

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 520**

51 Int. Cl.:

C07D 471/08 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/546 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2012 PCT/IB2012/054706**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.03.2013 WO13038330**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2012 E 12780538 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2017 EP 3052497**

54 Título: **Compuestos que contienen nitrógeno y su uso**

30 Prioridad:

13.09.2011 IN 2582MU2011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.11.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PATIL, VIJAYKUMAR JAGDISHWAR;
TADIPARTHI, RAVIKUMAR;
BIRAJDAR, SATISH y
BHAGWAT, SACHIN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

Observaciones:

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

ES 2 640 520 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

Compuestos que contienen nitrógeno y su uso

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La invención se refiere a compuestos que contienen nitrógeno, su preparación y su uso en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La emergencia de resistencia bacteriana a los agentes antibacterianos conocidos está volviéndose un gran desafío en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Un avance para tratar infecciones bacterianas, y especialmente aquellas provocadas por bacterias resistentes, es desarrollar agentes antibacterianos nuevos que pueden superar la resistencia bacteriana. Coates et al. (Br. J. Pharmacol. 2007,152(8), 1147-1154.) han revisado métodos nuevos para revelar antibióticos nuevos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos es una tarea complicada. 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.

[0003] Otro método para superar la resistencia bacteriana a los agentes antibacterianos conocidos es dirigirse a los mecanismos bacterianos, lo que le ayuda a adquirir y mantener la resistencia. Por ejemplo, diferentes bacterias se conocen por producir enzimas (enzimas de beta-lactamasa) que hidrolizan el anillo de beta-lactamo en un agente antibacteriano de beta-lactamo típico. Una vez el anillo de beta-lactamo es hidrolizado, los agentes antibacterianos se vuelven inefectivos contra aquellas bacterias. Las bacterias se conocen por producir diferentes tipos de enzimas de beta-lactamasa. Dependiendo de sus homologías de secuencias de aminoácidos, las enzimas de beta-lactamasa son en términos generales clasificadas en cuatro clases: A, B, C y D (Ambler R. P., Phil. Trans. R. Soc. Lon., B289,321-331,1980). Enzimas de beta-lactamasa que pertenecen a las clases A, C y D usan serina como el sitio activo para facilitar la catálisis, mientras que aquellas de clase B contienen uno o más iones metálicos (por ejemplo iones de zinc) en el sitio activo para facilitar la escisión de beta-lactamo.

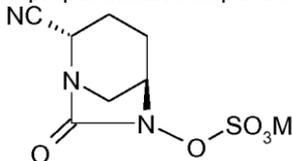
[0004] Diferentes compuestos, conocidos generalmente como inhibidores de la beta-lactamasa, son capaces de inhibir la actividad de una o más enzimas de beta-lactamasa, restaurando así la eficacia de agentes antibacterianos de beta-lactamo convencionales. Ejemplos típicos de inhibidores de beta-lactamasa incluyen sulbactamo, tazobactamo y ácido clavulánico. Drawz et al. (Clinical Microbiology Reviews, Jan. 2010, Volume 23(1), p. 160-201) han revisado el sujeto de inhibición de beta-lactamasa. La Patente estadounidense N° 7,112,592 divulga diferentes compuestos heterocíclicos y su uso como agentes antibacterianos.

[0005] Los inventores han descubierto de forma sorprendente compuestos que contienen nitrógeno que son útiles en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0006] Por consiguiente se proporcionan compuestos que contienen nitrógeno, métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y método para prevenir o tratar infección bacteriana en un sujeto usando estos compuestos.

[0007] En un aspecto general, se proporcionan compuestos de fórmula (I):

**Fórmula (I)**

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde M es hidrógeno, sodio o potasio

[0008] 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.

[0009] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar la infección bacteriana en un sujeto, dicho método comprendiendo la administración a dicho sujeto de una cantidad

farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [0010] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicha infección siendo provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 [0011] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar la infección bacteriana en un sujeto, dicho método comprendiendo la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [0012] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicha infección siendo provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [0013] 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 [0014] En otro aspecto general, se proporciona (a) un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicho método comprendiendo la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [0015] En otro aspecto general, se proporciona (a) un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicha infección siendo provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa, dicho método comprendiendo la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 [0016] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en métodos para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, dicho método comprendiendo la coadministración de dicho agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 [0017] Los detalles de una o más formas de realización de la invención se explican en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán aparentes a partir de la descripción siguiente incluidas las reivindicaciones.

45 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

50 [0018] Se hace referencia ahora a las formas de realización ejemplares, y se usará un lenguaje específico aquí para describir las mismas. Debería sin embargo entenderse que no se pretende ninguna limitación del ámbito de la invención. Alteraciones y modificaciones adicionales de las características inventivas ilustradas aquí, y aplicaciones adicionales de los principios de la invención como se ilustran aquí, que ocurrirían a un experto en la técnica pertinente y teniendo posesión de esta divulgación, se deben considerar dentro del campo de la invención. Debe ser notado que, como se usa en esta especificación y reivindicaciones anexas, las formas singulares "un," " uno, " y " el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido dicte claramente lo contrario.

55

[0019] Los inventores han descubierto de forma sorprendente compuestos nuevos que contienen nitrógeno que tienen propiedades antibacterianas.

5 [0020] El término "estereoisómeros" como se utiliza en este caso se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero difieren 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 lo tanto, existen en formas estereoisoméricas diferentes. Se prevé, a menos que se especifique lo contrario, que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de fórmula (I) al igual que mezclas de los mismos, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos
10 los isómeros geométricos y posicionales (incluidas las formas cis y trans), al igual que mezclas de los mismos, se incluyen dentro del campo de la invención. En general, una referencia a un compuesto se destina a cubrir sus estereoisómeros y mezcla de varios estereoisómeros.

15 [0021] El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se utiliza en este caso se refiere a una o más sales de un compuesto dado que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto libre y que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. En general, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales que se adecuan para usar en contacto con los tejidos de humano y animales sin demasiada toxicidad, irritación ni respuesta alérgica, y son correspondientes con una proporción de beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. (J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977) describe varias sales farmacéuticamente aceptables en detalles.
20

[0022] En general, los compuestos según la invención contienen fracciones básicas (por ejemplo átomos de nitrógeno) al igual que fracciones ácidas (por ejemplo compuestos de fórmula (I) donde M es un hidrógeno). Una persona experta en la materia apreciaría que tales compuestos, por lo tanto, pueden formar sales ácidas
25 (formadas con ácidos inorgánicos y/o orgánicos), al igual que sales básicas (formadas con bases inorgánicas y/o orgánicas). Tales sales se pueden preparar usando procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, la fracción básica se puede convertir en su sal tratando un compuesto con una cantidad adecuada de ácido. Ejemplos típicos no limitativos de tales ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. Alternativamente, la fracción ácida se puede convertir en su sal por el tratamiento con una base adecuada. Ejemplos no limitativos típicos de tales bases incluyen carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato potásico. En el caso de compuestos que contienen más de los grupos funcionales capaces de ser convertidos en sal, cada uno de estos grupos funcionales se puede convertir en sal independientemente. Por ejemplo, en caso de compuestos que contienen dos átomos de nitrógeno básicos, un nitrógeno básico puede formar sal con un ácido mientras que el otro nitrógeno básico
30 puede formar sal con otro ácido. Algunos compuestos según la invención contienen ambas fracciones ácidas al igual que básicas, y así pueden formar sales internas o zwitteriones correspondientes. En general, todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (I) según la invención incluidas las sales de adición ácidas, sales de adición básicas y zwitteriones se contemplan por estar dentro del campo de la presente invención y son genéricamente referidas como sales farmacéuticamente aceptables.
35
40

[0023] El término "infección" o "infección bacteriana" como se utiliza en este caso incluye presencia de bacterias, en o sobre un sujeto, que, si su crecimiento fuera inhibido, supondría un beneficio al sujeto. Como tal, el término "infección" además de referirse a la presencia de bacterias también se refiere a la flora normal, que no es deseable. El término "infección" incluye infección provocada por bacterias.
45

[0024] El término "tratar", "tratando" o "tratamiento" como se utiliza en este caso se refiere a administrar un medicamento, incluida una composición farmacéutica, o uno o más ingredientes 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, o por el contrario está en riesgo de infección (evitando la infección bacteriana). El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya sufre de infección. Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento" como se utilizan en este caso también se refieren a la administración de composiciones o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos discutidos aquí, con o sin ingredientes farmacéuticamente activos o inertes adicionales, para: (i) reducir o eliminar bien una infección bacteriana o uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (ii) retardar la
50 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.
55

60 [0025] El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" como se utiliza en este caso 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 terapéuticamente 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
65 como se puede juzgar por los resultados de la prueba clínica, estudios de infección en modelos animales, y/o estudios in vitro (por ejemplo en medios de agar o de caldo). La cantidad farmacéuticamente eficaz depende

de diferentes factores, que incluyen pero no se limitan a, el microorganismo implicado (por ejemplo bacterias), características del sujeto (por ejemplo altura, peso, sexo, edad e historia clínica), gravedad de la infección y el tipo particular del agente antibacteriano usado. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente o profilácticamente eficaz es esa cantidad que sería eficaz para evitar una infección microbiana (por ejemplo bacteriana).

