y condiciones de reacción de Mitsunobu en presencia de los alcoholes R4-OH o por alquilación de N-hidroxifalimida en presencia de compuestos R4-X activados (X puede ser halógeno, tal como Cl, Br, I, o ésteres sulfonato activados tales como mesilato, tosilato, triflato, etc.). Las hidroxilaminas finales se pueden preparar en presencia de hidrazina o de metilhidrazina. Para obtener directamente hidroxilaminas sustituidas en O y desprotegidas también se puede usar la tecnología de oxaziridina desarrollada por Ellman (J. Org. Chem. 1999, 6528) (esquema 8).

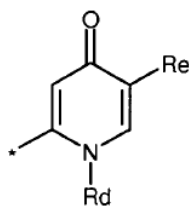
Esquema 8



Los alcoholes R4-OH o los compuestos R4-X pueden adquirirse en el comercio o pueden prepararse tal como se

describe en la siguiente sección B-3-Id).

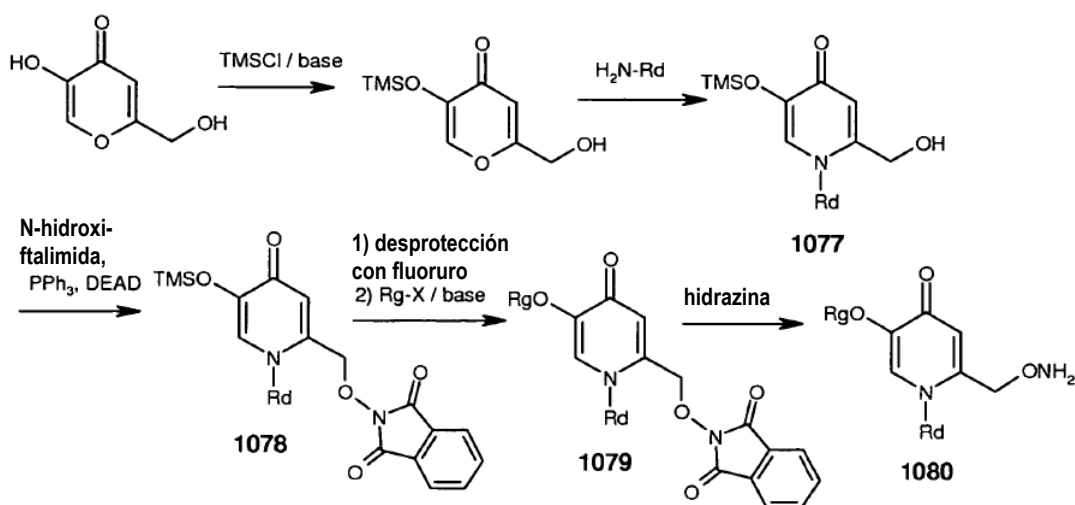
B-3-Id) Para aquellas hidroxilaminas en las que el radical Z de R4 es



5

donde Re y Rd son ORg (siendo Rg hidrógeno tanto para Re como para Rd) y donde Rx = Ry = H, puede adoptarse el siguiente esquema de síntesis B-3-Id:

10 Esquema B-3-Id



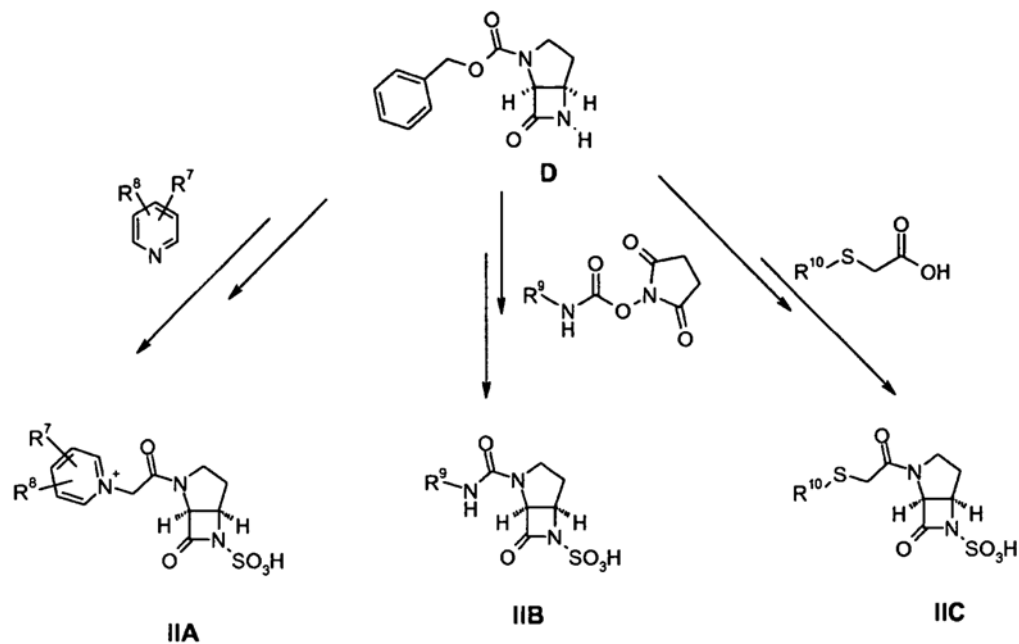
15 Este sistema cumple con el procedimiento de síntesis descrito en la patente EP-A-0 251 299. El ácido kójico usado como material de partida está disponible en el comercio. Para la transformación del ácido kójico protegido con sililo a **1077** los reactivos H₂N-Rd son aminas, en las cuales Rd es hidrógeno, alquilo o bencilo opcionalmente sustituido; son hidrazinas cuando Rd es amino o monoalquilamino; son carbamatos cuando Rd es alcóxicarbonilo; y cuando Rd es ORg, estos reactivos son hidroxilaminas. Para la transformación de **1078** a **1079** los reactivos Rg-X son haluros de hidrógeno, de alquilo o de bencilo, en que X es preferiblemente Br o I. Estos reactivos son conocidos o fáciles de preparar a partir de los correspondientes alcoholes Rg-OH. En el esquema anterior, en vez de trimetilsililo también se podrían emplear otros grupos protectores, como por ejemplo bencilo, difenilo o tritilo, tal como está publicado en J. Antibiotics 1990, 1450.

25 Tras la formación del derivado cetoácido A3 se puede realizar la condensación con hidroxilamina sustituida en el O (preparada o comercialmente disponible, como la O-metilhidroxilamina), para obtener los compuestos de la fórmula general A. La condensación de las hidroxilaminas R4-OH₂ con los derivados cetoácidos A3 para obtener los compuestos A puede seguir luego el procedimiento descrito en J. Antibiotics 2000, 1071 y en WO-A-02/22613.

30 Los inhibidores de β-lactamasa de la fórmula II son compuestos conocidos por las referencias de la literatura arriba citadas (patentes EPA-0 508 284 y US-B-6,566,355) o pueden prepararse de modo análogo o tal como se describe en el siguiente esquema 10.

35 El compuesto intermedio D (J. Med. Chem. 1998, 3961 y EP-A-0 508 234) da acceso a los compuestos de fórmula IIA, IIB o IIC, empleando las distintas vías de síntesis indicadas en el esquema 10.

Esquema 10

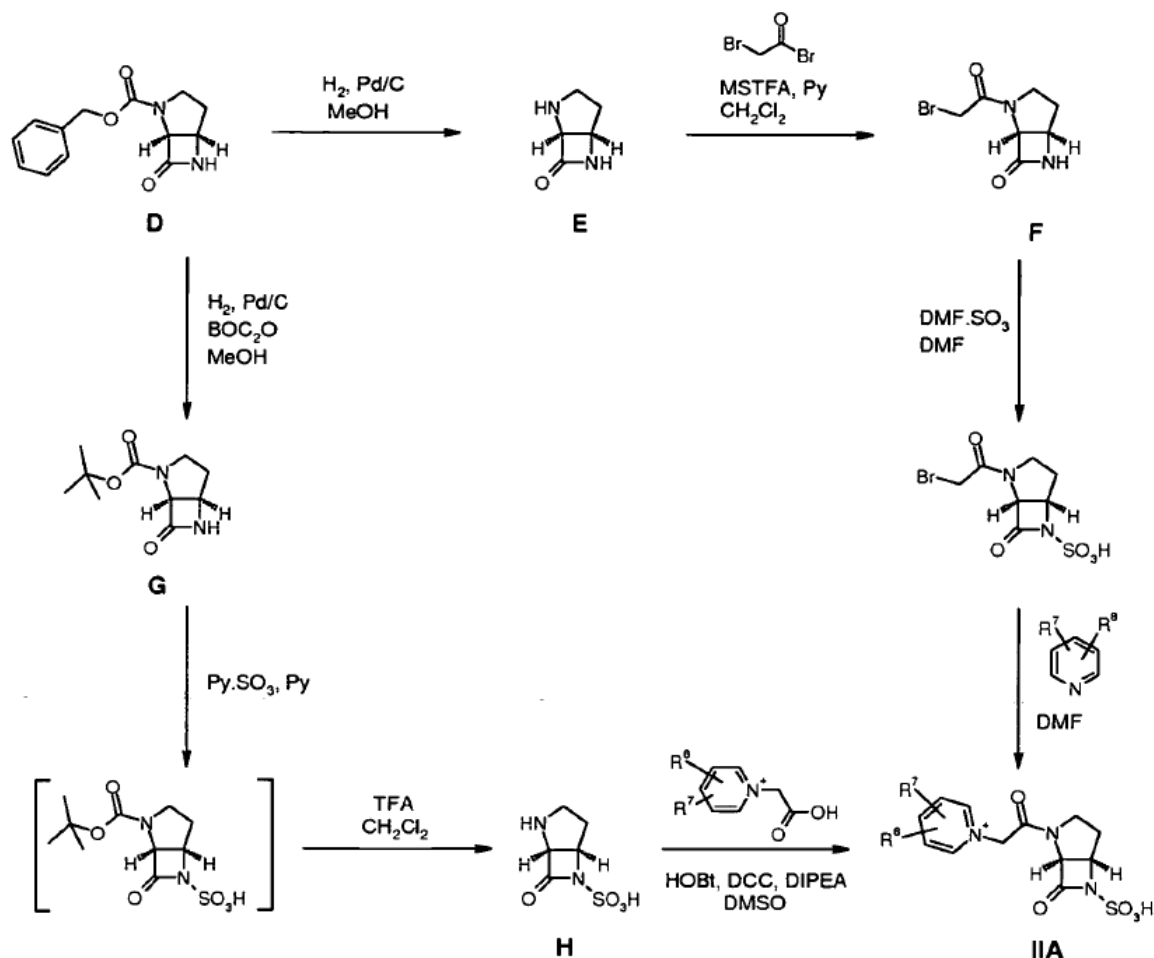


- 5 Para preparar los derivados de carboximetil-piridinio de fórmula IIA hay dos posibles vías de síntesis (esquema 11):
- Primera vía: se puede sulfonar el compuesto F, preparado a partir del compuesto D en presencia de bromoacetil bromuro según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 1998, 3961 y en la patente EP-A-0 508 234 (J. Org. Chem. 1982, 5160). Los derivados de piridina condensados a temperatura ambiente con dimetilformamida pueden adquirirse en el comercio o sintetizarse según procedimientos conocidos de la literatura.
 - 10 – Segunda vía: primero se puede hidrogenar el compuesto D en presencia de BOC₂O para obtener el intermedio G (Tetrahedron Lett. 1988, 2983). Después, la sulfonación del compuesto G seguida de la eliminación del grupo protector BOC produce el compuesto H (J. Med. Chem. 1998, 3961 y J. Org. Chem. 1982, 5160).

