

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 059**

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/IB2012/054296**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO2013030735**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12772809 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.11.2016 EP 2872510**

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

30 Prioridad:

30.08.2011 IN MM24242011

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

17.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BHAGWAT, SACHIN;
DESHPANDE, PRASAD KESHAV;
BHAWSAR, SATISH;
PATIL, VIJAYKUMAR JAGDISHWAR;
TADIPARTHI, RAVIKUMAR;
PAWAR, SHIVAJI SAMPATRAO;
JADHAV, SUNIL BHAGINATH;
DABHADE, SANJAY KISAN;
DESHMUKH, VIKAS VITTHALRAO;
DOND, BHARAT;
BIRAJDAR, SATISH;
SHAIKH, MOHAMMAD USMAN;
DEKHANE, DEEPAK y
PATEL, PIYUSH AMBALAL**

74 Agente/Representante:

GALLEGO JIMÉNEZ, José Fernando

ES 2 606 059 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 heterocíclicos que contienen nitrógeno, a su preparación y a su uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones bacterianas.

10 **Antecedentes de la invención**

La emergencia de la resistencia bacteriana a los agentes antibacterianos conocidos se está volviendo un desafío de importancia en el tratamiento de infecciones bacterianas. Una manera positiva de tratar las infecciones bacterianas, y especialmente las provocadas por bacterias resistentes, es desarrollar agentes antibacterianos más nuevos que se impongan a la resistencia bacteriana. Coates et al. (Br. J. Pharmacol., 2007; 152(8), 1147-1154) ha revisado los enfoques novedosos para desarrollar nuevos antibióticos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos es una tarea desafiante. Por ejemplo, Gwynn et al. (Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1213: 5-19) han revisado los desafíos en el descubrimiento de agentes antibacterianos.

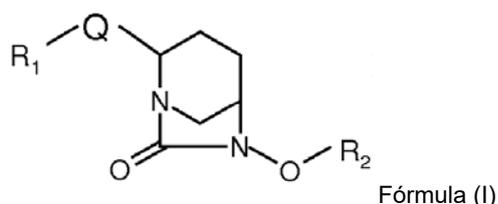
20 Se han descrito varios agentes antibacterianos en la técnica anterior (ver, por ejemplo, véanse las solicitudes internacionales PCT n.º PCT/US2010/060923, PCT/EP2010/067647, PCT/US2010/052109, PCT/US2010/048109, PCT/GB2009/050609, PCT/EP2009/056178 y PCT/US2009/041200). Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de potentes agentes antibacterianos para prevenir y/o tratar infecciones bacterianas, incluyendo las provocadas por bacterias que son resistentes a los agentes antibacterianos conocidos. Los documentos WO2009/091856 y
25 US2010/0087648 desvelan heterociclos bicíclicos para el tratamiento de infecciones bacterianas.

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

30 **Sumario de la invención**

Por consiguiente, se proporcionan compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno, métodos para la preparación de esos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden esos compuestos, y también se divulga un método de prevención o tratamiento de infección bacteriana en un sujeto usando esos compuestos.

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



Fórmula (I)

40 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

45 Q es heteroarilo;

R₁ es:

- 50 (a) hidrógeno,
(b) (CO)_n-R₃, o
(c) COOR₄,

n es 0, 1 o 2;

R₂ es:

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

- (e) CF_2COOM ,
- (f) CHFCOOM , o
- (g) CF_3 ;

5 M es hidrógeno o un catión;

R₃ es:

- (a) hidrógeno,
- 10 (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, NR₅CONR₆R₇, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) CN,
- (d) NR₆R₇,
- 15 (e) CONR₆R₇,
- (f) NHCONR₆R₇,
- (g) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- 20 (h) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- 25 (j) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 el alquilo C₁-C₆ está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, o CONR₆R₇, o
- 30 (l) OR₈;

R₄ es:

- 35 (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- 40 (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- 45 (e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇;
- 50

R₅ y R₈ son cada uno independientemente:

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

R₆ y R₇ son cada uno independientemente:

- 60 (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₅R₈, NR₅R₈, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- 65 (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
- 5 (e) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈,
- 10 (g) R₆ y R₇ se unen juntos 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.

15 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.

20 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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, 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.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 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 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60

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 un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

65

5 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 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 un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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) un compuesto de fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

50 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 También se desvelan métodos de aumento de la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho método co-administrar dicho agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en la descripción a continuación.

Descripción detallada de la invención

Debe observarse que, como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contenido dicte claramente de otro modo.

Los inventores han descubierto sorprendentemente novedosos compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno que tienen propiedades antibacterianas.

El término "alquilo C₁-C₆", como se usa en el presente documento, se refiere a radical de hidrocarburo acíclico ramificada o sin ramificar con 1 a 6 átomos de carbono. 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. "Alquilo C₁-C₆" puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitantes típicos de tales 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 de hidrocarburo cíclicos 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 que no es aromático. Ejemplos no limitantes típicos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. El cicloalquilo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitantes típicos de tales 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 a grupo cicloalquilo de cuatro a siete miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de 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 que no es aromático. 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 sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitantes típicos de tales 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. Ejemplos no limitantes típicos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, fenantrenilo, y similares. El grupo arilo puede estar sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitantes típicos de tales 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 de hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han sustituido con heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. 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 sin sustituir, o sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitantes típicos de tales 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 se diferencian con respecto a la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. Los compuestos de fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. Está previsto, a menos que se especifique lo contrario, que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I), además de mezclas de las mismas, que incluyen mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención engloba todos los isómeros geométricos y de posición (incluyendo formas *cis* y *trans*), además de mezclas de los mismos, están englobados dentro del alcance de la invención. En general, una referencia a un compuesto pretende cubrir sus estereoisómeros y mezcla de diversos estereoisómeros.

El término "opcionalmente sustituido", como se usa en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por tanto, incluye tanto átomos y restos sin sustituir como sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o resto diseñado puede estar sustituido con una selección del grupo de sustituyentes indicados, a condición de que la valencia normal del átomo o resto diseñado no sea superada, y que la sustitución produzca un compuesto estable.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a una o más sales de un compuesto dado que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto libre y que ni son biológicamente ni son de otro modo no deseables. En general, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos del ser humano y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a 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)), incorporado en el presente documento por referencia en su totalidad, describe diversas sales farmacéuticamente aceptables en detalle.

En general, los compuestos según la invención contienen restos básicos (por ejemplo, átomos de nitrógeno), además de ácidos (por ejemplo, compuestos de fórmula (I) en la que M es hidrógeno). Una persona con experiencia en la materia apreciaría que tales compuestos, por tanto, pueden formar sales de ácido (formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos), además de sales básicas (formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas). Tales sales pueden prepararse usando procedimientos descritos en la materia. Por ejemplo, el resto básico puede convertirse en su sal tratando un compuesto con una cantidad adecuada de ácido. Ejemplos no limitantes típicos de tales ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, o similares. Alternativamente, el resto ácido puede convertirse en su sal tratando con una base adecuada. Ejemplos no limitantes típicos de tales bases incluyen carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato de potasio, bicarbonato potásico o similares. En el caso de compuestos que contienen más de un grupo funcional capaz de ser convertido en sal, cada grupo funcional tal puede convertirse en sal independientemente. Por ejemplo, en el caso de 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 según la invención contienen tanto restos ácidos, además de básicos, y así pueden formar sales internas o iones bipolares correspondientes. En general, se contempla que todas las formas de sal farmacéuticamente aceptable de compuestos de fórmula (I) según invención que incluyen sales de adición de ácido, sales de adición de base, iones bipolares, o similares, están 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, si su crecimiento se inhibiera, produciría un beneficio al sujeto. Como tal, el término "infección", además de con referencia a la presencia de bacterias, también se refiere a flora normal, que no es deseable. El término "infección" incluye infección producida por bacterias.

El término "tratan", "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a administrar un medicamento, que incluye una composición farmacéutica, o uno o más principios farmacéuticamente activos, para fines profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere a tratar un sujeto que no está todavía infectado, pero que es susceptible a, o de otro modo está en un riesgo de infección (prevenir la infección bacteriana). El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar el tratamiento a un sujeto que ya padece la infección. Los términos "tratan", "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, también se refieren a administrar las composiciones o uno o más de principios farmacéuticamente activos tratados en el presente documento, con o sin componentes farmacéuticamente activos o inertes adicionales, con el fin de: (i) reducir o eliminar tanto una infección bacteriana como 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 síntomas adversos de la infección bacteriana.

El término "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 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 una composición farmacéutica es la cantidad del agente antibacteriano o la composición farmacéutica requerida para producir un efecto terapéutico deseado como puede ser juzgado por resultados de ensayos clínicos, estudios de infección de animales modelo, y/o estudios *in vitro* (por ejemplo, en medios de agar o de caldo). La cantidad farmacéuticamente eficaz depende de varios factores, que incluyen, pero no se limitan a, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) implicado, características del sujeto (por ejemplo, altura, peso, sexo, edad e historia médica), gravedad de la infección y el tipo particular del agente antibacteriano usado. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es aquella cantidad que sería eficaz en prevenir una infección microbiana (por ejemplo, bacteriana).

El término "administración" o "administrar" incluye administración de una composición o uno o más principios farmacéuticamente activos a un sujeto, que incluye, por ejemplo, por cualquier método apropiado, que sirve para administrar la composición o sus principios activos u otros principios farmacéuticamente activos al sitio 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 componentes farmacéuticamente activos o inertes, el sitio de la posible infección o infección actual, el microorganismo implicado, gravedad de la infección, edad y estado físico del sujeto y similares. Algunos ejemplos no limitantes de formas de administrar una composición o un

principio farmacéuticamente activo a un sujeto según la presente invención incluyen oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intra-traqueal, intra-rectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, colirio, gota para los oídos o enjuague bucal. En caso de una composición farmacéutica que comprende más de un componente (activo o inerte), una forma de administrar tal composición es mezclar los componentes (por ejemplo, en forma de una forma de dosificación unitaria adecuada tal como comprimido, cápsula, solución, polvo y similares) y entonces administrar la forma de dosificación. Alternativamente, los componentes también pueden administrarse por separado (simultáneamente o uno después del otro), en tanto que estos componentes alcancen niveles terapéuticos beneficiosos de forma que la composición en 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 reproducción o expansión de la población del microorganismo (por ejemplo, bacterias). El término también incluye mantenimiento de procesos metabólicos en curso de un microorganismo, que incluye procesos que mantienen vivo al microorganismo.

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

El término "sinérgica" o "sinergia", como se usa en el presente documento, se refiere a la interacción de dos o más agentes de manera que su efecto combinado sea mayor que sus efectos individuales.

El término "agente antibacteriano", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia, compuesto o una combinación de sustancias o una combinación compuestos, capaz de: (i) inhibir, reducir o prevenir 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 bacterias a multiplicarse o permanecer infectivas en el entorno. El término "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de disminuir la infectividad o virulencia de bacterias.

El término "agente antibacteriano beta-lactámico", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos con propiedades antibacterianas y que contienen un núcleo beta-lactámico en su estructura molecular.

El término "beta-lactamasa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enzima o proteína o cualquier otra sustancia que rompe un anillo de beta-lactama. El término "beta-lactamasa" incluye enzimas que se producen por bacterias y tienen la capacidad de hidrolizar el anillo de beta-lactama en un compuesto de beta-lactama, tanto parcial como completamente.

El término "inhibidor de la beta-lactamasa", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto capaz de inhibir la actividad de una o más enzimas beta-lactamasa, tanto parcial como completamente.

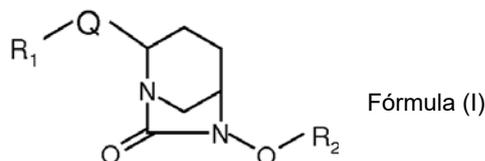
El término "componente farmacéuticamente inerte" o "vehículo" o "excipiente" se refiere a un compuesto o material usado para facilitar la administración de un compuesto, que incluye, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto. Ejemplos no limitantes típicos de vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato de dicalcio, sacarosa y caolín, etc. 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, pueden incluirse diversos adyuvantes comúnmente usados en la materia. Estos y otros de tales compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.). Consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press., que se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad.

El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a vertebrado o invertebrado, que incluye un mamífero. El término "sujeto" incluye humano, animal, un ave, un pez, o un anfibio. Ejemplos no limitantes típicos de un "sujeto" incluyen seres humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, bovinos, vacas, cerdos, corderos, ratas, ratones y cobayas.

El término "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a e incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros o aductos de un compuesto descrito en el presente documento que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto parental. Por ejemplo, el término "agente antibacteriano" o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo incluye todos los derivados del agente antibacteriano (tales como sal, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros o aductos) que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto antibacteriano.

