

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 198**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012 PCT/IB2012/054290**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13030733**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12772808 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2748165**

54 Título: **Derivados de 1,6-diazabicyclo [3,2,1]octan-7-ona y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas**

30 Prioridad:

27.08.2011 IN MM24122011

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

24.02.2017

73 Titular/es:

**WOCKHARDT LIMITED (100.0%)
D-4, MIDC Area, Chikalthana
Aurangabad 431210, IN**

72 Inventor/es:

**PATEL, MAHESH VITHALBHAI;
DESHPANDE, PRASAD KESHAV;
BHAWSAR, SATISH;
BHAGWAT, SACHIN;
JAFRI, MOHAMMAD ALAM;
MISHRA, AMIT;
PAVASE, LAXMIKANT;
GUPTA, SUNIL;
KALE, RAJESH y
JOSHI, SANJEEV**

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 603 198 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1,6-diazabicyclo [3,2,1]octan-7-ona y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos que contienen nitrógeno, a su preparación y a su uso en la prevención y/o en el tratamiento de infecciones bacterianas.

10 **Antecedentes de la invención**

La aparición de resistencia bacteriana hacia agentes antibacterianos conocidos se está convirtiendo en un importante desafío en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Un camino que se puede seguir para tratar las infecciones bacterianas, y especialmente las causadas por bacterias resistentes, es el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos que puedan superar la resistencia bacteriana. Coates *et al.* (*Br. J. Pharmacol.* 2007; 152 (8), 1147-1154) han revisado nuevas metodologías para el desarrollo de nuevos antibióticos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos es una tarea difícil. Por ejemplo, Gwynn *et al.* (*Annals de the New York Academy de Sciences*, 2010, 1213: 5-19) han revisado los desafíos en el descubrimiento de agentes antibacterianos.

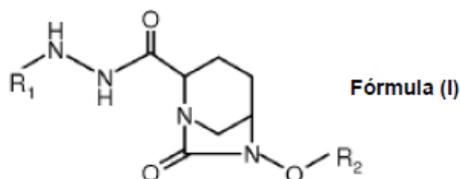
20 Se han descrito varios agentes antibacterianos en la técnica anterior (véase, por ejemplo, las solicitudes internacionales PCT n.º PCT/US2010/060923, PCT/EP2010/067647, PCT/US2010/052109, PCT/US2010/048109, PCT/GB2009/050609, PCT/EP2009/056178 y PCT/US2009/041200). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes agentes antibacterianos para prevenir y/o tratar las infecciones bacterianas, incluyendo las causadas por bacterias que son resistentes a agentes antibacterianos conocidos. Los documentos W02009/091856 y
25 US2010/0093784 desvelan heterociclos bicíclicos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, compuestos que contienen nitrógeno con propiedades antibacterianas.

30 **Sumario de la invención**

Por consiguiente, se proporcionan compuestos que contienen nitrógeno, métodos de preparación de estos compuestos y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y también se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto usando estos compuestos.

35 En un aspecto general, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



40 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que:

R₁ es:

- 45 (a) hidrógeno,
 (b) (CO)_n-R₃,
 (c) COOR₄ o
 (d) COCH₂COR₃;

50 n es 0, 1 o 2;

R₂ es:

- 55 (a) SO₃M,
 (b) SO₂NH₂,
 (c) PO₃M,
 (d) CH₂COOM,
 (e) CF₂COOM,

- (f) CHFCOOM o
- (g) CF₃;

M es hidrógeno o un catión;

5

R₃ es:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, NR₅CONR₆R₇, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) CN,
- (d) NR₆R₇,
- (e) CONR₆R₇,
- (f) NHCONR₆R₇,
- (g) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (h) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo, NHC(NH)NR₆R₇ o NHCONR₆R₇,
- (i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (j) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (k) cicloalquilo sustituido con alquilo C₁-C₆, en el que alquilo C₁-C₆ está además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN o CONR₆R₇ o
- (l) OR₈;

R₄ es:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇ o
- (f) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇;

R₅ y R₈ son cada uno independientemente:

- (a) hidrógeno o
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CONR₆R₇, NR₆R₇, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo;

R₆ y R₇ son cada uno independientemente:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₅R₈, NR₅R₈, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
- (d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(f) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(g) R₆ y R₇ se unen entre sí para formar un anillo de cuatro a siete miembros.

En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

20 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

25 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

35 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

40 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

45 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

50 También se desvelan métodos de aumento de la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar dicho agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables junto con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En la siguiente descripción, se expone la información detallada de una o más realizaciones de la invención.

Descripción detallada de la invención

Se ha de señalar que, como se usan en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, nuevos compuestos que contienen nitrógeno que tienen propiedades antibacterianas.

El término "alquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a radical hidrocarburo acíclico ramificado o no ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos no limitantes, típicos, de "alquilo C₁-C₆" incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *n*-hexilo y similares. El "alquilo C₁-C₆" puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichos sustituyentes incluyen halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, -NH₂, -NHCOCH₃, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarburo cíclico de tres a siete miembros. El grupo cicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces, pero no es aromático. Los ejemplos no limitantes, típicos, de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. El cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos, no limitantes de dichos sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, -OSO₂-arilo y similares.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere un grupo cicloalquilo de cuatro a siete miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heterocicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más dobles o triples enlaces, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces, pero no es aromático. Los ejemplos no limitantes, típicos, de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidina, pirrolidina, 2-oxo-pirrolidina, imidazolidin-2-ona, piperidina, oxazina, tiazina, piperazina, piperazin-2,3-diona, morfolina, tiamorfolina, azapano y similares. El heterocicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichos sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo y similares.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes, típicos, de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, fenantrenilo, y similares. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichos sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo y similares.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos no limitantes, típicos, de grupos heteroarilo incluyen 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3,4-tetrazol, 1,3-oxazol, 1,3-tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, furano, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol, tiazol, y similares. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichos sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo y similares.

El término "estereoisómeros" como se usa en el presente documento se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero que difieren en la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. Los compuestos de Fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende, a menos que se especifique lo contrario, que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Además, todos los isómeros geométricos y posicionales (incluyendo las formas *cis* y *trans*), así como las mezclas de los mismos, también están englobados en el alcance de la invención. En general, una referencia a un compuesto pretende cubrir sus estereoisómeros y mezcla de varios estereoisómeros.

La expresión "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y fracciones tanto sustituidos como no sustituidos. Un átomo "sustituido" o una fracción "sustituida" indican que cualquier hidrógeno del átomo o de la fracción que se designa puede estar reemplazado por una selección del grupo sustituyente indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo o de la fracción que se designa, y que la sustitución dé lugar a un compuesto estable.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a una o más sales de un compuesto dado que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto libre y que no son biológicamente ni de otra manera no deseadas. En general, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, y son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* (*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)), incorporada en el presente documento por referencia en su totalidad, describe detalladamente diversas sales farmacéuticamente aceptables.

En general, los compuestos de acuerdo con la invención contienen fracciones básicas (por ejemplo, átomos de nitrógeno), así como fracciones ácidas (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I), en la que M es hidrógeno). El experto en la materia apreciará que dichos compuestos, por lo tanto, pueden formar sales de ácido (formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos), así como sales de base (formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas). Dichas sales se pueden preparar usando los procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, la fracción básica se puede convertir en su sal mediante el tratamiento de un compuesto con una cantidad adecuada de ácido. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichos ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, o similares. Como alternativa, la fracción ácida se puede convertir en su sal mediante el tratamiento con una base adecuada. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichas bases incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio o similares. En el caso de los compuestos que contienen más de un grupo funcional capaz de convertirse en sal, cada dicho grupo funcional se puede convertir en la sal de forma independiente. Por ejemplo, en caso de los compuestos que contienen dos átomos de nitrógeno básicos, un nitrógeno básico puede formar la sal con un ácido mientras que el otro nitrógeno básico puede formar la sal con otro ácido. Algunos compuestos de acuerdo con la invención contienen fracciones tanto ácidas como básicas y, por lo tanto, pueden formar sales internas o los correspondientes zwitteriones. En general, todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la invención, incluyendo las sales de adición de ácido, sales de adición de base, zwitteriones o similares se contemplan dentro del alcance de la presente invención, y se denominan genéricamente sales farmacéuticamente aceptables.

El término "halógeno" o "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "infección" o "infección bacteriana", como se usa en el presente documento, incluye la presencia de bacterias, en o sobre un sujeto, que, de inhibirse su crecimiento, se traduciría en un beneficio para el sujeto. Como tal, el término "infección" además de referirse a la presencia de bacterias, también se refiere a la flora normal que no es deseable. El término "infección" incluye la infección causada por bacterias.

El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de un medicamento, incluyendo una composición farmacéutica, o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, con fines profilácticos y/o terapéuticos. La expresión "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un sujeto que todavía no está infectado, pero que es susceptible a, o si no, que está en riesgo de sufrir una infección (previniendo la infección bacteriana). La expresión "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de tratamiento a un sujeto que ya padece la infección. Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, también se refieren a la administración de composiciones, o uno o más de los ingredientes farmacéuticamente activos expuestos en el presente documento, con o sin ingredientes farmacéuticamente activos o inertes adicionales, para: (i) reducir o eliminar bien una infección bacteriana, o uno o más síntomas de la infección bacteriana; o (ii) retardar la progresión de una infección bacteriana, o de uno o más síntomas de la infección bacteriana; o (iii) reducir la gravedad de una infección bacteriana, o de uno o más síntomas de la infección bacteriana; o (iv) suprimir la manifestación clínica de una infección bacteriana; o (v) suprimir la manifestación de los síntomas adversos de una infección bacteriana.

La expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad que tiene un efecto terapéutico o que es la cantidad requerida para producir un efecto terapéutico en un sujeto. Por ejemplo, una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz de un agente antibacteriano o de una composición farmacéutica es la cantidad del agente antibacteriano o de la composición farmacéutica necesaria para producir un efecto terapéutico deseado como puede juzgarse por los resultados de ensayos clínicos, estudios de infección en modelos de animales y/o estudios *in vitro* (por ejemplo, en medios de agar o de caldo). La cantidad farmacéuticamente eficaz depende varios factores, incluyendo, pero sin limitación, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) que participa, características del sujeto (por ejemplo, altura, peso, sexo, edad e historia médica), gravedad de la infección y tipo concreto del agente antibacteriano usado. Para los tratamientos profilácticos, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es aquella cantidad que sería eficaz en la prevención de una infección microbiana (por ejemplo, bacteriana).

El término "administración" o "administrar" incluye la administración de una composición, o de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos a un sujeto, incluyendo, por ejemplo, mediante cualquier método apropiado que sirva para administrar la composición o sus principios activos u otros ingredientes farmacéuticamente activos en la zona de la infección. El método de administración puede variar dependiendo de diversos factores tales como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica o la naturaleza de los ingredientes farmacéuticamente

activos o inertes, la zona de la infección potencial o real, el microorganismo implicado, la gravedad de la infección, la edad y el estado físico del sujeto, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de formas de administrar una composición o un ingrediente farmacéuticamente activo a un sujeto de acuerdo con la presente invención incluyen la administración oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, colirios, gotas óticas o enjuague bucal. En caso de una composición farmacéutica que comprenda más de un ingrediente (activo o inerte), una forma de administrar dicha composición es mediante la mezcla de los ingredientes (por ejemplo, en forma de una forma de dosificación unitaria adecuada, tal como un comprimido, una cápsula, una solución, un polvo y un similares) y luego la administración de la forma de dosificación. Como alternativa, los ingredientes también se pueden administrar por separado (simultáneamente o uno después del otro), siempre que estos ingredientes alcancen niveles terapéuticos beneficiosos que permitan que la composición en su conjunto proporcione un efecto sinérgico y/o deseado.

El término "crecimiento", como se usa en el presente documento, se refiere a un crecimiento de uno o más microorganismos, e incluye la reproducción o la expansión de la población del microorganismo (por ejemplo, bacterias). El término también incluye el mantenimiento de procesos metabólicos en curso de un microorganismo, incluyendo los procesos que mantienen vivo el microorganismo.

El término "eficacia" como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un tratamiento o de una composición, o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos para producir un efecto biológico deseado en un sujeto. Por ejemplo, la expresión "eficacia antibacteriana" de una composición o de un agente antibacteriano se refiere a la capacidad de la composición o del agente antibacteriano para prevenir o tratar la infección microbiana (por ejemplo, bacteriana), en un sujeto.

El término "sinérgico" o "sinergia", como se usa en el presente documento, se refiere a la interacción de dos o más agentes de forma que su efecto combinado es superior a sus efectos individuales.