15 En esta fase se pueden introducir los derivados de carboximetil-piridinio (preparados por analogía con los métodos descritos en Synthesis 2000, 1733 o J. Chem. Soc, Perkin Trans. I 1977, 1692) para generar los compuestos IIA.

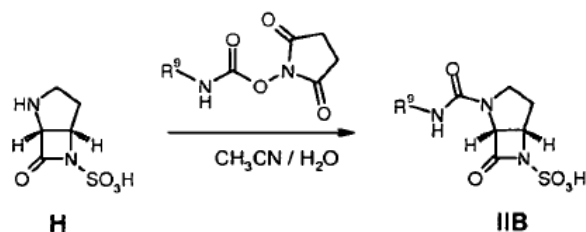
Continúa en página siguiente

Esquema 11



5 Los compuestos de fórmula IIB pueden obtenerse a partir del compuesto H y derivados de succinimidilo según el siguiente esquema 12:

Esquema 12

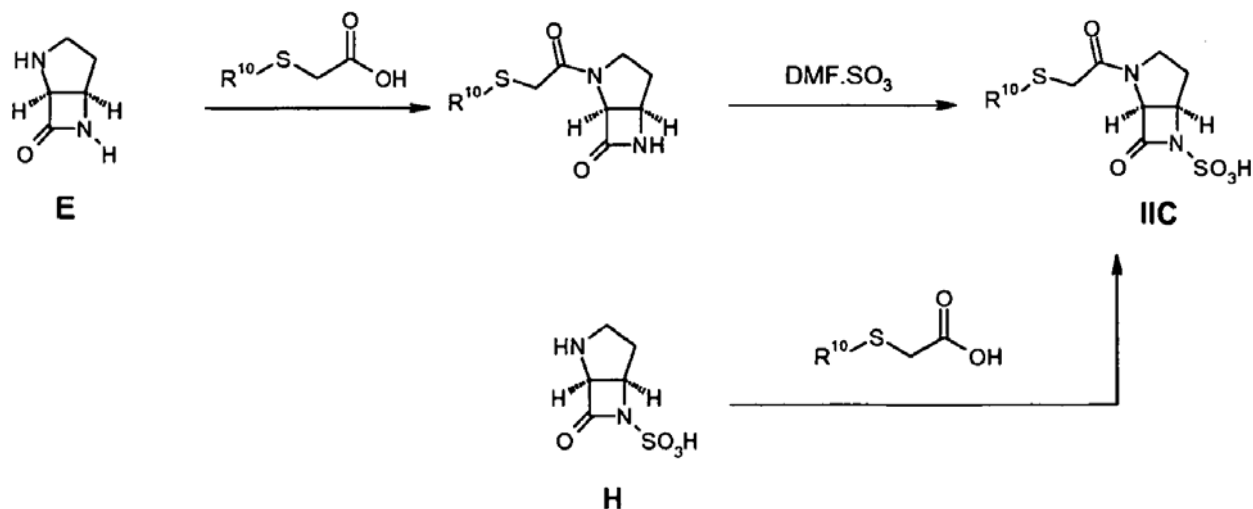


10

El compuesto H se puede preparar tal como se ha descrito antes en el esquema 11. Después los derivados de succinimidilo se pueden sintetizar e introducir según los procedimientos descritos en J. Med. Chem. 1998, 3961.

15 Los compuestos de fórmula IIC se pueden obtener a partir del compuesto E o del compuesto H según el siguiente esquema 13:

Esquema 13



- 5 Los compuestos IIC se pueden sintetizar por dos vías diferentes:
- a partir del compuesto E, primero por acoplamiento con los derivados de ácido tioacético, seguido de una etapa de sulfonación (J. Med. Chem. 1998, 3961),
 - directamente a partir del compuesto H (véase el esquema 11) y derivados de ácido tioacético.

- 10 La sal sódica del compuesto de la reivindicación 1 y de la fórmula II se puede preparar por los métodos descritos en WO-A-02/22613, US-B-6,566,355, J. Med. Chem. 1998, 3961 o en J. Antibiotics, 1985, 346.

15 En las descripciones anteriores los reactantes se hacen reaccionar junto con un disolvente adecuado a temperaturas altas o bajas, durante un tiempo suficiente para completar la reacción. Las condiciones de reacción dependerán de la naturaleza y de la reactividad de los reactantes. Cuando en una reacción se emplea una base, esta se selecciona p.ej. entre trietilamina, tributilamina, trioctilamina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, diisopropilamina, 1,5-diazabicyclo-[4,3,0]non-5-eno, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico o carbonato de cesio.

20 La desprotección de grupos funcionales se puede realizar por hidrogenación o hidrólisis con ácidos apropiados, tales como el clorhídrico, fórmico, trifluoroacético, acético o p-toluensulfónico, y en disolventes como metanol, etanol, propanol, acetato de etilo, acetonitrilo, cloruro de metileno o cloruro de etileno. La hidrogenación suele llevarse a cabo en presencia de un catalizador metálico tal como Pd, Pt o Rh bajo presión normal hasta elevada.

25 Los disolventes utilizables en la reacción se eligen, basándose en los reactantes empleados, entre benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, etanol, metanol, cloroformo, acetato de etilo, cloruro de metileno, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, hexametilsfosfotriamida o similares. También pueden usarse mezclas de disolventes.

30 Las temperaturas de reacción oscilan en general entre -70°C y 150°C. La relación molar preferida de los reactantes es de 1:1 hasta 1:5. El tiempo de reacción varía de 0,5 hasta 72 horas en función de los reactantes.

35 Los compuestos de la reivindicación 1 y sus sales farmacéuticamente compatibles se pueden usar conforme a la presente invención para controlar o prevenir enfermedades en mamíferos, humanos y no humanos, especialmente en combinación con inhibidores de β-lactamasa.

40 Por ello el compuesto de la reivindicación 1 o sus sales farmacéuticamente compatibles se pueden administrar antes, al mismo tiempo o después de la administración o de la toma de uno o más inhibidores de β-lactamasa de las fórmulas II-XIII. Los productos conforme a la presente invención se pueden administrar en forma de composiciones farmacéuticas que contengan la combinación de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente compatible del mismo, con una base y uno o más inhibidores de β-lactamasa de las fórmulas II-XIII; como alternativa también se pueden administrar por separado, simultánea o secuencialmente respecto a los inhibidores de β-lactamasa, en cuyo caso la combinación conforme a la presente invención se puede presentar como un conjunto de partes. Los artículos con estas combinaciones farmacéuticas también son objeto de la presente invención.

45 Los compuestos de la reivindicación 1 son activos frente a múltiples organismos bacterianos. Son activos contra las bacterias aeróbicas Gram-negativas no productoras de β-lactamasa, incluyendo las enterobacteriáceas, como por ejemplo Escherichia coli, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Citrobacter freundii, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Proteus vulgaris, Providencia rettgeri; Pseudomonas, por ejemplo P. aeruginosa; Acinetobacter, por ejemplo A. baumannii; Burkholderia, por ejemplo B. cepacea; Stenotrophomonas, por ejemplo S. maltophilia. Las

combinaciones de compuestos de la reivindicación 1 y β -lactamasa son activas contra cepas de dichos organismos que no producen β -lactamasas y esta actividad se puede incrementar combinando adicionalmente inhibidores de β -lactamasa de fórmula III-XIII con la combinación que comprende los compuestos de la reivindicación 1 e inhibidores de β -lactamasa de fórmula II.

5

FORMULACIONES

Las composiciones farmacéuticas y los artículos (kits de partes) que propone la presente invención se administran por cualquier vía, preferentemente en forma de una composición farmacéutica o kit de partes de composición individual adaptada a la vía. La dosis y la vía de administración deben establecerse según la vulnerabilidad de los organismos causantes, la gravedad y el lugar de la infección y el estado del paciente. Los tipos preferidos de composiciones farmacéuticas se administran, por ejemplo, por vía intravenosa o por inyección intramuscular.

10

Las formulaciones para administración parenteral se pueden suministrar en forma de soluciones o suspensiones acuosas isotónicas estériles, inyectables. Estas soluciones o suspensiones se pueden preparar a partir de polvos, granulados o liofilizados estériles. Los compuestos se pueden disolver en agua esterilizada o en varios tampones estériles que pueden contener cloruro sódico, polietilenglicol, polipropilenglicol, etanol, sacarosa, glucosa, arginina, lisina o ácido láctico. Las composiciones secas pueden contener desde 0,1% hasta 99% en peso, preferiblemente 10% - 60% en peso, de cada ingrediente activo. Si las composiciones contienen dosis unitarias, cada unidad lleva preferiblemente desde 50 mg hasta 4 g de cada sustancia activa.

15

20

La proporción de antibiótico de β -lactama (compuestos según la reivindicación 1 o sus sales farmacéuticamente compatibles con una base) e inhibidores de β -lactamasa de la fórmula II y de las fórmulas III-XIII, o sales de los mismos farmacéuticamente compatibles con una base, también puede variar dentro de amplios límites y se ajustará a las necesidades individuales de cada caso particular. En general debería ser apropiada una relación comprendida entre 1 parte de antibiótico de la reivindicación 1 a 5 partes de cualquier inhibidor de β -lactamasa de fórmula general II o III-XIII y 20 partes de antibiótico de la reivindicación 1 a 1 parte de cualquier inhibidor de β -lactamasa de fórmula general II o III-XIII.

25

La dosis del compuesto de la reivindicación 1 y de sus sales farmacéuticamente compatibles con bases puede variar dentro de amplios límites y se ajustará en cada caso particular a las exigencias individuales y al agente patógeno productor de β -lactamasa que debe controlarse. En general debería ser apropiada una dosis de aproximadamente 0,1 a 2 g de antibiótico, administrada una hasta cuatro veces durante 24 horas.

30

La presente invención se ilustra más a fondo mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

35

Ejemplo comparativo 1

Ácido (3S,4S)-3-((2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[(5-hidroxi-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil)metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (6)

40

Preparación de 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-1-metilhidropiridin-4-ona

Se agitó 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)piran-4-ona (J. Antibiotics 1990, 189) (5,0 g, 16,22 mmoles) y metilamina (80,6 g, 1,04 moles) a temperatura ambiente por la noche en presencia de metanol (1 ml). El precipitado observado se separó por filtración y el licor madre se extrajo 3 veces con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas y se evaporó el disolvente. La cantidad total de producto recogido fue de 2,1 g.

45

RMN-¹H (DMSO-d₆) d: 3,49 (s, 3H), 4,29 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,20 - 7,60 (m, 11H).

50

Preparación de 2-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]benzo[c]azolin-1,3-diona

En THF (10,0 ml) con trifetilfosfina (0,470 g, 1,79 mmoles) y N-hidroxiftalimida (0,293 g, 1,79 mmoles) se introdujo 5-(difenilmetoxi)-2-(hidroximetil)-1-metilhidropiridin-4-ona (0,240 g, 0,75 mmoles). Después de enfriar la solución a 0°C se agregó azodicarboxilato de dietilo (0,312 g, 1,79 mmoles) gota a gota y se agitó 30 minutos a esta temperatura. La solución se calentó luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se observó una suspensión, que se separó por filtración y se lavó para obtener 210 mg del compuesto deseado.