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):



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

10 Q es heteroarilo;

R₁ es:

- 15 (a) hidrógeno,
(b) $(\text{CO})_n\text{-R}_3$, o
(c) COOR_4 ,

n es 0, 1 o 2;

20 R₂ es:

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

30 M es hidrógeno o un catión;

R₃ es:

- 35 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 ,
(f) $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
(g) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN, CONR_6R_7 , SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, OSO_2 -alquilo, OSO_2 -arilo o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
(h) heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN, CONR_6R_7 , SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, OSO_2 -alquilo, OSO_2 -arilo o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
(i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN, CONR_6R_7 , SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, OSO_2 -alquilo, OSO_2 -arilo o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
(j) cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN, CONR_6R_7 , SO_2 -alquilo, SO_2 -arilo, OSO_2 -alquilo, OSO_2 -arilo o $\text{NHCONR}_6\text{R}_7$,
(k) cicloalquilo sustituido con alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo C₁-C₆ está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OR_5 , NR_6R_7 , halógeno, CN, o CONR_6R_7 , o
55 (l) OR_8 ;

R₄ es:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₆R₇, NR₆R₇, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de halógeno, OR₅, CN, COOR₅, CONR₅R₈, NR₅R₈, NR₅COR₈, heterociclilo, heteroarilo, cicloalquilo o arilo,
- (c) arilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₅R₈, halógeno, CN, CONR₅R₈, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₅R₈, o
- (g) R₆ y R₇ se unen juntos para formar un anillo de cuatro a siete miembros.

Ejemplos no limitantes típicos de compuestos según la invención incluyen:

éster mono-[2-(5-aminometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

éster mono-[2-(5-((S)-1-amino-etil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

éster mono-[2-(5-((R)-1-amino-etil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

éster mono-[2-(5-(piperidin-4-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

éster mono-[2-(5-((S)-pirrolidin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico

éster mono-[2-(5-(piperazin-1-il-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico

éster mono-[2-(5-((RS)-1-amino-1-fenil-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

mono-[2-(5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano del ácido trans-sulfúrico;

mono-[2-(5-((R)-piperidin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano del ácido trans-sulfúrico;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-etil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-trifluorometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(isooxazol-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano ;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(furan-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-fenil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(piridin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(6-carboxamido-piridin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxazin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(morfolino-4-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio del éster mono-[2-(5-(morfolin-4-il-carbonil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(1-metil-1H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(3-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

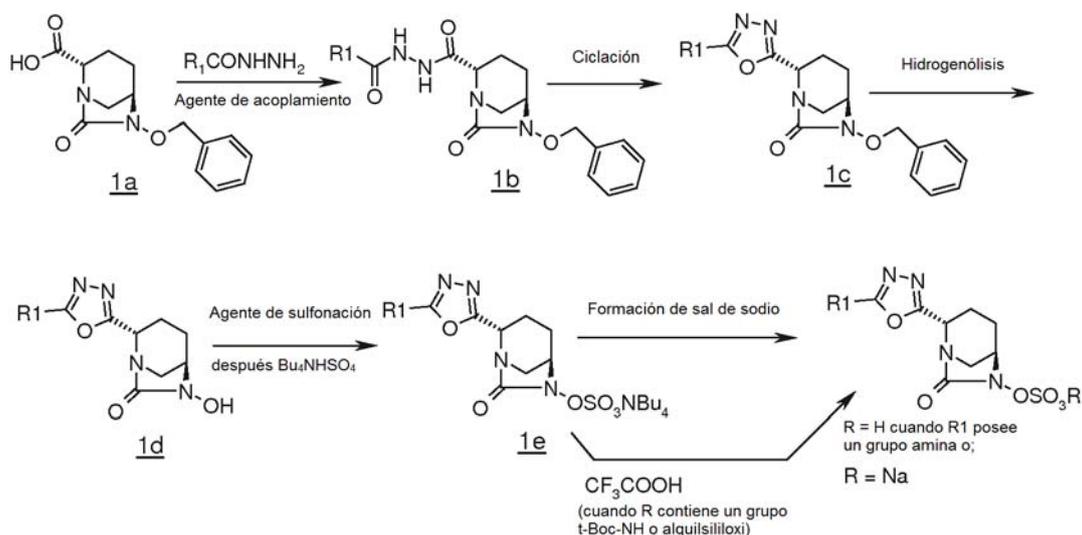
En general, los compuestos de la invención pueden prepararse según los siguientes procedimientos. Una persona de experiencia en la materia apreciaría que los métodos descritos pueden variarse u optimizarse adicionalmente para proporcionar los compuestos deseados y relacionados. En los siguientes procedimientos, todas las variables son como se han definido anteriormente.

(A) Síntesis de compuestos que contienen grupos 1,3,4-oxadiazol:

En general, los compuestos según la invención que contienen grupos 1,3,4-oxadiazol se prepararon usando un procedimiento dado en el Esquema-1.

Normalmente, se hizo reaccionar ácido trans-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1a, que se desvela en el documento WO 2009/091856 A2) con hidrazidas de ácido arílico o alquílico sustituidas con alquilo o arilo o adecuadamente sustituidas en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, clorhidrato de EDC, dicitlohexilcarbodiimida (DCC) o cloruro de pivalilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o cloroformo), y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiltilamina), y N-hidroxibenzotriazol (HOBt) a una temperatura que

oscilaba de aproximadamente -15 °C a 60 °C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio (1b).



5

Esquema-1

La ciclación del compuesto intermedio (1b) se efectuó tratando el compuesto intermedio (1b) con un reactivo adecuado tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de p-nitrobencenosulfonilo o cloruro de metanosulfonilo, en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloroformo, diclorometano, o N,N-dimetilformamida), a una temperatura que oscilaba de 25 °C a 110 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas para obtener el compuesto intermedio de 1,3,4-oxadiazol (1c). Alternativamente, el compuesto intermedio (1c) también puede prepararse sometiendo a reflujo el compuesto intermedio (1b) en tolueno en presencia de tamices moleculares de 4 Å.

El compuesto intermedio de 1,3,4-oxadiazol (1c) se sometió a hidrogenólisis usando un catalizador adecuado (por ejemplo, 5 % o 10 % de paladio sobre carbono o 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono), en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada (por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, mezcla de metanol-diclorometano, o mezcla de N,N-dimetilformamida-diclorometano) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente 25 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas para obtener el compuesto intermedio (1d).

El compuesto intermedio (1d) se sulfonó haciéndolo reaccionar con un reactivo de sulfonación adecuado (por ejemplo, complejo de piridina-trióxido de azufre o complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre) en un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina, N,N-dimetilformamida, diclorometano o mezcla de los mismos) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente 25 °C a 80 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar la sal de piridina del ácido sulfónico que posteriormente se trató con sulfato de tetrabutilamonio para proporcionar el compuesto intermedio de la sal de tetrabutilamonio del ácido sulfónico (1e).

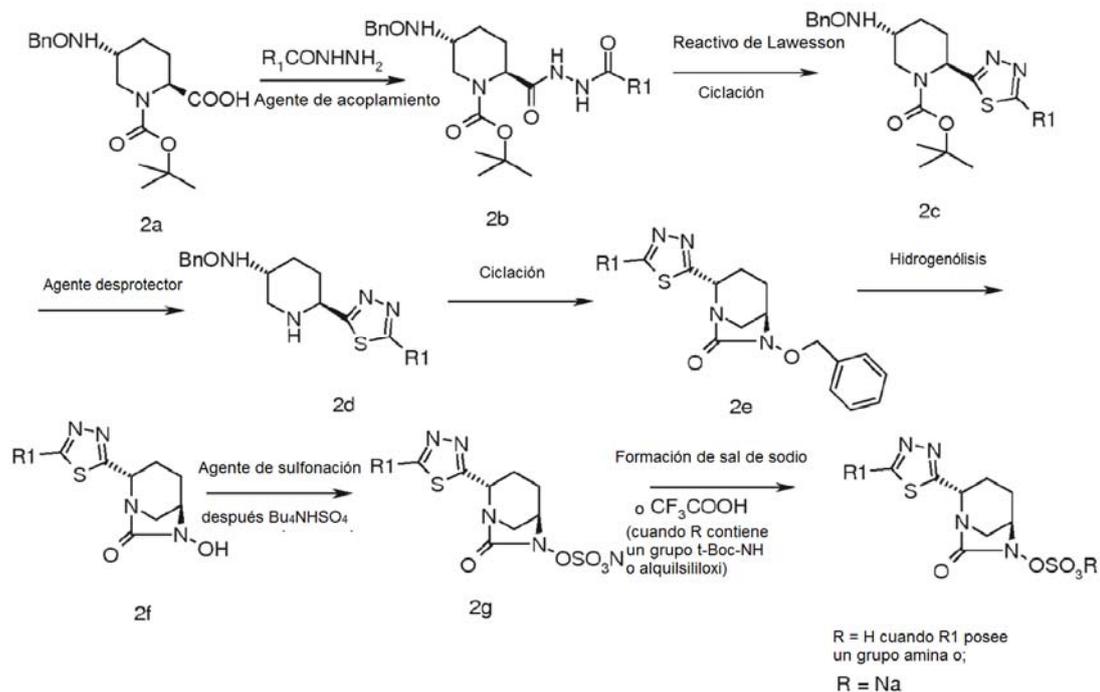
Algunos compuestos de la invención se aislaron como una sal de sodio pasando el compuesto intermedio (1e) a través de la forma sódica de la resina Amberlite 200C en tetrahidrofurano acuoso, seguido de evaporación de fracciones de disolvente a vacío.

Algunos otros compuestos, cuando R contiene un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo alquilsililo, se aislaron como iones bipolares tratando el compuesto intermedio (1e) con ácido trifluoroacético en ausencia de disolvente o en presencia del disolvente (por ejemplo, diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -10 °C a 40 °C, durante aproximadamente 1 a 14 horas.

(B) Síntesis de compuestos que contienen grupos 1,3,4-tiadiazol:

En general, los compuestos según la invención que contienen 1,3,4-tiadiazol se prepararon usando un procedimiento general descrito en el Esquema-2.

40



Esquema-2

Según el Esquema-2, se hizo reaccionar éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-piperidin-1,2-dicarboxílico (2a) con hidrazidas de ácido arílico o alquílico sustituidas con alquilo o arilo o adecuadamente sustituidas en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, clorhidrato de EDC, dicianhidrido de diclorohexilcarbodiimida (DCC) o cloruro de pivalilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o cloroformo), en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiltilamina y N-hidroxibenzotriazol (HOBt)) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio (2b).

La ciclación del compuesto intermedio (2b) se efectuó tratando el compuesto intermedio (2b) con reactivo de Lawesson, en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida) a una temperatura que oscilaba de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $110\text{ }^\circ\text{C}$, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de 1,3,4-tiadiazol (2c).

El compuesto intermedio (2c) se desprotegió para proporcionar el compuesto intermedio (2d), usando agente desprotector tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o agua a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 24 horas.

La ciclación del compuesto intermedio (2d) se logró tratando el compuesto intermedio (2d) usando un reactivo adecuado (por ejemplo, solución de fosgeno, difosgeno o trifosgeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloroformo, acetonitrilo) y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina, o diisopropiltilamina, N,N-dimetilaminopiridina) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio ciclado (2e).

El compuesto intermedio ciclado (2e) se sometió a hidrogenólisis usando un catalizador adecuado (por ejemplo, 5 % o 10 % de paladio sobre carbono, o 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono) en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada (por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, mezcla de metanol-diclorometano, o mezcla de N,N-dimetilformamida-diclorometano), a una temperatura que oscilaba de $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de N-hidroxi (2f).

El compuesto intermedio (2f) se sulfonató haciéndolo reaccionar con un reactivo de sulfonación adecuado (por ejemplo, complejo de piridina-trióxido de azufre, o complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre) en un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina, N,N-dimetilformamida, diclorometano o mezcla de los mismos) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $0\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar la sal de piridina del ácido sulfónico que posteriormente se trató con acetato de tetrabutilamonio para

proporcionar el compuesto intermedio de la sal de tetrabutilamonio del ácido sulfónico (2g).

El compuesto de invención se aisló como una sal de sodio pasando el compuesto intermedio (2g) a través de la forma sódica de la resina Amberlite SR-L en tetrahidrofurano acuoso, seguido de evaporación de fracciones de disolvente a vacío. Alternativamente, cuando R contiene un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo alquilsililo, entonces el compuesto de invención se aisló como iones bipolares tratando el compuesto intermedio (2g) con ácido trifluoroacético en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -10 °C a 40 °C durante aproximadamente 1 a 14 horas.

(C) Síntesis de compuestos que contienen grupos 1,2,4-oxadiazol-3-ilo:

En general, el compuesto según la invención que contiene grupos 1,2,4-oxadiazol-3-ilo se preparó usando un procedimiento general descrito en el Esquema-3.