La expresión "agente antibacteriano", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia, compuesto, o una combinación de sustancias o una combinación de compuestos capaz de: (i) inhibir, reducir o evitar el crecimiento de bacterias; (ii) inhibir o reducir la capacidad de una bacteria para producir infección en un sujeto; o (iii) inhibir o reducir la capacidad de las bacterias para multiplicarse o permanecer infecciosas en el medio ambiente. La expresión "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de reducir la infectividad o la virulencia de las bacterias.

La expresión "agente antibacteriano betalactámico", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos con propiedades antibacterianas y que contienen un núcleo betalactámico en su estructura molecular.

El término "betalactamasa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enzima o proteína, o cualquier otra sustancia que descompone un anillo betalactámico. El término "betalactamasa" incluye enzimas que son producidas por bacterias y que tienen la capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico de un compuesto betalactámico, ya sea parcial o totalmente.

La expresión "inhibidor de betalactamasa", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto capaz de inhibir la actividad de una o más enzimas betalactamasas, ya sea parcial o totalmente.

La expresión "ingrediente farmacéuticamente inerte", o los términos "vehículo" o "excipiente" se refieren a un compuesto o material usado para facilitar la administración de un compuesto, incluyendo, por ejemplo, aumentar la solubilidad del compuesto. Los ejemplos no limitantes, típicos, de vehículos sólidos incluyen, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín, etc. Los ejemplos no limitantes, típicos, de vehículos líquidos incluyen agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite, aceites de cacahuete y de sésamo, etc. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes usados comúnmente en la técnica. Estos y otros dichos compuestos se describen en la literatura, por ejemplo, en el índice Merck (Merck & Company, Rahway, N. J.). Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (1990); "Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics", 8ª Ed., Pergamon Press, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

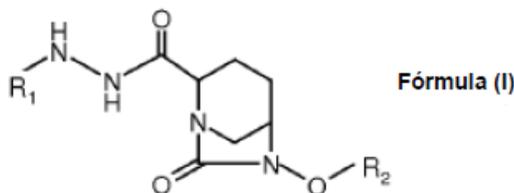
El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a vertebrados o invertebrados, incluyendo un mamífero. El término "sujeto" incluye ser humano, animal, un ave, un pez o un anfibio. Los ejemplos no limitantes, típicos, de un "sujeto" incluyen seres humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, vacas, cerdos, corderos, ratas, ratones y cobayas.

La expresión "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere e incluye cualquier sal, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros o productos de adición farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en el presente documento que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto precursor. Por ejemplo, la expresión "agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables" incluye todos

los derivados del agente antibacteriano (tales como sal, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros o productos de adición) que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto antibacteriano.

5 En general, el término "catión" incluye Na, K, Mg, Ca, NH_4^+ , $(\text{CH}_3\text{CH}_2)_3\text{N}^+$ etc.

En un aspecto general, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



10 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos;

en la que:

15 R_1 es:

- (a) hidrógeno,
- (b) $(\text{CO})_n\text{-R}_3$,
- (c) COOR_4 o
- 20 (d) $\text{COCH}_2\text{COR}_3$;

n es 0, 1 o 2;

R_2 es:

- 25 (a) SO_3M ,
- (b) SO_2NH_2 ,
- (c) PO_3M ,
- (d) CH_2COOM ,
- 30 (e) CF_2COOM ,
- (f) CHFCOOM o
- (g) CF_3 ;

M es hidrógeno o un catión;

35 R_3 es:

- (a) hidrógeno,
- 40 (b) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR_5 , CN , COOR_5 , CONR_6R_7 , NR_6R_7 , NR_5COR_8 , $\text{NR}_5\text{CONR}_6\text{R}_7$, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) CN ,
- (d) NR_6R_7 ,
- (e) CONR_6R_7 ,
- 45 (f) $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
- (g) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN , CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$, $\text{OSO}_2\text{-alquilo}$, $\text{OSO}_2\text{-arilo}$ o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
- 50 (h) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN , CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$, $\text{OSO}_2\text{-alquilo}$, $\text{OSO}_2\text{-arilo}$, $\text{NHC}(\text{NH})\text{NR}_6\text{R}_7$ o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
- (i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN , CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$, $\text{OSO}_2\text{-alquilo}$, $\text{OSO}_2\text{-arilo}$ o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
- 55 (j) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN , CONR_6R_7 , $\text{SO}_2\text{-alquilo}$, $\text{SO}_2\text{-arilo}$, $\text{OSO}_2\text{-alquilo}$, $\text{OSO}_2\text{-arilo}$ o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
- (k) cicloalquilo sustituido con alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, en el que alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ está además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN o CONR_6R_7 o

(I) OR₈;

R₄ es:

- 5 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
 10 (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
 (d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
 15 (e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇ o
 (f) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇;

R₅ y R₆ son cada uno independientemente:

- 25 (a) hidrógeno o
 (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CONR₆R₇, NR₆R₇, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo;

R₆ y R₇ son cada uno independientemente:

- 30 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₅R₈, NR₅R₈, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
 35 (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
 (d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
 40 (e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
 (f) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
 45 (g) R₆ y R₇ se unen entre sí para formar un anillo de cuatro a siete miembros.

Los ejemplos no limitantes, típicos, de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen:

- 50 mono-[2-(N'-[(S)-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
 mono-[2-(N'-((R)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
 55 mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
 ácido *trans*-{7-oxo-2-[N'-((R)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi}-acético;
 60 ácido *trans*-difluoro-{7-oxo-2-[N'-((R)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi}-acético;
 mono-[2-hidrazinocarbonil-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
 65 mono-[2-(N'-(amino-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

- mono-[2-(*N'*-(3-amino-propioil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 5 mono-[2-(*N'*-(4-amino-butanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-((2*S*)-2-amino-3-hidroxi-propioil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 10 mono-[2-(*N'*-((2*S*,4*S*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-((2*S*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 15 mono-[2-(*N'*-(piperidin-4-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 20 mono-[2-(*N'*-((*RS*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-((*S*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 25 mono-[2-(*N'*-((*RS*)-piperidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-((*S*)-piperidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 30 mono-[2-(*N'*-((*R*)-piperidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 35 mono-[2-(*N'*-(piperazin-4-il-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-((*RS*)-1-amino-1-fenil-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 40 mono-[2-(*N'*-((*RS*)-3-amino-butanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-(3-amino-2,2-dimetil-propioil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 45 mono-[2-(*N'*-(1-aminometil-ciclopropan-1-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 50 mono-[2-(*N'*-(2-amino-4-carboxamido-butanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-(5-amino-pentanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 55 mono-[2-(*N'*-((2*S*)-2,6-diamino-hexanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-((2-aminoetoxi)-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 60 mono-[2-(*N'*-[azetidín-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 65 mono-[2-(*N'*-[pirrolidin-1-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

- mono-[2-(*N'*-[(*R*)-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 5 mono-[2-(*N'*-[(*S*)-3-pirrolidin-2-il]-propionil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 10 mono-[2-(*N'*-[(*S*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*2S,4R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 15 mono-[2-(*N'*-[(*2S,4S*)-4-amino-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*2S,4S*)-4-guanidin-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 20 mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-3-piperidin-2-il-propionil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-piperazin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 25 mono-[2-(*N'*-[(*S*)-morfolin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 30 mono-[2-(*N'*-[3-oxo-3-piperazin-1-il-propionil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-1-amino-1-piridin-2-il-acetil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 35 mono-[2-(*N'*-[2-amino-tiazol-4-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 40 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[ciano-acetil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de *terc*-butiléster de ácido *trans*-*N'*-[7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-ácido carboxílico]-hidrazinocarboxílico;
- 45 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[morfolin-4-il-acetil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[6-carboxamido-piridin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 50 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[morfolin-4-oxo-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 55 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*S*)-1-carbamoil-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*2S,4S*)-1-carbamoil-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 60 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*S*)-1-metanosulfonil-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[ciano-dimetil-acetil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 65

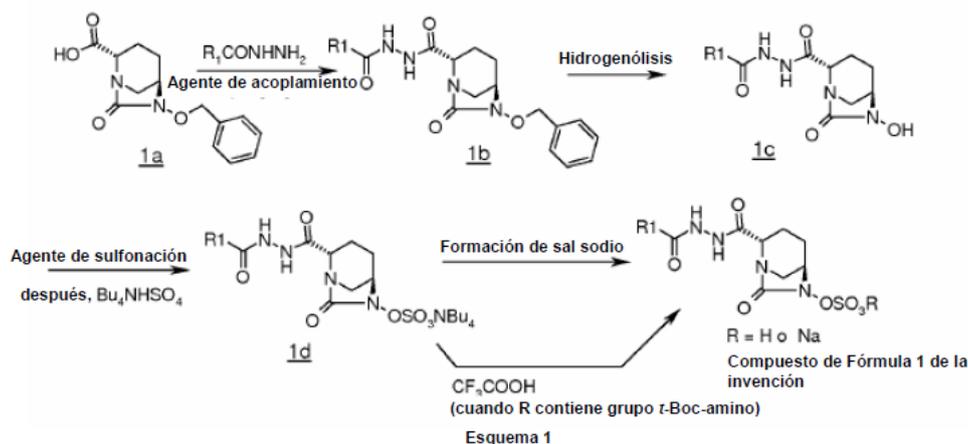
sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*S*)-5-oxo-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En general, los compuestos de la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos (Esquema 1). El experto en la materia apreciará que los métodos descritos se pueden variar u optimizar aún más para proporcionar los compuestos deseados y relacionados. En los siguientes procedimientos, todas las variables son como se ha definido anteriormente.

Como se describe en el Esquema 1, se hizo reaccionar ácido *trans*-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carboxílico (1a), que se describe en la publicación internacional PCT n.º WO 2009/091856, con hidrazidas de ácido correspondientes en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como clorhidrato de EDC o dicitlohexilcarbodiimida (DCC), en un disolvente tal como *N,N*-dimetilformamida; *N,N*-dimetilacetamida; 1,4-dioxano; cloroformo; diclorometano; o dicloroetano a una temperatura que varía de -15 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas, obteniéndose el compuesto intermedio (1b).

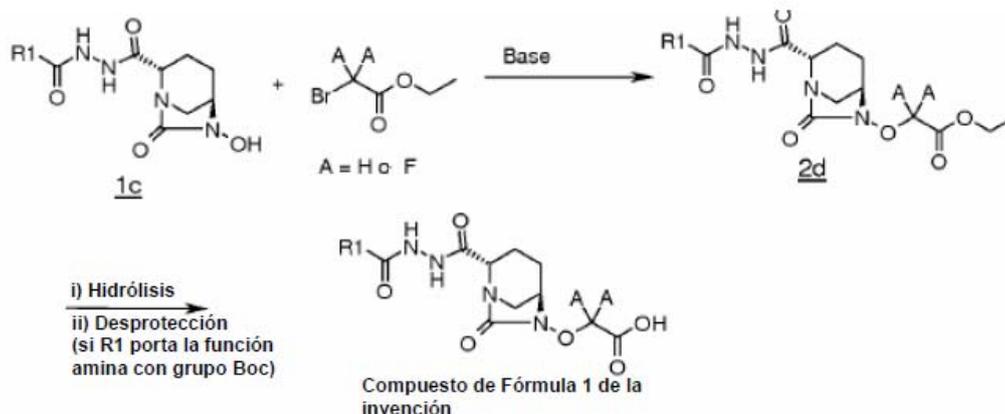
Se sometió el compuesto intermedio (1b) a hidrogenólisis en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, paladio sobre carbono al 5 % o 10 %, o hidróxido de paladio sobre carbono al 20 %) en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada (tal como gas hidrógeno, formiato de amonio, ciclohexeno) en un disolvente adecuado (tal como metanol, etanol, mezcla de diclorometano y metanol o mezcla de *N,N*-dimetilformamida y diclorometano) a una temperatura que varía de aproximadamente 25 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 a 14 horas, obteniéndose el compuesto intermedio (1c).



Se sulfona el compuesto intermedio (1c) mediante la reacción con un reactivo de sulfonación (tal como complejo de trióxido de azufre-piridina o complejo de trióxido de azufre-*N,N*-dimetilformamida) en un disolvente adecuado (tal como piridina, *N,N*-dimetilformamida) a una temperatura que varía de aproximadamente 25 °C a 90 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas, obteniéndose la sal piridina de ácido sulfónico que, cuando se trató con sulfato de tetrabutilamonio, proporcionó la sal tetrabutilamonio de ácido sulfónico como un compuesto intermedio (1d).