55

RMN-¹H (DMSO-d₆) d: 3,78 (s, 3H), 5,08 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 10H), 7,69 (s, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 4H).

60

Preparación de 2-[(aminooxi)metil]-5-(difenilmetoxi)-1-metilhidropiridin-4-ona

Se añadió hidrato de hidrazina (0,023 ml, 0,47 mmoles) a etanol (10 ml) que ya contenía 2-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]benzo[c]azolin-1,3-diona (0,200 g, 0,43 mmoles). La disolución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se recogió el precipitado y se evaporó el etanol.

65

El residuo resultante se trituró en acetato de etilo para obtener 130 mg del compuesto esperado.

RMN-H¹ (DMSO-d₆) d: 3,51 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,29 (br s, 2H), 6,74 (s, 1H), 7,20 - 7,50 (m, 10H), 7,56 (s, 1H).

5 Preparación de ácido (2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico

10 Se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente 2-[(aminooxi)metil]-5-(difenilmetoxi)-1-metilhidropiridin-4-ona (0,076 g, 0,23 mmoles) y ácido 2-oxo-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}acético (0,085 g, 0,21 mmoles) en una mezcla de etanol (5 ml)/cloroformo (3 ml). Se evaporaron los disolventes y se añadió acetato de etilo al residuo. La suspensión resultante se separó por filtración para obtener 77 mg del compuesto deseado.

15 RMN-H¹ (DMSO-d₆) d: 3,49 (s, 3H), 5,00 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,83 (s, 1H), 7,15 - 7,50 (m, 25H), 7,57 (s, 1H), 8,85 (s, 1H).

Preparación de ácido (3S,4S)-3-((2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico

20 Se agitó 3 horas a la temperatura ambiente ácido (2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoico (0,380 g, 0,52 mmoles), dicitclohexilcarbodiimida (0,160 g, 0,78 mmoles) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (0,106 g, 0,78 mmoles). Luego se agregó ácido (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (0,103 g, 1,04 mmoles) y una cantidad catalítica de trietilamina a la disolución anterior y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (gel de sílice, eluyente: diclorometano y metanol, 95/5, v/v). Se obtuvieron 100 mg del compuesto deseado.

30 RMN-H¹ (DMSO-d₆) d: 1,35 (d, 3H, J = 6,0 Hz), 3,55 - 3,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,34 (dd, 1H, J = 2,5, 7,7 Hz), 5,21 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,00 (s br, 1H), 7,15 - 7,60 (m, 26H), 8,39 (s br, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,33 (d, 1H, J = 7,7 Hz).

Ácido (3S,4S)-3-((2Z)-2-(2-amino(1,3-tiazol-4-il))-3-[[5-hidroxi-1-metil-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (6)

35 Se disolvió ácido (3S,4S)-3-((2Z)-3-[[5-(difenilmetoxi)-1-metil-4-oxo-2-hidropiridil]metoxi]-2-{2-[(trifenilmetil)amino](1,3-tiazol-4-il)}-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (0,076 g, 0,08 mmoles) en diclorometano (3 ml). Se agregó trietilsilano (0,021 ml, 0,25 mmoles) a -10°C, se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (0,327 ml, 4,25 mmoles) y se agitó 1 h a la misma temperatura. La solución reaccionó a temperatura ambiente durante 2 horas. Luego se evaporó el diclorometano al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener 35 mg del compuesto deseado.

Ejemplo 3

45 Ácido (3S,4S)-3-((2Z)-2-(4-aminopirimidin-2-il)-3-[[1,5-dihidroxi-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-3-azaprop-2-enoilamino)-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico (21)

50 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 8. El ácido (2Z)-3-[[1,5-bis(difenilmetoxi)-4-oxo(2-hidropiridil)]metoxi]-2-{4-[(trifenilmetil)amino]pirimidin-2-il}-3-azaprop-2-enoico se preparó según los procedimientos descritos en J. Antibiotics, 1984, 546 y el ácido (3S,4S)-3-amino-4-metil-2-oxoazetidinsulfónico se preparó según los procedimientos descritos en J. Org. Chem. 1980, 410.

Las etapas finales de acoplamiento y desprotección se llevaron a cabo de manera similar al método descrito para el ejemplo comparativo 1.

55 El compuesto 16 se preparó análogamente a los métodos descritos en la patente WO-A-02/22613. El respectivo heterociclo del derivado de ácido carboxílico de la fórmula A se preparó análogamente a los métodos descritos en Z. Chem 1975, 233 y J. Antibiotics 1983, 1020.

60 El compuesto 20 se preparó análogamente a los métodos descritos en la patente WO-A-02/22613. El respectivo heterociclo del derivado de ácido carboxílico de la fórmula A se preparó análogamente a los métodos descritos en la patente USA-4,394,504, pero empleando 2-amino-6-picolina como material de partida.

En la siguiente tabla X se presentan los datos analíticos de todos los compuestos de la anterior fórmula (I):

65

Tabla X

Compuesto nº (nº de ejemplo)	NMR-H ¹ - (DMSO-d6) δ in ppm	Masa m/z:
16	1,41 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 3,62 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,10 (ancho s, 2H), 9,64 (d, 1H, J = 7,7 Hz).	
20	1,43 (d, 3H, J = 6,2 Hz), 3,73 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,72 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,83 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 6,98 (s, 1H), 7,62 (t, 1H, J = 5,7 Hz), 8,04 (s, 1H), 9,54 (d, 1H, J = 7,7 Hz).	
21 (3)	1,43 (d, 3H), 3,67 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 8,10 - 8,20 (m, 3H), 9,50 (d, 1H, J = 7,7 Hz).	

Ejemplo comparativo 14

5 **(1S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-6-metilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (111)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11.

10 a) Preparación de bromuro de 5-carbamoil-1-carboximetil-2-metilpiridinio

Se agitó a temperatura ambiente durante 6 días una solución de 6-metil nicotinamida (400 mg, 2,94 mmoles, 1,0 eq) y ácido bromoacético (408 mg, 2,94 mmoles, 1,0 eq) en DMF (10 ml). La mezcla reactiva se controló por LCMS. Después se evaporó el disolvente y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa, para obtener 136 mg del compuesto esperado.

15 RMN-H¹ (DMSO-d6) δ (ppm): 2,80 (s, 3H); 5,66 (s, 2H); 8,13 (s, 1H); 8,24 (d, J = 8,3, 1H); 8,53 (s, 1H); 8,92 (dd, J = 1,8 y 8,3, 1H); 9,47 (s, 1H)

20 b) (1S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-6-metilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (111)

25 A la temperatura ambiente se añadió bromuro de 5-carbamoil-1-carboximetil-2-metil-piridinio (91 mg, 0,47 mmoles, 1,0 eq) a una solución agitada de ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (J. Med. Cem. 1998, 3961) (90 mg, 0,47 mmoles, 1,0 eq) en DMSO (4 ml), seguido de 1-hidroxibenzotriazol (69 mg, 0,52 mmoles, 1,1 eq), dicitohexilcarbodiimida (106 mg, 0,52 mmoles, 1,1 eq) y diisopropiletilamina (96 µl, 0,56 mmoles, 1,2 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche se filtró la mezcla reactiva. Se evaporó el licor madre y el producto crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (4 ml) y se filtró. El sólido resultante se purificó por HPLC preparativa, para obtener 46 mg del compuesto esperado.

30 RMN-H¹ (DMSO-d6) δ (ppm): 1,82 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 2,73 (d, J = 5,3, 3H); 3,25 y 3,55 (2m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,40 y 4,62 (2t, J = 4,7, 1H); 5,19 y 5,31 (2d, J = 4,3, 1H); 5,55-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,12 (d, J = 7,0, 1H); 8,22 (d, J = 8,3, 1H); 8,53 (d, J = 10,0, 1H); 8,89 (dd, J = 1,8 y 8,3, 1H); 9,36 (dd, J = 1,8 y 10,0, 1H).

Ejemplo comparativo 15

40 **(1S,5R)-2-[2-[3-(N-metilcarbamoil)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (101)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y N-metil-nicotinamida comercialmente disponible como materiales de partida.

45 Espectro +ESI-MS: m/z: 289 [M+H-SO₃]⁺.

Ejemplo comparativo 16

50 **(1S,5R)-2-[2-(4-aminopiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (103)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-aminopiridina comercialmente disponible como materiales de partida.

55 Espectro +ESI-MS: m/z: 326 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 17**(1S,5R)-2-(2-(2-isoquinolinio)acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (104)**

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) e isoquinolina comercialmente disponible como materiales de partida.
Espectro -ESI-MS: m/z: 360 [M-1]⁺.

Ejemplo comparativo 18**(1S,5R)-2-[2-(4-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (105)**

- 15 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) e isonicotinamida comercialmente disponible como materiales de partida.
RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,20 y 3,50 (2m, 1H); 4,05 y 4,12 (2m, 1H); 4,43 y 4,60 (2t, J = 4,7, 1H); 5,21 y 5,29 (2d, J = 4,3, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵, 2H); 8,27 (m, 1H); 8,46 (m, 2H); 8,65 (m, 1H); 9,12 (m, 2H).

Ejemplo comparativo 19**(1S,5R)-7-oxo-2-(2-(2-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinio)acetil)-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (106)**

- 25 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina disponible comercialmente como materiales de partida.
Espectro +ESI-MS: m/z: 365 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 20**(1S,5R)-2-[2-(3-aminopyridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (107)**

- 35 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-aminopiridina comercialmente disponible como materiales de partida.
Espectro +ESI-MS: m/z: 326 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 21**(1S,5R)-2-(2-(3-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]piridinio)acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (108)**

- 45 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]piridina como materiales de partida.
Espectro +ESI-MS: m/z: 411 [M]⁺.

- 50 La 3-[N-(carbamoilmetil)carbamoil]piridina se preparó haciendo reaccionar hidrocloreto de cloruro de nicotino del comercio con hidrocloreto de glicinamida.

Ejemplo comparativo 22**(1S,5R)-2-(2-[3-(N-ciclopropilcarbamoil)piridinio]acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (109)**

- 55 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) e hidrocloreto de cloruro de nicotino del comercio y ciclopropilamina como materiales de partida.
60 RMN-H¹ (DMSO-d₆) : 0,60 (m, 2H); 0,78 (m, 2H); 1,77 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,92 (m, 1H); 3,23 y 3,50 (2m, 1H); 4,01 y 4,10 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, J = 4,3, 1H); 5,58-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵, 2H); 8,30 (m, 1H); 8,95 (m, 1H); 9,01-9,13 (m, 2H); 9,36 (m, 1H).

65

Ejemplo comparativo 23**(1S,5R)-2-[2-[4-(dimetilamino)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (112)**

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 14, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(dimetilamino)piridina comercialmente disponible como materiales de partida.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,22 (s, 3H); 1,26 (s, 3H); 1,74 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 3,20-3,50 (m, 1H); 3,98 y 4,08 (2dd, J = 8,6 y 11,2, 1H); 4,38 y 4,48 (2t, J = 4,7, 1H); 5,00-5,45 (m, 3H); 7,02 y 7,07 (2d, J = 7,9, 2H); 8,11 y 8,16 (2d, J = 7,9, 2H).