Según el Esquema-3, se hizo reaccionar el compuesto de éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-piperidin-1,2-dicarboxílico (2a) con un cloruro de ácido adecuado (por ejemplo, cloruro de pivólilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilmorfolina, trietilamina, diisopropiletilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o cloroformo), a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 35 °C, durante aproximadamente 1 a 2 horas para proporcionar el anhídrido que posteriormente se trató con gas amoniacado a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -50 °C a 5 °C durante aproximadamente 0,5 to 2 horas para proporcionar el compuesto intermedio de amida (3b).

La deshidratación del compuesto intermedio (3b) se efectuó tratando el producto intermedio (3b) con anhídrido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano o diclorometano), a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 35 °C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de nitrilo (3c).

El compuesto intermedio (3c) se hizo reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, agua, etanol, o mezcla de los mismos), a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 35 °C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de amidoxima (3d).

El compuesto intermedio (3d) se hizo reaccionar con anhídrido alquílico adecuadamente sustituido en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, o mezcla de los mismos), y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 35 °C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de amidoxima O-acilado (3e).

La ciclación del compuesto intermedio (3e) se afectó sometiendo a reflujo el compuesto intermedio (3e) en piridina durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio ciclado (3f).

El compuesto intermedio (3f) se desprotegió para proporcionar el compuesto intermedio (3g), usando un agente desprotector adecuado (por ejemplo, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o agua), a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -25 °C a 50 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas.

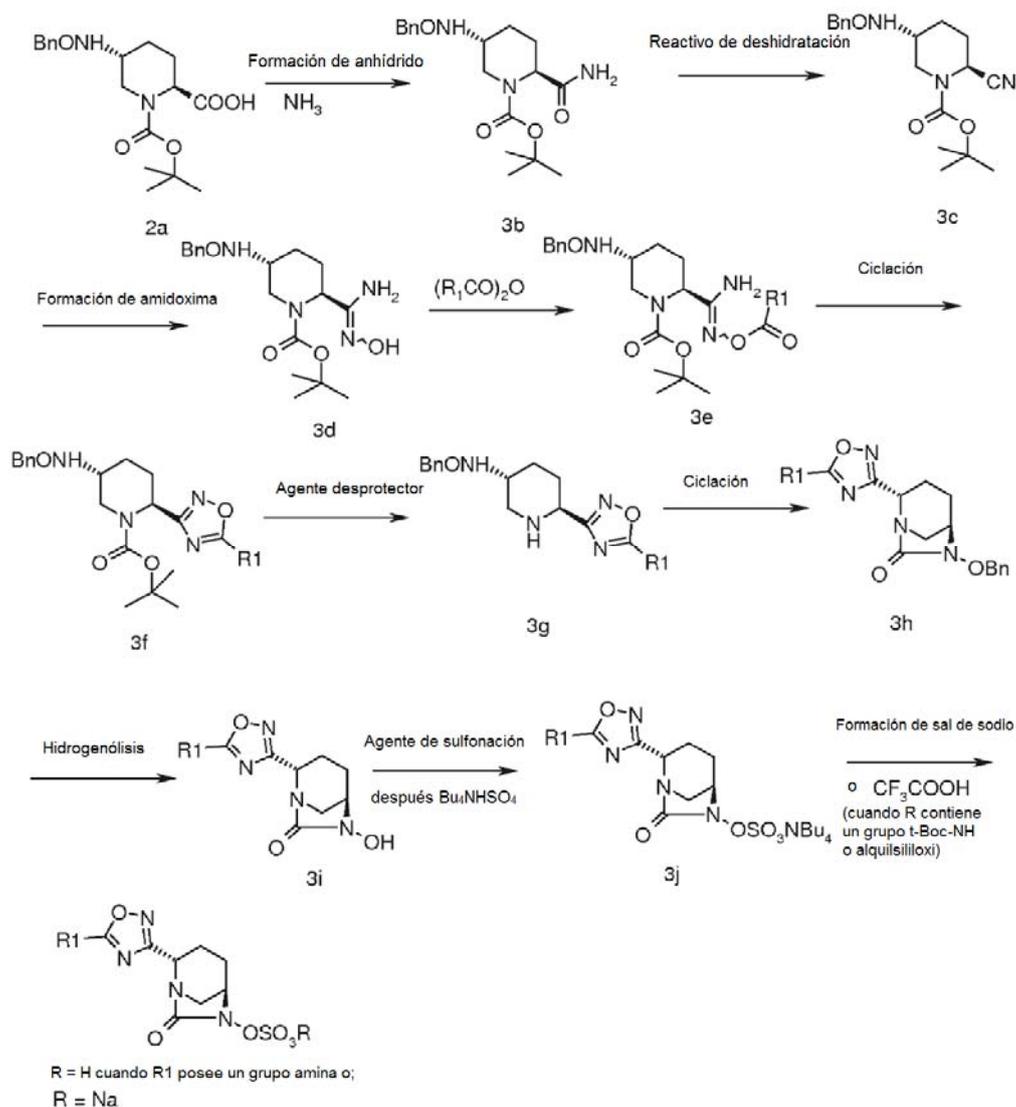
La ciclación del compuesto intermedio (3g) se logró tratando el compuesto intermedio (3g) con un reactivo adecuado (por ejemplo, solución de fosgeno, difosgeno o trifosgeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloroformo o acetonitrilo), y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 50 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio ciclado (3h).

El compuesto intermedio ciclado (3h) se sometió a hidrogenólisis usando un catalizador adecuado (por ejemplo, 5 % o 10 % de paladio sobre carbono, o 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono) en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada (por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, mezcla de metanol - diclorometano, o mezcla de N,N-dimetilformamida-diclorometano) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente 25 °C a 60 °C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de N-hidroxi (3i).

El compuesto intermedio (3i) se sulfonató haciéndolo reaccionar con un reactivo de sulfonación adecuado (por ejemplo, complejo de piridina-trióxido de azufre, o complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre) en un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina, N,N-dimetilformamida, diclorometano o una mezcla de los mismos), a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 50 °C, 0,5 a 24 horas para proporcionar la sal de piridina del ácido sulfónico que posteriormente se trató con acetato de tetrabutilamonio para proporcionar el compuesto intermedio de la sal de tetrabutilamonio del ácido sulfónico (3j).

El compuesto de la invención se aisló como una sal de sodio pasando el compuesto intermedio (3j) a través de la forma sódica de la resina Dowex 50WX8 200 en tetrahidrofurano acuoso, seguido de evaporación de fracciones de disolvente a vacío.

- 5 Alternativamente, cuando R contiene un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo alquilsililo, entonces el compuesto de la invención se aisló como iones bipolares tratando el compuesto intermedio (3j) con ácido trifluoroacético en ausencia de disolvente o en presencia de disolvente (por ejemplo, diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que oscilaba de -10 °C a 40 °C durante aproximadamente 1 a 14 horas.

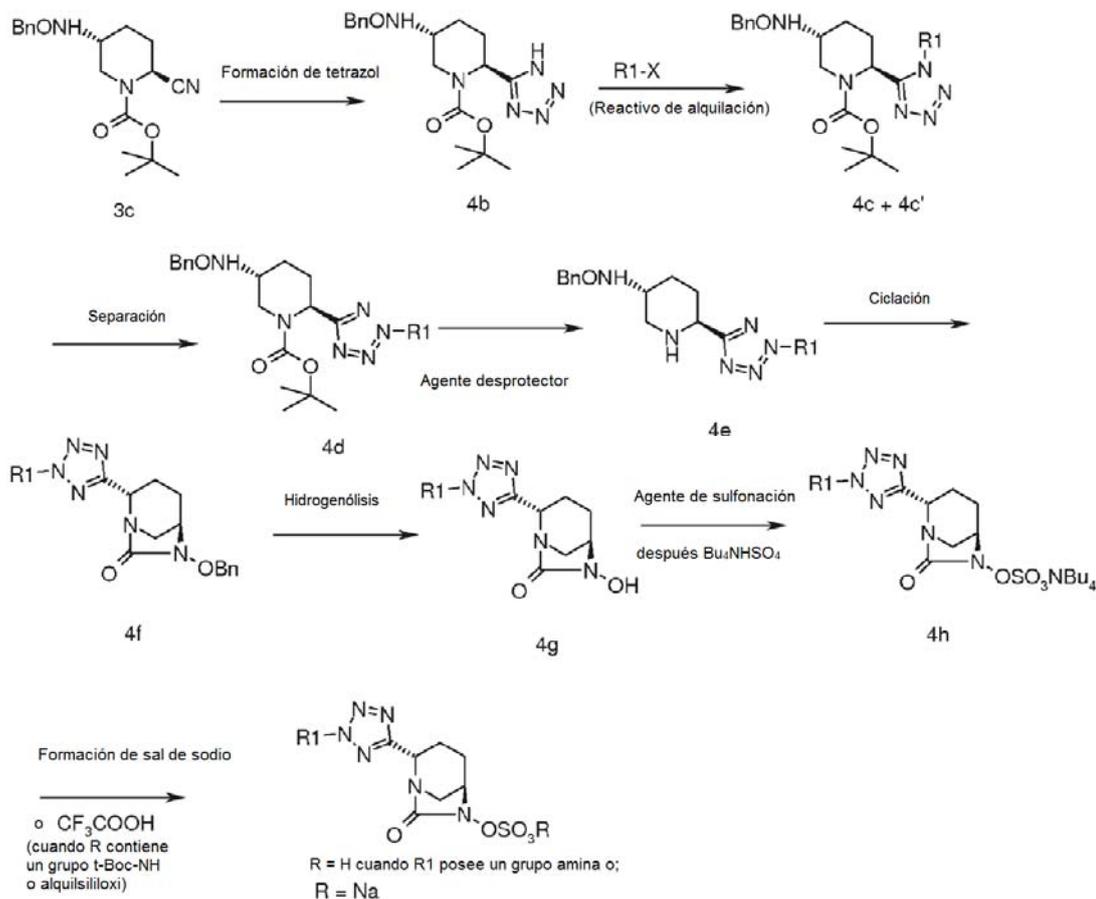


10

Esquema-3

(D) Síntesis de compuestos que contienen grupos 1,2,3,4-tetrazol:

- 15 Según el Esquema-4, se hizo reaccionar el compuesto de éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-ciano-piperidin-1-carboxílico (3c) con azida de sodio en presencia de clorhidrato de trietilamina, en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno o xileno) a una temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 12 horas para proporcionar el compuesto intermedio de tetrazol (4b).



Esquema-4

5 La alquilación del compuesto intermedio (4b) se efectuó tratando el compuesto intermedio (4b) con haluro de alquilo adecuado en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, tetrahidrofurano) y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, carbonato de cesio, carbonato de potasio o carbonato sódico) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $35\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar la mezcla isomérica de compuestos intermedios de N-alquiltetrazol (4c) y (4c'), que se separó usando la técnica de cromatografía en columna para proporcionar compuesto isoméricamente puro (4c) y (4c') y hasta ahora el producto intermedio puro se denomina compuesto (4d).

15 El compuesto intermedio (4d) se desprotegió para proporcionar el compuesto intermedio (4e), usando un agente desprotector adecuado (ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico), en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o agua), a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $-25\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$, durante aproximadamente 1 a 24 horas.

20 La ciclación del compuesto intermedio (4e) se logró tratando el compuesto intermedio (4e) usando un reactivo adecuado (por ejemplo, solución de fosgeno, difosgeno o trifosgeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, tolueno, cloroformo o acetonitrilo) en presencia de una base adecuada (por ejemplo, trietilamina o diisopropiltilamina) y N,N-dimetilaminopiridina a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $-5\text{ }^\circ\text{C}$ a $50\text{ }^\circ\text{C}$ durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio ciclado (4f).

25 El compuesto intermedio ciclado (4f) se sometió a hidrogenólisis usando un catalizador adecuado (por ejemplo, 5 % o 10 % de paladio sobre carbono o 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono) en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada (por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, mezcla de metanol-acetato de etilo, o mezcla de N,N-dimetilformamida-diclorometano) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente $25\text{ }^\circ\text{C}$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$, durante 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de N-hidroxi (4g).