Algunos compuestos de acuerdo con la invención se aislaron como zwitteriones, tratando el compuesto intermedio (1d) con ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que varía de aproximadamente -10 °C a 40 °C durante aproximadamente 1 a 14 horas, especialmente cuando R del compuesto intermedio (1d) contenía función amina protegida con *tert*-butoxicarbonilo.

Algunos otros compuestos de acuerdo con la invención se aislaron en forma de una sal sodio correspondiente, haciendo pasar el compuesto intermedio (1d) a través de la forma sódica de la resina Aberlite 200C en una mezcla de tetrahidrofurano y agua, seguido de la evaporación del disolvente al vacío.



Esquema 2

5 Como se describe en el Esquema 2, se sometió a alquilación el hidroxilo intermedio (1c) obtenido según el Esquema 1 con el agente de alquilación (tal como acetato de etil-bromo, fluoroacetato de etilo o difluoroacetato de etilo) en presencia de una base (tal como carbonato de potasio, diisopropiletilamina o trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida o *N*-metilpirrolidina), proporcionándose el compuesto O-

10 Se sometió el compuesto (2d) a hidrólisis en presencia de una base (tal como hidróxido de litio o hidróxido de potasio) en un disolvente adecuado (tal como tetrahidrofurano acuoso, dioxano acuoso), proporcionándose el compuesto de Fórmula (I) tras ajustarse el pH.

15 Opcionalmente, si R₁ portaba la función amina protegida con un grupo Boc, entonces se eliminaba en una etapa adicional de desprotección usando un agente de desprotección adecuado (tal como ácido trifluoroacético o piridina HF) en un disolvente (tal como diclorometano, cloroformo o acetonitrilo), proporcionando el compuesto de Fórmula (I).

20 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

45 En otras ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 En otras ciertas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

20 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

25 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

35 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

40 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

45 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

50 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

55 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un

estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

10 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (c) al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

20 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

25 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

35 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

40 En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

45 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

50 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) mono-[2-(*N*'-[(*R*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

55 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición

farmacéutica que comprende: (a) mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

5 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, comprendiendo el método administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables.

15 También se desvelan métodos de aumento de la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración de dicho agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables junto con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En algunas realizaciones, las composiciones y los métodos de acuerdo con la invención usan los compuestos de fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con al menos un agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. Se puede usar una amplia variedad de agentes antibacterianos. Los ejemplos no limitantes, típicos, de los agentes antibacterianos incluyen uno o más de los compuestos antibacterianos clasificados en general como aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, oxazolidinona y similares.

25 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos aminoglucósidos incluyen amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, arbekacina, estreptomina, apramicina y similares.

30 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Ansamicina incluyen Geldanamina, Herbimicina y similares.

Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Carbacefem incluyen Loracarbef y similares.

35 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Carbapenemo incluyen Ertapenem, Doripenem, Imipenem, Meropenem y similares.

40 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Cefalosporina y Cefamicina incluyen Cefazolina, Cefacetilo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicida, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefamicina, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Carbacefem, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapene, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditorén, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteram, Ceftibutén, Ceftiole, Ceftizoxima, Oxacephem, Cefepima, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, CXA-101, Ceftarolina, Ceftobiprol etc.

45 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Lincosamida incluyen Clindamicina, Lincomicina y similares.

50 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos macrólidos incluyen Azitromicina, Claritromicina, Diritromicina, Eritromicina, Roxitromicina, Troleandomicina, Telitromicina, Espectinomina, Solitromicina y similares.

Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos monobactámicos incluyen Aztreonam y similares.

55 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Nitrofurano incluyen Furazolidona, Nitrofurantoína y similares.

Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Penicilina incluyen Amoxicilina, Ampicilina, Azlocilina, Carbenicilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Mezlocilina, Meticilina, Nafcilina, Oxacilina, Penicilina G, Penicilina V, Piperacilina, Temocilina, Ticarcilina y similares.

60 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de polipéptidos incluyen Bacitracina, Colistina, Polimixina B y similares.

65 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Quinolona incluyen Ciprofloxacina, Enoxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, Lomefloxacina, Moxifloxacina, Ácido nalidíxico, Levonadifloxacina, Norfloxacina, Ofloxacina, Trovafloxacina, Grepafloxacina, Esparfloxacina, Temafloracina y similares.

Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de sulfonamida incluyen Nafenida, Sulfonamidochisoidina, Sulfacetamida, Sulfadiazina, Sulfametizol, Sulfametoxazol, Sulfasalazina, Sulfisoxazol, Trimetoprima y similares.

- 5 Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Tetraciclina incluyen Demeclociclina, Doxiciclina, Minociclina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Tigeciclina y similares.

Los ejemplos no limitantes, típicos, de agentes antibacterianos de Oxazolidinona incluyen Tedizolid, Linezolid, Ranbezolid, Torezolid, Radezolid etc.

- 10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden incluir uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables o similares. Los ejemplos no limitantes, típicos, de dichos vehículos o excipientes incluyen manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes del pH, lubricantes, agentes estabilizantes, agentes aglutinantes, etc.

- 15 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden existir en diversas formas. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un polvo o una solución. En algunas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención están en forma de un polvo que se puede reconstituir mediante la adición de un diluyente de reconstitución compatible antes de la administración parenteral. Un ejemplo no limitante de dicho diluyente de reconstitución compatible incluye el agua.

- 20 En algunas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención están en forma de una composición congelada que se puede diluir con un diluyente compatible antes de la administración parenteral.

- 25 En algunas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención están en una forma lista para su uso en la administración parenteral.

- 30 En los métodos de acuerdo con la invención, la composición farmacéutica y/u otros ingredientes farmacéuticamente activos desvelados en el presente documento se pueden administrar mediante cualquier método apropiado que sirva para administrar la composición, o sus componentes o los principios activos en la zona deseada. El método de administración puede variar dependiendo de diversos factores tales como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica y la naturaleza de los principios activos, la zona de una infección potencial o real, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) que participa, la gravedad de la infección, la edad y la condición física del sujeto. Algunos ejemplos no limitantes de administración de la composición a un sujeto de acuerdo con la presente invención incluyen la vía oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, colirios, gotas óticas o enjuague bucal.

- 40 Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden formular en diversas formas de dosificación, en las que los principios activos y/o excipientes pueden estar presentes bien juntos (por ejemplo, como una mezcla) o como componentes separados. Cuando los diversos ingredientes de la composición se formulan como una mezcla, dicha composición se puede administrar mediante la administración de dicha mezcla. La composición o forma de dosificación en la que los ingredientes no vienen como una mezcla, sino que vienen como componentes separados, dicha composición/forma de dosificación se puede administrar de varias maneras. En una forma posible, se pueden mezclar los ingredientes en las proporciones deseadas y, a continuación, administrarse la mezcla según sea necesario. Como alternativa, los componentes o los ingredientes (activos o inertes) se pueden administrar por separado (simultáneamente o uno después del otro) en una proporción adecuada para lograr el mismo nivel terapéutico, o el nivel o efecto terapéutico equivalente que se habría obtenido mediante la administración de la mezcla equivalente.

- 45 Del mismo modo, en los métodos de acuerdo con la invención, los principios activos desvelados en el presente documento se pueden administrar a un sujeto de varias maneras dependiendo de las necesidades. En algunas realizaciones, se mezclan los principios activos en cantidades apropiadas y, a continuación, se administra la mezcla a un sujeto. En algunas otras realizaciones, los principios activos se administran por separado. Dado que la invención contempla que los principios activos puedan administrarse por separado, la invención proporciona además la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit puede comprender una o más composiciones farmacéuticas separadas, comprendiendo cada una uno o más principios activos. Cada una de dichas composiciones separadas se puede presentar en un recipiente separado tal como un frasco, un vial, jeringas, cajas, bolsas, y similares. Por lo general, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran a diferentes intervalos de dosificación. Cuando los principios activos se administran por separado, pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

- 60

- 65

La composición farmacéutica o los principios activos de acuerdo con la presente invención se pueden formular en una variedad de formas de dosificación. Los ejemplos no limitantes, típicos, de formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol; tales como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, aerosoles, gránulos, emulsiones, jarabes, elixires y similares.

En general, las composiciones farmacéuticas y el método desvelados en el presente documento son útiles en la prevención o el tratamiento de infecciones bacterianas. Ventajosamente, las composiciones y los métodos desvelados en el presente documento también son eficaces en la prevención o el tratamiento de infecciones causadas por bacterias que se consideran menos o no susceptibles a uno o más de los agentes antibacterianos conocidos o sus composiciones conocidas. Algunos ejemplos no limitantes de dichas bacterias conocidas por haber desarrollado resistencia a diversos agentes antibacterianos incluyen *Acinetobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* y similares. Otros ejemplos no limitantes de infecciones que se pueden prevenir o tratar usando las composiciones y/o los métodos de la invención incluyen: infecciones de la piel y de tejidos blandos, neutropenia febril, infección del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio, neumonía (nosocomial), bacteremia, meningitis, infecciones adquiridas quirúrgicamente, etc.

Sorprendentemente, los compuestos, las composiciones y los métodos de acuerdo con la invención también son eficaces en la prevención o en el tratamiento de infecciones bacterianas que están causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas. La capacidad de las composiciones y de los métodos de acuerdo con la presente invención para tratar dichas bacterias resistentes con antibióticos betalactámicos típicos representa una mejora significativa en la técnica.

En general, los compuestos de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos de acuerdo con la invención también son útiles en aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto. La eficacia antibacteriana de uno o más agentes antibacterianos se puede aumentar, por ejemplo, administrando dicho agente antibacteriano o uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables junto con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la invención.

Por ejemplo, los expertos en la materia reconocerán que la invención puede ponerse en práctica usando una variedad de diferentes compuestos dentro de las descripciones genéricas descritas.

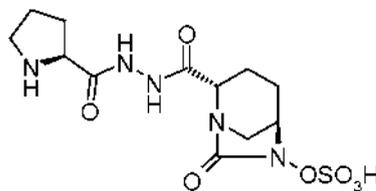
Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones de la invención que mejor se conocen en la actualidad. Sin embargo, se ha de entender que los siguientes son únicamente a modo de ejemplo o ilustrativos de la aplicación de los principios de la presente invención.

Por lo tanto, aunque la presente invención se ha descrito anteriormente de forma concreta, los siguientes ejemplos proporcionan más información relativa a lo que actualmente se considera las realizaciones más prácticas y preferidas de la invención.

Ejemplo-1

Mono-[2-(N'-[(S)-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico



Etapa-1: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-2-[N'-(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(S)-pirrolidin-1-carboxílico:

A una solución transparente de ácido *trans*-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carboxílico (15 g, 0,054 mol) in *N,N*-dimetilformamida (150 ml), se añadió clorhidrato de EDC (15,57 g, 0,082 mol) seguido de HOBt (11,0 g, 0,082 mol) a aproximadamente 25 °C a 35 °C bajo agitación. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 minutos, y se añadieron una solución de hidrazida de ácido (S)-*N-tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboxílico (14,93 g, 0,065 mol) disuelta en *N,N*-dimetilformamida (75 ml), seguida de *N,N*-di-isopropiletilamina (28,4 ml, 0,163 mol). Se agitó la mezcla de reacción a una temperatura entre 25 °C y 35 °C durante 16 horas. Se vertió la mezcla de reacción

bajo agitación en solución acuosa de ácido cítrico al 10 % (2.250 ml). Se extrajo la mezcla resultante con éter dietílico (1000 ml x 3). Se lavó la capa orgánica combinada con agua (1.000 ml) seguida de solución de salmuera (500 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La concentración de la capa orgánica al vacío proporcionó el residuo en bruto en una cantidad de 13 g. El residuo se purificó usando cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el producto *terc*-butiléster de ácido (*trans*-2-[*N'*-(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*S*)-pirrolidin-1-carboxílico) en una cantidad de 6,3 g en forma de un polvo blanco.

Análisis: MS (ES+) $C_{24}H_{33}N_5O_6 = 488,1$ (M+1);

10 RMN de 1H (DMSO- d_6) = 9,86 (d a, 1H), 9,75 (d a, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 4,92 (dd, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,78-3,82 (m, 1H), 3,68 (d a, 1H), 3,20-3,25 (m, 3H), 2,87 (d a, 1H), 1,62-2,10 (m, 8H), 1,34 (s, 9H).