Ejemplo comparativo 24**2-(2-[3-[N-((3S)pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (122)****Preparación de (1S,5R)-2-(2-bromoacetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico**

20 Una solución de complejo trióxido de azufre.DMF (4,92 g, 32,10 mmoles, 1,5 eq) en DMF (10 ml) se añadió a 0°C a una solución agitada de (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-ona (compuesto F, 5,25 g, 21,40 mmoles, 1,0 eq) en DMF (110 ml). Después de 5 horas de agitación a 0°C se concentró la mezcla reactiva. El aceite restante se disolvió en una mínima cantidad de H₂O y el pH se ajustó a 6 con solución saturada de NaHCO₃. Luego se concentró la mezcla a presión reducida, para obtener 8,3 g del (1S,5R)-2-(2-bromoacetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico esperado, en forma de un aceite marrón.

Preparación de (3S)-3-(3-piridilcarbonil-amino)pirrolidincarboxilato de terc-butilo

30 Se añadió a temperatura ambiente clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (286 mg, 1,61 mmoles, 1,0 eq) a una solución agitada de (S)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina (300 mg, 1,61 mmoles, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (9 ml), seguido de trietilamina (337 µl, 2,42 mmoles, 1,5 eq). Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, se extrajo la mezcla reactiva y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó, para obtener 457 mg del compuesto esperado.

Preparación de 2-[2-[3-[N-((3S)-1-[(terc-butil)oxicarbonil]pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna

40 Se agitó a la temperatura ambiente una solución de ácido (1S,5R)-2-(2-bromoacetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (200 mg, 0,64 mmoles, 1,0 eq) y (3S)-3-(3-piridilcarbonil-amino)pirrolidincarboxilato de terc-butilo (149 mg, 0,51 mmoles, 0,8 eq) en DMF (2 ml) durante 3 días. La reacción se controló por LCMS. Luego se evaporó la DMF para obtener 330 mg del producto crudo esperado, el cual se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación de 2-(2-[3-[N-((3S)pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)-(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (122)

45 Se enfrió a 0°C una solución de 2-[2-[3-[N-((3S)-1-[(terc-butil)oxicarbonil]pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)-(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna, en DMF (4 ml), antes de agregarle ácido trifluoroacético (729 µL, 9,45 mmoles, 15,0 eq). Tras agitar a temperatura ambiente por la noche, se concentró la mezcla reactiva y el producto crudo se purificó por HPLC preparativa, para obtener 37 mg del compuesto esperado.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,80 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,23 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,33 (m, 5H); 4,01 y 4,10 (2m, 1H); 4,13 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 4,56 (m, 1H); 5,18 y 5,30 (2d, J = 4,1, 1H); 5,60-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,35 (m, 1H); 9,07 (m, 3H); 9,38 (m, 1H); 9,44 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 25**(1S,5R)-2-[2-(3-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (102)**

60 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Chem. 1982, 5160) y nicotinamida comercialmente disponible como materiales de partida.

65 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,23 y 3,50 (2m, 1H); 4,03 y 4,13 (2dd, J = 8,6 y 11,0, 1H); 4,42 y 4,63 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,32 (2d, J = 4,3, 1H); 5,55-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,18 (d, J = 3,7, 1H); 8,33 (q, J = 6,2 y 7,9, 1H); 8,57 y 8,62 (2s, 1H); 9,02-9,12 (m, 2H); 9,42 (d, J = 6,5, 1H).

Ejemplo comparativo 26**(1S,5R)-2-[2-(3,4-dicarbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (110)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3,4-piridin-dicarboxamida comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,74 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,25 y 3,49 (2m, 1H); 4,03 y 4,11 (2m, 1H); 4,41 y 4,62 (2t, J = 4,7, 1H); 5,22 y 5,29 (2d, J = 4,3, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,04 (m, 1H); 8,14 (d, J = 10,8, 1H); 8,24 (m, 2H); 8,45 (d, J = 9,1, 1H); 9,10 (m, 1H); 9,24 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 27**(1S,5R)-2-[2-[4-(isopropil)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (113)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 4-isopropil piridina comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,28 y 1,30 (2d, J = 2,3, 6H); 1,77 (m, 1H); 2,42 (m, 1H); 3,10-3,55 (m, 2H); 4,00 y 4,10 (2m, 1H); 4,40 y 4,60 (2t, J = 4,7, 1H); 5,19 y 5,29 (2d, J = 4,2, 1H); 5,45-5,90 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,11 (m, 2H); 8,81 (d, J = 6,7, 1H); 8,87 (d, J = 7,1, 1H).

Ejemplo comparativo 28**(1S,5R)-2-[2-[3-(metoxicarbonil)-5-metilpiridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (114)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 5-metilnicotinato de metilo comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,77 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 2,58 (d, J = 5,9, 3H); 3,24 y 3,49 (2m, 1H); 3,98 (d, J = 2,5, 3H); 4,02 y 4,12 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, J = 4,3, 1H); 5,55-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,95 (m, 1H); 9,06 y 9,15 (2s, 1H); 9,41 y 9,45 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 29**(1S,5R)-2-[2-[3-(metoxicarbonil)-2-metilpiridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (115)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 2-metilnicotinato de metilo comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,82 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 2,81 (d, J = 2,8, 3H); 3,29 y 3,57 (2m, 1H); 3,96 (s, 3H); 4,06 (m, 1H); 4,40 y 4,62 (2t, J = 4,8, 1H); 5,20 y 5,34 (2d, J = 4,3, 1H); 5,65-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,17 (m, 1H); 8,91 (m, 1H); 9,08 (m, 1H).

Ejemplo comparativo 30**(1S,5R)-2-[2-[3-(metoxicarbonil)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (116)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y el éster metílico de la 3-carboxipiridina comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,80 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 3,22 y 3,52 (2m, 1H); 3,98 (d, J = 2,3, 3H); 4,01 y 4,12 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, J = 4,2, 1H); 5,65-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,35 (m, 1H); 9,07 (m, 1H); 9,13 y 9,21 (2m, 1H); 9,57 y 9,62 (2s, 1H); 12,75 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 31**(1S,5R)-7-oxo-2-[2-(4-propanoílpiridinio)acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (117)

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 4-propionilpiridina comercialmente disponible como materiales de partida.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,13 (dt, J = 2,5 y 7,1, 3H); 1,80 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 3,15-3,55 (m, 3H); 4,02 y 4,11 (2dd, J = 8,8 y 11,1, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, J = 4,3, 1H); 5,60-6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,53 y 8,56 (2d, J = 7,1, 2H); 9,11 y 9,18 (2d, J = 7,1, 2H).

Ejemplo comparativo 32

15 **(1S,5R)-2-[2-[4-(aminotioxometil)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (118)

20 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 4-piridincarbotoamida comercialmente disponible como materiales de partida.

25 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,79 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 3,24 y 3,49 (2m, 1H); 4,00 y 4,10 (2m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 5,21 y 5,28 (2d, J = 4,3, 1H); 5,55-5,95 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,28 (dd, J = 6,8 y 10,8, 2H); 8,96 y 9,02 (2d, J = 6,8, 2H); 10,31 y 10,74 (2br, 2H); 12,7 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 33

30 **(1S,5R)-2-[2-[3-(etoxicarbonil)metil]piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (119)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3-piridilacetato de etilo comercialmente disponible como materiales de partida.

35 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,22 (dt, J = 0,9 y 7,1, 3H); 1,75 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 3,22 y 3,49 (2m, 1H); 4,05 (m, 3H); 4,15 (dq, J = 0,9 y 7,1, 2H); 4,40 y 4,61 (2t, J = 4,6, 1H); 5,20 y 5,30 (2d, J = 4,3, 1H); 5,50-5,95 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,19 (m, 1H); 8,61 (m, 1H); 8,87 y 8,92 (2m, 1H); 8,89 y 8,97 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 34

40 **(1S,5R)-7-oxo-2-[2-[3-(trifluorometil)piridinio]acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (120)

45 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3-(trifluorometil)piridina comercialmente disponible como materiales de partida.

50 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,80 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,24 y 3,51 (2m, 1H); 4,04 y 4,12 (2m, 1H); 4,42 y 4,62 (2t, J = 4,7, 1H); 5,21 y 5,29 (2d, J = 4,1, 1H); 5,65 - 6,05 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,47 (m, 1H); 9,17 (m, 1H); 9,24 y 9,30 (2d, J = 6,2, 1H); 9,67 y 9,76 (2s, 1H); 12,7 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 35

55 **(1S,5R)-2-[2-(3,4-dimetilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (121)

60 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3,4-lutidina comercialmente disponible como materiales de partida.

65 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,40 (d, J = 3,7, 3H); 2,47 (m, 1H); 2,55 (d, J = 3,6, 3H); 3,21 y 3,49 (2m, 1H); 4,06 (m, 1H); 4,40 y 4,60 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,28 (2d, J = 4,3, 1H); 5,40-5,85 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 7,97 (m, 1H); 8,70 (m, 2H).

Ejemplo comparativo 36**(1S,5R)-7-oxo-2-[2-[3-benzilpiridinio]acetil]-2,6-di-azabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (123)

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3-bencilpiridina comercialmente disponible como materiales de partida.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,21 y 3,41 (2m, 1H); 4,01 y 4,10 (2m, 1H); 4,21 (d, J = 7,3, 2H); 4,40 y 4,60 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,28 (2d, J = 4,2, 1H); 5,50-5,95 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 7,31 (m, 5H); 8,12 (m, 1H); 8,55 (t, J = 7,6, 1H); 8,80 y 8,85 (2d, J = 6,3, 1H); 8,90 y 9,00 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 37

15 **(1S,5R)-7-oxo-2-[2-(3-fenilpiridinio)acetil]-2,6-di-azabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (124)

20 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3-fenil piridina comercialmente disponible como materiales de partida.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,80 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,23 y 3,51 (2m, 1H); 4,10 (m, 1H); 4,42 y 4,62 (2t, J = 4,7, 1H); 5,21 y 5,33 (2d, J = 4,2, 1H); 5,60-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 7,62 (m, 3H); 7,88 (m, 2H); 8,28 (m, 1H); 8,93 (2d, J = 6,3, 1H); 8,99 (m, 1H); 9,41 y 9,48 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 38

30 **2-(2-[3-[N-((3R)pirrolidin-3-il)carbamoil]piridinio]acetil)(1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (125)

35 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y clorhidrato de cloruro de nicotinoilo comercialmente disponible y (R)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina como materiales de partida.

Espectro +ESI-MS: m/z: 423 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 39

40 **(1S,5R)-2-[2-(4-amino-3-carbamoilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (126)

45 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 4-amino-3-piridincarboxamida comercialmente disponible como materiales de partida.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,75 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,22 y 3,45 (2m, 1H); 4,01 y 4,10 (2dd, J = 8,6 y 11,3, 1H); 4,40 y 4,60 (2t, J = 4,8, 1H); 4,95-5,50 (m, 3H); 7,03 (dd, J = 7,4 y 9,4, 1H); 7,83 (br, 1H); 8,05 (m, 1H); 8,15 (br, 1H); 8,65 (m, 1H); 8,99 y 9,04 (2br, 2H).

Ejemplo comparativo 40

55 **(1S,5R)-2-[2-(3-carbamoil-5-metilpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (127)

60 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 5-metil-nicotinamida comercialmente disponible como materiales de partida.