30 El compuesto intermedio (4g) se sulfonató haciéndolo reaccionar con un reactivo de sulfonación adecuado tal (por ejemplo, complejo de piridina-trióxido de azufre, o complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre) en un

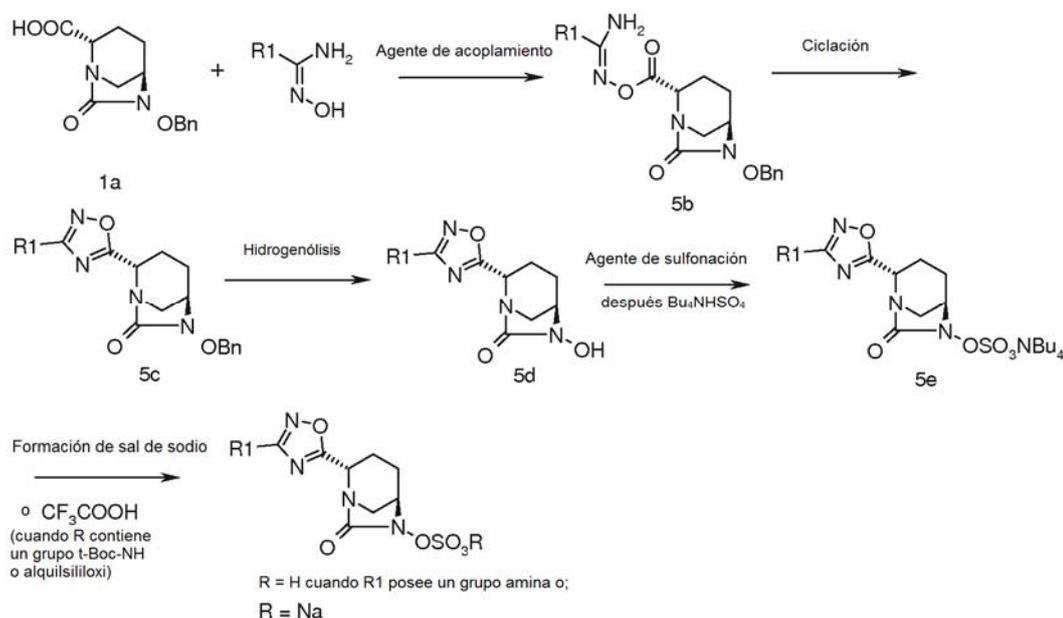
disolvente adecuado (por ejemplo, piridina, N,N-dimetilformamida, diclorometano o mezcla de los mismos) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 50 °C durante aproximadamente 0,5 a 24 horas para proporcionar la sal de piridina del ácido sulfónico que posteriormente se trató con acetato de tetrabutilamonio para proporcionar el compuesto intermedio de la sal de tetrabutilamonio del ácido sulfónico (4h).

El compuesto de invención se aisló como una sal de sodio pasando el producto intermedio 4h a través de la forma sódica de la resina Dowex 50WX8 200 en tetrahidrofurano acuoso, seguido de evaporación de fracciones de disolvente a vacío. Alternativamente, cuando R contiene un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo alquilsililo, entonces el compuesto de la invención se aisló como iones bipolares tratando el producto intermedio 4h con ácido trifluoroacético en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -10 °C a 40 °C durante aproximadamente 1 a 14 horas.

(E) **Síntesis de compuestos que contienen grupos 1,2,4-oxadiazol-5-ilo:**

En general, los compuestos según la invención que contienen grupos 1,2,4-oxadiazol-5-ilo se prepararon usando un procedimiento general descrito en el Esquema-5.

Según el Esquema-5, se hizo reaccionar compuesto de ácido trans-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1a) con amidoxima de arilo o alquilo adecuadamente sustituido en presencia de un agente de acoplamiento adecuado (por ejemplo, clorhidrato de EDC, dicitlohexilcarbodiimida (DCC) o cloruro de pivalilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, 1,4-dioxano o cloroformo) y en presencia de una base adecuada (por ejemplo, N-metilmorfolina, trietilamina o diisopropiletilamina) y N-hidroxibenzotriazol (HOBT) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 60 °C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio (5b).



Esquema-5

La ciclación del compuesto intermedio (5b) se logró sometiendo a reflujo el compuesto intermedio (5b) en piridina durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio ciclado (5c).

El compuesto intermedio ciclado (5c) se sometió a hidrogenólisis usando un catalizador adecuado (por ejemplo, 5 % o 10 % de paladio sobre carbono, o 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono) en presencia de una fuente de hidrógeno adecuada (por ejemplo, gas hidrógeno, formiato de amonio o ciclohexeno) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol, etanol, mezcla de metanol-acetato de etilo, mezcla de N,N-dimetilformamida-diclorometano) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente 25 °C a 60 °C durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de N-hidroxi (5d).

El compuesto intermedio (5d) se sulfonó haciéndolo reaccionar con un reactivo de sulfonación adecuado (por ejemplo, complejo de piridina-trióxido de azufre, o complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre) en un disolvente adecuado (por ejemplo, piridina, N,N-dimetilformamida, diclorometano o una mezcla de los mismos) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -5 °C a 50 °C durante aproximadamente 0,5 a 24 horas para

proporcionar la sal de piridina del ácido sulfónico que posteriormente se trató con acetato de tetrabutilamonio para proporcionar el compuesto intermedio de la sal de tetrabutilamonio del ácido sulfónico (5e).

5 El compuesto de invención se aisló como una sal de sodio pasando el producto intermedio 5e a través de la forma
sódica de la resina Amberlite 200C en tetrahidrofurano acuoso, seguido de evaporación de fracciones de disolvente
a vacío. Alternativamente, cuando R contiene un grupo terc-butoxicarbonilo o grupo alquilsililo, entonces el
compuesto de invención se aisló como iones bipolares tratando el producto intermedio (5e) con ácido trifluoroacético
en ausencia de disolvente o en presencia de un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, cloroformo o
10 acetónitrilo) a una temperatura que oscilaba de aproximadamente -10 °C a 40 °C durante aproximadamente 1 a 14
horas.

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

15 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.

20 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha
infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método
comprende 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,
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.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha
infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método
comprende 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 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 la
beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente
aceptable de los mismos.

40 En algunas otras 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 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En algunas otras 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
la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente
aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del
mismo.

50 También se desvela un método de prevención o tratamiento de 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico,
o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha
infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método
comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico,
60 o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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 un derivado farmacéuticamente aceptable del
65 mismo.

5 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se desvela un método de prevención o tratamiento de 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se desvela un método de prevención o tratamiento de 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 También se desvela un método de prevención o tratamiento de 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 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se desvela un método de prevención o tratamiento de 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se desvela un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, en el que el método comprende 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 la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 También se desvelan métodos de aumento de la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho método co-administrar dicho agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En algunas realizaciones, las composiciones y métodos según la invención usan compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en combinación con al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Puede usarse una amplia variedad de

agentes antibacterianos. Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos incluyen uno o más de los compuestos antibacterianos generalmente clasificados como aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefémicos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, oxazolidinona y similares.

5 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de aminoglucósido incluyen amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, arbekacina, estreptomycin, apramicina y similares.

10 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de ansamicina incluyen geldanamycin, herbimycin y similares.

Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos carbacefémicos incluyen loracarbef y similares.

15 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos carbapenémicos incluyen ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem y similares.

20 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, ceftazol, cefaclor, cefamandol, cefminox, cefonicida, ceforanida, cefotiam, cefprozilo, cefbuperazona, cefuroxima, cefuzonam, cefamicina, cefoxitina, cefotetan, cefmetazol, carbacefem, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, cefcapeno, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefetamet, cefmenoxima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefsulodin, cefteram, ceftibuteno, ceftioleño, ceftizoxima, oxacefem, cefepima, ceftozopran, cefpiroma, cefquinoma, ceftobiprol, ceftiofur, cefquinoma, ceftiofur, CXA-101, ceftarolina, ceftobiprol, etc.

25 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de lincosamida incluyen clindamicina, lincomicina y similares.

30 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de macrólidos incluyen azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomycin, solitromicina y similares.

Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos monobactámicos incluyen aztreonam y similares.

35 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de nitrofurano incluyen furazolidona, nitrofurantoína y similares.

40 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de penicilina incluyen amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, metilicina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina, ticarcilina y similares.

Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de polipéptido incluyen bacitracina, colistina, polimixina B y similares.

45 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de quinolona incluyen ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, levonadifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina y similares.

50 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de sulfonamida incluyen mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim y similares.

Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de tetraciclina incluyen demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina y similares.

55 Ejemplos no limitantes típicos de agentes antibacterianos de oxazolidinona incluyen tedizolid, linezolid, ranbezolid, torezolid, radezolid, etc.

60 Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden incluir uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables o similares. Ejemplos no limitantes típicos de tales vehículos o excipientes incluyen manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento del pH, lubricantes, agentes estabilizantes, aglutinantes, etc.

65 Las composiciones farmacéuticas según 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 según la invención están en forma de un polvo que puede reconstituirse mediante la adición de un diluyente de reconstitución compatible antes de la administración parenteral.

Ejemplos no limitantes de un diluyente de reconstitución compatible tal incluyen agua.

En algunas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención están en forma de una composición congelada que puede diluirse con un diluyente compatible antes de la administración parenteral.

5 En algunas otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas según la invención están en la forma lista para uso para administración parenteral.

10 En los métodos desvelados en el presente documento, la composición farmacéutica y/u otros principios farmacéuticamente activos desvelados en el presente documento pueden administrarse por cualquier método apropiado, que sirve para administrar la composición o sus constituyentes o los principios activos al sitio deseado. 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, el sitio de la posible infección o actual, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) implicado, la gravedad de la infección, edad y estado físico del sujeto.

15 Algunos ejemplos no limitantes de administración de la composición a un sujeto según la presente invención incluyen oral, intravenosa, tópica, intra-respiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intra-traqueal, intra-rectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, colirio, gota para los oídos o enjuague bucal.

20 Las composiciones según la invención pueden formularse en diversas formas de dosificación en las que los principios activos y/o excipientes pueden estar presentes tanto juntas (por ejemplo, como una mezcla) o como componentes separados. Cuando los diversos componentes en la composición se formulan como una mezcla, tal composición puede administrarse administrando una mezcla tal. La composición o forma de dosificación en la que los componentes no vienen como una mezcla, sino que vienen como componentes separados, tal

25 composición/forma de dosificación puede administrarse de varias formas. En una forma posible, los componentes pueden mezclarse en las proporciones deseadas y la mezcla se administra entonces según se requiera. Alternativamente, los componentes o los ingredientes (activos o inertes) pueden administrarse por separado (simultáneamente o uno después del otro) en proporción apropiada para lograr el mismo nivel terapéutico o equivalente o efecto como se hubiera logrado por la administración de la mezcla equivalente.

30 Similarmente, en los métodos desvelados en el presente documento, los principios activos desvelados en el presente documento pueden administrarse a un sujeto de varias formas dependiendo de los requisitos. En algunas realizaciones, los principios activos se mezclan en cantidades apropiadas y entonces la mezcla se administra a un sujeto. En algunas otras realizaciones, los principios activos se administran por separado. Como la invención

35 contempla que los agentes de principios activos pueden administrarse por separado, la invención proporciona además combinar composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit puede comprender una o más composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales comprende uno o más principios activos. Cada una de tales composiciones separadas puede estar presente en un recipiente separado tal como una botella, vial, jeringas, cajas, bolsas, y similares. Normalmente, el kit comprende indicaciones para la administración de los

40 componentes separados. La forma del 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 intervalos de dosificación diferentes. Cuando los principios activos se administran por separado, pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente.

45 La composición farmacéutica o los principios activos según la presente invención pueden formularse en una variedad de formas de dosificación. Ejemplos no limitantes típicos de formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas, semi-sólidas, líquidas y en aerosol; tales como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, aerosoles, gránulos, emulsiones, jarabes, elixires y similares.

50 En general, las composiciones farmacéuticas y el método desvelado en el presente documento son útiles en prevenir o tratar infecciones bacterianas. Ventajosamente, las composiciones y el método desvelado en el presente documento también son eficaces en prevenir o tratar infecciones producidas por bacterias que se consideran que son menos o no susceptibles a uno o más de los agentes antibacterianos conocidos o sus composiciones conocidas. Algunos ejemplos no limitantes de tales bacterias que se sabe que han desarrollado resistencia a diversos agentes

55 antibacterianos incluyen *Acinetobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* y similares. Otros ejemplos no limitantes de infecciones que pueden prevenirse o tratarse usando las composiciones y/o métodos de la invención incluyen: infecciones de la piel y de tejido blando, neutropenia febril, infección de las vías urinarias, infecciones intrabdominales, infecciones de las vías respiratorias, neumonía (nosocomial), meningitis por bacteremia, infecciones quirúrgicas, etc.

60 Sorprendentemente, los compuestos, composiciones y métodos según la invención también son eficaces en prevenir o tratar infecciones bacterianas que se producen por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa. La capacidad de las composiciones y métodos según la presente invención para tratar tales bacterias resistentes con antibióticos beta-lactámicos típicos representa una mejora significativa en la materia.

65

En general, los compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según 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 puede aumentarse, por ejemplo, co-administrando dicho agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención.