Etapa-2: Preparación de *terc*-butiléster de ácido *trans*-2-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*S*)-pirrolidin-1-carboxílico:

15 A una solución transparente del producto de la etapa-1 (3,0 g, 6,15 mmol) en metanol (30 ml), se añadió paladio sobre carbono al 10 % (300 mg). Se agitó la suspensión a presión de hidrógeno atmosférico a una temperatura de aproximadamente 30 °C durante 2 horas. Se filtró el catalizador sobre un lecho de Celite, y se lavó el lecho que contenía catalizador con más metanol (10 ml) y diclorometano (10 ml). Se concentró la sustancia filtrada al vacío, proporcionando un polvo blanco, que se trituró con éter dietílico, proporcionando *terc*-butiléster de ácido *trans*-2-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*S*)-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un polvo blanco en una cantidad de 2,00 g con un rendimiento del 82 %.

25 Análisis: MS (ES+) $C_{17}H_{27}N_5O_6 = 398,0$ (M+1);

25 RMN de 1H (DMSO- d_6) = 9,82 (d, 1H), 9,70-9,80 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,40-3,78 (m, 1H), 3,59 (s a, 1H), 3,17-3,40 (m, 3H), 2,97 (d a, 1H), 1,55-2,15 (m, 8H), 1,35 (s, 9H).

30 **Etapa-3:** Preparación de sal tetrabutilamonio de *terc*-butiléster de ácido *trans*-2-[*N'*-(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*S*)-pirrolidin-1-carboxílico:

35 Se disolvió el producto obtenido en la etapa-2 (2,00 g, 5,03 mmol) en piridina (40 ml) y, a la solución transparente, se añadió complejo de piridina y trióxido de azufre (4,03 g, 25,18 mmol). Se agitó la suspensión a una temperatura de 25 °C a 35 °C durante una noche. Se filtró la suspensión y los sólidos se lavaron con diclorometano (25 ml x 2). Se evaporó la sustancia filtrada al vacío y se agitó el residuo en solución acuosa de dihidrógeno fosfato de potasio 0,5 N (200 ml) durante 0,5 horas. Se lavó la solución con acetato de etilo (100 ml x 4) y se separaron las capas. A la capa acuosa, se añadió sulfato de tetrabutilamonio (1,71 g, 5,03 mmol) y se agitó durante cuatro horas a aproximadamente 25 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano (100 ml x 2). Se lavó el extracto orgánico combinado con salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó al vacío, proporcionando un sólido, que se trituró con éter dietílico y se filtró, proporcionando un polvo blanco como producto de la etapa-3 (sal tetrabutilamonio de *terc*-butiléster de ácido *trans*-2-[*N'*-(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*S*)-pirrolidin-1-carboxílico), en una cantidad de 3,0 g (rendimiento del 83 %).

45 Análisis: MS (ES-) $C_{17}H_{26}N_5O_9S \cdot N(C_4H_9)_4$ en forma de sal = 476,0 (M-1) en forma de ácido sulfónico libre;

45 RMN de 1H (CDCl $_3$) = 9,13 (s a, 1H), 8,49 (s a, 1H), 4,35 (s a, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,24- 3,50 (m, 10H), 3,13 (d a, 1H), 2,35 (dd, 2H), 2,16 (s a, 2H), 1,91-2,01 (m, 4H), 1,61-1,70 (m, 10H), 1,40-1,48 (m, 17H), 0,98-1,02 (m, 12H).

50 **Etapa-4:** mono-[2-(*N'*-[(*S*)-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico:

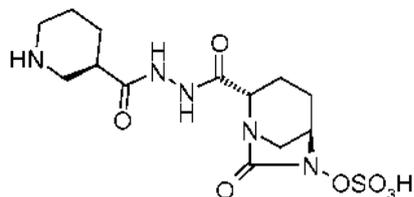
55 Al polvo obtenido en la etapa-3 (3,0 g, 4,17 mmol), se añadió, una solución de ácido trifluoroacético (7 ml) en diclorometano (7 ml) lentamente con una jeringa a -5 °C durante un período de 5 minutos. Se mantuvo la mezcla con agitación durante 1 h. Se retiraron los disolventes por debajo de 40 °C bajo un alto vacío, proporcionando un residuo que se trituró con éter dietílico (50 ml x 5) y, cada vez, se decantó el éter dietílico. Se volvió a triturar el sólido blanco obtenido con acetonitrilo (100 ml x 2). Se agitó el sólido resultante en diclorometano (100 ml) y se filtró la suspensión. Se secó el sólido al vacío, proporcionando el compuesto del título de la invención (mono-[2-(*N'*-[(*S*)-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico) en una cantidad de 1,2 g (rendimiento del 59 %).

60 Análisis: MS (ES-) $C_{12}H_{19}N_5O_7S = 376,2$ (M-1) en forma de ácido sulfónico libre;

65 RMN de 1H (DMSO- d_6) = 10,39 (s a, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,96 (s a, 2H), 4,19 (t, 1H), 4,03 (s a, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,16-3,25 (m, 3H), 3,02 (d a, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 1,92-2,23 (m, 1H), 1,84-1,90 (m, 4H), 1,69-1,75 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H).

Ejemplo-2

Mono-[2-(*N'*-((*R*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico



5

Etapa-1: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-piperidin-1-carboxílico:

10 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-1 del Ejemplo-1 anterior, y usando ácido *trans*-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carboxílico (25 g, 0,084 mol), *N,N*-dimetilformamida (625 ml), clorhidrato de EDC (24 g, 0,126 mol), HOBT (16,96 g, 0,126 mol), hidrazida de ácido (*R*)-*N-tert*-butoxicarbonil-piperidin-3-carboxílico (21,40 g, 0,088 mol), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 17,0 g, rendimiento del 41% en forma de un sólido blanco.

15

Análisis: MS (ES+) C₂₅H₃₅N₅O₆ = 502,1 (M+1);

RMN de ¹H (CDCl₃) = 8,40 (s a, 1H), 7,34-7,44 (m, 5H), 5,05 (d, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,00 (d a, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,30 (s a, 1H), 3,16-3,21 (m, 1H), 3,06 (d a, 1H), 2,42 (s a, 1H), 2,29-2,34 (m, 1H), 1,18-2,02 (m, 4H), 1,60-1,75 (m, 4H), 1,45-1,55 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

20

Etapa-2: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-piperidin-1-carboxílico:

25 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-2 del Ejemplo-1 anterior, y usando *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-piperidin-1-carboxílico (16,5 g, 0,033 mol), metanol (170 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (3,5 g), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 13,5 g en forma de un sólido de color rosa claro, que se usó de inmediato para la siguiente reacción.

30 Análisis: MS (ES+) C₁₈H₂₉N₅O₆ = 411,1 (M+1);

Etapa-3: Preparación de sal tetrabutilamonio de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-piperidin-1-carboxílico:

35 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-3 del Ejemplo-1 anterior, y usando *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-piperidin-1-carboxílico (13,5 g, 0,033 mol), piridina (70 ml), y complejo de piridina y trióxido de azufre (26,11 g, 0,164 mol), 0,5 N solución acuosa de dihidrógeno fosfato de potasio (400 ml) y sulfato de tetrabutilamonio (9,74 g, 0,033 mol), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 25 g en forma de un sólido amarillento, en un rendimiento cuantitativo.

40

Análisis: MS (ES-) C₁₈H₂₈N₅O₉S•N(C₄H₉)₄ en forma de sal = 490,0 (M-1) en forma de un ácido sulfónico libre;

Etapa-4: mono-[2-(*N'*-((*R*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico:

45

Usando el procedimiento descrito en la Etapa-4 del Ejemplo-1 anterior, y usando la sal tetrabutilamonio de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-piperidin-1-carboxílico (24 g, 0,032 mmol), diclorometano (60 ml) y ácido trifluoroacético (60 ml), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 10 g en forma de un sólido blanco, en un rendimiento del 79 %.

50

Análisis: MS (ES-) = C₁₃H₂₁N₅O₇S = 390,2 (M-1) en forma de un ácido sulfónico libre;

RMN de ¹H (DMSO-d₆) = 9,97 (d, 2H), 8,32 (s a, 2H), 4,00 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,10-3,22 (m, 3H), 2,97-3,02 (m, 2H), 2,86-2,91 (m, 1H), 2,65-2,66 (m, 1H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,57-1,88 (m, 7H).

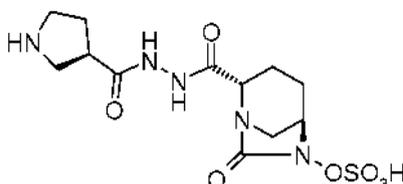
55

[α]_D²⁵ = -32,6°, (c 0,5, agua).

Ejemplo-3

Mono-[2-(*N'*-[(*R*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico

5



Etapa-1: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-pirrolidin-1-carboxílico:

10 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-1 del Ejemplo-1, y usando ácido *trans*-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carboxílico (15,7 g, 0,057 mol), *N,N*-dimetilformamida (390 ml), clorhidrato de EDC (16,24 g, 0,085 mol), HOBT (11,48 g, 0,085 mol), hidrazida de ácido (*R*)-*N-tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-carboxílico (13,7 g, 0,06 mol), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 11,94 g, rendimiento del 43 % en forma de un sólido blanco.

15

Análisis: MS (ES+) C₂₄H₃₃N₅O₆ = 488,2 (M+1);

RMN de ¹H (CDCl₃), intercambio de D₂O = 7,30-7,39 (m, 5H), 4,85 (s, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,39-3,41 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,90-2,92 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 1,66-1,70 (m, 1H), 1,55-1,57 (m, 1H), 1,32 (s, 9H).

20

Etapa-2: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-pirrolidin-1-carboxílico:

25 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-2 del Ejemplo-1, y usando *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-pirrolidin-1-carboxílico (11,5 g, 0,024 mol), metanol (115 ml) y paladio sobre carbono al 10 % (3,0 g), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 9,5 g en forma de un sólido marrón claro, que se usó de inmediato para la siguiente reacción.

30 Análisis: MS (ES+) C₁₇H₂₇N₅O₆ = 398,2 (M+1);

Etapa-3: Preparación de sal tetrabutilamonio de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-pirrolidin-1-carboxílico:

35 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-3 del Ejemplo-1, y usando *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-pirrolidin-1-carboxílico (9,5 g, 0,024 mol), piridina (95 ml) y complejo de piridina y trióxido de azufre (19,08 g, 0,12 mol), solución acuosa de dihidrógeno fosfato de potasio 0,5 N (300 ml) y sulfato de tetrabutilamonio (8,15 g, 0,024 mol), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 15,3 g en forma de un sólido amarillento, en un rendimiento del 87 %.

40

Análisis: MS (ES-) C₁₇H₂₆N₅O₉S•N(C₄H₉)₄ en forma de sal = 476,1 (M-1) en forma de ácido sulfónico libre;

RMN de ¹H (DMSO-d₆) = 9,82 (d, 2H), 3,97 (s a, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,42-3,44 (m, 1H), 3,00-3,18 (m, 10H), 2,65-2,97 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,38-1,55 (m, 9H), 1,33 (s, 9H), 1,24-1,28 (m, 8H), 0,91-0,99 (m, 12H).

45

Etapa-4: mono-[2-(*N'*-[(*R*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico:

50 Usando el procedimiento descrito en la Etapa-4 del Ejemplo-1, y usando sal tetrabutilamonio de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil]-(*R*)-pirrolidin-1-carboxílico (15 g, 0,021 mmol), diclorometano (37 ml) y ácido trifluoroacético (37 ml), proporcionando el compuesto del título en una cantidad de 7,7 g en forma de un sólido blanco.

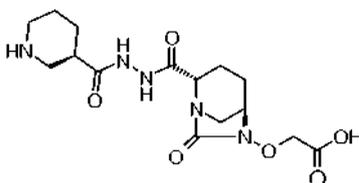
55 Análisis: MS (ES-) = C₁₂H₁₉N₅O₇S = 376,1 (M-1) en forma de un ácido sulfónico libre;

RMN de ¹H (DMSO-d₆) = 10,04 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,18-3,32 (m, 4H), 3,08-3,12 (m, 1H), 3,00 (d a, 1H), 2,05-2,29 (m, 1H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 1H), 1,69-1,73

(m, 1H), 1,56-1,67 (m, 1H).
 $[\alpha]_D^{25} = -44,2^\circ$, (c 0,5, agua).

Ejemplo-4

Ácido *trans*-{7-oxo-2-[*N'*-((*R*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi}-acético



Etapa-1: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-{*N'*-(6-etoxicarbonilmetoxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil}-(*R*)-piperidin-1-carboxílico:

Se disolvió el compuesto intermedio de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-[*N'*-(6-hidroxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil}-(*R*)-piperidin-1-carboxílico (4,0 g, 9,73 mmol), obtenido en la Etapa-2 del Ejemplo-2) en DMF (12 ml) y, a la solución transparente, se añadió carbonato de potasio (1,61 g, 11,6 mmol) seguido de acetato de etil-bromo (1,2 ml, 10,0 mmol) bajo agitación, y se agitó la suspensión durante 18 horas a aproximadamente 25 °C. La reacción se controló mediante TLC. Se evaporó la DMF al vacío, proporcionando un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando el compuesto del título intermedio de la Etapa-1 en una cantidad de 2,6 g en forma de un sólido con un rendimiento del 53,7%.