65 RMN-¹H (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,39 (m, 1H); 2,54 (m, 3H); 3,23 y 3,49 (2m, 1H); 4,05 (m, 1H); 4,41 y 4,61 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,29 (2d, J = 4,3, 1H); 5,50-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 8,52 (d, J = 16,0, 1H); 8,89 (d, J = 7,2, 1H); 8,95 y 9,04 (2s, 1H); 9,24 (m, 2H); 12,6 (br, 1H)

Ejemplo comparativo 41

65 **(1S,5R)-2-[2-[3-(aminocarbonilamino)piridinio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna** (128)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 3-piridilcarbamida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,40 (m, 1H); 3,23 y 3,49 (2m, 1H); 3,98 y 4,10 (2m, 1H); 4,40 y 4,59 (2t, J = 4,7, 1H); 5,20 y 5,28 (2d, J = 4,2, 1H); 5,40-6,00 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 6,51 (br, 2H); 8,00 (m, 1H); 8,28 (m, 1H); 8,49 (m, 1H); 9,20 (m, 1H); 9,67 (d, J = 12,2, 1H).

La 3-piridilcarbamida se preparó según el procedimiento descrito en Heterocycles 1983, 1899.

Ejemplo comparativo 42

(1S,5R)-2-[2-(5-amino-3-carbamoílpiridinio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (129)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Cem. 1982, 5160) y 5-amino-3-piridincarboxamida comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,78 (m, 1H); 2,41 (m, 1H); 3,22 y 3,46 (2m, 1H); 3,98 y 4,09 (2m, 1H); 4,40 y 4,59 (2t, J = 4,6, 1H); 5,20 y 5,26 (2d, J = 4,1, 1H); 5,40-5,85 (parte AB de un sistema ABX, siendo la parte X 2H en el espectro de N¹⁵); 6,88 (d, J = 11,5, 2H); 7,95 (m, 1H); 8,07 (m, 2H); 8,41 (m, 2H).

Ejemplo comparativo 43

Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-amino-etil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-heptano-6-sulfónico (324)

Preparación de (terc-butoxi)-N-{4-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}carboxamida

Se añadió trietilamina (7,36 ml, 52,82 mmoles, 1,1 eq) a 0°C a una solución agitada de N-BOC-1,4-fenilendiamina (10,00 g, 48,02 mmoles, 1,0 eq) in C₃CN (240 ml) en CH₃CN (240 ml), seguido de cloruro de 9-fluorenilmetiloxi-carbonilo (14,90 g, 57,62 mmoles, 1,2 eq). La mezcla resultante se dejó subir a temperatura ambiente. Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se filtró para obtener 20,60 g del producto crudo esperado, en forma de un polvo blanco, que se usó sin purificar en la siguiente etapa.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,46 (s, 9H); 4,29 (t, J = 6,6, 1H); 4,44 (d, J = 6,3, 2H); 7,30-7,45 (m, 8H); 7,75 (d, J = 7,4, 2H); 7,91 (d, J = 7,4, 2H); 9,22 (br, 1H); 9,59 (br, 1H).

Preparación de N-(4-aminofenil)(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida

Se añadió TFA (55,30 ml, 717,76 mmoles, 15,0 eq) a 0°C a una solución agitada de (terc-butoxi)-N-{4-[(fluoren-9-ilmetoxi)carbonilamino]fenil}carboxamida (20,60 g, 47,85 mmoles, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (900 ml). La mezcla resultante se dejó subir a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente por la noche, la mezcla reactiva se concentró a sequedad y el residuo se trituró en agua. Luego la mezcla se filtró para obtener 15,80 g del producto crudo esperado, en forma de un polvo blanco.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 4,30 (t, J = 6,4, 1H); 4,49 (d, J = 6,4, 2H); 7,06 (d, J = 7,7, 2H); 7,40 (m, 6H); 7,74 (d, J = 7,4, 2H); 7,91 (d, J = 7,4, 2H); 8,95 (br, 2H); 9,73 (br, 1H).

Preparación de N-{4-[(2,5-dioxoazolidiniloxi)carbonilamino]fenil}(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida

Se añadió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (16,20 g, 63,26 mmoles, 1,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de N-(4-aminofenil)(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida (20,00 g, 60,53 mmoles, 1,0 eq) in CH₃CN (1100 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla reactiva se filtró para obtener 28,50 g del producto crudo esperado, en forma de un polvo blanco.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 2,83 (br, 4H); 4,31 (t, J = 6,4, 1H); 4,48 (m, 2H); 7,20-7,50 (m, 8H); 7,5 (d, J = 7,4, 2H); 7,91 (d, J = 7,4, 2H); 9,72 (br, 1H); 10,67 (br, 1H).

Preparación de N-{4-[(2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil)amino]carbonilamino}fenil}(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida

Una solución de N-{4-[(2,5-dioxoazolidiniloxi)carbonilamino]fenil}(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida (16,10 g, 34,15 mmoles, 1,0 eq) en H₂O/CH₃CN (1/1, v/v, 360 ml) se hizo reaccionar a temperatura ambiente con NaHCO₃ (2,86 g, 34,15 mmoles, 1,0 eq) y N-BOC-etilendiamina (5,47 g, 34,15 mmoles, 1,0 eq). Después de agitar durante la noche a

temperatura ambiente, la mezcla reactiva se filtró para obtener 16,36 g del producto crudo esperado, en forma de un sólido blanco.

5 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H); 2,98 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,29 (t, J = 6,4, 1H); 4,44 (d, J = 6,4, 2H); 6,10 (m, 1H); 6,85 (m, 1H); 7,30-7,50 (m, 8H); 7,74 (d, J = 7,4, 2H); 7,90 (d, J = 7,4, 2H); 8,40 (s, 1H); 9,53 (br, 1H).

Preparación de N-(4-aminofenil){2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil}amino) carboxamida

10 Se añadió piperidina (9,68 ml, 97,75 mmoles, 5,0 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de N-{4-[(2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil)amino]carbonilamino}fenil}(fluoren-9-ilmetoxi)carboxamida (10,10 g, 19,55 mmoles, 1,0 eq) en DMF (140 ml). Tras 2 horas de agitación a temperatura ambiente se agregó agua a la mezcla reactiva y se formó un precipitado. Se filtró la mezcla resultante y la fase líquida se concentró para obtener 6,75 g del producto esperado, en forma de un aceite de color naranja.

15 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H); 2,98 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 4,69 (s, 2H); 6,00 (t, J = 5,5, 1H) ; 6,44 (d, J = 8,6, 2H); 6,81 (t, J = 5,3, 1H); 6,97 (d, J = 8,6, 2H); 8,00 (s, 1H).

Preparación de {(2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil)amino)-N-{4-[(2,5-dioxoazolidiniloxi)carbonilamino]fenil}-carboxamida

20 Se añadió carbonato de N,N'-disuccinimidilo (5,49 g, 21,44 mmoles, 1,1 eq) a temperatura ambiente a una solución agitada de N-(4-aminofenil){2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil}amino)carboxamida (6,75 g, 19,49 mmoles, 1,0 eq) en CH₃CN (350 ml). Después de agitar por la noche a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se filtró para obtener 9,70 g del producto crudo esperado, en forma de un sólido marrón claro.

25 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H); 2,82 (br, 4H); 2,99 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 6,12 (t, J = 5,2, 1H); 6,85 (t, J = 5,5, 1H); 7,27 (d, J = 8,9, 2H); 7,36 (d, J = 8,9, 2H); 7,95 (s, 1H) ; 8,53 (s, 1H).

Preparación de [(2-aminoetil)amino]-N-{4-[(2,5-di-oxoazolidiniloxi) carbonilamino]fenil}carboxamida

30 Se añadió TFA (11,59 ml, 150,54 mmoles, 5,0 eq) a temperatura ambiente a una suspensión agitada de {(2-[(terc-butoxi)carbonilamino]etil)amino)-N-{4-[(2,5-dioxoazolidiniloxi)carbonilamino]fenil}carboxamida (13,8 g, 30,11 mmoles, 1,0 eq) en CH₂Cl₂ (165 ml). Después de agitar por la noche a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente y el producto crudo se trituró con Et₂O para obtener 14,2 g del producto crudo esperado, en forma de un sólido beige y como sal del ácido trifluoroacético.

35 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 2,82 (br, 4H); 2,88 (m, 2H); 3,30 (m, 2H); 6,51 (t, J = 5,6, 1H); 7,30 (d, J = 8,9, 2H); 7,40 (d, J = 8,9, 2H); 7,77 (br, 3H); 8,85 (s, 1H); 10,61 (s, 1H).

Preparación de ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (324)

45 Se disolvió ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H, 2,0 g, 10,41 mmoles, 1,0 eq) en H₂O (12,5 ml). Luego se añadió a la solución CH₃CN (100 ml) a temperatura ambiente, seguido de NaHCO₃ (1,57 g, 18,73 mmoles, 1,8 eq) y [(2-aminoetil)amino]-N-{4-[(2,5-dioxoazolidiniloxi)carbonilamino]fenil}carboxamida (6,89 g, 14,57 mmoles, 1,4 eq). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla reactiva se filtró para obtener 3,27 g del ácido (1S,5R)-2-[N-(4-[(2-aminoetil)amino]carbonilamino)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico esperado, en forma de un sólido blanco.

50 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 2,90 (m, 2H); 3,18 (m, 1H); 3,30 (m, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,41 (t, J = 4,7, 1H); 5,22 (d, J = 4,3, 1H); 6,23 (t, J = 5,7, 1H) ; 7,28 (d, J = 8,2, 2H); 7,33 (d, J = 8,2, 2H); 7,65 (br, 3H); 8,38 (s, 1H); 8,53 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 44

(1S,5R)-2-[N-(3,4-dihidroxifenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (306)

60 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-amino-1,2-bencenodiol comercialmente disponible como materiales de partida.

65 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,64 (m, 1H); 2,29 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,13 (m, 1H); 3,93 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,37 (t, J = 4,8, 1H); 5,20 (d, J = 4,3, 1H); 6,50-6,70 (m, 2H); 6,97 (m, 1H); 7,84 y 8,15 (2s, 1H); 8,35 y 8,43 (2s, 1H); 8,77 y 8,82 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 45**(1S,5R)-2-{N-[3-(acetilamino)fenil]carbamoil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (307)**

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1-acetamido-3-aminobenceno disponible comercialmente como materiales de partida.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,66 (m, 1H); 2,02 (s, 3H); 2,31 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,98 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,40 (t, J = 4,8, 1H); 5,27 (d, J = 4,3, 1H); 7,05-7,25 (m, 3H); 7,64 (m, 1H); 8,54 (s, 1H); 9,86 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 46**(1S,5R)-7-oxo-2-[N-(3-sulfamoilfenil)carbamoil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (308)**

15 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-aminobencenosulfonamida disponible comercialmente como materiales de partida.

20 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,68 (m, 1H) ; 2,32 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,21 (m, 1H); 4,02 (dd, J = 8,5 y 11,2, 1H); 4,43 (t, J = 4,7, 1H); 5,28 (d, J = 4,2, 1H); 7,31 (br, 2H); 7,38-7,46 (m, 2H); 7,72 y 7,74 (2t, J = 1,9, 1H); 8,05 (t, J = 1,7, 1H); 8,89 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 47

25 **(1S,5R)-2-{N-[4-(dimetilamino)fenil]carbamoil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (309)**

30 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(dimetilamino)anilina comercialmente disponible como materiales de partida.

Espectro +ESI-MS: m/z: 354 [M + H]⁺.

Ejemplo comparativo 48

35 **(1S,5R)-2-[N-(4-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (310)**

40 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido 4-aminobenzoico comercialmente disponible y 2-(dimetilamino)etilamina, como materiales de partida.

Espectro +ESI-MS: m/z: 425 [M+H].