[0026] El término "administración" o "administrando" incluye la entrega de una composición o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos a un sujeto, que incluye por ejemplo, por cualquier método apropiado, que sirve para entregar la composición o sus ingredientes activos u otros ingredientes farmacéuticamente activos al sitio de la infección. El método de administración puede variar dependiendo de varios factores, tales como por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica o el tipo/naturaleza de los ingredientes farmacéuticamente activos o inertes, el sitio de la infección potencial o real, el microorganismo implicado, la gravedad de la infección, edad y condición física del sujeto. Algunos ejemplos no limitativos de vías para administrar una composición o una sustancia farmacéuticamente activa a un sujeto según esta invención incluyen oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola genética, parche dérmico, colirio, gotas para el oído o enjuague bucal. En caso de una composición farmacéutica que comprende más de un ingrediente (activo o inerte), una vía de administración de tal composición es por la adición de los ingredientes (por ejemplo en forma de una forma de dosificación unitaria adecuada tal como comprimido, cápsula, solución o polvo) y luego administrar la forma de dosificación. Alternativamente, los ingredientes también se pueden administrar separadamente (simultáneamente o uno después del otro) en tanto que estos ingredientes alcanzan niveles terapéuticos beneficiosos de manera que la composición como conjunto proporciona un efecto sinérgico y/o deseado.

[0027] El término "crecimiento" como se utiliza en este caso 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, incluidos procesos que tienen el microorganismo vivo.

[0028] El término, "eficacia" como se utiliza en este caso se refiere a la capacidad de un tratamiento o una composición o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos para producir un efecto biológico deseado en un sujeto. Por ejemplo, el término "efectividad 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.

[0029] El término "sinérgico" o "sinergia" como se utiliza en este caso se refiere a la interacción de dos o más agentes de modo que su efecto combinado es mayor que sus efectos individuales.

[0030] El término "agente antibacteriano" como se utiliza en este caso se refiere a cualquier sustancia, compuesto o una combinación de sustancias o una combinación de compuestos capaces 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 de multiplicarse o permanecer infecciosas en el entorno. El término "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de reducir la infecciosidad o virulencia de las bacterias.

[0031] El término "agente antibacteriano de beta-lactamo" como se utiliza en este caso se refiere a compuestos con propiedades antibacterianas y con un núcleo de beta-lactamo en su estructura molecular.

[0032] El término "beta-lactamasa" como se utiliza en este caso se refiere a cualquier enzima o proteína o cualquier otra sustancia que descompone un anillo de beta-lactamo. El término "beta-lactamasa" incluye enzimas que se producen por bacterias y tienen la capacidad para hidrolizar el anillo de beta-lactamo en un compuesto de beta-lactamo, bien parcialmente o completamente.

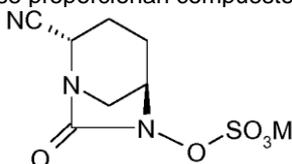
[0033] El término "inhibidor de beta-lactamasa" como se utiliza en este caso se refiere a un compuesto capaz de inhibir la actividad de una o más enzimas de beta-lactamasa, bien parcialmente o completamente.

[0034] El término "ingrediente farmacéuticamente inerte" o "portador" o "excipiente" se refiere a un compuesto o material usado para facilitar la administración de un compuesto, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto. Portadores sólidos incluyen, por ejemplo, almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa, y caolín. Portadores líquidos incluyen, por ejemplo, agua esterilizada, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos, y aceites comestibles tales como aceite, aceites de cacahuete y de sésamo. Además, varios adyuvantes comúnmente usados en la técnica pueden ser incluidos. Estos y otros compuestos de este tipo son descritos en la bibliografía, por ejemplo, en Merck Index, Merck & Company, Rahway, N.J. Consideraciones para la inclusión de distintos componentes en composiciones farmacéuticas son descritas, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª Ed., Pergamon Press.

[0035] El término "sujeto" como se utiliza en este caso se refiere a vertebrados o invertebrados, incluido un mamífero. El término "sujeto" incluye humano, animal, un pájaro, un pez, o un anfibio. Ejemplos no limitativos típicos de un "sujeto" incluyen seres humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, reses bovinas, cerdos, corderos, ratas, ratones y conejillos de Indias.

[0036] El término "ceftolozano" como se utiliza en este caso se refiere a un compuesto también conocido como CXA-101 (registro CAS No.: 689293-68-3; nombre químico: (6R,7R)-3-[[5-amino-4-[[[(2-aminoetil)carbamoil]amino]-1-metil-1H-pirazol-2-ium-2-il)metil]-7-[[{(2Z)-2-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-[(1-carboxi-1-metiletoxi)imino]acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ene-2-carboxilato). Una referencia a ceftolozano se destina a incluir sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros, aductos y cualquier otro derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos.

[0037] En un aspecto general, se proporcionan compuestos de fórmula (I):



Fórmula (I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde M es hidrógeno, sodio o potasio.

[0038] En general, los compuestos de la invención se pueden preparar según los procedimientos generales dados en los esquemas 1 a 3. Una persona de experta en la materia apreciaría que los métodos descritos se pueden variar u optimizar además de proporcionar los compuestos deseados y relativos. En los siguientes procedimientos, todas las variables son tales como se ha definido anteriormente.

[0039] 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.

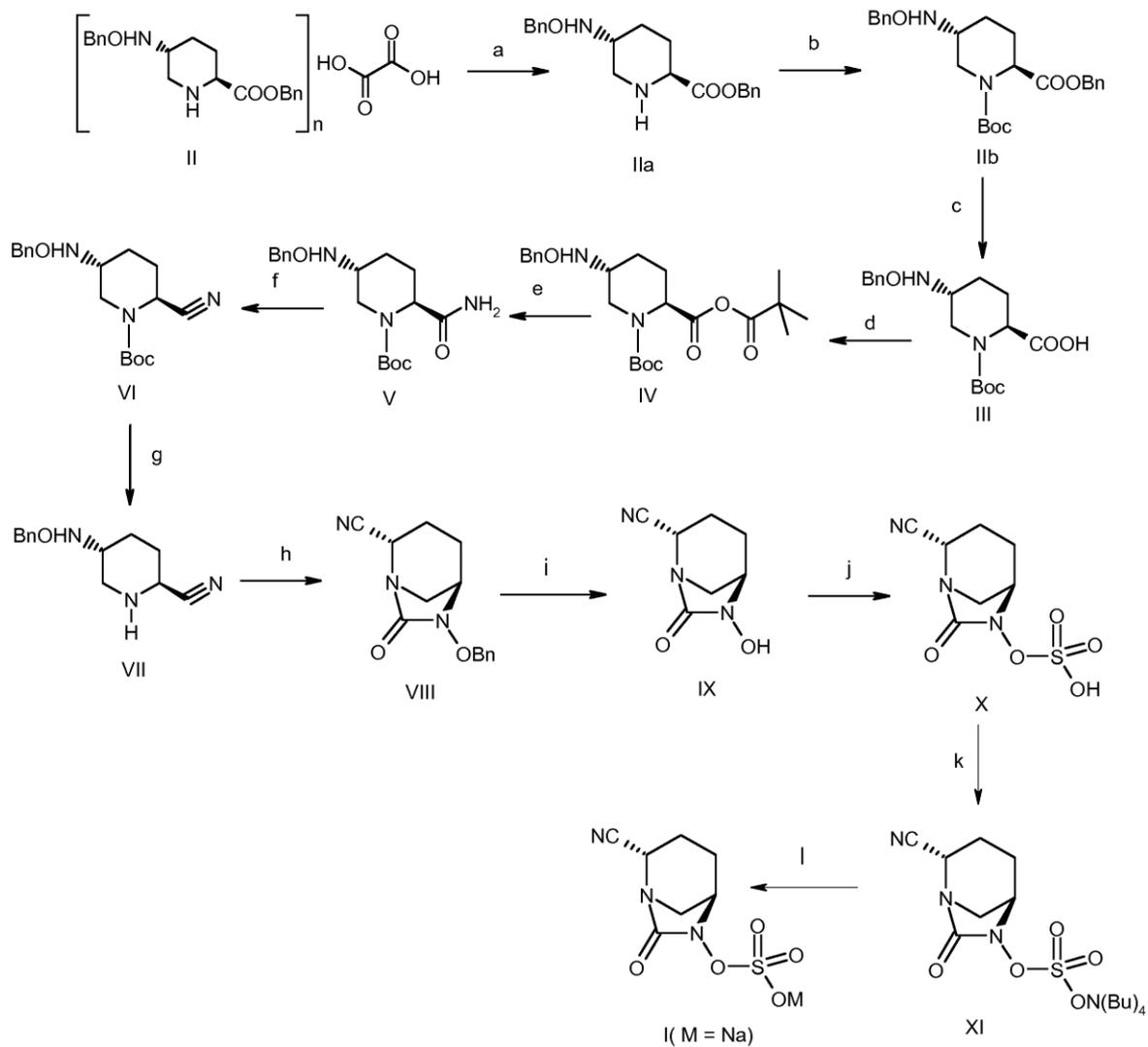
[0040] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar infección bacteriana en un sujeto, dicho método comprendiendo administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz farmacéuticamente del compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0041] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicha infección siendo provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa, donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0042] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar la infección bacteriana en un sujeto, dicho método comprendiendo la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0043] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicha infección siendo provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa, donde el método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz farmacéuticamente de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esquema 1



a: Base, agua, temperatura ambiente, b: Boc-anhídrido, TEA, DMAP, DCM, temperatura ambiente; c: LiOH, acetona;