Análisis: MS (+)= C₂₂H₃₅N₅O₈ = 498,1 (M+1);

RMN de ¹H (CDCl₃) = 8,45 (s a, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,19-4,27 (m, 2H), 4,02-4,12 (m, 2H), 3,25 (d a, 1H), 3,15 (d a, 1H), 2,38 (s a, 1H), 2,35 (dd, 1H), 2,15-2,20 (m, 1H), 1,79- 2,02 (m, 4H), 1,67-1,77 (m, 4H), 1,44-1,51 (m, 11H), 1,28 (t, 3H).

Etapa-2: Preparación de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-{*N'*-(6-carboximetoxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil}-(*R*)-piperidin-1-carboxílico:

A una solución transparente de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-{*N'*-(6-etoxicarbonilmetoxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil}-(*R*)-piperidin-1-carboxílico (600 mg, 1,20 mmol) en tetrahidrofurano (32 ml) y agua (12 ml), se añadió hidróxido de litio (43,2 mg, 1,8 mmol) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas y se neutralizó a pH 6 mediante la adición de solución acuosa de hidrógeno sulfato de potasio 1 N. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se separaron las capas y se acidificó la capa acuosa con hidrógeno sulfato de potasio 1 N a pH 1, y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a sequedad al vacío, proporcionando 160 mg del producto intermedio del título en forma de un sólido con un rendimiento del 27 %.

Análisis: MS (ES+)= C₂₀H₃₁N₅O₈ = 470,1 (M+1).

RMN de ¹H (CDCl₃) = 8,40 (s a, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,07-4,14 (m, 2H), 3,95 (s a, 1H), 3,43 (d a, 1H), 3,19 (d a, 1H), 2,47 (s a, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,09-2,13 (m, 2H), 1,77-2,00 (m, 4H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 11H).

Etapa-3: ácido *trans*-{7-oxo-2-[*N'*-((*R*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi}-acético:

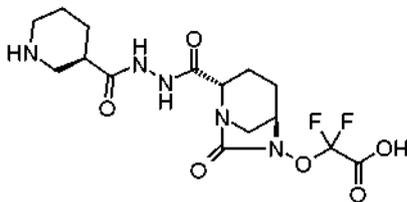
A una solución transparente de *tert*-butiléster de ácido *trans*-3-{*N'*-(6-carboximetoxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-carbonil)-hidrazinocarbonil}-(*R*)-piperidin-1-carboxílico (150 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético bajo agitación a -10 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora a -10 °C y se evaporaron los disolventes al vacío, proporcionando un residuo. Se trituró el residuo sucesivamente con éter dietílico (25 ml) y acetonitrilo (25 ml), y se decantaron los disolventes, proporcionando un sólido que se secó al vacío, proporcionando 59 mg del compuesto del título con un rendimiento del 50 %.

Análisis: MS (ES-)= C₁₅H₂₃N₅O₆ = 368,0 (M-1).

RMN de ¹H (DMSO-d₆) = 9,97 (s a, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 3,91 (s, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,36 (c, 1H), 3,11-3,21 (m, 4H), 2,84-3,01 (m, 3H), 2,66 (s a, 1H), 1,90-2,05 (m, 3H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,59-1,66 (m, 3H).

Ejemplo-5

Ácido *trans*-difluoro-[7-oxo-2-[*N'*-(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi]-acético



5 Usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 y usando difluoroacetato de etil-bromo (2,0 g, 10,0 mmol) en lugar de acetato de etil-bromo, se preparó el compuesto del título en una cantidad de 30 mg en forma de un sólido.

Análisis: MS (ES+)= $C_{15}H_{21}F_2N_5O_6 = 406,2 (M+1)$.

10 RMN de 1H (DMSO- d_6) = 10,99 (d, 2H), 8,59 (s a, 2H), 3,89-4,00 (m, 2H), 3,13-3,31 (m, 4H), 2,95-3,07 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,72-1,79 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 3H).

15 Los Compuestos **6 a 42** (Tabla 1) se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo-1 y usando el correspondiente $R_1CONHNH_2$, en lugar de la hidrazida de ácido (*S*)-*N*-*terc*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboxílico.

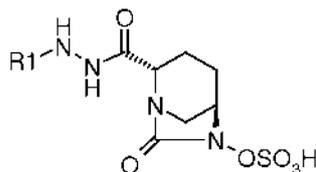


Tabla 1.

Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMISO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
6.	t-Boc-NHNH ₂	H	11,05 (s a, 1H), 9,39 (s a, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,04 (d a, 1H), 2,48 (d, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,63-1,77 (m, 2H).	279,1 (C ₇ H ₁₂ N ₄ O ₆ S)
7.	t-Boc-HNCH ₂ -CO NHNH ₂	H ₂ NCH ₂ -CO-	10,20 (s a, 1H), 8,20 (s a, 3H), 4,01 (s a, 1H), 3,86 (d a, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,99 (d, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 1,68-1,72 (m, 1H), 1,54-1,67 (m, 2H).	336,2 (C ₉ H ₁₅ N ₅ O ₇ S)
8.	t-Boc-HNCH ₂ CH ₂ -CONHNH ₂	H ₂ NCH ₂ CH ₂ -CO-	9,34 (d, 2H), 7,66 (s a, 2H), 4,00 (d a, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,92-3,00 (m, 3H), 2,43-2,53 (m, 2H), 1,85-2,05 (m, 1H), 1,74-1,75 (m, 1H), 1,51-1,73 (m, 2H).	350,2 (C ₁₀ H ₁₆ N ₅ O ₇ S)

Tabla 1.

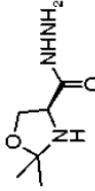
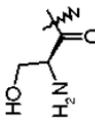
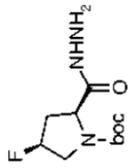
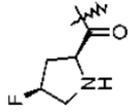
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
9.	t-Boc-HN-(CH ₂) ₃ -CONHNH ₂	H ₂ N(CH ₂) ₃ -CO-	9,87 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,63 (s a, 3H), 4,00 (s a, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,20 (t, 2H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,51-1,84 (m, 6H).	363,9 (C ₁₁ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)
10.			10,33 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,19 (s a, 3H), 5,48 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,64-3,68 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,82-1,88 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H).	366,2 (C ₁₀ H ₁₇ N ₅ O ₈ S)
11.			10,46 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,73 (s a, 1H), 9,15 (s a, 1H), 5,44 (s a, 1H), 5,31-4,45 (d, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,61 (dd, 2H), 3,28-3,42 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 2H), 2,60-2,82 (m, 1H), 2,30-2,42 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,58-1,74 (m, 2H).	393,9 (C ₁₂ H ₁₆ N ₅ FO ₇ S)

Tabla 1.

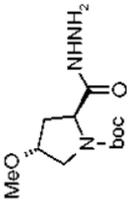
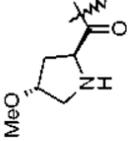
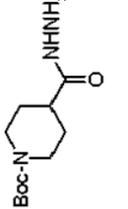
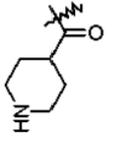
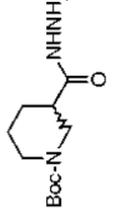
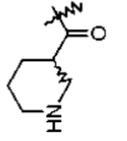
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
12.			<p>10,41 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 9,59 (s a, 1H), 8,97 (s a, 1H), 4,19-4,24 (m, 1H), 4,13 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,16-3,33 (m, 3H), 3,02 (d a, 1H), 1,57-2,05 (m, 6 H).</p>	<p>406,2 (C₁₃H₂₁N₅O₈S)</p>
13.			<p>9,82 (d, 1H), 8,41 (d a, 1H), 8,19 (d a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,18-3,39 (m, 5H), 2,90-3,00 (m, 3H), 1,97-2,03 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 3H), 1,57-1,62 (m, 2H).</p>	<p>390,3 (C₁₃H₂₁N₅O₇S)</p>
14.			<p>9,99 (d, 2H), 8,40 (s a, 2H), 4,00 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,10-3,21 (m, 4H), 2,91-3,01 (m, 3H), 2,65-2,66 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,54-1,88 (m, 7H).</p>	<p>389,9 (C₁₃H₂₁N₅O₇S)</p>

Tabla 1.

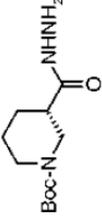
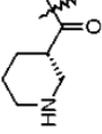
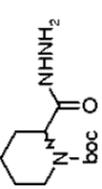
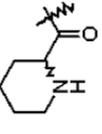
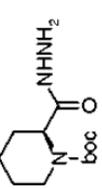
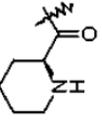
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
15.			<p>9,96 (d, 2H), 8,39 (s a, 2H), 4,00 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,09-3,17 (m, 3H), 2,97-3,02 (m, 1H), 2,87-2,92 (m, 1H), 2,60-2,65 (m, 1H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,58- 1,84 (m, 8H).</p>	<p>390,2 (C₁₃H₂₁N₅O₇S)</p>
16.			<p>10,29 (d, 1H), 10,16 (d, 1H), 8,90-9,03 (m, 1H), 8,70- 8,78 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,82-3,87 (m, 2H), 3,12- 3,22 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 2H), 1,86-2,10 (m, 2H), 1,24-1,72 (m, 8H).</p>	<p>390,2 (C₁₃H₂₁N₅O₇S)</p>
17.			<p>10,30 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 9,00 (d a, 1H), 8,70-8,75 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,81-3,87 (m, 2H), 3,17-3,21 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 2H), 2,10 (d a, 1H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,85-1,92 (m, 1H), 1,69-1,77 (m, 3H), 1,46- 1,66 (m, 4H).</p>	<p>390,3 (C₁₃H₂₁N₅O₇S)</p>

Tabla 1.

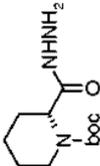
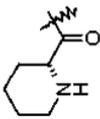
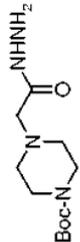
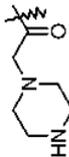
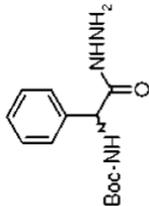
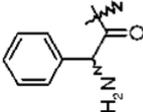
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
18.			<p>10,27 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,93 (d a, 1H), 8,76-8,78 (m, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,79-3,86 (m, 2H), 3,18-3,23 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 2H), 2,14 (d a, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,46-1,77 (m, 7H).</p>	<p>390,3 (C₁₃H₂₁N₅O₇S)</p>
19.			<p>10,00 (d, 1H), 9,68 (s a, 1H), 4,01 (s a, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,42 (s, 1H), 3,12-3,21 (m, 6H), 2,93-3,02 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,68-1,72 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H).</p>	<p>404,9 (C₁₃H₂₂N₆O₇S)</p>
20.			<p>10,44 (d, 1H), 10,18 (d, 1H), 8,67 (d a, 3H), 7,43-7,55 (m, 5H), 4,98 (s a, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,83 (d a, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,00 (d a, 1H), 1,85-2,05 (m, 2H), 1,59-1,72 (m, 2H).</p>	<p>411,9 (C₁₅H₁₉N₅O₇S)</p>

Tabla 1.

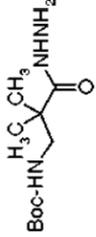
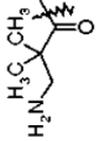
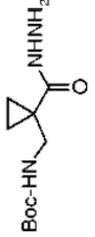
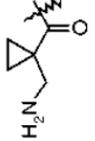
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ -CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
21.	(RS)-t-Boc-HNCH(CH ₃)CH ₂ - CONHNH ₂	(RS)- H ₂ NCH(CH ₃)CH ₂ -CO-	10,00 (s, 1H), 9,95 (d, 1H), 7,74 (s a, 3H), 4,01 (s a, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,00 (d a, 1H), 2,36-2,42 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 1H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 2H), 1,19 (d, 3H).	364,1 (C ₁₁ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)
22.			9,92 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 7,71 (s a, 3H), 4,01 (s a, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,01 (d a, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,85-1,87 (m, 1H), 1,69-1,73 (m, 1H), 1,57-1,60 (m, 1H), 1,22 (d, 6 H).	378,2 (C ₁₂ H ₂₁ N ₅ O ₇ S)
23.			9,82 (s, 1H), 7,76 (s a, 3H), 4,00 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 2,00 (d, 2H), 2,88 (d, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,16-1,73 (m, 1H), 1,54-1,61 (m, 1H), 1,27 (t, 2H) 1,01-1,08 (m, 2H).	376,2 (C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)

Tabla 1.