Ejemplo comparativo 49

45 **(1S,5R)-2-(N-{4-[N-(carbamoilmetil)carbamoil}fenil]carbamoil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (312)**

50 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido 4-aminobenzoico comercialmente disponible e hidrocloreto de glicinamida como materiales de partida.

55 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,68 (m, 1H); 2,32 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H) ; 3,21 (m, 1H) ; 3,78 (d, J = 5,7, 2H); 4,02 (dd, J = 8,3 y 11,1, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,28 (d, J = 4,6, 1H) ; 7,02 (br, 1H) ; 7,23 (br, 1H) ; 7,58 (d, J = 9,1, 2H); 7,79 (d, J = 9,1, 2H); 8,50 (t, J = 5,8, 1H); 8,78 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 50**(1S,5R)-2-[N-(3-(1,3-oxazol-5-il)fenil)carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (318)**

60 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-(1,3-oxazol-5-il)anilina comercialmente disponible como materiales de partida.

65 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,68 (m, 1H); 2,33 (dd, J = 5,8 y 13,7, 1H); 3,21 (m, 1H); 4,02 (dd, J = 8,1 y 11,0, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,27 (d, J = 4,3, 1H); 7,30-7,40 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,60 (s, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,44 (s, 1H); 8,72 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 51**(1S,5R)-7-oxo-2-[N-(2-oxo(3-hidrobenzimidazol-5-il))carbamoíl]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico** (319)

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 5(6)-aminobenzoimidazolona disponible comercialmente como materiales de partida.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,17 (m, 1H); 3,96 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,39 (t, J = 4,7, 1H); 5,22 (d, J = 4,3, 1H); 6,78 (m, 1H); 6,95 (m, 1H); 7,22 (m, 1H); 8,07 y 8,37 (2s, 1H); 10,34 y 10,39 (2s, 1H); 10,46 y 10,50 (2s, 1H).

Ejemplo comparativo 52**(1S,5R)-2-[N-[3-(etoxicarbonil)fenil]carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico** (320)

15 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-aminobenzoato de etilo comercialmente disponible como materiales de partida.

20 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,32 (t, J = 7,1, 3H); 1,68 (m, 1H); 2,32 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,20 (m, 1H); 4,02 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,31 (q, J = 7,1, 2H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,27 (d, J = 4,5, 1H); 7,39 (t, J = 8,0, 1H); 7,56 (2dd, J = 1,2 y 1,6, 1H); 7,82 (m, 1H); 8,14 (t, J = 1,9, 1H); 8,81 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 53**(1S,5R)-2-[N-[3-(hidroximetil)fenil]carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico** (321)

30 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-(hidroximetil)anilina comercialmente disponible como materiales de partida.

35 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,67 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,99 (dd, J = 8,3 y 11,4, 1H); 4,41 (t, J = 4,7, 1H); 4,45 (d, J = 5,8, 2H); 5,15 (t, J = 5,6, 1H); 5,27 (d, J = 4,3, 1H); 6,90 (m, 1H); 7,18 (t, J = 7,8, 1H); 7,39 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 8,52 (br, 1H)

Ejemplo comparativo 54**Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-([2-(2-aminoetoxi)etil]amino)carbonilamino]fenil] carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico** (323)

40 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y 2,2-oxidietilamina dihidrocloruro (Eur. J. Org. Cem. 2002, 3004), como materiales de partida.

45 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 2,30 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 2,99 (m, 2H); 3,16 (m, 1H); 3,29 (m, 2H); 3,49 (t, J = 5,7, 2H); 3,60 (t, J = 5,2, 2H); 3,95 (m, 1H); 4,39 (t, J = 4,7, 1H); 5,20 (d, J = 4,3, 1H); 6,13 (t, J = 5,7, 1H); 7,24 (d, J = 8,2, 2H); 7,31 (d, J = 8,2, 2H); 7,73 (br, 3H); 8,35 (s, 1H); 8,37 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 55**Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-[4-(4-piperidilamino)carbonilamino]fenil]carbamoíl]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico** (325)

55 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y 1-BOC-4-amino-piperidina hidrocloreuro, como materiales de partida.

60 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,52 (m, 2H); 1,68 (m, 1H); 1,98 (m, 2H); 2,31 (dd, J = 6,0 y 13,6, 1H); 3,00 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,23 (m, 3H); 3,72 (m, 1H); 3,97 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,40 (t, J = 4,8, 1H); 5,21 (d, J = 4,2, 1H); 6,28 (d, J = 7,5, 1H); 7,23 (d, J = 9,2, 2H); 7,32 (d, J = 9,2, 2H); 8,12 (s, 1H); 8,28 (br, 1H); 8,38 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 56**Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-[4-(piperazinilcarbonilamino)fenil]carbamoíl]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (326)**

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencenodiamina comercialmente disponible y 1-BOC-piperazina como materiales de partida.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 2,32 (dd, J = 5,7 y 13,6, 1H); 3,13 (m, 4H); 3,19 (m, 1H); 3,62 (m, 4H); 3,97 (dd, J = 8,3 y 11,2, 1H); 4,40 (t, J = 4,7, 1H); 5,31 (d, J = 4,3, 1H); 7,28 (d, J = 9,2, 2H); 7,36 (d, J = 9,2, 2H); 8,42 (s, 1H); 8,58 (s, 1H); 8,63 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 57**(1S,5R)-2-[N-(4-aminofenil)carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (327)**

15 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y N-BOC-1,4-fenilendiamina disponible comercialmente como materiales de partida.
20 Espectro +ESI-MS: m/z: 326 [M + H]⁺.

Ejemplo comparativo 58**(1S,5R)-2-[N-(2-carbamoílfenil)carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (328)**

25 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 2-aminobenzamida comercialmente disponible como materiales de partida.

30 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,67 (m, 1H); 2,36 (dd, J = 6,0 y 13,8, 1H); 3,23 (m, 1H); 3,97 (m, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,24 (d, J = 4,2, 1H); 7,00 (m, 1H); 7,45 (m, 1H); 7,72 (br, 1H); 7,79 (dd, J = 1,2 y 7,9, 1H); 7,91 (s, 1H); 8,28 (br, 1H); 8,37 (dd, J = 1,2 y 8,4, 1H).

Ejemplo comparativo 59**(1S,SR)-7-oxo-2-[N-(4-{2-[(fenilmetoxi)carbonilamino]acetilamino}fenil)carbamoíl]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-heptano-6-sulfonato sódico (329)**

40 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencenodiamina comercialmente disponible y N-carbobenzoxiglicina como materiales de partida.

45 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,66 (m, 1H); 2,31 (m, 1H); 3,18 (m, 1H); 3,78 (d, J = 6,1, 2H); 3,98 (dd, J = 8,0 y 11,1, 1H); 4,40 (t, J = 4,8, 1H); 5,03 (s, 2H); 5,23 (d, J = 4,5, 1H); 7,22-7,58 (m, 10H); 8,49 (s, 1H); 9,83 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 60**Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]carbonilamino}fenil)carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-heptano-6-sulfónico (330)**

50 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y N-(2-aminoetil)morfolina, como materiales de partida.

55 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,67 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 6,1 y 13,7, 1H); 3,00-3,25 (m, 5H); 3,40-3,75 (m, 6H); 3,97 (m, 3H); 4,41 (t, J = 4,7, 1H); 5,22 (d, J = 4,2, 1H); 6,28 (br, 1H); 7,28 (d, J = 9,2, 2H); 7,33 (d, J = 9,2, 2H); 8,39 (s, 1H); 8,50 (s, 1H); 9,47 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 61**Ácido (1S, 5R)-2-[N-(4-{2-[(2-morfolin-4-iletil)amino]carbonilamino}etil)amino]carbonilamino}fenil)-carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (331)**

65 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente

disponible, N-(2-aminoetil)-morfolina y etilendiamina, como materiales de partida.

RMN- H^1 (DMSO- d_6): 1,66 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 6,1 y 13,7, 1H); 3,00-3,22 (m, 11H); 3,49 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,96 (m, 3H); 4,39 (t, J = 4,7, 1H); 5,22 (d, J = 4,5, 1H); 6,11 (t, J = 5,8, 1H); 6,32 (m, 2H); 7,24 (d, J = 9,1, 2H); 7,33 (d, J = 9,1, 2H); 8,38 (d, J = 4,4, 1H); 9,53 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 62

Ácido (1S,5R)-2-(N-{4-[N-(2-aminoetil)carbamoíl]fenil}carbamoíl)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (332)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-aminobenzamida comercialmente disponible y 2-bromo-etanamina, como materiales de partida.

RMN- H^1 (DMSO- d_6): 1,69 (m, 1H) ; 2,33 (dd, J = 5,8 y 13,7, 1H); 2,97 (m, 2H); 3,22 (m, 1H); 3,48 (m, 2H); 4,01 (dd, J = 8,2 y 11,0, 1H); 4,43 (t, J = 4,7, 1H); 5,27 (d, J = 4,5, 1H); 7,61 (d, J = 9,1, 2H); 7,75 (m, 5H); 8,43 (m, 1H) ; 8,81 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 63

(1S,5R)-2-(N-{4-[(terc-butoxi)carbonilamino]fenil}carbamoíl)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (333)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y N-BOC-1,4-bencenodiamina disponible comercialmente como materiales de partida.

RMN- H^1 (DMSO- d_6): 1,46 (s, 9H); 1,64 (m, 1H); 2,30 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,16 (m, 1H); 3,97 (dd, J = 8,5 y 11,3, 1H); 4,39 (t, J = 4,8, 1H); 5,22 (d, J = 4,3, 1H); 7,25-7,35 (m, 4H); 8,41 (s, 1H); 9,17 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 64

(1S,5R)-2-(N-[(3,4-dihidroxifenil)metil]carbamoíl)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (303)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3,4-dihidroxibencilamina disponible comercialmente como materiales de partida.

Espectro -ESI-MS: m/z: 356 [M - H] $^+$.

Ejemplo comparativo 65

Ácido 1S,5R)-2-{N-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]carbamoíl)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (334)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(morfolinometil)anilina comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN- H^1 (DMSO- d_6): 1,67 (m, 1H); 2,30 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,12 (m, 2H); 3,25 (m, 3H); 3,60 (t, J = 11,8, 2H); 3,97 (m, 3H); 4,26 (br, 2H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,25 (d, J = 4,3, 1H); 7,36 (d, J = 8,2, 2H); 7,60 (d, J = 8,2, 2H); 8,74 (br, 1H); 9,61 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 66

Ácido (1S,5R)-2-[N-(4-morfolin-4-ilfenil)carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (335)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-morfolinoanilina comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN- H^1 (DMSO- d_6): 1,67 (m, 1H); 2,32 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,32 (br, 4H); 3,85 (br, 4H); 3,98 (m, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,25 (d, J = 4,3, 1H); 7,24 (br, 2H); 7,50 (d, J = 8,6, 2H); 8,60 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 67**Ácido (1S,5R)-2-[N-(3-morfolin-4-ilfenil)carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (336)**

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-morfolin-4-ilanilina comercialmente disponible como materiales de partida.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,67 (m, 1H); 2,32 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,19 (m, 1H); 3,26 (br, 4H); 3,82 (br, 4H); 3,99 (m, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,25 (d, J = 4,3, 1H); 6,84 (d, J = 7,5, 1H); 7,15 (d, J = 8,1, 1H); 7,23 (t, J = 8,1, 1H); 7,48 (br, 1H); 8,60 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 68**15 Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-[3-(piperazinilmetil)fenil]carbamoíl]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (337)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y terc-butil 4-(3-aminobencil)piperazino-1-carboxilato comercialmente disponible como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

20 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,67 (m, 1H); 2,32 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 2,58 (br, 4H); 3,09 (br, 4H); 3,19 (m, 1H); 3,49 (br, 2H); 3,98 (m, 1H); 4,41 (t, J = 4,7, 1H); 5,25 (d, J = 4,3, 1H); 6,89 (d, J = 7,5, 1H); 7,21 (t, J = 8,1, 1H); 7,37 (t, J = 8,1, 1H); 7,52 (br, 1H); 8,44 (br, 2H); 8,55 (br, 1H).