5 d: Pivaloil cloruro, TEA; e: Amoníaco(g); f: anhídrido trifluoroacético, TEA, DCM

g: TFA, DCM; h: Trifosgeno, TEA, DMAP, DCM; i: H₂, Pd/C; j: SO₃-DMF;

k: Acetato de tetrabutilamonio, DCM; l: Dowex 50WX8 200 Na⁺ resina

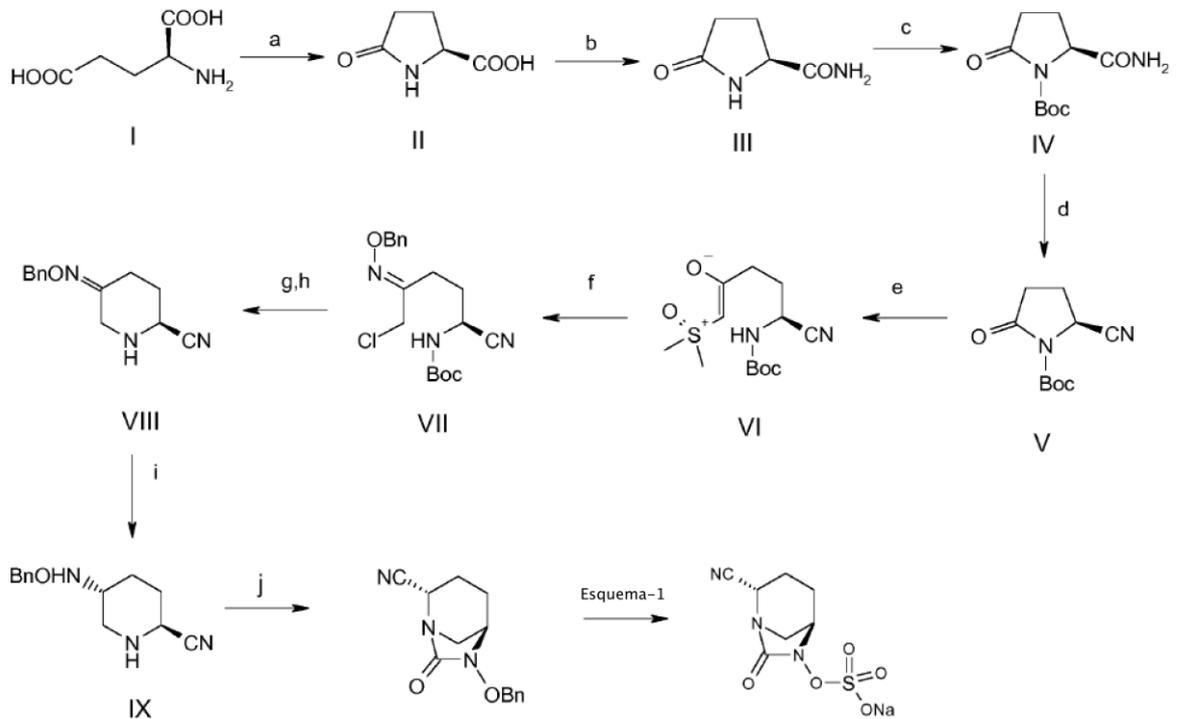
10

15

20

25

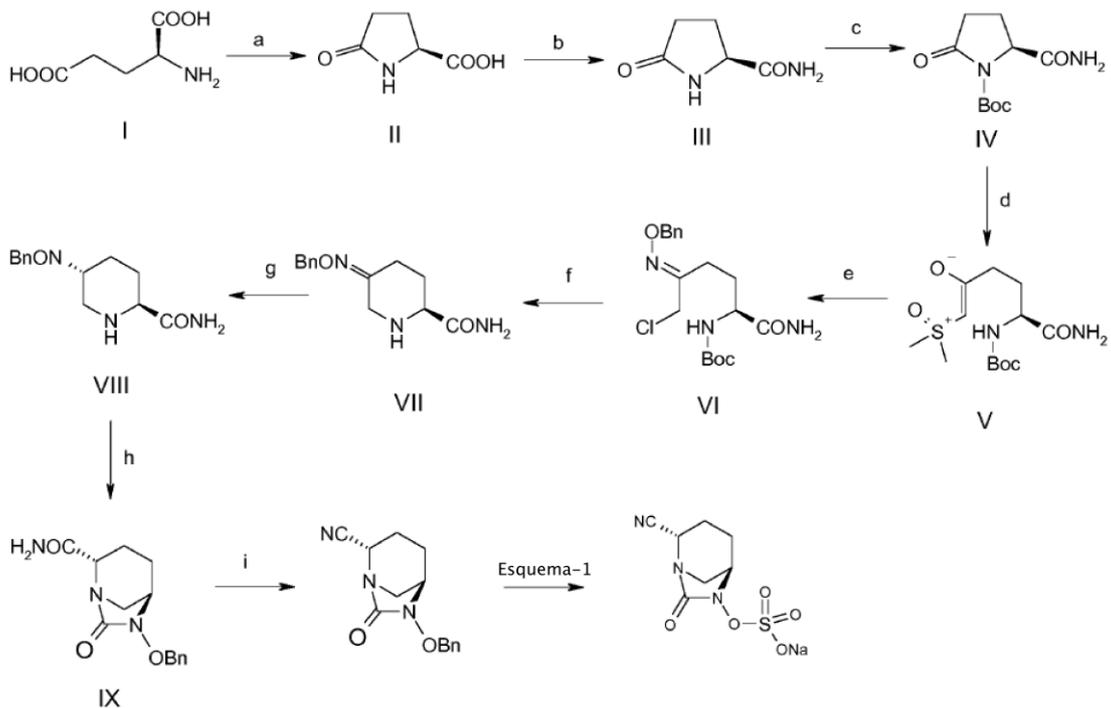
Esquema 2



a: Agua, reflujo, 24h; b: sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio, DCC, DMF;
 c: Boc-anhídrido, TEA, DMAP, DCM, temperatura ambiente; d: anhídrido trifluoroacético, TEA, DCM;
 e: TMSOI, NaH, DMSO, THF, -10°C 1h; f: O-bencil hidroxil amina, HCl, EtOAc 60°C, 2,5h;
 g: ácido metano sulfónico, etil acetato, 40°C, h: KHCO₃, agua, 55°C;
 i: triacetoxi borohidruro de sodio, STABH, H₂SO₄; j: Trifosgeno, TEA, DMAP, DCM;
 Esquema-1: otros pasos como se ilustra en el esquema-1

10

Esquema 3



a: Agua, reflujo, 24h; b: sal de 1-hidroxibenzotriazol amonio, DCC, DMF;

c: Boc-anhídrido, TEA, DMAP, DCM, rt; d: TMSOI, NaH, DMSO, THF, -10°C 1h; e: O-bencil hidroxil amina, HCl, EtOAc 60°C, 2,5h; f: ácido metano sulfónico, etil acetato, 40°C g: KHCO₃, agua, 55°C; g: triacetoxi borohidruro de sodio, STABH, H₂SO₄; h: Trifosgeno, TEA, DMAP, DCM; i: anhídrido trifluoroacético, TEA, DCM; Esquema-1: otros pasos como se ilustra en el esquema-1

[0044] En algunas formas de realización, el compuesto de fórmula (I), donde M es sodio, se preparó utilizando un procedimiento general descrito en esquema 1. Típicamente, (sal de oxalato de éster bencílico de ácido S)-5-(benciloxiamino)-piperidina-2-carboxílico (II) fue convertido en la base libre por el tratamiento con una base adecuada a temperatura ambiente para obtener el compuesto (IIa). Este en reacción con anhídrido Boc en presencia de una base y catalizador adecuados como DMAP, a temperaturas que varían de -5 a 40°C se obtuvo el compuesto (IIB). Este compuesto en hidrólisis con una base como hidróxido de litio a temp de -5 a 25°C dio compuesto de éster 1-terbutílico de ácido trans-5-benciloxiamino-piperidina-1,2-dicarboxílico (III).

[0045] El compuesto (III), fue reaccionado con cloruro de ácido tal como cloruro de pivaloil en presencia de base adecuada tal como N-metil morfolina, trietilamina o diisopropil etilamina en un solvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano, 1,4 dioxano o cloroformo, a una temperatura que varía de -5 a 35°C, durante aproximadamente 1 a 2 horas para proporcionar anhídrido (IV).

[0046] El anhídrido (IV) fue posteriormente tratado con gas de amoníaco a una temperatura que varía de -50 a 5°C, hasta aproximadamente 0.5 a 2 horas para proporcionar un compuesto intermedio de amida (V).

[0047] La deshidratación del compuesto intermedio (V) fue efectuada tratando el intermedio (V) con anhídrido trifluoroacético, en un solvente tal como tolueno, cloroformo, tetrahidrofurano, o diclorometano, a una temperatura que varía de -5 a 35°C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de nitrilo (VI).

[0048] El compuesto intermedio (VI) fue desprotegido para proporcionar el compuesto intermedio (VII), usando el agente de desprotección tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un solvente tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo o agua, a una temperatura que varía de -25 a 50°C, durante aproximadamente 1 a 24 horas. La ciclización del compuesto intermedio (VII) fue conseguida tratando el intermedio VII usando el reactivo tal como solución de fosgeno o difosgeno o trifosgeno, en un solvente tal como tolueno, cloroformo, acetonitrilo, y en presencia de base tal como trietilamina o diisopropil etil amina, a una temperatura que varía de -5 a 50°C, durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio ciclizado (VIII).

[0049] El compuesto intermedio ciclizado (VIII) fue sometido a hidrogenólisis usando un catalizador tal como 5% o 10% de paladio en carbono, o 20% de hidróxido de paladio en carbono, en presencia de fuente de hidrógeno tal como gas hidrógeno, formato de amonio, ácido fórmico o ciclohexeno, en un solvente tal como metanol, etanol, mezcla de diclorometano y metanol, o mezcla de N,N dimetil formamida y diclorometano a una temperatura que varía de 25 a 60°C durante aproximadamente 1 a 24 horas para proporcionar el compuesto intermedio de N-hidroxi (IX).

[0050] El compuesto intermedio (IX) fue sulfonatado al reaccionarlo con un reactivo de sulfonación tal como complejo de piridina-trióxido azufre, o complejo de trióxido de azufre de N,N-dimetil formamida en un solvente tal como piridina, N,N-dimetil formamida, diclorometano o mezcla de los mismos a una temperatura que varía de -5 a 50°C, durante aproximadamente 0,5 a 24 horas para proporcionar sal de piridina de ácido sulfónico (X) que posteriormente fue tratada con acetato de tetrabutilamonio para proporcionar la sal de tetrabutilamonio del compuesto intermedio de ácido sulfónico (XI).