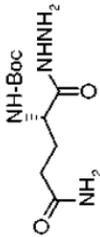
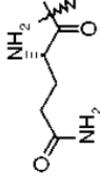
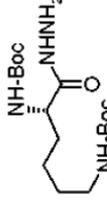
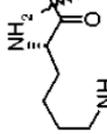
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
24.			10,37 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,24 (s a, 3H), 7,39 (s a, 1H), 6,95 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,02 (d a, 1H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,92-2,05 (m, 4H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,55-1,63 (m, 1H).	407,2 (C ₁₂ H ₂₀ N ₆ O ₈ S)
25.	$t\text{-Boc-HN}-(\text{CH}_2)_4\text{-CONHNH}_2$	$\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{-CO-}$	9,18 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 7,58 (s a, 3H), 3,99 (s a, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,99 (d a, 1H), 2,76- (s a, 2H), 2,15-2,20 (m, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,82-1,85 (m, 1H), 1,67-1,73 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 6H).	378,2 (C ₁₂ H ₂₁ N ₅ O ₇ S)
26.			10,16 (s, 1H), 7,86 (s a, 6H), 4,03 (s a, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,77 (t, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,02 (d a, 1H), 2,73 (t, 2H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,72-1,76 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 3H), 1,13-1,60 (m, 6H).	407,3 (C ₁₃ H ₂₄ N ₆ O ₇ S•CF ₃ COOH)

Tabla 1.

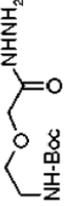
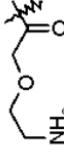
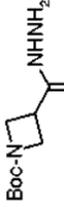
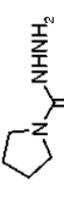
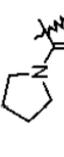
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
27.			9,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,74 (sa, 3H), 4,04 (s, 2H), 4,01 (sa, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,64 (t, 2H), 3,20 (d, 1H), 3,00-3,05 (m, 3H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,82-1,86 (m, 1H), 1,68-1,73 (m, 1H), 1,58-1,63 (m, 1H).	380,2 (C ₁₁ H ₁₉ N ₅ O ₈ S)
28.			10,03 (sa, 1H), 8,66 (sa, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,96-4,01 (m, 4H), 3,84 (d, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,01 (da, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,72-1,85 (m, 1H), 1,68-1,71 (m, 1H), 1,57-1,62 (m, 1H).	362,2 (C ₁₁ H ₁₇ N ₅ O ₇ S)
29.			9,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 3,98 (sa, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,35 (d, 2H), 3,20-3,25 (m, 4H), 2,96 (da, 1H), 1,86-2,06 (m, 1H), 1,57-1,80 (m, 7H).	376,1 (C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)

Tabla 1.

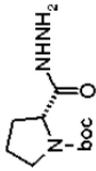
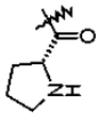
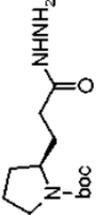
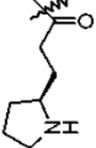
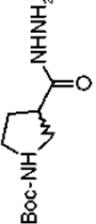
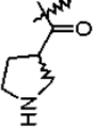
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMISO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
30.			10,35 (s a, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,96 (s a, 2H), 4,18 (t, 1H), 4,01 (s a, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,17-3,25 (m, 3H), 3,01 (d a, 1H), 2,31-2,35 (m, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,76-1,91 (m, 4H), 1,66-1,74 (m, 1H), 1,57-1,62 (m, 1H).	376,2 (C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)
31.			9,88 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,77 (s a, 1H), 8,29 (s a 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,37-3,43 (m, 1H), 3,12-3,19 (m, 4H), 2,63 (d a, 1H), 2,08-2,24 (m, 2H), 1,69-2,06 (m, 6H), 1,47-1,61 (m, 3H).	404,2 (C ₁₄ H ₂₃ N ₅ O ₇ S)
32.			10,02 (d, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,08-3,17 (m, 6H), 3,00 (d a, 1H), 2,06-2,21 (m, 1H), 1,98-2,06 (m, 2H), 1,78-1,82 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,53-1,65 (m, 1H).	376,2 (C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)

Tabla 1.

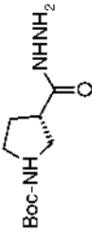
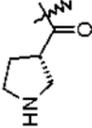
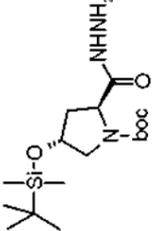
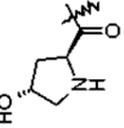
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ -CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
33.			<p>10,03 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,80 (s a, 1H), 8,68 (s a, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,26-3,37 (m, 4H), 3,17-3,25 (m, 1H), 3,06-3,10 (m, 1H), 3,00 (d a, 1H), 2,16-2,23 (m, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,86-1,85 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,53-1,61 (m, 1H).</p>	<p>376,1 (C₁₂H₁₉N₅O₇S)</p>
34.			<p>10,44 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 9,62 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 5,48-5,52 (m, 1H), 4,44 (s a, 1H), 4,33 (t, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 3,00-3,10 (m, 2H), 2,26-2,31 (m, 1H), 1,87-2,06 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H).</p>	<p>392,3 (C₁₂H₁₉N₅O₈S)</p>

Tabla 1.

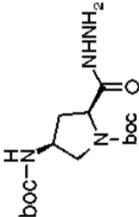
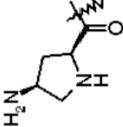
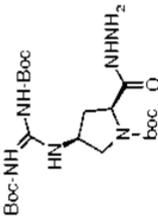
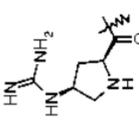
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
35.			10,28 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 4,29 (t, 1H), 4,03 (s, 1H), 3,87-3,95 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,04-3,24 (m, 3H), 3,02 (d, 1H), 2,72-2,79 (m, 1H), 1,99-2,04 (m, 1H), 1,88-1,93 (m, 2H), 1,69-1,78 (m, 1H), 1,54-1,63 (m, 1H).	391,2 (C ₁₀ H ₂₀ N ₆ O ₇ S)
36.			10,48 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,32 (s, 4H), 4,16-4,26 (m, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,01-3,17 (m, 3H), 2,74-2,86 (m, 1H), 1,99-2,05 (m, 1H), 1,55-1,86 (m, 5H).	433,2 (C ₁₃ H ₂₂ N ₆ O ₇ S)

Tabla 1.

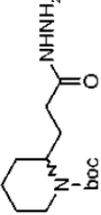
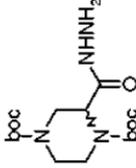
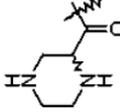
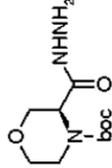
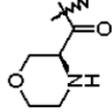
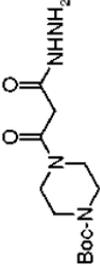
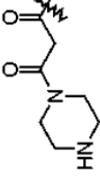
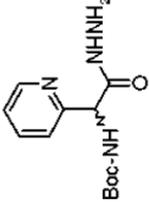
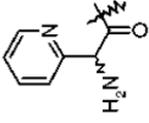
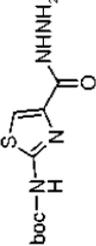
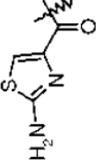
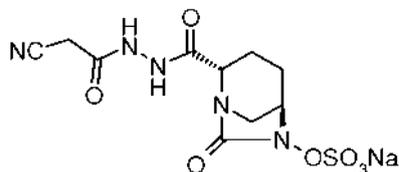
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
37.			<p>Intercambio de D₂O: 3,98 (s a, 1H), 3,85 (d, 1H) 3,17 (d a, 1H), 3,02-3,11 (m, 2H), 2,92-2,98 (m, 1H), 2,77 (t, 1H), 2,25-2,28 (m, 2H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 3H), 1,60-1,71 (m, 4H), 1,23-1,47 (m, 4H).</p>	<p>418,0 (C₁₅H₂₅N₅O₇S)</p>
38.			<p>10,54 (s a, 1H), 10,22 (d, 1H), 8,96 (s a, 2H), 4,09 (d, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,62 (t, 2H), 3,38 (t, 3H), 3,01-3,17 (m, 4H), 1,98-2,05 (m, 1H), 1,86-1,88 (m, 1H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,55-1,62 (m, 1H).</p>	<p>391,3 (C₁₂H₂₀N₆O₇S•CF₃COOH)</p>
39.			<p>10,46 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 9,37 (d a, 2H), 4,13 (d a, 2H), 4,02 (s a, 1H), 3,86 (d a, 2H), 3,57-3,62 (m, 2H), 3,17 (d a, 3H), 3,02 (d a, 1H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,56-1,61 (m, 1H).</p>	<p>392,2 (C₁₂H₁₉N₅O₈S)</p>

Tabla 1.

Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
40.			Intercambio de D ₂ O: 3,97 (s a, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,59-3,68 (m, 4H), 3,40 (s, 2H), 3,03-3,06 (m, 6H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 1H), 1,57- 1,61 (m, 1H).	433,3 (C ₁₄ H ₂₂ N ₆ O ₈ S)
41.			10,62 (s, 1H), 10,23 (d, 1H), 8,72 (s a, 3H), 8,62 (s a, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,47 (t, 1H), 5,09-5,10 (m, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,84 (d a, 1H), 3,14-3,21 (m, 1H), 2,99 (d a, 1H), 1,94-2,02 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,57-1,62 (m, 1H).	413,2 (C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₇ S•CF ₃ COOH)
42.			Intercambio de D ₂ O: 7,33 (s, 1H), 4,00 (s a, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,00 (d a, 1H), 2,00-2,05 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,67-1,75 (m, 1H), 1,59-1,64 (m, 1H).	405,1 (C ₁₁ H ₁₄ N ₆ O ₇ S ₂)

Ejemplo- 43

Sal sodio de mono-[2-(N'-(ciano-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico

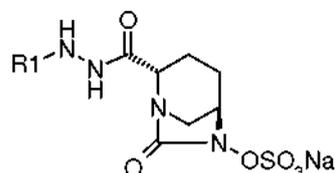


5 Se cargó sal tetrabutilamonio de mono-[2-(N'-(ciano-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico (600 mg, obtenida usando el procedimiento descrito de la Etapa-1 a la Etapa-3 del Ejemplo 1 (usando hidrazida de ácido cianoacético en lugar de hidrazida de ácido (S)-*N*-*tert*-butoxicarbonil-pirrolidin-2-carboxílico) en una mezcla de tetrahidrofurano y agua 1:9 (10 ml) y se hizo pasar lentamente a través de resina Amberlite 200C recién activada en forma sódica (100 g). Se eluyó la columna con mezcla de tetrahidrofurano al 10 % en agua. Se analizaron las fracciones mediante TLC y se evaporaron las fracciones deseadas para retirar el disolvente volátil al vacío por debajo de 40 °C. A continuación, se lavó la capa acuosa con diclorometano (25 ml x 2), y se separaron las capas. Se concentró la capa acuosa al vacío por debajo de 40 °C, proporcionando el residuo, que se convirtió en un azeótropo con acetona y se trituró con éter dietílico, proporcionando una suspensión. Se filtró la suspensión, proporcionando el compuesto del título (sal sodio de mono-[2-(N'-(ciano-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico) en una cantidad de 300 mg y un rendimiento del 81 %.

Análisis: MS (ES-) C₁₀H₁₂N₅O₇SNa, 346,2 (M-1) en forma de un ácido sulfónico libre;

20 RMN de ¹H (DMSO-d₆) = 10,2 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 1,98-2,03 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 1H), 1,56-1,72 (m, 2H).

Los Compuestos **44 a 52** (Tabla 2) se prepararon usando un procedimiento descrito en el Ejemplo-16 y usando el correspondiente R₁CONHNH₂, en lugar de hidrazida de ácido cianoacético.