25

Ejemplo comparativo 69**Ácido 2-[N-((3S)pirrolidin-3-il)carbamoíl](1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (338)**

30 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y (S)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina del comercio como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

35 Espectro + ESI-MS: m/z: 305 [M + H]⁺.

Ejemplo comparativo 70**Ácido 2-[N-(4-(((3S)pirrolidin-3-il)amino)carbonilamino)fenil]carbamoíl](1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (339)**

40 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 1,4-bencendiamina comercialmente disponible y (S)-3-amino-1-N-BOC-pirrolidina, también comercialmente disponible, como materiales de partida. La etapa final de desprotección con ácido trifluoroacético se realizó análogamente al ejemplo comparativo 1.

45 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 1,82 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,06 (dd, J = 5,1 y 11,8, 1H); 3,19 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,96 (dd, J = 8,3 y 11,1, 1H); 4,22 (m, 1H); 4,40 (t, J = 4,7, 1H); 5,22 (d, J = 4,3, 1H); 6,40 (d, J = 6,0, 1H); 7,26 (d, J = 9,2, 2H); 7,33 (d, J = 9,2, 2H); 8,37 (s, 1H); 8,41 (s, 1H); 8,70 (br, 2H).

50 Ejemplo comparativo 71**Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (340)**

55 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(2-morfolin-4-iletoxi)anilina disponible comercialmente como materiales de partida.

60 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,66 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,18 (m, 3H); 3,54 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 3,96 (m, 3H); 4,29 (m, 2H); 4,41 (t, J = 4,7, 1H); 5,21 (d, J = 4,3, 1H); 6,93 (d, J = 9,0, 2H); 7,41 (d, J = 9,0, 2H); 8,44 (s, 1H); 9,81 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 72**65 Ácido (1S,5R)-2-[N-[3-(2-morfolin-4-iletoxi)fenil]carbamoíl]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (341)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 3-(2-morfolin-4-iletóxi)anilina disponible comercialmente como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,66 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 3,18 (m, 3H); 3,54 (m, 4H); 3,70 (m, 2H); 3,98 (m, 3H); 4,29 (m, 2H); 4,41 (t, J = 4,7, 1H); 5,23 (d, J = 4,3, 1H); 6,61 (dd, J = 1,9 y 8,1, 1H); 7,04 (dd, J = 1,1 y 8,1, 1H); 7,19 (t, J = 8,1, 1H); 7,38 (s, 1H); 8,57 (s, 1H); 9,81 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 73

Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-[N-(4-piperidilfenil)carbamoil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (342)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(1-piperidino)anilina comercialmente disponible como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,40-2,00 (m, 7H); 2,30 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,45 (br, 4H); 3,98 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,24 (d, J = 4,3, 1H); 7,50-7,75 (m, 4H); 8,85 (br, 1H); 10,80 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 74

Ácido (1S,5R)-2-[N-(6-morfolin-4-il(3-piridil))carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (343)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 6-morfolinopiridin-3-amina disponible comercialmente como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,70 (m, 1H); 2,34 (dd, J = 5,8 y 13,5, 1H); 3,22 (m, 1H); 3,54 (m, 4H); 3,76 (m, 4H); 3,98 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,42 (t, J = 4,7, 1H); 5,19 (d, J = 4,4, 1H); 7,38 (d, J = 9,7, 1H); 8,06 (dd, J = 2,4 y 9,7, 1H); 8,29 (d, J = 2,4, 1H); 8,88 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 75

Ácido (1S,5R)-2-[N-[4-(4-metilpiperazinil)fenil]carbamoil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (344)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 43, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(4-metilpiperazino)anilina disponible comercialmente como materiales de partida.

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,65 (m, 1H); 2,31 (dd, J = 5,8 y 13,6, 1H); 2,69 (m, 2H); 2,99 (m, 2H); 3,05-3,25 (m, 8H); 3,96 (dd, J = 8,3 y 11,0, 1H); 4,39 (t, J = 4,7, 1H); 5,31 (d, J = 4,3, 1H); 6,91 (d, J = 9,0, 2H); 7,35 (d, J = 9,0, 2H); 8,36 (s, 1H).

Ejemplo comparativo 76

Ácido (1S,5R)-2-[2-[1-(dimetilamino)-2-oxohidropirimidin-4-iltio]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (203)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 12 y análogamente al ejemplo 14, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-[1-(dimetilamino)-2-oxohidropirimidin-4-iltio]acético. El compuesto resultante se sulfonó luego según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

Espectro +ESI-MS: m/z: 404 [M + H]⁺.

El ácido 2-[1-(dimetilamino)-2-oxohidropirimidin-4-iltio]acético se preparó a partir de 3-(dimetilamino)-6-sulfanil-3-hidropirimidin-2-ona (US-A-4,348,518) y ácido bromoacético según los procedimientos descritos en Russian J. Org. Chem. 2000, 761.

Ejemplo comparativo 77

(1S,5R)-7-oxo-2-[2-[4-(2-piridinioacetilamino)feniltio]acetil]-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (204)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 14, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-[4-(2-piridilacetilamino)feniltio]acético como materiales

de partida. El compuesto resultante se sulfonó luego según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160. Espectro +ESI-MS: m/z: 397 [M + H-SO₃]⁺.

Ejemplo comparativo 78

Ácido (1S,5R)-2-(2-{1-[2-(dimetilamino)etil](1,2,3,4-tetraazol-5-iltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (205)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 14, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetraazol-5-iltio}acético como materiales de partida. El compuesto resultante se sulfonó luego según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.

El ácido 2-{1-[2-(dimetilamino)etil]-1,2,3,4-tetraazol-5-iltio}acético se preparó partiendo de 1-(2-dimetilaminoetil)-5-mercapto-1,2,3,4-tetrazol comercialmente disponible y ácido bromoacético según los procedimientos descritos en Russian J. Org. Chem. 2000, 761. Espectro +ESI-MS: m/z: 406 [M + H]⁺.

Ejemplo comparativo 79

(1S,5R)-2-[2-(1-metil(1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (202)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 14, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltio)acético comercialmente disponible como materiales de partida. El compuesto resultante se sulfonó luego según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160. Espectro -ESI-MS: m/z: 363 [M - H]⁺.

Ejemplo comparativo 80

Ácido (1S,5R)-2-[2-(4-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}feniltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico ácido (207)

Ejemplo comparativo 80

Ácido [5-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)feniltio]acético

A una suspensión de ácido 4-mercaptobenzoico comercialmente disponible (1,54 g, 10 mmoles) en agua se le añadió NaOH (0,88 g, 22 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se le agregó lentamente bromoacetato de etilo (1,67 g, 10 mmoles). Tras agitar a la temperatura ambiente durante 2 horas se añadió una solución acuosa que contenía HCl (1 M). El precipitado obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 1,5 g de ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico. Espectro -ESI-MS: m/z: 239 [M - H]⁺.

Luego se preparó el correspondiente cloruro de ácido del ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico de manera análoga al método descrito en Synthesis, 1985, 517 y la condensación de la 2-dimetilaminoetilamina comercialmente disponible más la hidrólisis del grupo éster se realizaron análogamente al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517.

Espectro +ESI-MS: m/z: 283 [M + H]⁺.

Ácido (1S,5R)-2-[2-(4-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}feniltio)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (207)

Se añadió a la temperatura ambiente ácido [5-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)feniltio]acético (144 mg, 0,49 mmoles, 1,0 eq) a una disolución agitada de ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H, 100 mg, 0,49 mmoles, 1,0 eq) en DMSO (4 ml), seguido de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) (225 mg, 0,59 mmoles, 1,2 eq) y trietilamina (83 ml, 0,59 mmoles, 1,2 eq). Después de agitar 4 horas a temperatura ambiente se evaporó el DMSO y el producto crudo se trató con acetonitrilo. La mezcla resultante se filtró para obtener el producto crudo en forma de un sólido de color amarillo que se purificó por HPLC preparativa 74 mg (30%).

RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,70 (m, 1H); 2,32 (m, 1H); 2,83 (s, 6H); 3,14 y 3,38 (2m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,57 (m, 2H); 3,96-4,23 (m, 3H); 4,34 y 4,51 (2t, J = 4,7, 1H); 5,16 y 5,31 (2d, J = 4,3, 1H); 7,43 (dd, J = 8,5 y 12,6, 2H); 7,78 (dd, J = 2,4 y 8,5, 2H); 8,62 (m, 1H); 9,18 (br, 1H).

Ejemplo comparativo 81**Ácido (1S,5R)-2-[2-(5-{N-[2-(dimetilamino)etil]carbamoil}(2-piridiltio)) acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-heptano-6-sulfónico (208).**

5 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [5-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-piridin-2-iltio]acético como materiales de partida.

10 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,66 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,82 (s, 3H); 2,85 (s, 3H); 3,15 y 3,48 (2m, 1H); 3,26 (m, 2H); 3,61 (m, 2H); 3,98-4,55 (m, 4H); 5,16 y 5,35 (2t, J = 4,3, 1H); 7,48 (d, J = 8,4, 1H); 8,02 (m, 1H); 8,75 (m, 1H); 8,85 (dd, J = 1,8 y 7,5, 1H); 9,16 (br, 1H).

15 El ácido [5-(2-dimetilaminoetilcarbamoil)-piridin-2-iltio]acético se preparó análogamente al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517, empleando bromoacetato de etilo y 2-dimetilaminoetil amina comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 82**Ácido (1S,5R)-2-(2-{4-[N-(2-aminoetil)carbamoil]feniltio}acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (209)**

20 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilcarbamoil)feniltio]acético como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

25 RMN-H¹ (DMSO-d₆): 1,72 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 2,97 (t, J = 6,0, 2H); 3,14 y 3,38 (2m, 1H); 3,48 (q, J = 6,0, 2H); 3,95-4,24 (m, 3H); 4,34 y 4,51 (2t, J = 4,8, 1H); 5,17 y 5,32 (2d, J = 4,3, 1H); 7,42 (dd, J = 8,5 y 13,1, 2H); 7,78 (dd, J = 2,5 y 8,5, 2H); 8,55 (m, 1H).

30 El ácido 4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilcarbamoil)feniltio]acético se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 80, empleando ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico y (2-aminoetil)carbamoilato de terc-butilo comercialmente disponible.

35 **Ejemplo comparativo 83**

Ácido (1S,5R)-2-(2-{4-[N-(2-aminoetil)-N-metilcarbamoil]feniltio}acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (210).

40 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido {4-[(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-metilcarbamoil]feniltio]acético como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

45 Espectro -ESI-MS: m/z: 441 [M - H]⁺.

50 El ácido {4-[(2-terc-butoxicarbonilaminoetil)-metilcarbamoil]feniltio]acético se preparó análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo 80, empleando ácido 4-etoxicarbonilmetilsulfanilbenzoico y (2-metilamino-etil)carbamoilato de terc-butilo comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 84**Ácido (1S,5R)-2-[2-(4-{N-[2-(metilamino)etil]carbamoil]feniltio}acetil)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (211)**

55 El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido {4-[2-(terc-butoxicarbonilmetilamino)etilcarbamoil]fenil-tio]acético como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

60 Espectro -ESI-MS: m/z: 441 [M - H]⁺.

65 El ácido {4-[2-(terc-butoxicarbonilmetilamino)etilcarbamoil]fenil-tio]acético se preparó análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo 80, empleando ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico y (2-aminoetil)metilcarbamoilato de terc-butilo comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 85**Ácido (1S,5R)-7-oxo-2-{2-[4-(piperazinilcarbonil)feniltio]acetil}-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (212)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y 4-(4-carboximetiltiobenzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

Espectro -ESI-MS: m/z: 453 [M - H]⁺.

El 4-(4-carboximetilsulfanilbenzoil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo se preparó análogamente al procedimiento descrito en el ejemplo 80, empleando ácido 4-etoxicarbonilmetiltiobenzoico y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 86**Ácido (1S,5R)-2-{2-[4-(2-aminoetoxi)feniltio]acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo [3.2.0]heptano-6-sulfónico (213)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)-feniltio]acético como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

Espectro -ESI-MS: m/z: 400 [M - H]⁺.

El ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetoxi)feniltio]acético se preparó análogamente al procedimiento descrito en J. Med Chem.2000, 721, empleando primero bromoacetato de etilo y después (2-bromoetil)carbamato de terc-butilo comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 87**Ácido (1S,5R)-2-(2-{5-[N-(2-aminoetil)carbamoil}(2-piridiltio))acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (214).**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetil-carbamoil)feniltio]acético como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

Espectro -ESI-MS: m/z: 428 [M - H]⁺.

El ácido [4-(2-terc-butoxicarbonilaminoetilcarbamoil)feniltio]acético se preparó análogamente al método descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517, empleando bromoacetato de etilo y (2-aminoetil)carbamato de terc-butilo comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 88**Ácido (1S,5R)-2-[2-(5-[N-[2-(metilamino)etil]carbamoil}(2-piridiltio))acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]-heptano-6-sulfónico (215)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 80, empleando ácido (1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (compuesto H) y ácido {4-[2-(terc-butoxicarbonilmetil-amino)etilcarbamoil]feniltio}acético como materiales de partida. La etapa final de desprotección mediante el uso de ácido trifluoroacético se llevó a cabo análogamente al ejemplo 1.

Espectro -ESI-MS: m/z: 442 [M - H]⁺.

El ácido {4-[2-(terc-butoxicarbonilmetilamino)etilcarbamoil]feniltio}acético se preparó análogamente al procedimiento descrito en Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 1517, empleando bromoacetato de etilo y (2-metilaminoetil)carbamato de terc-butilo comercialmente disponible.

Ejemplo comparativo 89**Ácido (1S,5R)-2-[2-[(3-carbamoilpiridil-4)carbonilamino]acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (402)**

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) previamente sulfonada (J. Org. Chem. 1982,

5160) y 3,4-piridindicarboxamida comercialmente disponible como materiales de partida.
Espectro +ESI-MS: m/z: 398 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 90

2-[[4S]-2-(2-hidroxifenil)(4,5-dihidro-1,3-tiazolin-4-il)]carbonil](1S,5R)-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (404)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 14, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido (4S) 4,5-dihidro-2-(2-hidroxifenil)-4-tiazolcarboxílico (JP59141554). El compuesto resultante se sulfonó según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.
Espectro -ESI-MS: m/z: 397 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 91

(1S,5R)-2-{2-[5-fluoro-2-oxohidropirimidin-4-il]amino}acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (405)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 11 y análogamente al ejemplo 22, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) y 4-amino-5-fluoropiridin-2-ona disponible comercialmente.
Espectro -ESI-MS: m/z: 361 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 92

Ácido (1S,5R)-2-{2-[2-amino-2-(4-carbamoilfenil)acetil]-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfónico (406)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 14, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y ácido 2-amino-2-(4-carbamoilfenil)acético obtenido según el procedimiento descrito en Eur. J. Med. Chem. 2003, 289 a partir de ácido 4-[[terc-butoxi]carbonilamino](metoxi-carbonil)metil]benzoico (WO-A-2000/076970). El compuesto resultante se sulfonó según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.
Espectro +ESI-MS: m/z: 368 [M+H]⁺.

Ejemplo comparativo 93

(1S,5R)-2-{2-[4-(imidazolilcarbonil)-1-metilpiperazinio]acetil}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato, sal interna (407)

El compuesto del epígrafe se preparó siguiendo el esquema 13 y análogamente al ejemplo 24, empleando (5S,1R)-4-(2-bromoacetil)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto F) y 1-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-4-metil-piperazina (Ind. J. Chem., Section B, 1987, 748).
Espectro +ESI-MS: m/z: 426 [M]⁺.

Ejemplo comparativo 94

(1S,5R)-2-[[4-carbamoilfenil]amino]carbonilamino}-7-oxo-2,6-diazabicyclo[3.2.0]heptano-6-sulfonato sódico (408)

El compuesto del epígrafe se preparó conforme al método descrito en el ejemplo 18 de la patente US-B-6,566,355, empleando (5S,1R)-4,7-diazabicyclo[3.2.0]heptan-6-ona (compuesto E) y 4-[[3-fenil-1,2-oxaziridin-2-il]carbonilamino]-benzamida. El compuesto resultante se sulfonó según el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1982, 5160.
Espectro -ESI-MS: m/z: 369 [M+H]⁺.

EVALUACIÓN BIOLÓGICA

Se determinó la actividad antimicrobiana de los compuestos de la anterior fórmula I y de sus combinaciones frente a una selección de organismos, según los procedimientos estándar descritos por el National Committee for Clinical Laboratory Standards (National Committee for Clinical Laboratory Standards (2000). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Fifth Edition: Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, PA, USA) [Comité nacional de normas para laboratorios clínicos (2000). Métodos de dilución para determinar la sensibilidad antimicrobiana de bacterias de crecimiento aeróbico – Quinta edición: norma M7-A5 aprobada. NCCLS, Wayne, PA, USA].

Los compuestos ensayados se disolvieron en 100% de DMSO o en caldo estéril, según su solubilidad en agua, y se diluyeron hasta la concentración final de reacción (0,06 - 32 µg/ml) en medio de crecimiento microbiano (caldo

- IsoSensiTest +16 µg/ml de 2,2'-bipiridilo). La concentración final de DMSO incubado con las bacterias es menor o igual a 1% en todos los casos. Para estimar las concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) se añadieron diluciones dobles de los compuestos a los pocillos de una placa de microvaloración que contenían 10^6 bacteria/ml. Las placas se incubaron durante la noche a una temperatura adecuada (30°C o 37°C) y las densidades ópticas se evaluaron visualmente. El valor MIC se define como la menor concentración de compuesto que inhibe completamente el crecimiento visible del organismo objeto del ensayo. Para evaluar las combinaciones entre los compuestos de la anterior fórmula I y los inhibidores de β-lactamasa de las fórmulas II y III-XIII, los compuestos de la anterior fórmula I se ensayan en series de dilución, tal como se ha descrito arriba, mientras los inhibidores de β-lactamasa de las fórmulas II y III-XIII se encuentran a una concentración constante de 4 µg/ml en cada pocillo.
- 5
- 10
- En la tabla 4 se listan los valores MIC (en mg/l) de compuestos representativos y de combinaciones representativas que incluyen estos compuestos. La tabla 4 lista la actividad de los compuestos de la anterior fórmula I, solos o en combinación con los inhibidores de β-lactamasa de las fórmulas II y III-XIII.
- 15
- Si en las tres filas superiores de la tabla 4 hay una celda vacía, es porque en la combinación de esta columna no se usó ningún compuesto de la categoría de esta fila.

Continúa en página siguiente

Tabla 4: actividad de las combinaciones de antibióticos representativos

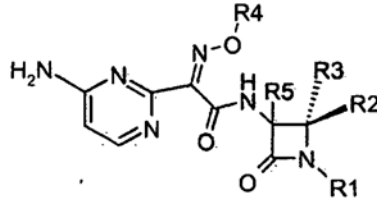
Antibiótico	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	20	20	20	20	20
Inhibidor de β-lactamasa de fórmula II				102	102	103	111	202	206	323	323	324				102	206
Inhibidor de β-lactamasa de fórmula V o VI		501	clavulanato	clavulanato	subbactam	clavulanato	clavulanato	clavulanato	clavulanato	subbactam	clavulanato	clavulanato		501	clavulanato	clavulanato	clavulanato
Cepa bacteriana	MIC (mg/l) de antibiótico a una concentración fija de 4 mg/l de inhibidor																
<i>Acinetobacter baumannii</i> J2	>32	<0.06	>32	4	2	8	4	4	4	1	16	32	>32	<0.06	>32	>32	>32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MK1184	>32	>32	>32	4	32	8	8	8	>32	4	16	8	>32	>32	>32	8	>32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1973E	16	8	8	2	4	4	4	4	4	4	8	8	16	16	16	32	16
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	>32	16	32	4	8	32	4	16	8	4	4	4	>32	>32	>32	16	16
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CF104	>32	0.5	0.5	1	1	0.5	<0.06	2	0.25	1	2	1	>32	16	32	2	4
<i>Serratia marcescens</i> S6	>32	4	4	0.25	0.5	0.25	0.25	0.5	4	0.5	0.25	1	4	2	2	0.5	0.5
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 1AC736	1	0.25	0.5	0.125	2	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	0.125	4	0.25	0.25	0.25	0.5

Tabla 4 (continuación)

Antibiótico de fórmula I	16	16	21	21	21	21	21	21
Inhibidor de β -lactamasa de fórmula II		102		102	102	323	323	324
Inhibidor de β -lactamasa de fórmula V o VI		clavulanato		sulbactam	clavulanato	sulbactam	clavulanato	sulbactam
Cepa bacteriana	MIC (mg/l) de antibiótico a una concentración fija de 4 mg/l de inhibidor							
<i>Acinetobacter baumannii</i> J2	>32	16	>32	2	>32	2	8	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MK1184	>32	16	>32	32	16	8	32	32
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1973E	>32	16	8	16	8	32	16	16
<i>Enterobacter cloacae</i> P99	>32	>32	>32	32	32	8	8	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> CF104	>32	32	>32	2	<0.06	1	2	4
<i>Serratia marcescens</i> S6	>32	>32	8	16	0.5	2	2	4
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 1AC736	>32	2	8	8	2	4	2	4

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula Ib:



5

Ib

en la cual

R1 es SO₃H;

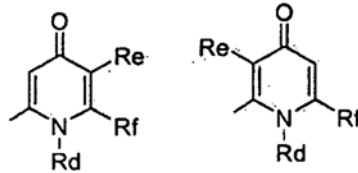
R2 es H;

R3 es metilo;

R4 es C (Rx) (Ry) Z; donde

Rx = Ry = H, y Z es un grupo de una de las fórmulas

10



15

en las cuales, Rd, Re y Rf se eligen individualmente entre hidrógeno e hidroxilo, con la condición de que al menos dos entre Rd, Re y Rf sean hidroxilo; y

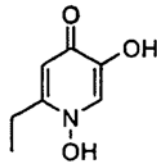
R5 significa hidrógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual Rd y Re son hidroxilo y Rf es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto (21) en el cual R4 es:



25

y R5 es hidrógeno.