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

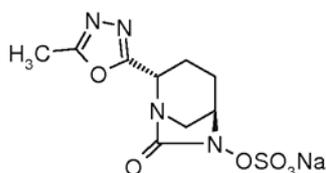
Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran las realizaciones de la invención que son actualmente mejor conocidas. Sin embargo, debe entenderse que los siguientes son solo a modo de ejemplo o ilustrativos de la aplicación de los principios de la presente invención.

Así, mientras que la presente invención se ha descrito anteriormente con particularidad, los siguientes ejemplos proporcionan detalle adicional a propósito de lo que se considera actualmente que son las realizaciones más prácticas y preferidas de la invención.

Ejemplo-1

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano.



Etapa-1: Preparación de N'-acetilhidrazida del ácido trans-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico:

A una mezcla de hidrazida del ácido acético (1,47 g, 19,9 mmoles) y ácido trans-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (5 g, 18,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añadió clorhidrato de EDC (5,19 g, 27,1 mmoles), DIPEA (9,50 ml, 54,3 mmoles) y HOBt (3,66 g, 27,1 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 25 °C y 35 °C durante 14 horas. Se diluyó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (75 ml x 3). El extracto orgánico combinado se lavó con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se separaron las capas. La fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el compuesto en bruto, que se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice usando metanol-cloroformo proporcionando el producto de la Etapa-1 (2,2 g) con un rendimiento del 33 % como polvo.

Análisis:

EM (ES+) $C_{16}H_{20}N_4O_4 = 333,2$ (M+1);

RMN 1H ($CDCl_3$) = 8,52 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,35-7,43 (m, 5H), 5,05 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,01 (d, 1H), 3,21 (d, 1H), 3,04-3,15 (m, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,89-2,05 (m, 3H).

Etapa-2: Preparación de trans-6-benciloxi-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

Al producto como se obtuvo en la Etapa-1 (2 g, 6,0 mmoles) en cloroformo (30 ml) se añadió diisopropiletilamina (3 ml, 17,4 mmoles) seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (1,72 g, 9,0 mmoles). La mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta que la CCF mostró el consumo completo del material de partida. A medida que se iba completando la reacción, se añadió agua (50 ml), y la mezcla se extrajo con cloroformo (50 ml X 2) y se separaron las capas. La fase orgánica se concentró a vacío proporcionando el compuesto en bruto que se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice proporcionando el producto ciclado de la Etapa-2 como un polvo (1,25 g) con un rendimiento del 80 %.

Análisis:

EM (ES+) $C_{16}H_{18}N_4O_3 = 315,2$ (M+1);

RMN ¹H (CDCl₃) = 7,25-7,44 (m, 5H), 4,08 (d, 1H), 4,23 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,36 (t a, 1H), 2,90-2,94 (m, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,26-2,31 (m, 2H), 2,10-2,12 (m, 1H), 1,94-1,98 (m, 1H).

Etapa-3: Preparación de trans-6-hidroxi-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

Se agitó el producto de la Etapa-2 (1,2 g, 3,8 mmoles) y 10 % de paladio sobre carbono (300 mg) en metanol (25 ml) bajo presión de hidrógeno atmosférico a una temperatura de 30 °C durante 4 horas. Como la CCF indicó la completitud de la reacción, el catalizador se filtró sobre un lecho de Celite y el lecho que contenía catalizador se lavó con metanol adicional. El filtrado se concentró a vacío proporcionando un compuesto en polvo blanco en una cantidad de 0,82 g como un producto de la Etapa-3 con un rendimiento del 80 %.

Análisis:

EM (ES+) C₉H₁₂N₄O₃ = 225,1 (M+1);

RMN ¹H (DMSO-d₆) = 9,84 (s, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,63 (s a, 1H), 2,92 (d a, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,98-2,16 (m, 3H), 1,81-1,88 (m, 1H).

Etapa-4: Preparación de la sal de tetrabutilamonio de trans-6-sulfo-oxi-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

El producto como se obtuvo en la Etapa-3 (0,82 g, 3,66 mmoles) se disolvió en piridina (8,2 ml) y a la solución transparente se añadió complejo de piridina-trióxido de azufre (2,91 g, 18,3 mmoles). La suspensión se agitó a una temperatura de 35 °C durante la noche. La suspensión se filtró y los sólidos se lavaron con diclorometano (10 ml x 2). El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en solución acuosa 0,5 N de dihidrogenofosfato de potasio (50 ml) durante 0,5 hora. La solución se lavó con diclorometano (30 ml) y se separaron las capas. A la fase acuosa se añadió sulfato de tetrabutilamonio (1,23 g, 3,66 mmoles) y se agitó durante dos horas a 25 °C. Como la CCF mostró la completitud de reacción, la solución se extrajo con diclorometano (50 ml x 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a vacío proporcionando un sólido blanco como un producto de la Etapa-4 (1,95 g) con un rendimiento del 80 %.

Análisis:

EM (ES-) C₉H₁₂N₄O₆S.N(C₄H₉)₄ como una sal = 303,2 (M-1) como ácido sulfónico libre;

RMN ¹H (CDCl₃) = 4,65 (d, 1H), 4,39 (s a, 1H), 3,23-3,31 (m, 8H), 2,84 (d, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,21-2,34 (m, 3H), 1,98-2,01 (m, 1H), 1,49-1,70 (m, 8H), 1,29-1,49 (m, 8H), 0,95 (t, 12H).

Etapa-5: Sal de sodio de trans-6-sulfo-oxi-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

El compuesto (0,546 g) obtenido como un producto de la Etapa-4 se cargó en mezcla 1:9 de tetrahidrofurano y agua (10 ml) y se pasó lentamente a través de la forma sódica recién activada de la resina Amberlite 200C (50 g). Las fracciones se analizaron en CCF y las fracciones combinadas se evaporaron para eliminar el disolvente de punto de ebullición más bajo a vacío por debajo de 40 °C. La fase acuosa se lavó entonces con diclorometano (10 ml x 2) y se separaron las capas. La fase acuosa se concentró a vacío por debajo de 40 °C proporcionando residuo que se trituró con acetona. El sólido se obtuvo proporcionando el compuesto de la Ejemplo-1 de la invención (0,3 g) con un rendimiento del 90 %.

Análisis:

EM (ES-) C₉H₁₁N₄O₆SNa = 303,3 (M-1) como ácido sulfónico libre;

RMN ¹H (DMSO-d₆) = 4,59 (d, 1H), 4,04 (s a, 1H), 2,92 (d a, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H).

Los compuestos 2 a 12 (Tabla 1) se prepararon usando el procedimiento descrito como en el Ejemplo-1 y usando R₁CONHNH₂ correspondiente, en lugar de la hidrazida del ácido acético.

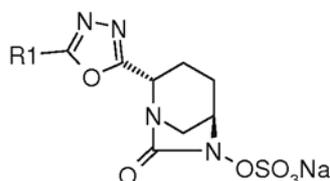
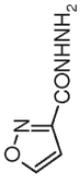
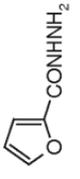
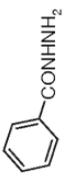
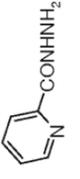
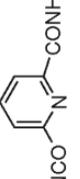
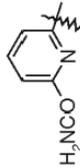
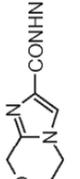
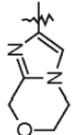
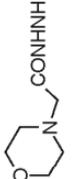
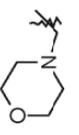
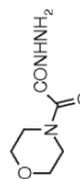
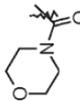
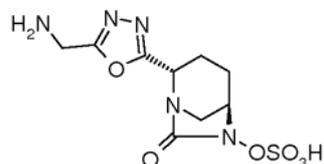


Tabla 1

Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ :CONHNH ₂)	R ₁	RMN ¹ H (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
2.	C ₂ H ₅ -CONHNH ₂	-C ₂ H ₅	4,59 (d, 1H), 4,03 (s a, 1H), 2,93 (d a, 1H), 2,84 (q, 2H), 2,59 (d, 1H), 2,06-2,16 (m, 1H), 1,94-2,02 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 1H), 1,25 (q, 3H).	317,1 (C ₁₀ H ₁₃ N ₄ O ₆ S.Na)
3.	CF ₃ -CONHNH ₂	-CF ₃	4,73 (d, 1H), 4,06 (s a, 1H), 2,93 (d a, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H).	357,2 (C ₉ H ₈ F ₃ N ₄ O ₆ S.Na)
4.	NH ₂ CO-CONHNH ₂	-NH ₂ CO	8,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,05 (s a, 1H), 2,94 (d a, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,18-2,24 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 1H).	332,3 (C ₉ H ₁₀ N ₅ O ₇ S.Na)
5.			9,30 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,06 (s a, 1H), 2,98 (d a, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,10-2,28 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 2H), 1,82-1,95 (m, 1H).	356,2 (C ₁₁ H ₁₀ N ₅ O ₇ S.Na)
6.			8,05 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,05 (s a, 1H), 2,96 (d a, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H), 1,80-2,10 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 1H).	355,2 (C ₁₂ H ₁₁ N ₄ O ₇ S.Na)
7.			8,01 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,07 (s a, 1H), 2,98 (d a, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,20-2,27 (m, 1H), 1,96-2,08 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H).	365,2 (C ₁₄ H ₁₃ N ₄ O ₆ S.Na)
8.			8,78 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,031-8,07 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 4,76 (d, 1H), 4,07 (s a, 1H), 3,00 (d a, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,00-2,11 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 1H).	366,2 (C ₁₃ H ₁₂ N ₅ O ₆ S.Na)
9.			8,35-8,37 (m, 1H), 8,20-8,23 (m, 2H), 8,01 (s a, 1H), 7,85 (s a, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,08 (s a, 1H), 3,99 (d a, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,25-2,31 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 2H), 1,93-1,97 (m, 1H).	409,2 (C ₉ H ₁₁ N ₄ O ₆ S.Na)
10.			8,03 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,10-4,12 (m, 2H), 4,01-4,05 (m, 3H), 2,97 (d a, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 2H), 1,89-1,96 (m, 1H).	411,2 (C ₁₄ H ₁₅ N ₆ O ₇ S.Na)
11.			4,64 (d, 1H), 4,04 (s a, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,56 (t, 4H), 2,94 (d a, 1H), 2,69 (d, 1H), 2,44-2,48 (m, 4H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,60-1,80 (m, 1H).	388,2 (C ₁₃ H ₁₈ N ₅ O ₇ S.Na)
12.			4,71 (d, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,92-3,96 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 6H), 2,98 (d a, 1H), 2,78 (d, 1H), 2,18-2,22 (m, 1H), 1,95-2,05 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H).	402,0 (C ₁₃ H ₁₆ N ₅ O ₈ S.Na)

Ejemplo-13

Éster mono-[2-(5-aminometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico:



5 Se añadió la sal de tetrabutilamonio del éster mono-[2-(5-aminometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico (600 mg, obtenida siguiendo el procedimiento de la Etapa-1 a Etapa-4 como se describe en Ejemplo-1 y usando hidrazida del ácido terc-butoxicarbonilaminoacético en lugar de hidrazida del ácido acético) a una solución de ácido trifluoroacético (1,2 ml) en diclorometano (1,2 ml) lentamente por jeringa a -5 °C durante un periodo de 5 minutos. La mezcla se mantuvo con agitación durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron por debajo de 40 °C bajo alto vacío proporcionando un residuo que se trituró con éter dietílico (50 ml X 5) y cada vez se decantó el éter dietílico. El sólido blanco obtenido se trituró adicionalmente con acetonitrilo (50 ml X 2). El sólido resultante se agitó en diclorometano (50 ml) y la suspensión se filtró. El sólido se secó a vacío proporcionando el compuesto del título de la invención en una cantidad de 0,265 g.

15 Análisis:

EM (ES-) $C_9H_{13}N_5O_6S.CF_3COOH = 318,2$ (M-1) como ácido sulfónico libre;

20 RMN 1H (DMSO- d_6 después del intercambio de D_2O) = 4,69 (d, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (s a, 1H), 2,97 (d a, 1H), 2,74 (d, 1H), 2,17-2,19 (m, 1H), 1,94-2,10 (m, 2H), 1,80-2,00 (m, 1H).

Los compuestos 14 a 19 (Tabla 2) se prepararon usando el procedimiento descrito como en el Ejemplo-13 y usando $R_1CONHNH_2$ correspondiente, en el que la función amina está protegida con el grupo BOC.

25

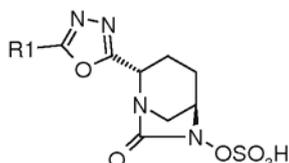
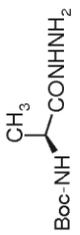
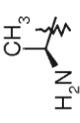
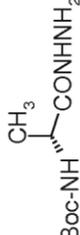
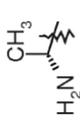
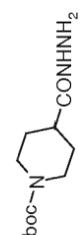
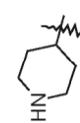
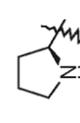
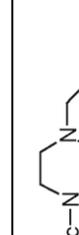
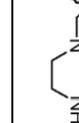
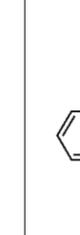
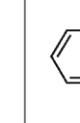
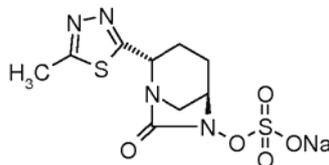


Tabla 2

Ejemplo n.º	Hidrazida de ácido (R ₁ CONHNH ₂)	R ₁	RMN ¹ H (DMSO-d ₆)	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
14.			8,64 (s a, 3H), 4,87 (q, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,09 (s a, 1H), 2,98 (d a, 1H), 2,75 (d, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 2,00-2,21 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 3H).	332,3 (C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₆ S)
15.			8,65, (s a, 3H), 4,87 (q, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,09 (s a, 1H), 2,98 (d a, 1H), 2,73 (d, 1H), 2,16-2,21 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 2H), 1,82-1,90 (m, 1H), 1,58 (d, 3H).	332,2 (C ₁₀ H ₁₅ N ₅ O ₆ S)
16.			8,50 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 4,61 (d, 1H), 4,05 (s a, 1H), 3,26-3,29 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,93-3,02 (d a, 1H), 2,72 (d, 1H), 2,13-2,20 (m, 3H), 1,82-2,02 (m, 6H).	372,2 (C ₁₃ H ₁₈ N ₅ O ₆ S)
17.			9,48 (s a, 2H), 5,04 (t, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,09 (s a, 1H), 3,30-3,39 (m, 2H), 2,98 (d a, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,17-2,20 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 4H) 1,80-1,89 (m, 1H).	358,3 (C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₆ S)
18.			8,45 (s a, 2H), 4,63 (d, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,10 (s a, 4H), 2,96 (d a, 1H), 2,65-2,73 (m, 5H), 2,05-2,20 (m, 1H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 1H).	387,2 (C ₁₃ H ₂₀ N ₅ O ₆ S)
19.			9,31 (s a, 2H), 7,43-7,55 (m, 6H), 6,19 (s, 1H), 4,69 (dd, 1H), 4,07 (s a, 1H), 2,91-3,00 (m, 2H), 2,64-2,70 (m, 1H), 2,12-2,20 (m, 1H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 1H).	393,9 (C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₆ S)

Ejemplo-20

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:



5

Etapa-1: Preparación del éster terc-butílico del ácido trans-2-(N"-acetilhidrazinocarbonil)-5-benciloxiamino-piperidin-1-carboxílico:

10 A una solución de éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-piperidin-1,2-dicarboxílico (12 g, 0,034 moles) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadieron sucesivamente EDC-HCl (9,82 g, 0,051 moles) y N-metilmorfolina (11,4 ml) a 10 °C a 15 °C con agitación. A la mezcla de reacción se añadieron acetilhidrazida (2,79 g, 0,0377 moles) y HOBt (4,62 g, 0,034 moles). La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (600 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido separado se
15 filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 400 ml). El extracto orgánico combinado se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto de la Etapa-1, como un aceite denso amarillo pálido en una cantidad de 9,8 g (rendimiento 70 %).

20 Análisis:

EM: 407 (M+H); MF: C₂₀H₃₀N₄O₅; MW: 406,49.

Etapa-2: Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-5-benciloxiamino-piperidin-1-carboxílico:

25 A una solución del producto de la Etapa-1 (9,6 g, 0,0236 moles) en tolueno (240 ml) se añadió reactivo de Lawesson (12,4 g, 0,0307 moles) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C a 65 °C durante 2 horas con agitación. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 25 °C a 35 °C y se lavó con solución saturada de bicarbonato sódico (2 X 150 ml). La fase orgánica se separó, se secó y el disolvente se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto de la Etapa-2 como un aceite amarillo pálido, en una cantidad de
30 9,5 g.

35 Análisis:

EM: 405 (M+H); MF: C₂₀H₂₈N₄O₃S; MW: 404,54;

Etapa-3: Preparación de trans-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-5-benciloxiamino-piperidina:

40 A una solución del producto de la Etapa-2 (9,5 g, 0,0236 moles) en diclorometano (19 ml) se añadió ácido trifluoroacético (38 ml) a 10 - 15 °C, durante un periodo de 5 min, con agitación. La solución resultante se dejó con agitación a 25 °C a 35 °C durante 30 min y la solución se concentró a vacío proporcionando un residuo. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y solución acuosa de bicarbonato sódico. Se extrajo con acetato de etilo (2 X 100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto de la Etapa-3, como un sólido blanquecino, en una cantidad de 4,4 g (rendimiento 62 %)

Análisis:

50 EM: 305 (M+H); MF: C₁₅H₂₀N₄OS; MW: 305.

Etapa-4: Preparación de trans-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

55 A una solución del producto de la Etapa-3 (4,4 g, 0,0144 moles) y trietilamina (6,02 ml, 0,0432 moles) en acetonitrilo (66 ml) se añadió una solución de trifosgeno (2,57 g, 0,00865 moles) en acetonitrilo (22 ml) a 10 °C a 15 °C durante un periodo de 10 minutos con agitación. Se añadió N,N-dimetilaminopiridina (176 mg, 0,00144 moles) a la mezcla de reacción después de 30 min y la mezcla se dejó calentar entonces a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla resultante se inactivó con solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Los disolventes se evaporaron a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna para obtener el producto de la

Etapa-4 como un sólido blanquecino en una cantidad de 1,1 g (rendimiento 23 %).

Análisis:

5 EM: 331 (M+H); MF: C₁₆H₁₈N₄O₂S; MW: 330.

Etapa-5: Preparación de trans-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-6-hidroxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

10 A una solución del producto de la Etapa-4 (1,1 g, 0,0033 moles) en metanol (100 ml) se añadió formiato de amonio (10 g) seguido de 10 % de Pd/C (2,2 g, 2 veces peso/peso). La suspensión se agitó durante 4 h a 25 °C a 35 °C. El catalizador se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a vacío para obtener el producto de la Etapa-5 en una cantidad de 0,7 g (rendimiento 90 %), que se usó como tal para la siguiente reacción.

Análisis:

15 EM: 241 (M+H); MF: C₉H₁₂N₄O₂S; MW: 240

Etapa-6: Preparación de la sal de tetrabutilamonio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano

20 A una solución del producto de la Etapa-5 (630 mg) en una mezcla de N,N-dimetilformamida: diclorometano (3 ml: 3 ml) se añadió el complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre (480 mg) a 0 °C a 5 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se concentró a vacío para eliminar el diclorometano y a la solución restante se añadió una solución de acetato de tetrabutilamonio (956 mg) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C a 35 °C. Se concentró a presión reducida (4 mm de Hg) proporcionando un residuo. Al residuo se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). La fase orgánica combinada se concentró a vacío para obtener el producto de la Etapa-6 como un sólido blanco en una cantidad de 590 mg (rendimiento 54 %).

30 Análisis:

EM: 562 (M+H); MF: C₂₅H₄₇N₅O₅S₂; MW: 561

Etapa-7: Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

35 El producto obtenido como en la Etapa-6 se disolvió en 20 % de tetrahidrofurano en agua (1 ml) y la solución anterior se pasó a través de una columna de resina Amberlite SR01-L-Na (15 g). La columna se eluyó primero con THF-agua (10:1, 50 ml), seguido de agua (50 ml). Las fracciones combinadas de la fase acuosa se evaporaron a vacío para obtener el compuesto de la invención como un sólido blanquecino en una cantidad de 250 mg (Rendimiento 70 %).

40

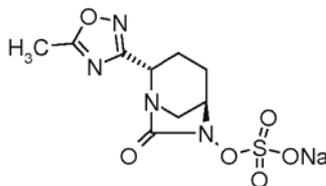
Análisis:

EM: 319 (M-H de ácido sulfónico libre); MF: C₉H₁₁N₄O₅S₂Na; MW: 342,33

45 RMN ¹H (D₂O)= 4,85 (d, 1H), 4,122 (s a, 1H), 3,11 (d a, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 1H).

Ejemplo-21

50 **Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano**



55 **Etapa-1:** Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-carboxamido-piperidin-1-carboxílico:

A una solución con agitación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-piperidin-1,2-dicarboxílico (21 g, 0,06 moles) y trietilamina (25,12 ml, 0,18 moles) en diclorometano (210 ml) se añadió cloruro de pivaloilo (11,07 ml, 0,09 moles) gota a gota a una temperatura de 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla

de reacción se enfrió a -40 °C y se burbujeó gas amoníaco seco durante 30 min. Se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y la suspensión resultante se separó por filtración. El filtrado se evaporó a presión reducida proporcionando un residuo, y el residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice proporcionando el producto de la Etapa-1, como aceite denso, en una cantidad de 10,2 g (rendimiento: 49 %).

5

Análisis:

EM: 348 [M⁺]; MF: C₁₉H₂₈N₂O₄; MW: 348.

10 **Etapa-2: Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-ciano-piperidin-1-carboxílico**

A una solución del compuesto de la Etapa-1 (10,2 g, 0,0286 moles) y trietilamina (17,99 ml, 1,289 moles) en diclorometano (306 ml) se añadió anhídrido trifluoroacético (12,08 g, 0,0573 moles) a 0 °C con agitación. La solución resultante se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua (3 X 100 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y salmuera (100 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla de acetona: hexano (1:19), proporcionando el producto de la Etapa-2, como un sólido blanco, en una cantidad de 9,7 g (rendimiento - cuantitativo).

15

20

Análisis:

EM: 331(M⁺); MF: C₁₈H₂₅N₃O₃; MW: 331.

25 **Etapa-3: Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-(N-hidroxi-carbamimidioil)-piperidin-1-carboxílico:**

A una solución enfriada del producto de la Etapa-2 (9,7 g, 0,0293 moles) en metanol (145,5 ml) se añadió sucesivamente clorhidrato de hidroxilamina (3,05 g, 0,0439 moles) y bicarbonato sódico (5,53 g, 0,0659 moles) a 0 °C con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 24 h. La suspensión resultante se separó por filtración y el filtrado se concentró a vacío por debajo de 40 °C proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con una mezcla de acetona: hexano (1:5) proporcionando el producto de la Etapa-3, como un aceite incoloro, en una cantidad de 7,6 g (rendimiento: 72 %).

30

35

Análisis:

EM: 364 (M⁺); MF: C₁₈H₂₈N₄O₄; MW: 364.

40 **Etapa-4: Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-(N-acetiloxi-carbamimidioil)-piperidin-1-carboxílico:**

A una solución del producto de la Etapa-3 (7,6 g, 0,0208 moles) en diclorometano (76 ml) se añadió trietilamina (5,82 ml, 0,0417 moles) seguido de anhídrido acético (2,34 g, 0,02293 moles) gota a gota a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó sucesivamente con agua (2 X 75 ml), solución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml) y salmuera (35 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre una columna de gel de sílice con una mezcla 1:10 de acetona: hexano dando el producto de la Etapa-4 como un sólido blanco, en una cantidad de 7,5 g (rendimiento: 88 %).

45

50

Análisis:

EM: 405(M⁺); MF: C₂₁H₃₁N₃O₅; MW: 405.

55 **Etapa-5: Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-piperidin-1-carboxílico:**

Una solución del producto de la Etapa-4 (7,5 g) en piridina (112,5 ml) se calentó a temperatura de reflujo durante 6 horas. El disolvente se evaporó a vacío por debajo de 40 °C, y el residuo se diluyó con solución acuosa al 10 % de KHSO₄ (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 X 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 X 75 ml) seguido de salmuera (37,5 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y el disolvente se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna con la mezcla 1: 20 de acetona: hexano, proporcionando el producto de la Etapa-5 como un sólido blanco, en una cantidad de 6,0 g (rendimiento: 84 %).

60

65

Análisis:

EM: 387(M+); MF: C₂₁H₂₉N₃O₄; MW: 387.

5 **Etapa-6:** Preparación de trans-6-benciloxiamino-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

10 A una solución del producto de la Etapa-5 (6 g) en diclorometano (150 ml) se añadió ácido trifluoroacético (12 ml) a -15 °C con agitación y la mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C a 35 °C. Se agitó durante 4 horas. El disolvente se evaporó a vacío por debajo de 40 °C. La masa resultante se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (60 ml) y la mezcla se extrajo con diclorometano (2 X 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío por debajo de 40 °C para obtener 4,2 g del compuesto de piperidina desprotegido del grupo terc-butoxicarbonilo.

15 A la solución de compuesto de piperidina desprotegido del grupo terc-butoxicarbonilo (4,2 g) en acetonitrilo (63 ml) se añadió trietilamina (5,28 ml), seguido de una solución de trifosgeno (1,9 g) en acetonitrilo (16,8 ml) a 0 °C a 5 °C con agitación. Se agitó durante 30 min y se añadió N,N-dimetilaminopiridina (0,178 g). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (33,6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla se concentró a 1/3 de su volumen a vacío y se diluyó con agua (42 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 X 40 ml). La fase orgánica combinada se evaporó a vacío proporcionando un residuo y el residuo se purificó sobre una columna de gel de sílice usando una mezcla 1:4 de acetona: hexano proporcionando el producto de la Etapa-6 como un sólido blanco, en una cantidad de 2,3 g (rendimiento: 48 %).

25 Análisis:

EM: 314(M+); MF; C₁₆H₁₈N₄O₃; MW; 314.

30 **Etapa-7:** Preparación de la sal de tetrabutilamonio de trans-6-sulfo-oxi-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]-octano:

35 Una solución del producto de la Etapa-6 (2,3 g, 0,00732 moles) en una mezcla de diclorometano y N,N-dimetilformamida (11,5 ml de cada uno) se añadió a 10 % de paladio sobre carbono (575 mg) y la suspensión se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a 25 °C a 35 °C durante 5 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto desbencilado. Éste se usó como tal para la siguiente reacción. El producto desbencilado obtenido como antes se disolvió en N,N-dimetilformamida (11,5 ml), y a la solución transparente se añadió en una porción el complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre (1,34 g, 0,00878 moles) bajo atmósfera de argón, a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió sulfato de tetrabutilamonio (2,66 g, 0,00878 moles) disuelto en agua (8,8 ml) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron a vacío por debajo de 40 °C proporcionando un residuo y se trituró con xileno (25 ml) para eliminar trazas de N,N'-dimetilformamida. El residuo se repartió entre una mezcla 1:1 de agua (23 ml) y diclorometano (23 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se re-extrajo con diclorometano (23 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron sucesivamente con agua (23 ml) y salmuera (23 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el producto de la Etapa-7 en una cantidad de 2,05 g (rendimiento – 51 %).

Análisis:

EM: 304 (M-H) de sulfato; M.F: C₂₅H₄₇N₅O₆S; MW: 545,7.

50 **Etapa-8 :** Sal de sodio de trans-6-sulfo-oxi-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]-octano:

55 El producto de la Etapa-7 (1,7 g) se disolvió en 5 % de mezcla de tetrahidrofurano en agua (2 ml), y la solución se cargó sobre una columna de resina Dowex 50WX8 200 Na⁺ (25 cm x 3,0 cm). La columna se eluyó con 5 % de tetrahidrofurano en agua (50 ml) seguido de agua (150 ml). La evaporación de las fracciones a vacío por debajo de 40 °C proporcionó el compuesto del título de la invención, como un sólido blanco, en una cantidad de 860 mg (rendimiento 85 %).

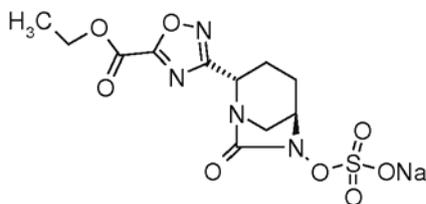
60 Análisis:

EM: 304 (M-H) de sulfato; M.F: C₉H₁₁N₄NaO₆S; MW: 326,27.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆ después del intercambio de D₂O) = 4,46 (t, 1H), 4,02 (s a, 1H), 2,90 (s a, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,06-1,93 (m, 3H), 1,83-1,77 (m, 1H).

Ejemplo-22

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:



5

Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo-21 y usando éster de etilo de cloruro de oxalilo en lugar de anhídrido acético en la Etapa-4, se obtuvo el compuesto del título en una cantidad de 731 mg.

10 Análisis:

EM: 333 (M-H) de sulfato; M.F: C₉H₁₀N₅NaO₇S; MW: 355.

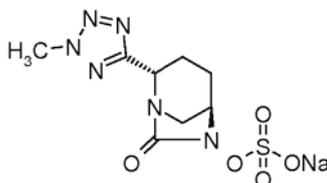
15

RMN ¹H (DMSO-d₆ después del intercambio de D₂O) = 4,61 (d, 1H), 4,41 (q, 2H), 4,04 (s a, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,99-1,96 (m, 1H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo-23

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano

20

25

Etapa-1: Preparación del éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-(1H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico

30

A una solución de éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-ciano-piperidin-1-carboxílico (6 g, 0,018 moles) en tolueno (120 ml) se añadieron azida de sodio (5,88 g, 0,090 moles), clorhidrato de trietilamina (12,42 g, 0,090 moles) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C, con agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C a 35 °C y se vertió en solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). La mezcla se agitó durante 15 min y fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 X 120 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener el producto de la Etapa-1 como un aceite incoloro, en una cantidad de 6,0 g (rendimiento 89 %).

35 Análisis:

35

EM: 375(M-H); FW: C₁₈H₂₆N₆O₃; MW: 376.

40

Etapa-2: Preparación de isómeros: isómero A éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico e isómero B éster 1-terc-butílico del ácido trans-5-benciloxiamino-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico:

45

A una mezcla del producto de la Etapa-1 (6,0 g, 0,0168 moles) y carbonato de cesio (7,84 g, 0,0240 moles) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se añadió yoduro de metilo (3,41 g, 0,0240 moles) a una temperatura de 0 °C a 5 °C, con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se calentó a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 2 horas. Se vertió sobre agua con hielo (600 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando mezclas de 5-20 % de acetato de etilo en hexano para obtener dos isómeros Isómero A a R_f 0,50 e Isómero B: a R_f 0,42. Estos isómeros se identificaron individualmente. La cantidad total de productos obtenidos fue 5,7 g (rendimiento 91 %).

50

Análisis:

EM: 389 (M-H); FW: C₁₉H₂₉N₆O₃; MW: 390

5 **Etapa-3:** Preparación de ácido trans-5-benciloxiamino-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-piperidin-1-carboxílico:

10 A una solución del isómero B como se obtuvo en la Etapa-2 (1,35 g, 0,00347 moles) en diclorometano (13,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (2,7 ml) a 0 °C, con agitación. Se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a vacío proporcionando un residuo y el residuo se diluyó con agua (20 ml) y se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 X 20 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío para obtener el producto de la Etapa-3 como un aceite incoloro, en una cantidad de 900 mg (rendimiento 90 %).

15 Análisis:

EM: 288 (M+); FW: C₁₄H₂₀N₆O; MW: 288.

Etapa-4: Preparación de trans-6-(benciloxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

20 A una solución del producto de la Etapa-3 (900 mg, 0,00321 moles) y trietilamina (1,3 ml, 0,00937 moles) en acetonitrilo (13,5 ml) se añadió una solución de trifosgeno (400 mg, 0,00137 moles) en acetonitrilo (3,6 ml) a 0 °C con agitación. A la mezcla se añadió N,N-dimetilaminopiridina (38 mg, 0,00031 moles) después de 30 minutos y la mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C a 35 °C. Se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (9 ml) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida proporcionando una masa. La masa se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a vacío proporcionando un residuo y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando mezclas de 15-20 % de acetato de etilo en hexano proporcionando el producto de la Etapa-4 como un aceite incoloro, en una cantidad de 300 mg (rendimiento 32 %).

30 Análisis:

EM: 315(M+H); FW: C₁₅H₁₈N₆O₂; MW: 314,35.

35 **Etapa-5:** Preparación de trans-6-(hidroxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

40 A una solución del producto de la Etapa-4 (300 mg, 0,00095 moles) en una mezcla de acetato de etilo: metanol (3 ml: 0,6 ml), se añadió 10 % de Pd/C (60 mg, 2 veces peso/peso) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a 25 °C a 35 °C durante 2 horas. El catalizador se filtró a través de Celite y el filtrado se evaporó a vacío para obtener el producto de la Etapa-5 como un aceite incoloro, en una cantidad de 200 mg (rendimiento 93 %). Éste se usó como tal para la siguiente reacción.

Análisis:

45 EM: 224(M+); FW: C₈H₁₂N₆O₂; MW: 224.

Etapa-6: Preparación de la sal de tetrabutilamonio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

50 A una solución del producto de la Etapa-5 (200 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió el complejo de N,N-dimetilformamida-trióxido de azufre (488 mg) en un lote a 0 °C bajo agitación. La mezcla resultante se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó durante 2 horas. Se añadió una solución de acetato de tetrabutilamonio (636 mg) en agua (2,1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó adicionalmente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a vacío por debajo de 40 °C de temperatura proporcionando un residuo, y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (2 X 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a vacío para obtener el producto de la Etapa-6 como un sólido blanco, en una cantidad de 275 mg (rendimiento 51 %).

Análisis:

60 EM: 599(M+H); FW: C₂₅H₄₉N₇O₅S; MW: 599.

Etapa-7 : Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

65 El producto de la Etapa-6 (270 mg) se disolvió en 20 % de tetrahidrofurano en agua (2 ml) y la solución resultante se cargó sobre columna de Dowex 50 WX8-200-Na activada (45 cm de longitud x 3 cm de diámetro). La columna se eluyó con tetrahidrofurano (100 ml) seguido de 50 % de mezcla de tetrahidrofurano-agua. Las fracciones que contenían el producto se evaporaron a vacío por debajo de 40 °C para obtener el compuesto del título de la

invención, como un sólido higroscópico blanco, en una cantidad de 100 mg (rendimiento 67 %).

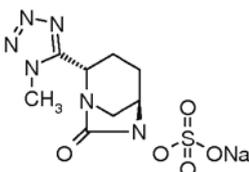
Análisis:

5 EM: 303 (M-H como ácido sulfónico libre); FW para $C_8H_{11}N_6NaO_5S$; MW: 326,27.

RMN 1H (DMSO- d_6 después del intercambio de D_2O) = 4,64 (t, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,03 (s a, 3H), 2,85 (s a, 2H), 2,07-2,04 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,91-1,85 (m, 1H).

10 **Ejemplo-24**

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(1-metil-1H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano



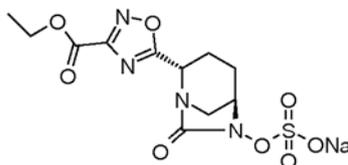
15 El compuesto del título de la invención se preparó usando el isómero A obtenido en la Etapa-2 del Ejemplo-23 y usando el procedimiento descrito en el Ejemplo-23 y usando el isómero obtenido en la Etapa-3.

Análisis:

20 RMN 1H (DMSO- d_6 después del intercambio de D_2O) = 4,82 (d, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,83 (d a, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 2H).

25 **Ejemplo-25**

Sal de sodio de trans-6-sulfo-oxi-2-(3-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano



30 **Etapa-1:** Preparación de trans-6-benciloxi-2-(etoxicarbonilformamidino-N-oxi-carbonil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano:

35 A una solución de ácido trans-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carboxílico (2,5 g, 9,05 mmoles) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se añadió clorhidrato de EDC (2,56 g, 13,58 mmoles), HOBt (1,22 g, 9,05 mmoles), N-hidroxi-etoxicarbonilformamidina (669 mg, 9,05 mmoles) y N-metilmorfolina (3 ml, 27,15 mmoles) sucesivamente a una temperatura entre 10 °C a 15 °C, con agitación. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C a 35 °C de temperatura y se agitó durante 24 horas. Se vertió en agua (250 ml) proporcionando una suspensión. La suspensión se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna, usando acetato de etilo, hexano (5:5) para obtener el producto de la Etapa-1, como un sólido blanco, en una cantidad de 1,5 g (rendimiento 42 %).

Análisis:

45 EM: 391 (M+H); MW: 390; M.F: $C_{18}H_{22}N_4O_6$.

Etapa-2: Preparación de trans-6-benciloxi-2-(3-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano

50 Una solución del producto de la Etapa-1 (1,5 g) en piridina (15 ml) se calentó a 110 °C a 115 °C bajo atmósfera de argón durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a vacío proporcionando un residuo. El residuo se purificó por

cromatografía en columna, usando acetato de etilo, hexano (5:5) proporcionando el producto de la Etapa-2, como un sólido blanco, en una cantidad de 1 g (rendimiento 70 %).

Análisis:

EM: 373,2 (M+H); MW: 372; M.F.: C₁₈H₂₀N₄O₅.

Etapa-3: Preparación de la sal de tetrabutilamonio de trans-6-sulfo-oxi-2-(3-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano

A una solución del producto de la Etapa-2 (100 mg, 0,268 mmoles) en una mezcla de diclorometano y N,N'-dimetilformamida (250 µl cada uno) se añadió 10 % de paladio sobre carbono (25 mg) y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 hora a 25 °C a 35 °C. El catalizador se filtró a través de filtro de micrómetros y el filtrado se concentró a vacío por debajo de 40 °C proporcionando un residuo. El residuo se disolvió en N,N'-dimetilformamida (500 µl) y se añadió complejo de N,N'-dimetilformamida-trióxido de azufre (50 mg, 0,321 mmoles) en un lote a 0 °C de temperatura. La mezcla se agitó durante 1 hora. Entonces se añadió a ella la solución acuosa de acetato de tetrabutilamonio (97 mg, 0,321 mmoles disueltos en 350 µl de agua). La mezcla de reacción se dejó calentar a 25 °C a 35 °C y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Los volátiles se eliminaron a vacío proporcionando un residuo y residuo se trituró con xileno (10 ml) para eliminar las trazas de N,N'-dimetilformamida. El residuo se repartió entre agua (10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase acuosa se re-extrajo con diclorometano (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío para obtener aceite amarillo como el producto de la Etapa-3, en una cantidad de 100 mg (rendimiento 62 %).

Análisis:

EM: 361,2 (M-H) de libre ácido sulfónico; MW: 603; M.F.: C₁₁H₁₃N₄O₈S:C₁₆H₃₆N.

Etapa-4 : Sal de sodio de trans-6-sulfo-oxi-2-(3-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano

El producto de la Etapa-3 (100 mg) se disolvió en 50 % de tetrahidrofurano acuoso y la solución se cargó sobre columna de resina Amberlite 200 Na⁺ (20 cm de longitud, 3 cm de diámetro). La columna se eluyó con 50 % de tetrahidrofurano acuoso. Las fracciones deseadas se evaporaron a vacío por debajo de 40 °C proporcionando el compuesto del título de la innovación como un sólido blanco, en una cantidad de 30 mg (rendimiento 47 %).

Análisis:

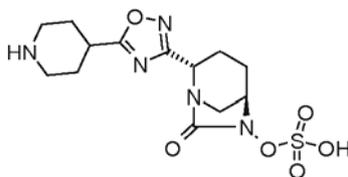
PF: 184-189 (Dec);

EM: 361,2 (M-H) como ácido sulfónico libre; M.F.: C₁₁H₁₃N₄O₈SNa.

RMN ¹H (DMSO-d₆ después del intercambio de D₂O) = 4,81 (d, 1H), 4,42 (q, 2H), 4,03 (s a, 1H), 3,02 (d a, 1H), 2,79 (d, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,32 (t, 3H).

Ejemplo-26

trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano



Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo-21 y usando cloruro del ácido piperidin-4-carboxílico en lugar de anhídrido acético en la Etapa-4, se obtuvo el compuesto del título en la cantidad de 52 mg.

Análisis:

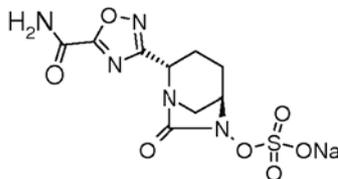
EM: 373,1 (M-H) de sulfato; M.F.: C₁₃H₁₉N₅O₆S;

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,52 (s a, 1H), 8,29 (s a, 1H), 4,50 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,47-3,30 (m, 1H), 3,05-3,034 (m, 3H), 2,94-2,86 (m, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H), 2,03-1,81(m, 6H).

Ejemplo-27

5

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano



10 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo-21 y usando cloruro de carbamoilo en lugar de anhídrido acético en la Etapa-4, se obtuvo el compuesto del título en una cantidad de 102 mg.

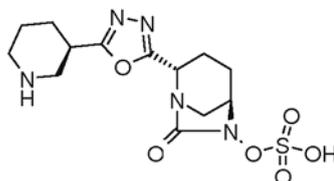
Análisis

15 EM: 332 (M-H); MF C₉H₁₁N₅O₇SNa; MW 333,28

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,766 (s, 1H), 8,359(s, 1H), 4,59 (d, 1H), 4,03 (s, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,0-2,48 (m, 3H), 1,85 (m, 1H).

Ejemplo-28

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(R)-piperidin-3-il-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano



25 Siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo-13 y usando hidrazida del ácido (R)-N-terc-butoxicarbonilpiperidin-3-carboxílico en lugar de hidrazida del ácido terc-butoxicarbonilaminoacético, se obtuvo el compuesto del título en una cantidad de 35 mg.

30 Análisis:

EM: 372,1 (M-H); MF C₁₃H₁₉N₅O₆S; MW 373,38

35 RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,06 (s a, 1H), 3,58 (dd a, 1H), 3,15-3,24 (m, 4H), 2,91-3,05 (m, 1H), 2,0-2,14 (m, 4H), 1,70-1,90 (m, 5H).

Los compuestos de la invención descritos en el Ejemplo 1 a 28 se prepararon usando ácido (S)-pirroglutámico como compuesto de partida. La estereoquímica absoluta es, por tanto, (2S,5R) en el anillo 7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano. Así, el compuesto del Ejemplo-4, la sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano, tiene la estereoquímica absoluta como sal de sodio de (2S,5R)-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano. Alternativamente, si el compuesto de partida usado es el ácido (R)-pirroglutámico, los compuestos resultantes tendrán la estereoquímica (2R,5S) en el anillo de 7-oxo-1,6-diaza-bicyclo[3.2.1]octano. Una referencia a un compuesto según la invención también incluye compuestos correspondientes que tienen estereoquímica (2S,5R) (y 2R,5S).

45

Actividad biológica

Se investigó la actividad biológica de compuestos representativos según la invención contra diversas cepas bacterianas. En un estudio típico, los cultivos bacterianos cultivados durante la noche se diluyeron apropiadamente y se inocularon sobre los medios de agar que contenían diluciones dobles de los compuestos de prueba. La observación del crecimiento o no crecimiento se realizó después de 16-20 horas de incubación a 35 ± 2 °C en aire ambiente. El procedimiento global se realizó según las recomendaciones del Clinical and Laboratory Standards

50

Institute (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 20th Informational Supplement, M 100 - S20, Volumen 30, No. 1, 2010). Los resultados de estos estudios se resumen en las Tablas 3 y 4. En general, se encontró que la actividad independiente de los compuestos de invención era >32 mcg/ml.

5 La actividad antibacteriana de compuestos representativos según la invención también se investigó en combinación con al menos un agente antibacteriano usando el protocolo del estudio anterior y los resultados se dan en la Tabla 3 y 4. Como puede apreciarse, el uso de compuestos según la invención redujo significativamente los valores de MIC del agente antibacteriano (por ejemplo, en este caso ceftazidima). Los resultados también sugieren que los compuestos según la invención aumentan la eficacia antibacteriana del agente antibacteriano cuando dicho agente antibacteriano se co-administra con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Tabla-3. Actividad comparativa de ceftazidima (expresada como MIC en mcg/ml) en presencia de compuestos representativos de la invención (cada compuesto representativo está presente en una concentración de 4 mcg/ml)

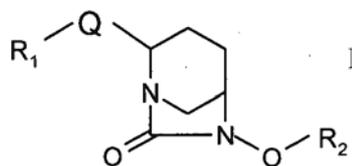
Compuesto del Ejemplo n.º	NCTC 13351 de E. coli	M50 de E. coli	7MP de E. coli
1	0,5	1	4
2	16	16	32
3	16	16	32
4	0,5	1	2
5	4	4	16
6	32	16	32
7	16	16	32
8	16	16	32
9	2	8	>32
10	16	16	32
11	1	2	32
12	2	8	16
13	0,5	2	8
14	0,5	1	4
15	0,5	1	8
16	1	2	4
17	1	1	4
18	1	1	4
19	1	4	16
20	0,5	2	8
21	1	2	8
22	4	4	16
23	1	2	8
24	8	8	16
25	8	8	16
26	1	1	8
27	0,5	2	8
28	>32	>32	>32

Tabla 4. Actividad comparativa de ceftazidima (expresada como MIC en mcg/ml) en presencia de compuestos representativos de la invención (cada compuesto representativo está presente en una concentración de 4 mcg/ml)

Tipo de ESBL	Cepas	Acido clavulánico	Compuesto según el ejemplo n.º														
			20	21	23	1	15	13	14	16	4	17	26				
Clase A ESBL	W13353 de E. coli	0,25	0,25	0,5	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	
	W13351 de E. coli	0,5	1	1	0,5	0,5	0,5	0,5	1	0,5	1	0,5	1	1	1	1	
	W13352 de E. coli	0,5	2	2	2	2	4	2	4	2	4	2	4	1	2	2	4
Clase C ESBL	M 50 de E. coli	>32	2	2	1	1	2	1	2	2	1	1	2	1	1	1	1
	7MP de E. coli	>32	8	8	4	8	8	4	8	8	4	4	4	2	4	8	8
	B 89 de E. coli	>32	4	2	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2
KPC ESBL	H 520 de K. pneumoniae	>32	16	8	8	8	8	4	2	8	4	4	4	1	2	4	4
	H 521 de K. pneumoniae	>32	16	8	8	8	8	4	2	8	4	4	4	1	2	4	4
	H 522 de K. pneumoniae	>32	16	4	8	4	4	1	1	4	1	1	1	1	1	1	1
Clase D ESBL	13301 de A. baumannii	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32	>32
	13304 de A. baumannii	>32	>32	>32	>32	>32	>32	16	16	>32	32	>32	8	16	16	16	16

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



Fórmula (I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en la que:

Q es heteroarilo;

R₁ es:

- (a) hidrógeno,
- (b) (CO)_n-R₃, o
- (c) COOR₄,

n es 0, 1 o 2;

R₂ es:

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

M es hidrógeno o un catión;

R₃ es:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de alquilo C₁-C₆, OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, CONR₆R₇, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo, OSO₂-arilo o NHCONR₆R₇,
- (i) heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de 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 independientemente seleccionados de 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 el alquilo C₁-C₆ está adicionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de OR₅, NR₆R₇, halógeno, CN, o CONR₆R₇, o
- (l) OR₈;

R₄ es:

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

20 R₅ y R₈ son cada uno independientemente:

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

25 R₆ y R₇ son cada uno independientemente:

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

45 2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

éster mono-[2-(5-aminometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

50 éster mono-[2-(5-((S)-1-amino-etil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

55 éster mono-[2-(5-((R)-1-amino-etil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

éster mono-[2-(5-(piperidin-4-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

60 éster mono-[2-(5-((S)-pirrolidin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico

éster mono-[2-(5-(piperazin-1-il-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico

65

éster mono-[2-(5-((RS)-1-amino-1-fenil-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

mono-[2-(5-(piperidin-4-il)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano del ácido trans-sulfúrico;

mono-[2-(5-((R)-piperidin-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano del ácido trans-sulfúrico;

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-etil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-trifluorometil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(isooxazol-3-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano ;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(furan-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-fenil-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(piridin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(6-carboxamido-piridin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]-oxazin-2-il)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-(morfolino-4-metil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio del éster mono-[2-(5-(morfolin-4-il-carbonil)-[1,3,4]-oxadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octan-6-ílico] del ácido trans-sulfúrico;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(2-metil-2H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(1-metil-1H-[1,2,3,4]-tetrazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(3-etoxicarbonil-[1,2,4]-oxadiazol-5-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

Sal de sodio de trans-6-(sulfo-oxi)-2-(5-carboxamido-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano;

o un estereoisómero de los mismos.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende además al menos un inhibidor de la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica según la reivindicación 4 o 5, que comprende además al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano se selecciona de un grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefémicos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas,

tetraciclinas, o agentes antibacterianos de oxazolidinona.

- 5 8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano es un agente antibacteriano beta-lactámico.
- 10 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que dicho agente antibacteriano se selecciona de un grupo que consiste en penicilinas, penems, carbapenems, cefalosporinas y monobactámicos.
- 15 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano es un antibiótico de cefalosporina seleccionado de un grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefoxitina, ceface-trilo, cefotiam, cefotaxima, cefsulodin, cefoperazona, ceftizoxima, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftriaxona, cefpiramida, cefbuperazona, cefozopran, cefepima, cefoselis, cefluprenam, cefuzonam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefteteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil o cefditoren pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbacef, ceftarolina y latamoxef.
- 20 11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano se selecciona de un grupo que consiste en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina, doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozano.
- 25 12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el agente antibacteriano se selecciona de un grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefémicos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactámicos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, o agentes antibacterianos de oxazolidinona.
- 30 13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12 para su uso en prevenir o tratar infección bacteriana en un sujeto.
- 35 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 12 para su uso en prevenir o tratar infección bacteriana en un sujeto según la reivindicación 13, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa.
- 40 15. Un compuesto según cualquiera de la reivindicación 1 para su uso en prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (b) al menos un inhibidor de la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 45 16. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, siendo dicha infección provocada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasa, comprendiendo dicho uso administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de la beta-lactamasa seleccionado de sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y (c) al menos un agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 17. Un compuesto según la reivindicación 1f o uso en aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho uso co-administrar dicho agente antibacteriano o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.