25

Tabla 2

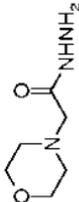
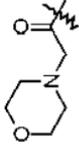
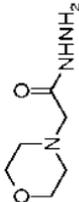
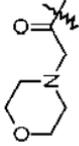
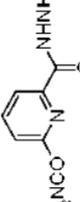
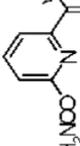
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
44.	t -Boc-NHNH ₂ 	t -C ₄ H ₉ -O-CO- 	9,70 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,73, (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,97 (d a, 1H), 1,97-2,01 (m, 1H), 1,73- 1,83 (m, 1H), 1,55-2,72 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).	379,3 (C ₁₂ H ₁₉ N ₄ O ₈ SNa)
45.			10,02 (s a, 2H), 3,98 (s a, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,66-2,70 (m, 4H), 3,37 (s a, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,76 (s a, 4H), 2,00-2,04 (m, 1H), 1,73-1,82 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 2H).	406,3 (C ₁₃ H ₂₀ N ₅ O ₈ SNa)
46.			11,00 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,17-8,20 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,06 (d a, 1H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 1H), 1,61-1,77 (m, 2H).	426,9 (C ₁₄ H ₁₅ N ₆ O ₈ SNa)

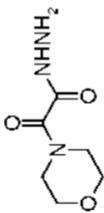
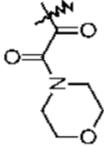
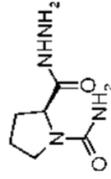
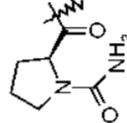
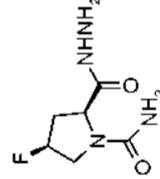
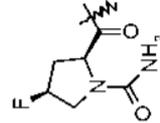
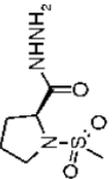
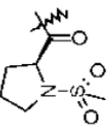
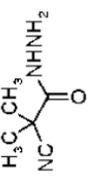
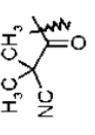
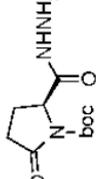
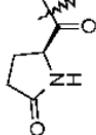
Tabla 2				
Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
47.			10,45 (s a, 1H), 10,08 (s a, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,81 (d a, 1H), 3,56-3,58 (m, 4H), 3,41-3,51 (m, 2H), 2,99- 3,10 (m, 2H), 2,06 (s a, 2H) 2,01-2,03 (m, 1H), 2,82- 1,83 (m, 1H), 1,59-1,72 (m, 2H).	419,9 (C ¹³ H ₁₈ N ₄ O ₃ SNa)
48.			9,81 (s a, 1H), 9,69 (s a, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 3,16-3,29 (m, 2H), 2,96 (d a, 1H), 1,73-1,98 (m, 6H), 1,58- 1,72 (m, 2H).	419,2 (C ¹³ H ₁₈ N ₄ O ₃ SNa)
49.			9,77 (s a, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,32 (s, 0,5H), 5,18 (s a 0,5H), 4,38 (dd, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,35- 3,59 (m, 2H), 2,97- 3,25 (m, 1H), 2,96 (d a, 1H), 1,99- 2,39 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,59-1,69 (m, 2H).	437,2 (C ¹³ H ₁₈ N ₄ O ₃ F ₁ SNa)

Tabla 2

Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ -CONHNH ₂)	R ₁	RMN DE H ¹ (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MIF)
50.			9,83 (s a, 2H), 7,32 (s, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,98 (s a, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 4H), 1,56-2,12 (m, 8H).	454,2 (C ₁₃ H ₂₀ N ₅ O ₅ S ₂ Na)
51.			Intercambio de D ₂ O: 3,95-4,05 (m, 2H), 3,10-3,19 (m, 1H), 2,95-3,05 (m, 1H), 1,68-1,98 (m, 4H), 1,29 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).	374,2 (C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₇ SNa)
52.			9,95 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 4,03-4,05 (m, 1H), 3,99 (s a, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,19 (d, 1H), 2,98 (d a, 1H), 2,28-2,48 (m, 1H), 1,84-2,25 (m, 5H), 1,56-1,75 (m, 2H).	

Los compuestos de la invención del Ejemplo 1 a 52 se prepararon usando ácido (S)-pirroglutámico como compuesto de partida. Por lo tanto, la estereoquímica absoluta es anillo de (2S,5R)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano. Así pues, el compuesto del Ejemplo-2, mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, tiene la estereoquímica absoluta de mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido (2S,5R)-sulfúrico. Como alternativa, si el compuesto inicial usado es ácido (R)-pirroglutámico, los compuestos resultantes tendrán estereoquímica (2R,5S) en el anillo de 7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano. Una referencia a un compuesto de acuerdo con la invención también incluye los compuestos correspondientes que tienen la estereoquímica (2S, 5R) y (2R, 5S).

Actividad biológica

5 Se investigó la actividad biológica de los compuestos representativos de acuerdo con la invención contra diversas cepas bacterianas. En un estudio típico, se diluyeron apropiadamente cultivos bacterianos de una noche y se inocularon en el medio de agar que contenía diluciones dobles de los compuestos de ensayo. La observación de si había o no crecimiento se realizó tras 16-20 horas de incubación a 35 ± 2 °C en aire ambiente. El procedimiento general se realizó de acuerdo con las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, XX Suplemento informativo, M 100 - S20, Volumen 30, n.º 1, 2010). Los resultados de estos estudios se resumen en las Tablas 3 a 8.

10 La Tabla 3 presenta la actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención contra diversas cepas de *E. coli* (NCTC 13351, M 50 y 7 MP) que expresan ESBL (Betalactamasas de espectro extendido).

15

Tabla 3. Actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención (CIM expresada en µg/ml)

Sr.	Compuesto del Ejemplo n.º	Cepa bacteriana		
		NCTC 13351 de <i>E. coli</i>	M 50 de <i>E. coli</i>	7 MP de <i>E. coli</i>
1.	1	0,025	0,25	0,25
2.	2	0,25	0,25	1
3.	3	0,25	0,25	1
4.	4	8	8	16
5.	5	0,25	0,25	0,5
6.	6	32	64	128
7.	7	2	2	4
8.	8	1	1	2
9.	9	1	2	4
10.	10	1	8	32
11.	11	2	1	4
12.	12	1	8	32
13.	13	1	1	2
14.	14	0,5	0,25	2
15.	15	8	4	16
16.	16	1	1	2
17.	17	0,5	0,5	2
18.	18	8	4	32
19.	19	1	1	2
20.	20	2	2	8
21.	21	1	1	4
22.	22	4	4	8
23.	23	4	4	8
24.	24	1	1	4
25.	25	1	1	4
26.	26	1	1	2
27.	27	4	2	8

Tabla 3. Actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención (CIM expresada en $\mu\text{g/ml}$)

Sr.	Compuesto del Ejemplo n.º	Cepa bacteriana		
		NCTC 13351 de <i>E. coli</i>	M 50 de <i>E. coli</i>	7 MP de <i>E. coli</i>
28.	28	1	1	4
29.	29	32	16	128
30.	30	16	8	32
31.	31	1	1	4
32.	32	0,5	0,5	1
33.	33	1	0,5	2
34.	34	2	2	8
35.	35	1	1	4
36.	36	1	1	2
37.	37	2	2	4
38.	38	4	2	8
39.	39	4	2	8
40.	40	1	1	4
41.	41	4	4	16
42.	42	32	32	64
43.	43	1	2	8
44.	44	32	32	64
45.	45	4	8	8
46.	46	32	64	128
47.	47	32	64	128
48.	48	16	8	32
49.	49	32	16	16
50.	50	16	16	32
51.	51	16	16	32
52.	52	0,5	0,5	2

Las Tablas 4 y 5 proporcionan la actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención contra diversas cepas bacterianas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR) que expresan diversas ESBL. Las actividades se expresan como las CIM ($\mu\text{g/ml}$). A modo comparativo, también se incluye la actividad de varios agentes antibacterianos conocidos (por ejemplo, Cefotaxima, Aztreonam, Imipenem, Ciprofloxacina y Tigeciclina). Como puede verse, los compuestos representativos de acuerdo con la invención muestran actividad antibacteriana contra diversas cepas MDR. Los datos de las Tablas 4 y 5 también indican que los compuestos de acuerdo con la invención muestran una potente actividad contra una amplia variedad de bacterias, incluso contra aquellas que producen diferentes tipos de enzimas betalactamasas. En general, la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención contra diversas cepas bacterianas productoras de betalactamasas es incluso mejor que los otros agentes antibacterianos usados actualmente en la práctica clínica para el tratamiento de dichas infecciones.

También se examinó la actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención en combinación con al menos un agente antibacteriano usando el protocolo del estudio anterior, y los resultados se dan en la Tabla 6. Como puede verse, el uso de compuestos de acuerdo con la invención redujo significativamente los valores de CIM del agente antibacteriano (por ejemplo, en este caso de Cefotaxima). Los resultados también sugieren que los compuestos de acuerdo con la invención aumentan la eficacia antibacteriana del agente antibacteriano cuando dicho agente antibacteriano se administra junto con una cantidad farmacéuticamente eficaz

de un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se examinó la actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de betalactamasa usando el protocolo del estudio anterior, y los resultados se dan en la Tabla 7. Como puede verse, los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor betalactámico presentan una excelente actividad antibacteriana contra diversas cepas bacterianas. Por ejemplo, una combinación que comprende el compuesto del Ejemplo 2 (y también el Ejemplo 3) de acuerdo con la invención en combinación con sulbactam presentó valores de CIM muy superiores a los mostrados cuando se usaron solos. Los resultados también sugieren que los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor betalactámico se pueden usar eficazmente en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, incluyendo aquellas infecciones causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas.

15 También se examinó la actividad antibacteriana de los compuestos representativos de acuerdo con la invención en combinación con un inhibidor de betalactamasa y un agente antibacteriano con el protocolo del estudio anterior, y los resultados se dan en la Tabla 8. Como puede verse, los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con al menos un inhibidor betalactámico y al menos un agente antibacteriano muestran una excelente actividad antibacteriana contra diversas cepas bacterianas. Por ejemplo, una combinación que comprende el compuesto del Ejemplo 2 (y también el Ejemplo 3) de acuerdo con la invención en combinación con sulbactam y Cefepima presentó mejores valores de CIM que los presentados cuando estos se usaron solos. Los resultados también sugieren que los compuestos de acuerdo con la invención en combinación con al menos un inhibidor betalactámico y al menos un agente antibacteriano se pueden usar eficazmente en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, incluyendo aquellas infecciones causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas.

Tabla 4. Actividad antibacteriana comparativa de los compuestos representativos de acuerdo con la invención contra varias cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR) (expresada como CIM (µg/ml))

Sr.	Compuesto	ESBL de clase A				ESBL de clase C				ESBL de KPC		
		W13353 de <i>E. coli</i>	W13351 de <i>E. coli</i>	W13352 de <i>E. coli</i>	M 50 de <i>E. coli</i>	H 484 de <i>E. coli</i>	B 89 de <i>E. coli</i>	H 521 de <i>K. pneumoniae</i>	H 523 de <i>K. pneumoniae</i>	H 525 de <i>K. pneumoniae</i>		
1.	Ceftazidima	32	32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
2.	Aztreonam	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
3.	Imipenem	0,25	0,25	0,25	0,5	4	0,5	16	16	16	16	16
4.	Ciprofloxacina	>32	0,5	0,12	>32	>32	>32	32	8	32	8	32
5.	Tigeciclina	1	1	0,25	0,5	0,25	0,5	2	8	2	8	2
6.	Ejemplo 1	0,25	0,5	0,5	0,5	2	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
7.	Ejemplo 2	0,12	0,25	0,25	0,25	0,12	0,25	0,5	1	0,5	1	0,5
8.	Ejemplo 3	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,25	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
9.	Ejemplo 5	0,5	0,25	0,5	1	1	0,5	1	1	1	1	2
10.	Ejemplo 7	0,5	2	1	2	4	4	2	1	2	1	2
11.	Ejemplo 8	1	1	1	1	2	1	1	0,5	1	0,5	1
12.	Ejemplo 9	1	1	1	1	2	1	1	0,5	1	0,5	0,5
13.	Ejemplo 11	2	2	2	2	16	2	4	2	2	2	2
14.	Ejemplo 13	1	1	2	1	4	1	1	0,5	1	0,5	1
15.	Ejemplo 14	0,5	0,5	0,5	0,5	2	0,5	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25
16.	Ejemplo 17	0,25	0,5	0,5	0,5	4	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
17.	Ejemplo 19	2	2	2	2	4	1	1	1	1	1	1
18.	Ejemplo 30	8	16	16	8	8	8	8	8	8	8	>32
19.	Ejemplo 35	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1
20.	Ejemplo 38	2	4	4	2	8	2	2	2	2	2	2
21.	Ejemplo 43	1	1	1	1	8	1	2	1	1	1	1