[0051] El compuesto de la invención fue aislado como una sal de sodio pasando el compuesto intermedio (XI) a través de forma de sodio de resina Dowex 50WX8 200 en el tetrahidrofurano acuoso seguido de evaporación de fracciones de solvente bajo presión reducida para obtener el compuesto I, donde M es sodio.

[0052] Alternativamente este compuesto se puede preparar por el tratamiento del compuesto XI con etil hexanoato de sodio (cuando M=Na) en un solvente como acetona, acetato de etilo, tetrahidrofurano, etanol, isopropanol, a temperaturas de temperatura ambiente a 80°C.

[0053] Varios polimorfos de estos compuestos (donde M=Na) han sido preparados

[0054] En otro aspecto general, hay composiciones farmacéuticas proporcionadas 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 [0055] En otro aspecto general, se proporciona (a) un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicho método comprendiendo administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 [0056] En otro aspecto general, se proporciona (a) un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, dicha infección siendo provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa, dicho método comprendiendo administrar a dicho sujeto una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) el compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 [0057] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en métodos para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, dicho método comprendiendo coadministrar dicho agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz del compuesto de fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 [0058] En algunas formas de realización, las composiciones y métodos según la invención usan compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un agente antibacteriano. Una amplia variedad de agentes antibacterianos puede usarse. Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos incluyen uno o más de compuestos antibacterianos generalmente clasificados como aminoglicósidos, ansamicinas, carbacefemos, cefalosporinas, cefamicinas, Lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactamos, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclina y oxazolidinona.
- 30 [0059] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de aminoglicósido incluyen amikacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, arbekacina, estreptomina y apramicina.
- 35 [0060] Ejemplos típicos, no limitativos de agentes antibacterianos de ansamicina incluyen geldanamina y herbimicina.
- [0061] Ejemplos típicos, no limitativos de agentes antibacterianos de Carbacefem incluyen Loracarbef.
- 40 [0062] Ejemplos típicos, no limitativos de agentes antibacterianos de Carbapenem incluyen Ertapenem, Doripenem, Imipenem y Meropenem.
- 45 [0063] Ejemplos no limitativos de agentes antibacterianos de cefalosporina y cefamicina incluyen cefazolina, Cefacetrilo, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, Cefalonio, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefatrizina, cefazedona, cefazaflur, cefradina, cefroxadina, Ceftezol, cefaclor, cefamandol, Cefininox, cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, cefbuperazona, cefuroxima, Cefuzonam, Cefamicina, cefoxitina, cefotetano, cefmetazol, Carbacefem, cefixima, ceftazidima, ceftriaxona, cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, cefmenoxima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefsulodina, Ceferam, Ceftibuten, Ceftioleño, ceftizoxima, Oxacefem, Cefepima, Cefozopran, cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, CXA-101, ceftarolina y Ceftobiprol.
- 50 [0064] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de Lincosamida incluyen clindamicina y lincomicina.
- 55 [0065] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos macrólidos incluyen Azitromicina, claritromicina, Diritromicina, eritromicina, Roxitromicina, troleandomicina, Telitromicina y espectinomina.
- [0066] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de Monobactam incluyen Aztreonam.
- 60 [0067] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de Nitrofurano incluyen Furazolidona y nitrofurantoína.
- 65 [0068] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de penicilina incluyen amoxicilina, ampilicina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, Flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, Temocilina y ticarcilina.

- [0069] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de polipéptido incluyen bacitracina, colistina y polimixina B.
- 5 [0070] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de quinolona incluyen ciprofloxacina, enoxacina, Gatifloxacina, Levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, Trovafloxacina, Grepafloxacina, esparfloxacina y Temafloxacina.
- 10 [0071] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de sulfonamida incluyen Mafenida, Sulfonamidocrisoidina, Sulfacetamida, sulfadiazina, Sulfametizol, sulfametoxazol, Sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprima
- [0072] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de tetraciclina incluyen demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y Tigeciclina.
- 15 [0073] Ejemplos típicos no limitativos de agentes antibacterianos de oxazolidinona incluyen Linezolid, Ranbezolid, Torezolid y Radezolid.
- [0074] Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden incluir uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Ejemplos típicos no limitativos de tales portadores o excipientes incluyen manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de solubilización, agentes tampón de pH, lubricantes, agentes estabilizantes y agentes aglutinantes.
- 20 [0075] Las composiciones farmacéuticas según esta invención pueden existir en varias formas. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica es en forma de un polvo o una solución. En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están en la forma de un polvo que se puede reconstituir por adición de un diluyente de reconstitución compatible antes de la administración parenteral. Un ejemplo no limitativo de tal diluyente de reconstitución compatible incluye agua.
- 25 [0076] En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están en la forma de una composición congelada que se puede diluir con un diluyente compatible antes de la administración parenteral.
- 30 [0077] En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están en la forma preparada para usar en la administración parenteral.
- 35 [0078] La composición farmacéutica según la invención y/o otros constituyentes farmacéuticamente activos que aquí se describen para usar en los métodos que aquí se describen se pueden administrar por cualquier método apropiado, que sirve para entregar la composición o sus constituyentes o los constituyentes activos al sitio deseado. El método de administración puede variar dependiendo de varios factores, tal como por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica y naturaleza de los ingredientes activos, el sitio de la infección potencial o real, el microorganismo (por ejemplo bacterias) implicado, la gravedad de la infección, edad y condición física del sujeto. Algunos ejemplos no limitativos de la administración de la composición a un sujeto según esta invención incluyen oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola genética, parche dérmico, colirio, gotas para el oído o enjuague bucal.
- 40 [0079] Las composiciones según la invención se pueden formular en varias formas de dosificación donde los ingredientes activos y/o excipientes pueden estar presentes bien juntos (por ejemplo como una mezcla) o como componentes separados. Cuando los varios ingredientes en la composición se formulan como una mezcla, tal composición se puede entregar por la administración de tal mezcla. La composición o forma de dosificación donde los ingredientes no vienen como una mezcla, sino que vienen como componentes separados, tal forma de composición/dosificación se puede administrar en diferentes vías. En una vía posible, los ingredientes se pueden mezclar en las proporciones deseadas y la mezcla es luego administrada según sea necesario. Alternativamente, los componentes o los ingredientes (activo o inerte) se pueden administrar separadamente (simultáneamente o uno después del otro) en la proporción apropiada para conseguir el mismo nivel o efecto terapéutico o uno equivalente como se habría conseguido por administración de la mezcla equivalente.
- 50 [0080] De forma similar, los ingredientes activos que aquí se describen se pueden administrar a un sujeto en diferentes vías dependiendo de los requisitos. En algunas formas de realización, los ingredientes activos se mezclan en cantidades apropiadas y luego la mezcla se administra a un sujeto. En algunas otras formas de realización, los ingredientes activos son administrados separadamente. Ya que la invención contempla que los agentes de ingredientes activos se pueden administrar separadamente, la invención además proporciona la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de conjunto. El conjunto puede comprender una o más composiciones farmacéuticas separadas, cada una que comprende uno o más
- 60
65

ingredientes activos. Cada una de tales composiciones separadas puede estar presente en un contenedor separado tal como una botella, frasco, jeringas, cajas o bolsas. Típicamente, el equipo comprende directrices para la administración de los componentes separados. La forma de conjunto es particularmente ventajosa cuando los componentes separados son preferiblemente administrados en formas de dosificación diferentes (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran a intervalos de dosificación diferentes. Cuando los ingredientes activos son administrados por separado, estos se pueden administrar simultánea o consecutivamente.

[0081] La composición farmacéutica o los ingredientes activos según la presente invención se pueden formular en una variedad de formas de dosificación. Ejemplos típicos no limitativos de formas de dosificación incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol; tales como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, aerosoles, gránulos, emulsiones, jarabes y elixires.

[0082] En general, las composiciones farmacéuticas descritas aquí son útiles en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas. Ventajosamente, las composiciones descritas aquí son eficaces también en la prevención o tratamiento de infecciones provocadas por bacterias que se considera que son menos o nada susceptibles a uno o más de los agentes antibacterianos conocidos o sus composiciones conocidas. Algunos ejemplos no limitativos de tales bacterias conocidas por haber desarrollado resistencia a varios agentes antibacterianos incluyen *Acinetobacter*, *E. Coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Citrobacter*. Otros ejemplos no limitativos de infecciones que se pueden evitar o tratar utilizando las composiciones y/o métodos de la invención incluyen: infecciones de la piel y de tejido blando, neutropenia febril, infección de vías urinarias, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio, neumonía (nosocomial), bacteriemia meningitis, infecciones quirúrgicas.

[0083] Sorprendentemente, los compuestos, composiciones según la invención son eficaces también en la prevención o tratamiento de infecciones bacterianas que son provocadas por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa. La capacidad de composiciones según la presente invención de tratar tales bacterias resistentes con antibióticos de beta-lactamo típicos representa una mejora significativa en la técnica.

[0084] En general, los compuestos de fórmula (I) o un estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos según la invención son útiles también para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto. La eficacia antibacteriana de uno o más agentes antibacterianos puede ser aumentada, por ejemplo, por la coadministración de 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.

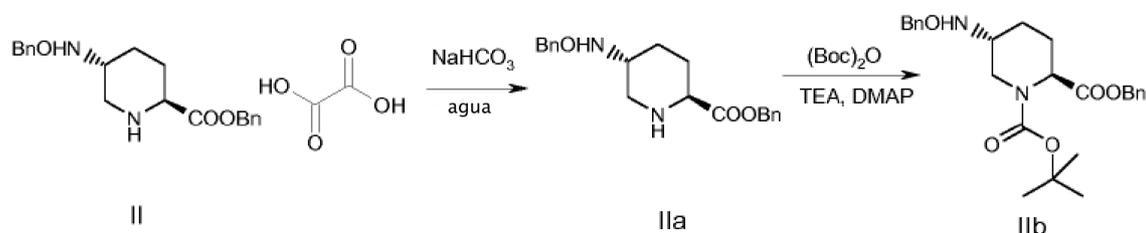
EJEMPLOS

[0085] Los ejemplos siguientes ilustran las formas de realización de la invención que son más conocidas actualmente.

Preparación de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carbonitrilo I

Paso 1: Preparación de base libre y protección Boc

[0086]



[0087] La sal oxalato II (30g; 0,0697moles) fue dividida entre agua (300ml), y acetato de etilo (300ml) seguido de adición de bicarbonato sódico (11,7gm; 0,139moles) bajo agitación. Después de 1hr la capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída con acetato de etilo (150ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (150ml) luego solución salina (150ml), secada (sobre Na₂SO₄) y el solvente evaporado bajo presión reducida para obtener la base libre IIa, 24gm.

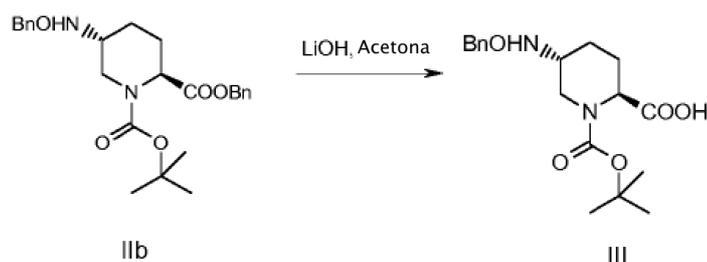
[0088] A una solución enfriada (5-10°C de la base libre (24g 0,0705moles) en DCM (240ml) se añadió trietilamina (19,68ml), 0,141moles), anhídrido Boc (17,8ml), 0,0775 moles) bajo agitación. Después de 30min.

se añadió DMAP (0,86gm; 0,00705moles) y la solución resultante fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante 16hrs más. La mezcla reactiva fue diluida con solución de cloruro amónico acuoso saturado (10ml), bien agitado y la capa de DCM fue separada, lavada con agua (10ml) y finalmente con solución salina (10ml). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice (60-120 mesh). La elución con mezclas de acetato de etilo: hexano 25-50% y concentración de las fracciones combinadas dio el producto como un aceite incoloro, 25gm (rendimiento: 80%).

[0089] MS: 439 [M⁺]; MF: C₂₆H₃₃NO₅; PM: 439.

10 **Paso 2: Hidrólisis de éster bencílico**

[0090]



15 [0091] A una solución del compuesto IIb (25gm; 0.0567moles) en acetona (500ml), a 0 °C, se añadió solución de hidróxido de litio (3,81gm, 0,0908moles en la mezcla de 228,6ml agua y 76,2 ml de acetona) gota a gota bajo agitación vigorosa. La mezcla reactiva fue dejada calentar a temperatura ambiente continua y se continuó agitando otras 5hrs. La mezcla resultante fue enfriada a 0 °C y el pH ajustado a 8 a 8.5 con 2N HCl (~10ml). La mezcla reactiva fue diluida con solución salina (75ml) y tolueno (250ml) bajo agitación, y después

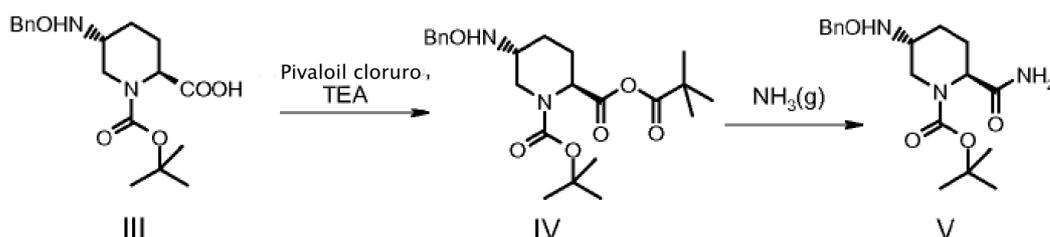
20 de 10 minutos la capa orgánica fue separada. La capa acuosa fue reextraída con tolueno (2 X 120ml). La capa acuosa fue acidificada a pH 3-4 usando 2N de HCl y la solución extraída con acetato de etilo (3X200ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200ml), y solución salina (200ml), se secó (sobre Na₂SO₄) y el solvente se evaporó bajo presión reducida para obtener el producto como un aceite espeso, 21g, (rendimiento cuantitativo).

25

[0092] MS: 349(M⁺); MF: C₁₉H₂₇NO₅; PM: 349

Paso 3: Conversión de ácido en amida

30 [0093]



[0094] A una solución agitada de compuesto IV (21gm 0,06moles) en DCM (210ml) a 0°C se añadió TEA (25,12ml, 0,18moles) seguido de adición lenta de cloruro de pivaloilo (11,07ml, 0,09moles). La mezcla resultante se agitó adicionalmente durante 1,5hrs. La mezcla reactiva fue enfriada a -40°C y se introdujo gas de amoníaco seco por borboteo a través de la mezcla reactiva durante 30 min. La mezcla reactiva fue dejada calentar a temperatura ambiente y el sólido blanco suspendido fue filtrado. El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo cromatografiado en una columna de gel de sílice (60-120 mesh). La elución con una mezcla de acetona: sistema de hexano (1:4) y concentración de los solventes combinados dio el

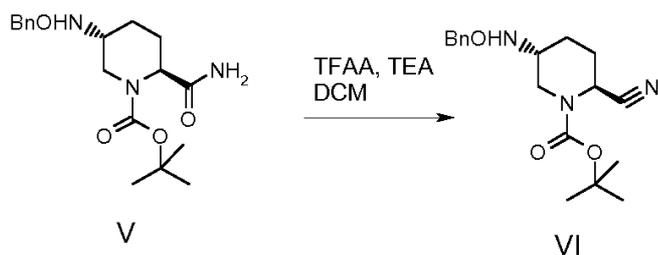
40 producto, como aceite espeso, 10,2gm (rendimiento: 49%)

[0095] MS: 348 [M⁺]; MF: C₁₉H₂₈N₂O₄; PM: 348.

Paso 4: Conversión de amida en ciano

45

[0096]



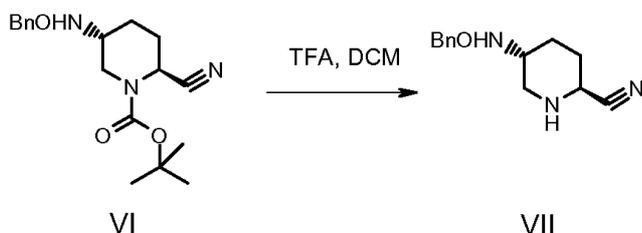
[0097] A una solución enfriada (0°C) y agitada de compuesto VI (10,2gm 0,0286moles) en DCM (306ml) se añadió trietilamina (17,99ml, 1,289 moles) y seguido de la adición lenta de anhídrido trifluoroacético (12,08gm, 0,0573moles). La solución resultante fue dejada calentar a temperatura ambiente y agitada durante otras 6h. La mezcla reactiva se lavó con agua (3*100ml), Solución de cloruro amónico saturado (100ml) y solución salina (100ml). La capa orgánica fue secada (Na₂SO₄) y el solvente fue evaporado bajo presión reducida. El residuo fue cromatografiado en una columna de gel de sílice (60-120 mesh) utilizando una mezcla de acetona: hexano (1:19). Concentración de las fracciones combinadas dio el producto, como un sólido blanco, 9.7gm (rendimiento - cuantitativo).

[0098] MS: 331(M+); MF: C₁₈H₂₅N₃O₃ PM: 331

Paso 5: Desprotección de ciano

15

[0099]

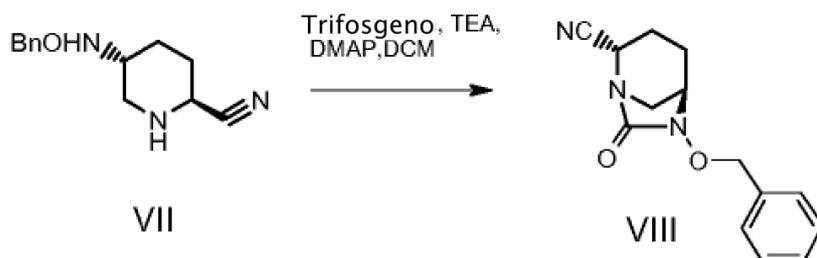


[0100] A una solución helada (-15°C) y agitada de compuesto VII (6gm,) en DCM (150ml) fue añadido ácido trifluoroacético (12ml) y la mezcla fue dejada calentar a temperatura ambiente. La mezcla reactiva se agitó durante otras 4hrs. El solvente fue evaporado bajo presión reducida a 40± 5°C y el residuo diluido con solución de bicarbonato sódico sat. acuoso (60ml) y la mezcla extraída con DCM (2 X 60ml). Los extractos combinados fueron lavados con agua (60ml), secados (sobre sulfato de sodio) y evaporados bajo presión reducida a 35± 5°C para obtener 4,2gm de compuesto VIII.

25

Paso 6: Formación de compuesto bicíclico

[0101]



30

[0102] A la solución enfriada (0- 5°C) y agitada de compuesto VIII (4,2gm) en el acetonitrilo (63ml) se añadió trietilamina (5,28ml) seguida de una adición lenta de una solución de trifosgeno (1,9gm) en acetonitrilo (16,8ml). La agitación fue continuada adicionalmente durante 30min. seguido de adición de dimetil amino piridina (0,178gm). La mezcla reactiva fue dejada calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16hrs más. Una solución acuosa sat. de bicarbonato sódico (33,6ml) se añadió a la mezcla reactiva y la mezcla resultante fue agitada durante 30min. La mezcla fue concentrada a 1/3 de volumen bajo presión reducida. El residuo fue diluido con agua (42ml) y la mezcla resultante extraída con DCM (2 X 42ml). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el residuo purificado sobre una columna de gel de sílice (60-120 mesh). La elución con una mezcla 1:4 de acetona: hexano y concentración de las fracciones combinadas dio el producto como sólido blanco, 2,3g (rendimiento: 48%).

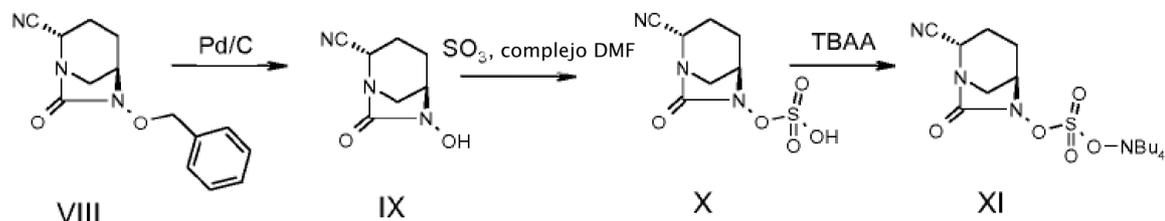
40

[0103] MS: 314(M⁺); MF; C₁₆H₁₈N₄O₃ PM; 314

Paso 7: Síntesis de sal de sulfato TBA

5

[0104]



10 [0105] A una solución de compuesto de bencilo VIII (6 gm, 0,0233 mol) en una mezcla 1:1 de DCM (30 ml) & DMF (30 ml), se añadió 1,5 gm de carbón de paladio seco al 10% y la mezcla fue hidrogenada bajo 3 kg de presión de hidrógeno durante 3 horas a 25-30°C. La mezcla reactiva fue filtrada a través de micras para eliminar el catalizador y el filtrado concentrado bajo presión reducida para obtener el compuesto IX debencilado.

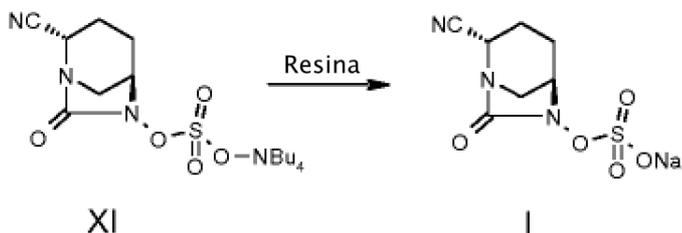
15 [0106] El compuesto (IX) debencilado fue disuelto en N,N'-Dimetil formamida (30 ml) bajo atmósfera de argón y la solución enfriada a 0°C. DMF: SO₃ (4,26 gm, 0,0278mol) se añadió a la solución enfriada y la agitación continuó otros 30 min más a 0°C. La mezcla fue luego dejada calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. TLC mostró conversión completa de compuesto de N-hidroxi al producto X.

20 [0107] La solución que contenía el sulfato(X) fue reenfriada a 0°C y una solución de acetato de tetrabutylamonio (9 gm, 0,0301mol disuelto en 30ml agua) se añadió a esta. La mezcla reactiva fue dejada calentar a 25°C y se agitó durante 1 hora. Los volátiles fueron quitados bajo presión reducida y el residuo fue co-evaporado con 2x50 ml de xileno para eliminar trazas de N,N'-dimetil formamida. El residuo fue dividido entre una mezcla de agua 1:1 y diclorometano (120ml). La capa acuosa fue reextraída con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos combinados fueron lavados con agua (2x30ml), solución salina (30 ml). Y secados en Na₂SO₄ y el solvente evaporado bajo presión reducida para obtener el sulfato de TBA crudo (5,2 gm). El compuesto bruto fue triturado con hexano (2x30 ml) & secado en un rotavapor bajo la presión de 4mmHg para obtener la sal TBA (XI), 5,0 g, rendimiento- 44%.

30 [0108] Masa: 246 (M-H) de sulfato P.M: 488, M.F: C₂₃H₄₄N₄O₅S.

Paso 8: Síntesis de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]-octano-2-carbonitrilo I

35 [0109]



40 El sulfato de TBA (4,4g; 0,009mol) fue disuelto en 5% THF en agua (2ml) y la solución fue pasada a través de columna (45cm de longitud y 2,0cm de diámetro) envasada con resina Dowex 50WX8 200 Na⁺. La columna fue eluida con 5% de mezcla de agua y THF (100ml). Las fracciones combinadas fueron evaporadas bajo presión reducida (4 mmHg) para obtener el producto como semisólido blanco, 1,5 gm, rendimiento: 62%.

[0110] MS: 246 (M-H) de sulfato; M.W.: 269; M.F.: C₇H₈N₃O₅SNa,

45 [0111] ¹H RMN (DMSO): δ 4.54 (d; 1H), 4.06 (s; 1H), 3.22 (m; 2H), 1.96 (m; 2H), 1.84 (m, 2H).

[0112] El patrón de difracción del polvo de rayos X de varios polimorfos de este compuesto, cuando cristaliza a partir de distintos solventes se da en la figura 1 a 6 (descripción dada a continuación)

La Figura 1 es el patrón de difracción por rayos X del polimorfo I de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de acetona.

La Figura 2 es el patrón de difracción por rayos X de polimorfo II de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de etanol.

La Figura 3 es el patrón de difracción por rayos X de polimorfo III de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de agua.

La Figura 4 es modelo de difracción por rayos X de polimorfo IV de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de acetonitrilo.

La Figura 5 es el modelo de difracción por rayos X de polimorfo V de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de tolueno.

La Figura 6 es el modelo de difracción por rayos X de polimorfo VI de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de tetrahidrofurano.

Datos de actividad biológica

[0113] La actividad biológica de compuestos representativos de la invención contra varias cepas bacterianas (en combinación con otro agente antibacteriano) fue investigada. En un estudio típico, cultivos bacterianos crecidos durante toda la noche fueron diluidos apropiadamente e inoculados en los medios de agar que contienen diluciones de multiplicación de los antibióticos. La observación sobre el crecimiento o ningún crecimiento fue realizada después de 16-20 horas de incubación a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ en el aire ambiente. El procedimiento general fue realizado según las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (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 1 y 2. La Tabla 1 detalla las potencias de ceftazidima en la combinación del compuesto representativo según la invención (compuesto de fórmula (I) donde M es sodio) contra varias cepas gram-negativas MDR (multirresistentes a los fármacos) que producen enzimas de beta-lactamasa de Clase A, C y D. Las actividades se expresan como MICs (mcg/ml). Para comparación, la actividad de varios otros inhibidores de beta-lactamasa conocidos tal como ácido clavulánico, tazobactam, MK-7655, y NXL-104 son también proporcionados. Como se puede observar, 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 de un agente antibacteriano cuando dicho agente antibacteriano se coadministra con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 1. Actividad comparativa del compuesto de Fórmula (I) (donde M es sodio) contra cepas productoras de ESBL de Clase A, Clase C y Clase D en combinación con Ceftazidima

Tipo ESBL	Cepas	MICs en mcg/ml					
		Ceftazidima					
		Control	+ Ácido clavulánico	+ Tazobactam	+ MK 7655	+ NXL104	+ Sal de sodio de trans-7-oxo-6- (sulfoxi)-1,6- diazabicyclo [3. 2.1]-octano-2- carbonitrilo
ESBL de clase A	K. pneumoniae ATCC 700603	32	0.5	1	2	0.5	0.5
	E. coli NCTC 13351	32	0.5	0.5	2	0.5	0.5
	E.coli NCTC 13352	>32	0.5	1	8	0.5	0.5
ESBL de clase C	E. coli M 50	>32	>32	>32	2	1	1
	E.coli 7 MP	>32	>32	>32	8	4	2
	E.coli B 89	>32	>32	>32	4	1	1
ESBL de clase D	A.baumannii NCTC 13301	>32	>32	>32	>32	>32	32
	A.baumannii NCTC 13304	>32	>32	>32	32	32	32
	A.baumannii NCTC 13305	16	16	16	16	16	16

Todos los inhibidores fueron evaluados con 4 mcg/ml con lo que no mostraron por sí mismos actividad antibacteriana aislada

5

[0114] La Tabla 2 detalla datos que corresponden a una combinación de Meropenem con un compuesto de fórmula (I), donde M es sodio, contra las cepas productoras de ESBL de clase D. Los patógenos que producen ESBLs de clase D que confieren un alto grado de resistencia a carbapenemos son un problema terapéutico en el entorno clínico ya que están disponibles opciones de tratamiento extremadamente limitadas para tratarlos. Como se puede observar, el uso de compuestos según la invención redujo significativamente los valores de MIC del agente antibacteriano (por ejemplo en el caso de Meropenem). Los resultados también sugieren que los compuestos según la invención aumentan la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano cuando dicho agente antibacteriano se coadministra con una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10
15
20

Tabla 2. Actividad comparativa de WCK 4234 contra cepas productoras de ESBL de Clase D en combinación con Meropenem

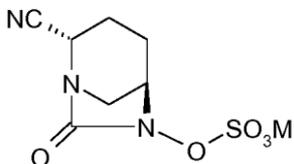
Tipo de ESBL	Cepas	MICs en mcg/ml					
		Meropenem					
		Control	+ Ácido clavulánico	+ Tazobactam	+ MK 7655	+ NXL 104	+ Sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]-octano-2-carbonitrilo
ESBL de clase D	A.baumannii NCTC 13301	32	32	32	32	16	4
	A.baumannii NCTC 13304	32	32	32	32	16	2
	A.baumannii NCTC 13305	8	8	8	8	8	2

Todos los inhibidores fueron evaluados a 4 mcg/ml con lo que no mostraron por sí mismos actividad antibacteriana aislada.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



Fórmula (I)

5

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; donde M es hidrógeno, sodio o potasio.

10

2. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende además al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde el agente antibacteriano es un agente antibacteriano de beta-lactamo.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde dicho agente antibacteriano es seleccionado del grupo consistente en penicilinas, penemos, carbapenemos, cefalosporinas, y monobactamos.

20

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde el agente antibacteriano es un antibiótico de cefalosporina seleccionado del grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, ceftixitina, cefacetilo, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, ceftizoxima, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftriaxona, cefpiramida, cefbuperazona, ceftiozopran, cefepima, cefoselis, cefluprenam, cefuzonam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil o cefditoreno pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbacef, ceftarolina, ceftolozano y latamoxef.

25

30

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, donde el agente antibacteriano es seleccionado del grupo consistente en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina, ertapenem, doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozano.

35

8. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 para el uso en la prevención o tratamiento de la infección bacteriana en un sujeto.

40

9. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 o composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7 para el uso según la reivindicación 8, donde dicha infección es provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa.

45

10. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 8, donde dicho uso comprende 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, y (b) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

11. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el uso según la reivindicación 10, donde dicha infección es provocada por bacterias que producen una o más enzimas de beta-lactamasa.

12. Compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1 para el uso en el aumento de la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, dicho uso que comprende la coadministración de dicho agente antibacteriano o una sal 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.

Figura 1

Patrón de difracción de rayos X de Polimorfo I de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de acetonal

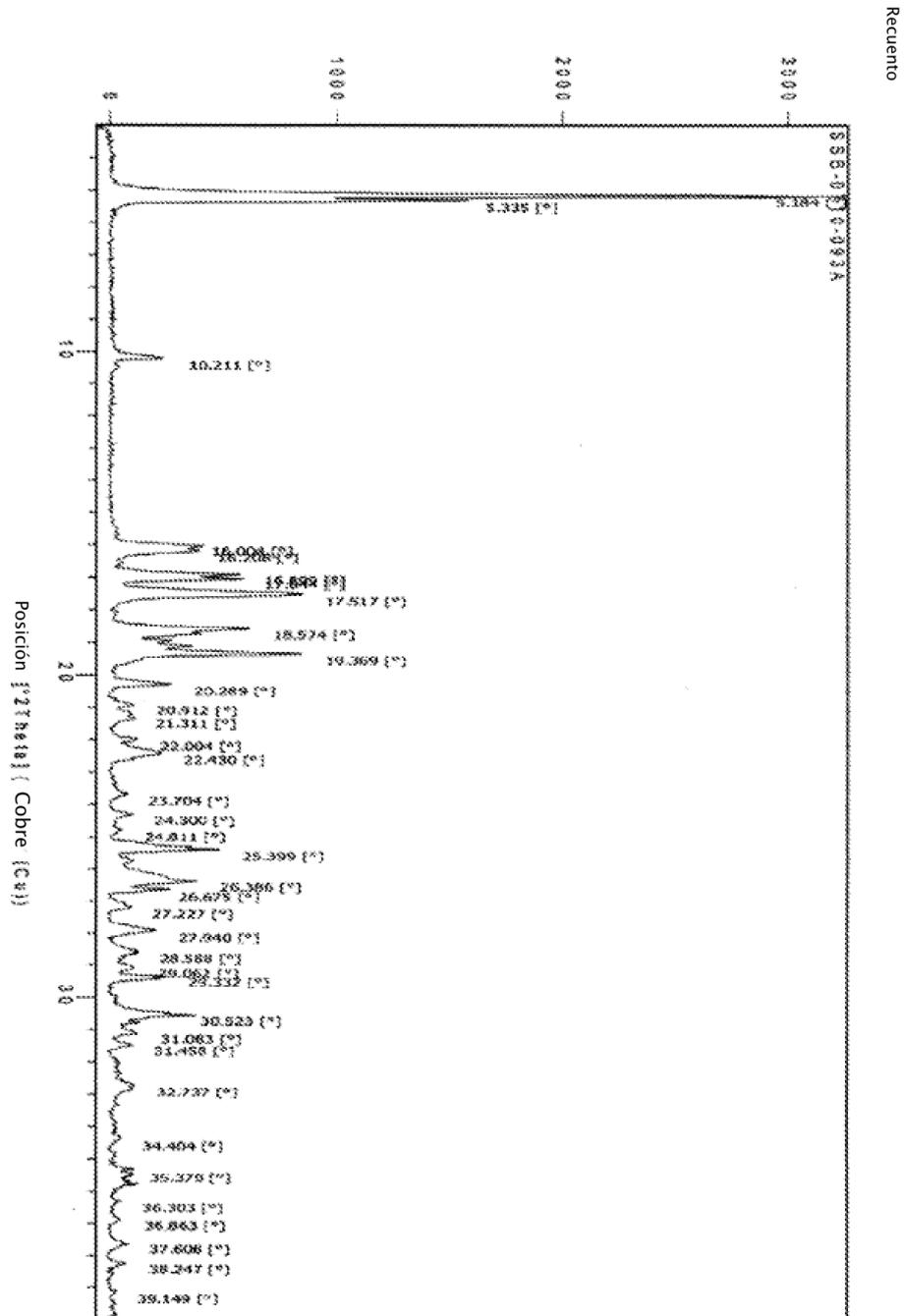


Figura 2

Patrón de difracción de rayos X de Polimorfo II de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de etanol.

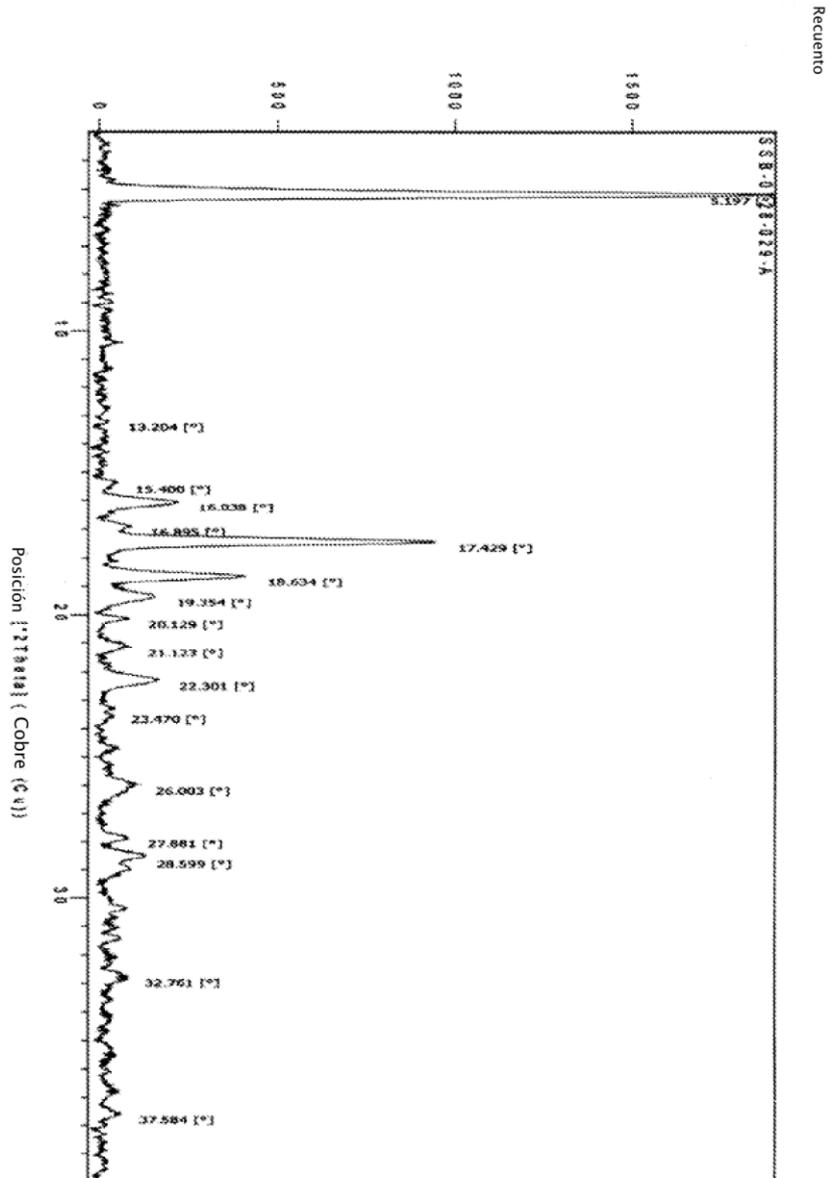


Figura 3

Patrón de difracción de rayos X de Polimorfo III de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de agua.

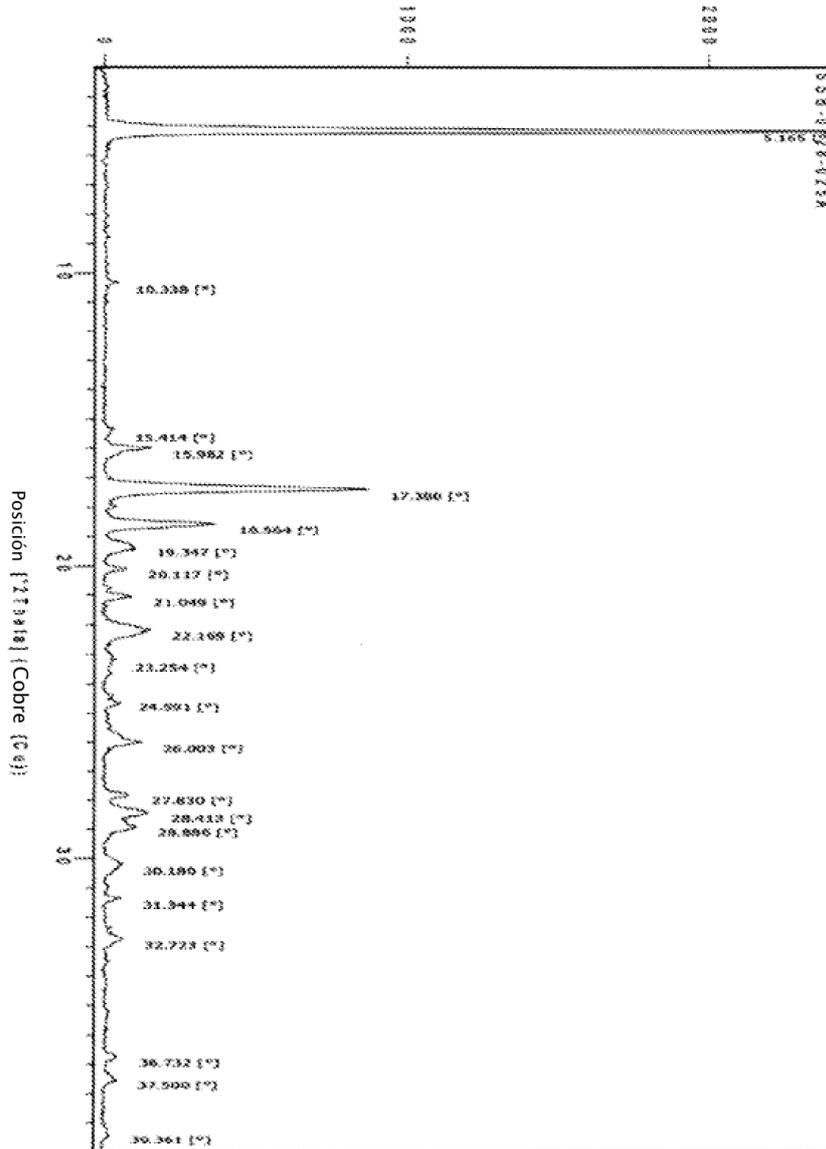


Figura 4

Patrón de difracción de rayos X de Polimorfo IV de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de acetonitrilo.

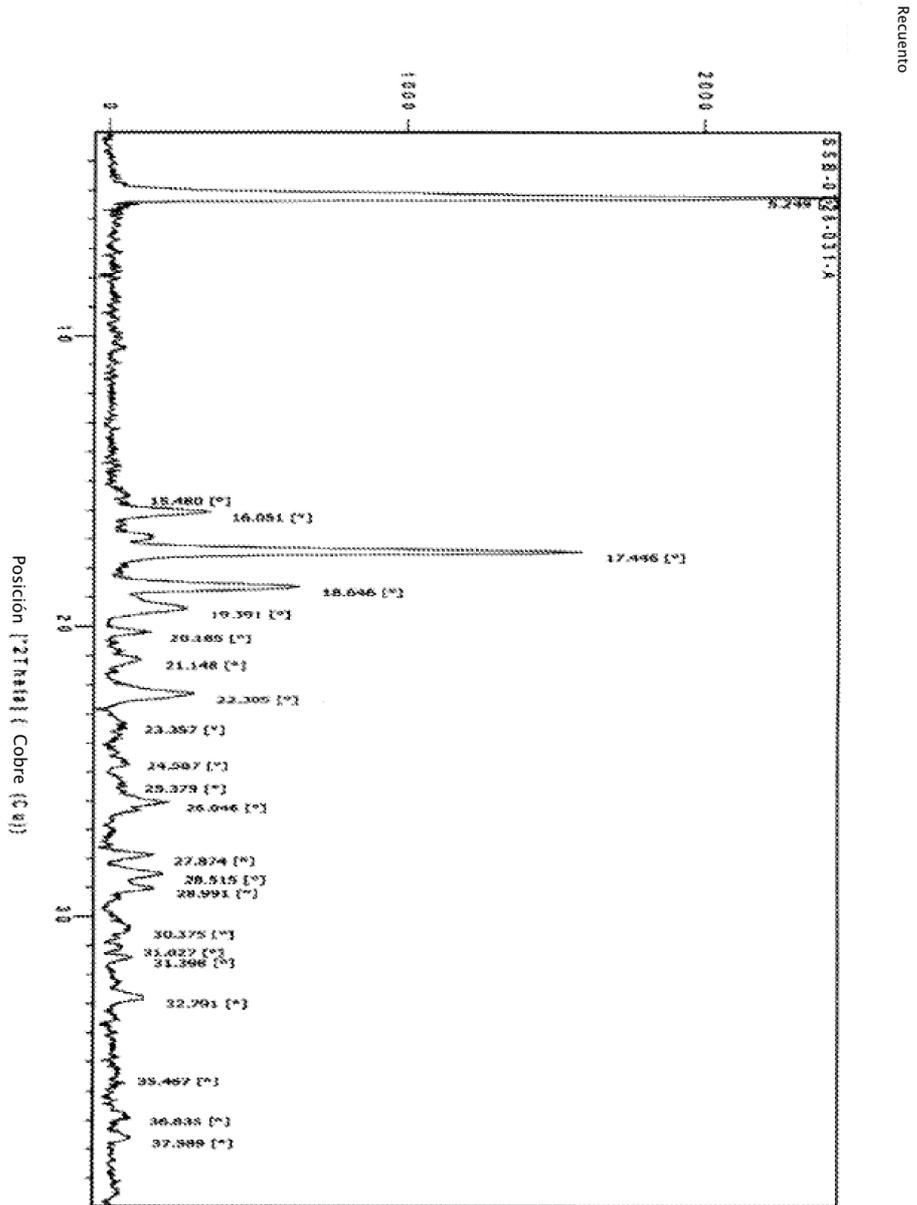


Figura 5

Patrón de difracción de rayos X de Polimorfo V de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de tolueno.

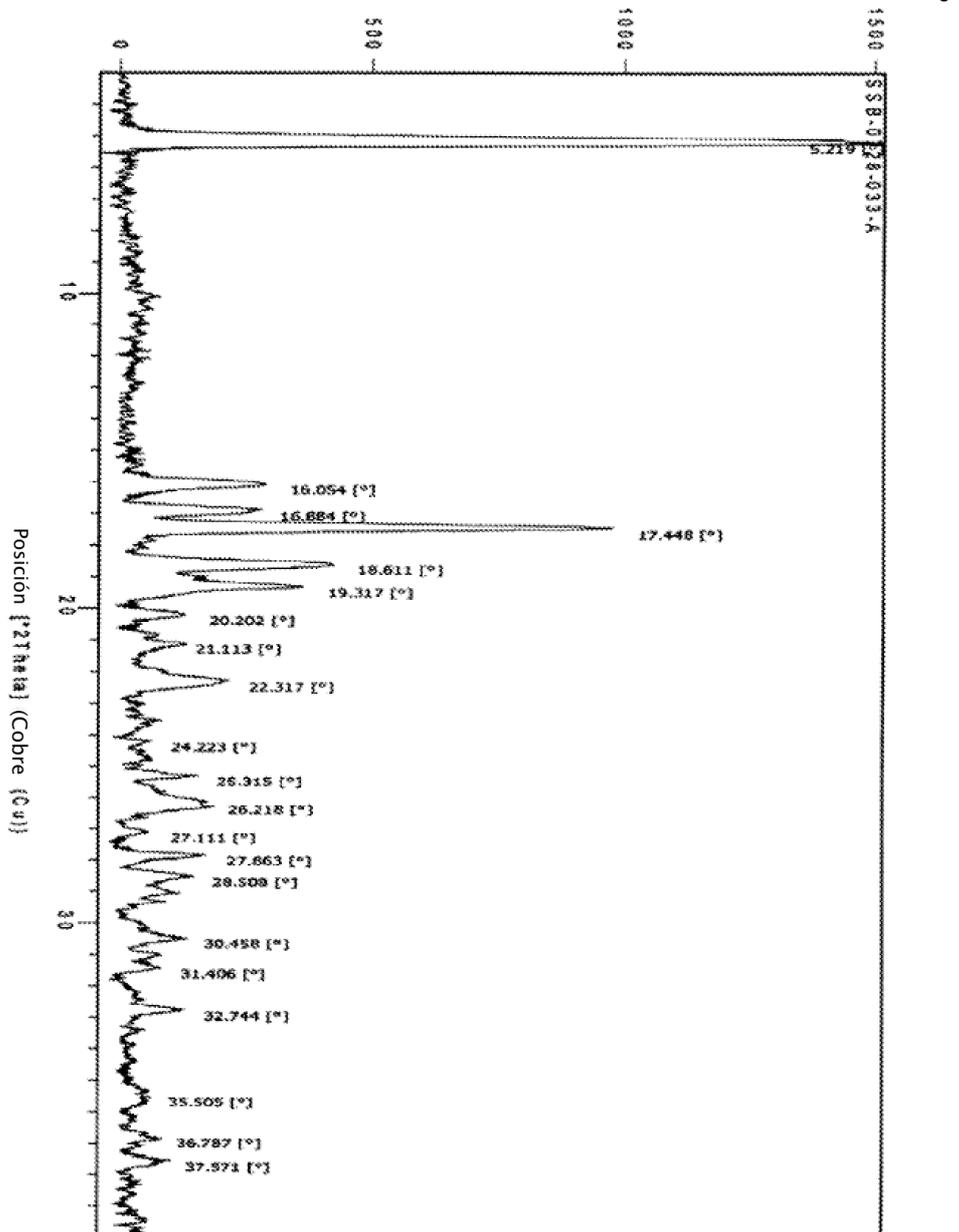


Figura 6

Patrón de difracción de rayos X de Polimorfo VI de sal de sodio de trans-7-oxo-6-(sulfoxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]-octano-2-carbonitrilo cuando se cristaliza a partir de tetrahidrofurano.