Tabla 5. Actividad antibacteriana comparativa de los compuestos representativos de acuerdo con la invención contra varias cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR) (expresada como CIM ($\mu\text{g/ml}$))

Sr.	Compuesto	ESBL de clase B				<i>P. aeruginosa</i>			
		S 48 de <i>K pneumoniae</i>	M3 de <i>E. coli</i>	M 44 de <i>E. coli</i>	ATCC 27853	Ps 21	Ps 32	Ps 32	Ps 32
1.	Ceftazidima	>32	>32	>32	1	>32	>32	>32	>32
2.	Aztreonam	>32	>32	>32	2	8	8	8	8
3.	Imipenem	16	8	32	4	>32	>32	>32	>32
4.	Ciprofloxacina	>32	>32	>32	0,5	32	32	0,12	0,12
5.	Tigecilina	1	4	0,25	16	16	16	16	16
6.	Ejemplo 1	2	1	0,25	16	16	16	32	32
7.	Ejemplo 2	0,5	2	0,5	8	8	8	8	8
8.	Ejemplo 3	0,5	0,5	0,12	2	4	4	4	4
9.	Ejemplo 5	2	1	0,5	>32	>32	>32	>32	>32
10.	Ejemplo 7	4	4	2	>32	>32	>32	>32	>32
11.	Ejemplo 8	1	4	0,5	8	16	16	8	8
12.	Ejemplo 9	1	2	0,5	8	8	8	16	16
13.	Ejemplo 11	2	8	1	>32	>32	>32	>32	>32
14.	Ejemplo 13	1	1	1	32	32	32	16	16
15.	Ejemplo 14	4	0,5	0,25	8	16	16	8	8
16.	Ejemplo 17	0,5	0,5	0,5	>32	>32	>32	>32	>32
17.	Ejemplo 19	4	1	1	32	>32	>32	>32	>32
18.	Ejemplo 30	>32	8	16	>32	>32	>32	>32	>32
19.	Ejemplo 35	2	1	2	>32	>32	>32	32	32
20.	Ejemplo 38	4	1	4	>32	>32	>32	>32	>32
21.	Ejemplo 43	1	4	0,5	>32	>32	>32	>32	>32

Tabla 6. Actividad antibacteriana de la Ceftriaxona en presencia de compuestos representativos de la invención contra varias cepas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR)			
Sr.	Composición	CIM de la Ceftriaxona (expresada en µg/ml)	
		ATCC 700603 de <i>K. pneumoniae</i> (tipo de ESBL: Clase A)	S-137B de <i>P. vulgaris</i> (tipo de ESBL: Clase C)
1.	Ceftriaxona sola	>32	>32
2.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 1 (4 µg/ml)	0,06	1
3.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 2 (4 µg/ml)	0,06	1
4.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 3 (4 µg/ml)	0,06	1
5.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 5 (4 µg/ml)	0,25	4
6.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 8 (4 µg/ml)	0,06	0,5
7.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 9 (4 µg/ml)	0,12	1
8.	Ceftriaxona + Compuesto del Ejemplo 14 (4 µg/ml)	0,03	0,5

Nota: Las CIM de cada uno de los compuestos del Ejemplo 1, 2, 3, 5, 8, 9 y 14 cuando se usan solos (en ausencia de Ceftriaxona) son > 32 µg/ml.

Tabla 7. Actividad antibacteriana de Sulbactam en combinación con un compuesto de acuerdo con la invención					
Sr.	Composición	CIM de sulbactam (expresada en µg/ml)			
		J-143 de <i>A. baumannii</i>	1460648 de <i>A. baumannii</i>	S-334 de <i>A. baumannii</i>	G-165 de <i>A. baumannii</i>
1.	Sulbactam solo	32	32	32	32
2.	Sulbactam + compuesto del Ejemplo 2 (4 µg/ml)	4	4	4	2
3.	Sulbactam + compuesto del Ejemplo 2 (8 µg/ml)	4	4	2	2
4.	Sulbactam + compuesto del Ejemplo 3 (4 µg/ml)	8	4	8	2
5.	Sulbactam + compuesto del Ejemplo 3 (8 µg/ml)	1	2	4	2
La CIM independiente del compuesto del Ejemplo 2 y del Ejemplo 3 para cada una de las cepas fue > 32 µg/ml.					

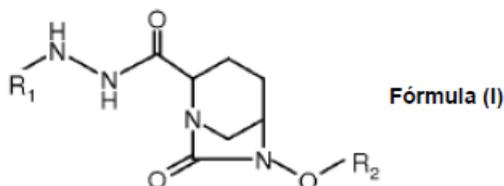
Tabla 8. Actividad antibacteriana de un agente antibacteriano en combinación con Sulbactam y un compuesto de acuerdo con la invención.

Sr.	Composición	CIM de Cefepima (expresada en µg/ml)			
		J-143 de <i>A. baumannii</i>	1460648 de <i>A. baumannii</i>	S-334 de <i>A. baumannii</i>	G-165 de <i>A. baumannii</i>
1.	Cefepima sola	>32	>32	32	>32
2.	Cefepima + compuesto del Ejemplo 2 (4 µg/ml)	>32	32	32	>32
3.	Cefepima + compuesto del Ejemplo 2 (8 µg/ml)	32	32	32	32
4.	Cefepima + Sulbactam (4 µg/ml)	16	32	16	16
5.	Cefepima + Sulbactam (8 µg/ml)	16	16	8	8
6.	Cefepima + Sulbactam (8 µg/ml) + compuesto del Ejemplo 2 (4 µg/ml)	0,25	0,25	0,25	0,25
7.	Cefepima + Sulbactam (8 µg/ml) + compuesto del Ejemplo 2 (8 µg/ml)	0,25	0,25	0,25	0,25
8.	Cefepima + compuesto del Ejemplo 3 (4 µg/ml)	>32	32	32	>32
9.	Cefepima + compuesto del Ejemplo 3 (8 µg/ml)	32	32	32	32
10.	Cefepima + Sulbactam (8 µg/ml) + compuesto del Ejemplo 3 (4 µg/ml)	0,12	0,12	0,12	0,12
11.	Cefepima + Sulbactam (8 µg/ml) + compuesto del Ejemplo 3 (8 µg/ml)	0,06	0,06	0,06	0,06

La CIM independiente de sulbactam para cada una de las cepas fue de 32 µg/ml.
La CIM independiente del compuesto del Ejemplo 2 y Ejemplo 3 para cada una de las cepas fue > 32 µg/ml.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
en la que:

R₁ es:

- 10 (a) hidrógeno,
(b) (CO)_n-R₃,
(c) COOR₄ o
(d) COCH₂COR₃;

15 *n* es 0, 1 o 2;

R₂ es:

- 20 (a) SO₃M,
(b) SO₂NH₂,
(c) PO₃M,
(d) CH₂COOM,
(e) CF₂COOM,
(f) CHF₂COOM o
25 (g) CF₃;

M es hidrógeno o un catión;

R₃ es:

- 30 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, NR₅CONR₆R₇, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
35 (c) CN,
(d) NR₆R₇,
(e) CONR₆R₇,
(f) NHCONR₆R₇,
(g) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
40 (h) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo, NHC(NH)NR₆R₇ o NHCONR₆R₇,
45 (i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
(j) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
50 (k) cicloalquilo sustituido con alquilo C₁-C₆, en el que alquilo C₁-C₆ está además sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN o CONR₆R₇ o
(l) OR₈;

55 R₄ es:

- (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente

entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,

(c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,

(d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,

(e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇ o

(f) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇;

R₅ y R₈ son cada uno independientemente:

(a) hidrógeno o

(b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, CN, CONR₆R₇, NR₆R₇, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo;

R₆ y R₇ son cada uno independientemente:

(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₅R₈, NR₅R₈, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,

(c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(d) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(f) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,

(g) R₆ y R₇ se unen entre sí para formar un anillo de cuatro a siete miembros.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

mono-[2-(N'-[(S)-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

mono-[2-(N'-((R)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

ácido *trans*-{7-oxo-2-[N'-((R)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi}-acético;

ácido *trans*-difluoro-{7-oxo-2-[N'-((R)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil]-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-6-iloxi}-acético;

mono-[2-hidrazinocarbonil-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

mono-[2-(N'-(amino-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

mono-[2-(N'-(3-amino-propioil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

mono-[2-(N'-(4-amino-butanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

- mono-[2-(*N*'-((2*S*)-2-amino-3-hidroxi-propioil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 5 mono-[2-(*N*'-[(2*S*,4*S*)-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-[(2*S*,4*R*)-4-metoxi-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 10 mono-[2-(*N*'-(piperidin-4-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-((*RS*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 15 mono-[2-(*N*'-((*S*)-piperidin-3-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 20 mono-[2-(*N*'-((*RS*)-piperidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-((*S*)-piperidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 25 mono-[2-(*N*'-((*R*)-piperidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-(piperazin-4-il-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 30 mono-[2-(*N*'-((*RS*)-1-amino-1-fenil-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 35 mono-[2-(*N*'-((*RS*)-3-amino-butanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-(3-amino-2,2-dimetil-propioil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 40 mono-[2-(*N*'-(1-aminometil-ciclopropan-1-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-(2-amino-4-carboxamido-butanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 45 mono-[2-(*N*'-(5-amino-pentanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 50 mono-[2-(*N*'-((2*S*)-2,6-diamino-hexanoil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-((2-aminoetoxi)-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 55 mono-[2-(*N*'-[azetidín-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N*'-[pirrolidin-1-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 60 mono-[2-(*N*'-((*R*)-pirrolidin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 65 mono-[2-(*N*'-(((*S*)-3-pirrolidin-2-il)-propionil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

- mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 5 mono-[2-(*N'*-[(*S*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*2S,4R*)-4-hidroxi-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 10 mono-[2-(*N'*-[(*2S,4S*)-4-amino-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 15 mono-[2-(*N'*-[(*2S,4S*)-4-guanidin-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-3-piperidin-2-il-propionil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 20 mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-piperazin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*S*)-morfolin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 25 mono-[2-(*N'*-[(3-oxo-3-piperazin-1-il-propionil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- mono-[2-(*N'*-[(*RS*)-1-amino-1-piridin-2-il-acetil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 30 mono-[2-(*N'*-[(2-amino-tiazol-4-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 35 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(ciano-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 40 sal sodio de *terc*-butiléster de ácido *trans-N'*-(7-oxo-6-sulfooxi-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octan-2-ácido carboxílico)-hidrazincarboxílico;
- 45 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(morfolin-4-il-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(6-carboxamido-piridin-2-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 50 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(morfolin-4-oxo-carbonil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*S*)-1-carbamoil-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 55 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*2S,4S*)-1-carbamoil-4-fluoro-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*S*)-1-metanosulfonil-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 60 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(ciano-dimetil-acetil)-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;
- 65 sal sodio de mono-[2-(*N'*-[(*S*)-5-oxo-pirrolidin-2-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, que comprende además al menos un agente antibacteriano, o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en agentes antibacterianos de aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas u oxazolidinona.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano es un agente antibacteriano betalactámico.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que dicho agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en penicilinas, penemos, carbapenemos, cefalosporinas y monobactámicos.
10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano es un antibiótico de cefalosporina seleccionado de un grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefoxitina, cefacetilo, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, ceftizoxima, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftioxa, cefpiramida, ceftuperazona, ceftozopran, cefepima, cefoselis, ceftuprenam, cefuzonam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuten, cefdinir, cefpodoxima axetilo, cefpodoxima proxetilo, cefteram pivoxilo, cefetamet pivoxilo, cefcapene pivoxilo o cefditoren pivoxilo, cefuroxima, cefuroxima axetilo, loracarbef, ceftarolina y latamoxef.
11. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina, doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozana.
12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano se selecciona del grupo que consiste en agentes antibacterianos de aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas u oxazolidinona.
13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende (a) mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende (a) mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]oct-6-il]éster de ácido *trans*-sulfúrico, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) sulbactam o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14 en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 14 para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto de acuerdo con la reivindicación 15, estando dicha infección causada por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas.
17. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano, o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un

enantiómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 18. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de, de acuerdo con la reivindicación 17: (a) un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un agente antibacteriano que es al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 19. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de, de acuerdo con la reivindicación 18: (a) un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) un agente antibacteriano, que es al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano, o una sal, un hidrato, un solvato, un polimorfo o un enantiómero farmacéuticamente aceptables del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto.

20 20. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de acuerdo con la reivindicación 17, la reivindicación 18 o la reivindicación 19 en la prevención o el tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, estando dicha infección causada por bacterias productoras de una o más enzimas betalactamasas.

25 21. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el aumento de la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto.