

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 100**

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: **19.04.2013 PCT/IB2013/053092**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14033560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.04.2013 E 13726298 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.03.2018 EP 2961751**

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

30 Prioridad:

25.08.2012 IN 2471MU2012

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

12.06.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**PATIL, VIJAYKUMAR, JAGDISHWAR;
TADIPARTHI, RAVIKUMAR;
DOND, BHARAT;
KALE, AMOL;
VELUPILLAI, LOGANATHAN;
DEKHANE, DEEPAK;
BIRAJDAR, SATISH, SHRIMANT;
SHAIKH, MOHAMMAD, USMAN;
MAURYA, SUSHILKUMAR;
PATEL, PIYUSH, AMBALAL;
DIXIT, PRASAD;
PAWAR, MANGESH;
PATEL, MAHESH, VITHALBHAI y
BHAGWAT, SACHIN**

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 672 100 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]octano-7-ona y su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 **[0001]** La invención se refiere a compuestos que contienen nitrógeno, a estos compuestos para su uso como agentes antibacterianos, a composiciones que los comprenden y a procedimientos para su preparación.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 10 **[0002]** La aparición de resistencia bacteriana a agentes antibacterianos conocidos se está convirtiendo en un desafío importante para el tratamiento de infecciones bacterianas. Una forma de tratar las infecciones bacterianas, y especialmente las causadas por bacterias resistentes, es desarrollar agentes antibacterianos más nuevos que puedan superar la resistencia bacteriana. Coates *et al.* (Br. J. Pharmacol. 2007; 152 (8), 1147-1154) han revisado enfoques novedosos para desarrollar nuevos antibióticos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos resulta una tarea desafiante. Por ejemplo, Gwynn *et al.* (Anales de la Academia de Ciencias de Nueva York, 2010, 1213: 5-19) han revisado los desafíos surgidos en el descubrimiento de agentes antibacterianos.

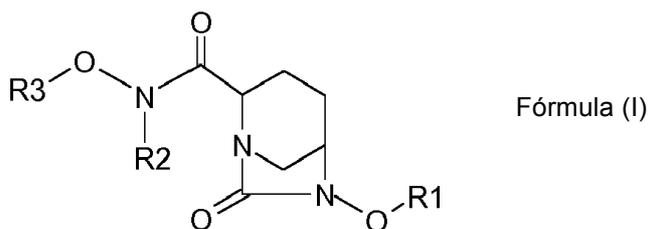
- 20 **[0003]** Se han descrito varios agentes antibacterianos en la técnica anterior (por ejemplo, véanse las Solicitudes Internacionales PCT N.º PCT/US2010/060923, PCT/EP2010/067647, PCT/US2010/052109, PCT/US2010/048109, PCT/GB2009/050609, PCT/EP2009/056178 y PCT/US2009/041200. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de desarrollar agentes antibacterianos potentes para prevenir y/o tratar infecciones bacterianas, incluidas las causadas por bacterias que son resistentes a agentes antibacterianos conocidos.

- 25 **[0004]** Los inventores han descubierto sorprendentemente compuestos que contienen nitrógeno que presentan propiedades antibacterianas.

RESUMEN DE LA INVENCION

- 30 **[0005]** Por consiguiente, se proporcionan compuestos que contienen nitrógeno, métodos para la preparación de estos compuestos, composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y compuestos para usar en un método para prevenir o tratar la infección bacteriana en un sujeto.

- 35 **[0006]** En un aspecto general, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

- 40 R₁ es SO₃M;
M es hidrógeno o un catión;
R₂ es:
(a) hidrógeno,
(b) (CH₂)_n-R₃, o
45 (c) COOR₃,
n es 0, 1 o 2;
R₃ es:
(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁-C₆ sustituido con heterociclilo, estando dicho heterociclilo sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂ y NHCOCH₃.

5 **[0007]** 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.

10 **[0008]** En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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.

15 **[0009]** En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, 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

20 **[0010]** 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 su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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.

25 **[0011]** En otro aspecto general más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, 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.

30 **[0012]** 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 beta-lactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **[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.

40 **[0014]** En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 **[0015]** En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un inhibidor de beta-lactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 **[0016]** En otro aspecto general más, se proporciona 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 betalactamas seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un inhibidor de beta-lactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 [0017] En otro aspecto general, se proporciona 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y (b) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [0018] En otro aspecto general más, se proporciona 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 [0019] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [0020] En otro aspecto general más, se proporciona 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 beta-lactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 [0021] 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 inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) el compuesto de Fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 [0022] 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 inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende 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) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 [0023] 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 uso en un método para prevenir o tratar la infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **[0024]** En otro aspecto general más, 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 su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende 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) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 **[0025]** En otro aspecto general, se proporciona (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente efectiva de: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 **[0026]** En otro aspecto general más, se proporciona (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) 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, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, donde el método comprende 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, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 **[0027]** En otro aspecto general, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en métodos para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración conjunta 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 **[0028]** Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen en la descripción que se muestra a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción que incluye las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 **[0029]** A continuación se hará referencia a las formas de realización a modo de ejemplo, y en el presente documento se utilizará un lenguaje específico para describir el mismo. Debe observarse que, tal según se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

50 **[0030]** Los inventores han descubierto sorprendentemente nuevos compuestos que contienen nitrógeno que presentan propiedades antibacterianas.

55 **[0031]** El término "alquilo C₁-C₆" según se utiliza en el presente documento se refiere a un radical hidrocarburo acíclico ramificado o no ramificado con de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos típicos de alquilo C₁-C₆ incluyen metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo y *n*-hexilo. El alquilo C₁-C₆ puede ser no sustituido, o sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos típicos de tales sustituyentes incluyen halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, -NH₂, -NHCOCH₃, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo y arilo.

60 **[0032]** El término "cicloalquilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a radicales hidrocarbonados cíclicos de tres a siete miembros. El grupo cicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces, pero no aromáticos. Los ejemplos típicos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. El cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos típicos de tales sustituyentes se incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo y -OSO₂-arilo.

[0033] El término "heterociclilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo cicloalquilo de cuatro a siete miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heterocicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de dobles enlaces y triples enlaces, pero no aromáticos. Entre los ejemplos típicos de grupos heterocicloalquilo se incluyen azetidina, pirrolidina, 2-oxo-pirrolidina, imidazolidin-2-ona, piperidina, oxazina, tiazina, piperazina, piperazin-2,3-diona, morfolina, tiamorfolina y azapano. El heterocicloalquilo está sustituido con uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos típicos de tales sustituyentes se incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo y OSO₂-arilo.

[0034] El término "arilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. Los ejemplos típicos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceniilo, fluoreniilo y fenantreniilo. El grupo arilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos típicos de tales sustituyentes se incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo y OSO₂-arilo.

[0035] El término "heteroarilo" según se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado con heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Entre los ejemplos típicos de grupos heteroarilo se 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 y tiazol. El grupo heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos típicos de tales sustituyentes se incluyen alquilo C₁-C₆, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂, NHCOCH₃, heterociclilo, heteroarilo, arilo, SO₂-alquilo, SO₂-arilo, OSO₂-alquilo y OSO₂-arilo.

[0036] El término "estereoisómeros" según se utiliza en el presente documento se refiere a compuestos que presentan una 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 diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende, a menos que se especifique lo contrario, que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula (I), así como sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, el alcance la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales (incluidas las formas *cis* y *trans*), así como mezclas de los mismos. En general, se pretende que una referencia a un compuesto cubra sus estereoisómeros y mezclas de diversos estereoisómeros.

[0037] El término "opcionalmente sustituido" según se utiliza en el presente documento significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye tanto átomos como grupos sustituidos y no sustituidos. Un átomo o grupo "sustituido" indica que cualquier hidrógeno en el átomo o grupo designado puede reemplazarse por una selección del grupo sustituyente indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o grupo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.

[0038] El término "sal farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en el presente documento se refiere a una o más sales de un compuesto dado que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto libre y que no resultan inconvenientes ni desde el punto de vista biológico ni de otro modo. En general, las "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales que son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio-riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* (J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)) describe varias sales farmacéuticamente aceptables con detalle.

[0039] En general, los compuestos según la invención contienen grupos básicos (por ejemplo, átomos de nitrógeno) así como ácidos (por ejemplo, compuestos de Fórmula (I) donde M es hidrógeno). Un experto en la técnica apreciaría que tales compuestos, por lo tanto, pueden formar sales ácidas (formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos), así como sales básicas (formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas). Tales sales pueden prepararse empleando procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, el grupo básico puede convertirse en su sal tratando un compuesto con una cantidad adecuada de ácido. Entre los ejemplos típicos de tales ácidos adecuados se incluyen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. Alternativamente, el grupo ácido puede convertirse en su sal mediante el tratamiento con una base adecuada. Entre los ejemplos típicos de tales bases se incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio. En el caso de compuestos que contienen más de un grupo funcional capaz de convertirse en sal, cada uno de dichos grupos funcionales puede convertirse en sal de forma independiente. Por ejemplo, en el 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 puede formar sal con otro ácido. Algunos

compuestos según la invención contienen fracciones tanto ácidas como básicas, y de este modo pueden formar sales internas o zwitteriones correspondientes. En general, todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I) según la invención que incluyen sales de adición de ácidos, sales de adición de bases y zwitteriones se contemplan dentro del alcance de la presente invención y se denominan de forma genérica sales farmacéuticamente aceptables.

[0040] El término "halógeno" o "halo" según se utiliza en el presente documento se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

[0041] El término "infección" o "infección bacteriana" según se utiliza en el presente documento incluye la presencia de bacterias, en o sobre un sujeto, que, si se inhibiera su crecimiento, daría como resultado un beneficio para el sujeto. Como tal, el término "infección", además de referirse a la presencia de bacterias, se refiere también a la flora normal, que no es deseable. El término "infección" incluye infección causada por bacterias.

[0042] El término "tratar", "tratado" o "tratamiento" según se utiliza en el presente documento se refiere a administrar un medicamento, que incluye una composición farmacéutica, o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un sujeto que aún no está infectado, pero que es susceptible o se encuentra en riesgo de infección (que previene la infección bacteriana). El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya padece una infección. Los términos "tratar", "tratado" o "tratamiento" según se utilizan en el presente documento también se refieren a la administración de composiciones o de uno o más ingredientes farmacéuticamente activos discutidos en el presente documento, con o sin ingredientes farmacéuticamente activos o inertes adicionales, para: (i) reducir o eliminar una infección bacteriana o uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (ii) retrasar la progresión de una infección bacteriana o de uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (iii) reducir la gravedad de una infección bacteriana o de uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (iv) suprimir la manifestación clínica de una infección bacteriana, o (v) suprimir la manifestación de los síntomas adversos de la infección bacteriana.

[0043] El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" según se utiliza en este 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 que se necesita para producir un efecto terapéutico deseado, como puede observarse en los resultados de ensayos clínicos, estudios de infección de modelo animal, y/o estudios *in vitro* (por ejemplo, en medio de agar o caldo). La cantidad farmacéuticamente eficaz depende de varios factores, que incluyen, pero sin limitación, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) implicado, las características del sujeto (por ejemplo, altura, peso, sexo, edad e historial médico), la gravedad de la infección y el tipo particular de agente antibacteriano utilizado. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéutica o profilácticamente eficaz es la cantidad que sería efectiva para prevenir una infección microbiana (por ejemplo, bacteriana).

[0044] El término "administrar" o "administración" incluye la administración de una composición o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos a un sujeto, que incluye, por ejemplo, cualquier método apropiado, que sirva para administrar 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, como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica o la naturaleza de los ingredientes farmacéuticamente activos o inertes, el sitio de la infección potencial o real, el microorganismo implicado, la gravedad de la infección, la edad y condición física del sujeto, y similares. Algunos ejemplos no limitantes de formas de administrar una composición o un ingrediente farmacéuticamente activo a un sujeto de acuerdo con esta invención incluyen la vía oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, pistola génica intrarrectal, vaginal, parche dérmico, gota para ojos, gota para oído o enjuague bucal. En el caso de una composición farmacéutica que comprende más de un ingrediente (activo o inerte), una forma de administrar dicha composición es mezclar los ingredientes (por ejemplo, como una forma de dosificación unitaria adecuada, a saber, tableta, cápsula, solución, polvo y similar) y administrar a continuación la forma de dosificación. Alternativamente, los ingredientes también pueden administrarse por separado (simultáneamente o uno después del otro), siempre que estos ingredientes alcancen niveles terapéuticos beneficiosos tales como para que la composición proporcione globalmente un efecto sinérgico y/o deseado.

[0045] El término "crecimiento" según se utiliza en el presente documento se refiere a un crecimiento de uno o más microorganismos, e incluye la reproducción o la expansión de la población del microorganismo (por ejemplo, bacterias). El término también incluye el mantenimiento de los procesos metabólicos en curso de un microorganismo, incluidos los procesos que mantienen vivo al microorganismo.

[0046] El término "efectividad", según se utiliza en el presente documento, 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.

5 **[0047]** El término "sinérgico" o "sinergia" según se utiliza en el presente documento se refiere a la interacción de dos o más agentes de modo que su efecto combinado sea mayor que sus efectos individuales.

10 **[0048]** El término "agente antibacteriano" según se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier sustancia, compuesto o combinación de sustancias o a una combinación de 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 las bacterias para multiplicarse o permanecer infectivas en el medio ambiente. El término "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de disminuir la infectividad o la virulencia de las bacterias.

15 **[0049]** El término "agente antibacteriano betalactámico" según se utiliza en el presente documento se refiere a compuestos con propiedades antibacterianas y que contienen un núcleo de betalactamasa en su estructura molecular.

20 **[0050]** El término "betalactamasa" según se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier enzima o proteína o cualquier otra sustancia que descompone un anillo de betalactamasa. El término "betalactamasa" incluye enzimas que son producidas por bacterias y tienen la capacidad de hidrolizar el anillo de betalactamasa en un compuesto de betalactamasa, parcial o completamente.

25 **[0051]** El término "inhibidor de betalactamasa" según se utiliza en el presente documento se refiere a un compuesto capaz de inhibir la actividad de una o más enzimas betalactamasa, parcial o completamente.

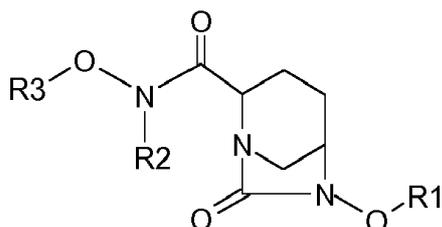
30 **[0052]** El término "ingrediente farmacéuticamente inerte" o "vehículo" o "excipiente" se refiere a un compuesto o material utilizado para facilitar la administración de un compuesto, que incluye, por ejemplo, aumentar la solubilidad del compuesto. Entre los ejemplos típicos de vehículos sólidos se incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín. Entre los ejemplos típicos de vehículos líquidos se incluyen agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite, aceite de sésamo y de cacahuete. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros compuestos de este tipo se describen en la literatura, por ejemplo, en el Índice Merck (Merck & Company, Rahway, N.J.). Se describen consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (1990); en la obra de Goodman y Gilman *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª edición, Pergamon Press..

40 **[0053]** El término "sujeto", según se utiliza en el presente documento, se refiere a vertebrados o invertebrados, incluyendo un mamífero. El término "sujeto" incluye a un humano, animal, pájaro, pez o anfibio. Entre los ejemplos típicos de un "sujeto" se incluyen humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, animales bovinos, cerdos, corderos, ratas, ratones y cobayas.

45 **[0054]** El término "derivado farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en este documento se refiere e incluye cualquier sal, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros o aductos farmacéuticamente aceptables de un compuesto descrito en el presente documento que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto original. 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.

[0055] En general, el término "catión" incluye Na, K, Mg, Ca, NH₄⁺, (CH₃CH₂)₃N⁺, etc.

55 **[0056]** En un aspecto general, se proporcionan compuestos de Fórmula (I):



Fórmula (I)

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; donde:

R₁ es SO₃M;

M es hidrógeno o un catión;

R₂ es:

- 5 (a) hidrógeno,
b) (CH₂)_n-R₃, o
c) COOR₃,

n es 0, 1 o 2;

R₃ es:

- 10 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁-C₆ sustituido con heterociclilo, estando dicho heterociclilo sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂ y NHC(O)CH₃.

[0057] Se describen los siguientes compuestos:

- 15 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 20 (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-trifluoroacetilamino-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-[[[(2S)-1-carbamimidoil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-{1-[(2S)-pirrolidin-2-il]etiloxi}-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 25 (2S,5R)-7-oxo-N-[[[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-ilmetiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-[(2R)-azetidín-2-ilmetiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-(piperidín-4-ilmetiloxi)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[(3R,S)-piperidín-3-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 30 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R,S)-piperidín-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidín-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-{1-[(2S)-piperidín-2-il]etiloxi}-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-(azepán-2-ilmetiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 35 (2S)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-[[[(2R,S)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-[[[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-isquinolin-3-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 40 (2S,5R)-N-[[[(4S)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-4-il]metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-N-[[[(4S)-1H-1,4,5,6-tetrahidropirroló[3,4-c]pirazol-4-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 45 (2S)-N-[(4,5-dihidroxi-1,4-dihidropiridín-2-il)metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[[[(4S)-2-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
(2S,5R)-7-oxo-N-[[[(4S)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;

- (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R,S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 5 (2S,5R)-N-[(3R,5S)-5-carbamoilpirrolidin-3-il]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-(azetidín-3-iloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(piperidín-2-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(piperidín-3-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(pirrolidín-2-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 10 (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2S)-pirrolidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2S)-piperidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-[(2S)-azepán-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-[(2R)-azetidín-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 15 (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2R)-piperidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-[(2R)-azepán-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;

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

- 20 **[0058]** Entre los ejemplos típicos de compuestos según la invención se incluyen:

- (2S,5R)-N-[(2S,4R)-4-hidroxipirrolidín-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 25 (2S,5R)-N-[(2S,4R)-4-ciano-pirrolidín-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-[(5R)-5-ciano-pirrolidín-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-[(SR)-5-ciano-pirrolidín-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 30 (2S,5R)-N-[(3R,5S)-5-cianopirrolidín-3-il]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 (2S,5R)-N-[(3S,5S)-5-cianopirrolidín-3-il]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;

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

- 35 **[0059]** Se describen los siguientes compuestos:

- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 Sal sódica de (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2S)-pirrolidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 40 Sal sódica de (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2S)-piperidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S)-azepán-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 45 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2R)-azetidín-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 Sal sódica de (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 Sal sódica de (2S,5R)-N-hidroxi-7-oxo-N-[(2R)-piperidín-2-ilmetil]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
 50 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2R)-azepán-2-ilmetil]-N-hidroxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;

- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 5 Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 10 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S,4R)-4-trifluoroacetilamino-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S)-1-carbamimidoil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[1-[(2S)-pirrolidin-2-il]etiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 15 Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-5-oxopirrolidin-2-il]metiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S)-azetidín-2-ilmetiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 20 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2R)-azetidín-2-ilmetiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-(piperidin-4-ilmetiloxi)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R,S)-piperidin-3-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida ;
- 25 Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2R,S)-piperidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 30 Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[1-[(2S)-piperidin-2-il]etiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-(azepán-2-ilmetiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 35 Sal sódica de (2S)-N-(2,3-dihidro-1H-indol-2-ilmetiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida ;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2R,S)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(3S)-1,2,3,4-tetrahidro-isquinolin-3-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 40 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(4S)-1-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-c]pirazol-4-il]metoxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(4S)-1H-1,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-c]pirazol-4-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 45 Sal sódica de (2S)-N-[(4,5-dihidroxi-1,4-dihidropiridin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(4S)-2-(2-hidroxifenil)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(4S)-2-((2S)-pirrolidin-2-il)-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-ilo]metiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 50 Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R,S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3S)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;

- Sal sódica de (2S,5R)-7-oxo-N-[(3R)-pirrolidin-3-iloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(3R,5S)-5-carbamoilpirrolidin-3-il]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 5 Sal sódica de (2S,5R)-N-(azetidín-3-iloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(piperidin-2-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(piperidin-3-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 10 Sal sódica de (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(pirrolidin-2-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal del ácido trifluoroacético de (2S,5R)-N-(2-aminoetiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal del ácido trifluoroacético de (2S,5R)-N-(2-carbamimidamidoetiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 15 Sal del ácido trifluoroacético de (2S,5R)-N-(3-aminopropiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal de ácido trifluoroacético de (2S,5R)-N-[(2S)-2,5-diaminopentil]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 20 Sal de ácido trifluoroacético de (2S,5R)-N-[(2S,4R)-4-aminopirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxilamida;
- Sal de ácido trifluoroacético de (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-piperazin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal de ácido trifluoroacético de (2S,5R)-N-metiloxi-7-oxo-N-(piperazin-2-ilmetil)-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 25 Sal sódica de (2S,5R)-N-metoxi-N-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal Sódica de (2S,5R)-N-metoxi-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-hidroxí-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 30 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-hidroxí-N-metil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- o un estereoisómero de los mismos.

35 **[0060]** Entre los ejemplos típicos de diversas formas de sal de los compuestos de acuerdo con la invención se incluyen:

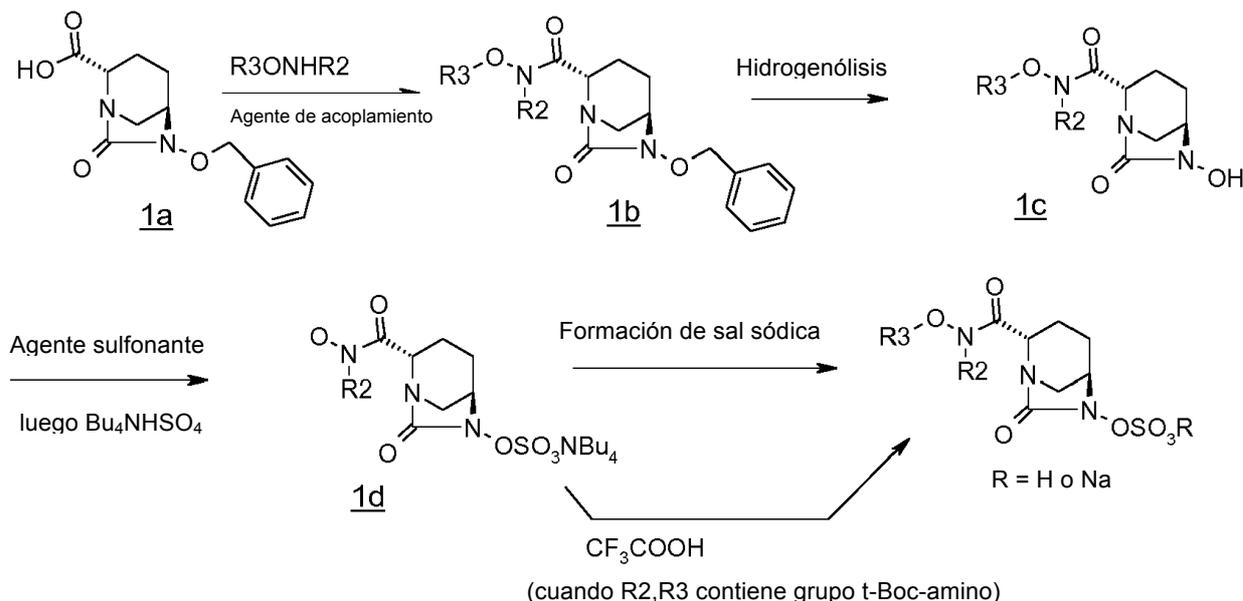
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S,4R)-4-hidroxil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(2S,4R)-4-cianol-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 40 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(5R)-5-cianopirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(SR)-5-cianopirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- Sal sódica de (2S,5R)-N-[(3R,5S)-5-cianopirrolidin-3-il]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;
- 45 Sal sódica de (2S,5R)-N-[(3S,5S)-5-cianopirrolidin-3-il]oxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxamida;

o un estereoisómero de los mismos.

50 **[0061]** En general, los compuestos de la invención se pueden preparar según los siguientes procedimientos. En los siguientes procedimientos, todas las variables son según se han definido anteriormente.

[0062] Como se describe en el Esquema 1, se hizo reaccionar ácido trans-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxílico (1a), que se describe en la Publicación Internacional PCT N.º WO 2009/091856, con

5 hidroxilaminas sustituidas correspondientes en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como hidrocloreuro de EDC, o dicitohexilcarbodiimida (DCC) en un disolvente adecuado tal como N, N-dimetilformamida; N, N dimetilacetamida; 1,4 dioxano; cloroformo; diclorometano; o dicloroetano a una temperatura que oscila entre -15 °C y 60 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas para obtener el compuesto intermedio (1b).



Esquema-1

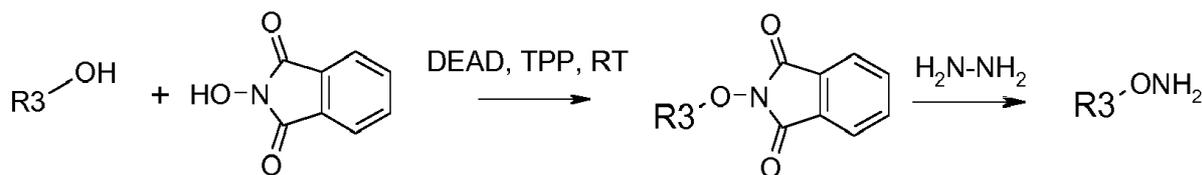
10 **[0063]** El compuesto intermedio (1b) se sometió a hidrogenólisis en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, 5 % o 10 % de paladio sobre carbono o 20 % de hidróxido de paladio sobre carbono) en presencia de una fuente de hidrógeno (como hidrógeno gaseoso, formiato de amonio, ciclohexeno) en un disolvente adecuado (tal como metanol, etanol, mezcla de metanol y diclorometano, o mezcla de N, N dimetilformamida y diclorometano) a una temperatura que oscila entre 25 °C y 60 °C durante aproximadamente de 1 a 14 horas para obtener el compuesto intermedio (1c).

15 **[0064]** El compuesto intermedio (1c) se sulfonó haciéndolo reaccionar con un reactivo sulfonante (como complejo trióxido de azufre-piridina o complejo de trióxido de azufre-N, N-dimetil formamida) en un disolvente adecuado (como piridina, N, N-dimetil formamida) a una temperatura que oscila entre aproximadamente 25 °C y 90 °C durante aproximadamente de 1 a 24 horas para obtener una sal de piridina de ácido sulfónico que cuando se trata con sulfato de tetrabutilamonio proporciona sal terabilamónica de ácido sulfónico como compuesto intermedio (1d).

25 **[0065]** Algunos compuestos de acuerdo con la invención se aislaron como zwitteriones, tratando el compuesto intermedio (1d) con ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (tal como diclorometano, cloroformo, acetonitrilo) a una temperatura que oscila entre -10 °C y 40 °C durante aproximadamente de 1 a 14 horas, especialmente cuando R en el compuesto intermedio (1d) contenía función amina protegida con terc-butoxicarbonilo.

30 **[0066]** Otros compuestos según la invención se aislaron como una sal de sodio, pasando una solución del compuesto intermedio (1d) a través de una columna de resina Amberlite 200C en forma de sodio en una mezcla de tetrahidrofurano-agua seguido de evaporación del disolvente en vacío.

[0067] Las hidroxilaminas sustituidas que se requieren se prepararon según se muestra en el Esquema 2 según se describe en Synthesis 682-4 (1976) y la patente de EE. UU. 5,120,849 (1992).



[0068] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

[0069] En otras formas de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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

[0070] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas, 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.

15

[0071] En otras formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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

[0072] En otras formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, 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.

25

30

[0073] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

[0074] En otras formas de realización, 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.

40

[0075] En otras formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

[0076] En otras formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

55

[0077] En otras formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0078] En otras formas de realización, se proporciona 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0079] En otras formas de realización, se proporciona 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 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0080] En otras formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0081] En otras formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica que comprende: (a) el compuesto de Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0082] En otras formas de realización, se proporciona (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de: (a) el compuesto de Fórmula (I), el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0083] En otras formas de realización, se proporciona (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende 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) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0084] En otras formas de realización, 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 su uso en un método para prevenir o tratar la infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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.

[0085] En otras formas de realización, 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 su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende 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) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0086] En otras formas de realización, se proporciona (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método 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, (b) el al menos un inhibidor de beta-actamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) el al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0087] en otras formas de realización, se proporciona (a) un compuesto de Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (b) al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, estando causada dicha infección por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasa, donde el método comprende 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, (b) el al menos un inhibidor de betalactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (c) al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0088] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración conjunta de dicho agente antibacteriano o la 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.

[0089] En algunas formas de realización, las composiciones y la composición para su uso en métodos de acuerdo con la invención emplean compuestos de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Se puede usar una amplia variedad de agentes antibacterianos. Entre los ejemplos típicos de agentes antibacterianos se incluyen uno o más compuestos antibacterianos generalmente clasificados como aminoglucósidos, ansamicinas, carbaceofenos, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y oxazolidinona.

[0090] Entre los ejemplos típicos de agentes antibacterianos aminoglucósidos se incluyen amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, arbekacina, estreptomycin y apramicina.

[0091] Entre los ejemplos típicos de agentes antibacterianos de ansamicinas se incluyen geldanamycin y herbimicina.

[0092] Entre los ejemplos típicos de agentes antibacterianos carbaceofenos se incluye loracarbef.

[0093] Entre los ejemplos típicos de agentes antibacterianos carbaceofenos se incluyen ertapenem, doripenem, imipenem y meropenem.

[0094] Entre los ejemplos típicos de cefalosporinas y cefamicinas se incluyen cefazolina, cefacetril, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonio, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefatrizina, cefazedona, cefazaflur, cefradina, cefroxadins, ceftazolidin, cefaclor, cefamandol, cefminox, cefonicid, ceforanida, cefotiam, cefprozil,

intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, gota para ojos, gota para oído o enjuague bucal.

[0110] Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden formular en diversas formas de dosificación en las que los ingredientes activos y/o excipientes pueden estar presentes juntos (por ejemplo, como una mezcla) o como componentes separados. Cuando los diversos ingredientes en la composición se formulan como una mezcla, dicha composición puede administrarse mediante la administración de tal mezcla. En la composición o forma de dosificación en la que los ingredientes no se presentan como una mezcla, sino que se presentan como componentes separados, dicha composición/forma de dosificación puede administrarse de varias maneras. De una manera posible, los ingredientes se pueden mezclar en las proporciones deseadas y la mezcla se administra según sea necesario. Alternativamente, los componentes o los ingredientes (activos o inertes) se pueden administrar por separado (simultáneamente o uno después del otro) en la proporción adecuada para alcanzar el mismo nivel o efecto terapéutico equivalente al que se hubiera logrado mediante la administración de la mezcla equivalente.

[0111] De forma similar, los ingredientes activos descritos en este documento para su uso en los métodos de acuerdo con la invención se pueden administrar a un sujeto de varias maneras, 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 otras formas de realización, los ingredientes activos se administran por separado. Dado que la invención contempla que los agentes de ingredientes activos pueden administrarse por separado, la invención proporciona además la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit puede comprender una o más composiciones farmacéuticas separadas, cada una de las cuales comprende uno o más ingredientes activos. Cada una de dichas composiciones separadas puede estar presente en un recipiente separado tal como una botella, vial, jeringuilla, caja, bolsa y similares. Normalmente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral) o se administran a diferentes intervalos de dosificación. Cuando los ingredientes activos se administran por separado, se pueden administrar de forma simultánea o secuencial.

[0112] La composición farmacéutica o los ingredientes activos de acuerdo con la presente invención se pueden formular en una variedad de formas de dosificación. Entre los ejemplos típicos de formas de dosificación se incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol; tales como pastillas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, aerosoles, gránulos, emulsiones, jarabes y elixires.

[0113] En general, las composiciones farmacéuticas y el método que se da a conocer en el presente documento resultan útiles para prevenir o tratar infecciones bacterianas. Ventajosamente, las composiciones y métodos descritos en la presente memoria también son eficaces para prevenir o tratar infecciones causadas por bacterias que se consideran menos o no susceptibles a uno o más de los agentes antibacterianos conocidos o sus composiciones conocidas. Algunos de los ejemplos de tales bacterias que se sabe que han desarrollado resistencia a diversos agentes antibacterianos incluyen *Acinetobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Citrobacter*. Otros ejemplos de infecciones que pueden prevenirse o tratarse usando las composiciones y/o composiciones para usar en los métodos de la invención incluyen: infecciones de piel y tejidos blandos, neutropenia febril, infección del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio, neumonía (nosocomial), bacteriemia, meningitis e infecciones quirúrgicas.

[0114] Sorprendentemente, los compuestos, composiciones y composiciones para su uso en los métodos de acuerdo con la invención también resultan eficaces para prevenir o tratar infecciones bacterianas causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas. La capacidad de las composiciones y composiciones para su uso en los métodos de acuerdo con la presente invención para tratar tales bacterias resistentes con antibióticos betalactámicos convencionales representa una mejora significativa en la técnica.

[0115] En general, los compuestos de Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la invención también son útiles para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto. La eficacia antibacteriana de uno o más agentes antibacterianos puede incrementarse, por ejemplo, mediante la administración conjunta 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 de acuerdo con la invención.

EJEMPLOS

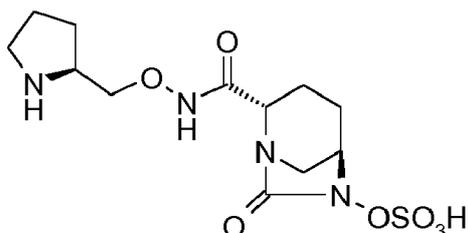
[0116] Los siguientes ejemplos que se enmarcan en el alcance de la reivindicación 1 ilustran las formas de realización de la invención que actualmente se conocen mejor. Las formas de realización que no abarca el alcance de la reivindicación 1 se proporcionan como ejemplos de referencia. Por lo tanto, aunque la presente

invención se ha descrito anteriormente con particularidad, los siguientes ejemplos proporcionan más detalles en relación con las formas de realización que actualmente se consideran más prácticas y preferidas de la invención.

Ejemplo 1

5 (2S,5R)-7-oxo-N-[(2S)-pirrolidin-2-ilmetiloxil-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3,2,1]octano-2-carboxamida

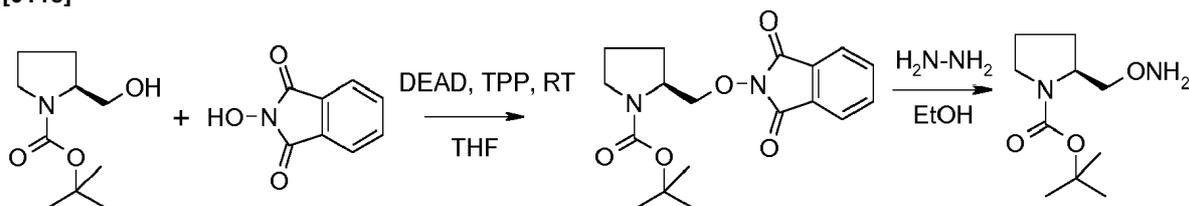
[0117]



10

Preparación de la cadena lateral: tert-butil (2S)-2-[(aminooxi)metil]pirrolidina-1 carboxilato:

[0118]



15

Paso 1

[0119] Se enfrió una solución de DEAD (17,1 ml, 1,092 mol) en THF (366 ml) a -10 °C y a esto se añadió lentamente una solución de TPP (22,49 g, 1,092 mmol) en THF (36 ml). Después de agitar durante 45 minutos por debajo de -10 °C, se añadió una solución de *tert*-butilo (2S)-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato (12,2 g, 0,606 mol) en THF (36 ml) y después de agitar durante 5 minutos se añadió una solución de N-Hidroxi ftalimida (9,88 g, 0,606 mol) en THF (122 ml)). La mezcla resultante se dejó calentar a TA y se continuó con la agitación. Después de 16 horas, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y la capa de acetato de etilo se lavó con solución sat. solución acuosa de bicarbonato de sodio 1x122 ml), agua (1x122 ml) y salmuera (1x61 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con 12% de acetona en hexano y la concentración de las fracciones combinadas resultaron en el producto como un aceite amarillo pálido, 20,6 g, con un rendimiento del 98 %.

20

25

Análisis:

30

[0120] Masa: 347,3 (M+H) para MW-346,39 y M.F- C₁₈H₂₂N₂O₅

Paso-II:

35

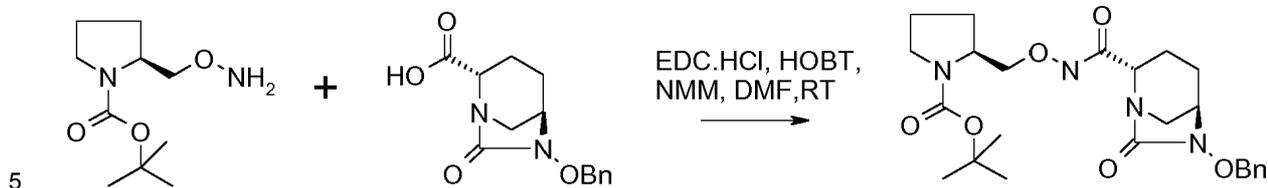
[0121] A una solución de ftalimida (4 g, 0,115 mol) en etanol (60 ml) se añadió hidrato de hidracina (0,84 ml, 0,173 mol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hora, los insolubles se separaron por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (40 ml). La capa de DCM se lavó con agua (2x40 ml) y salmuera (1x40 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 2,4 g de residuo. Esto se usó como tal para la siguiente reacción de acoplamiento.

40

Reacción de acoplamiento

Paso 1: Preparación de éster tert-butílico de ácido (2*S*,5*R*)-2-[(6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]octano-2-carbonil)-metiloxicarbamoil]-(2*S*)-pirrolidina-1-carboxílico:

[0122]



[0123] Para una solución clara de ácido (2*S*,5*R*)-6-(benciloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-carboxílico (3,06 g, 0,111 mol) en *N,N*-dimetilformamida (24 ml), se añadió HOBT (1,49 g, 0,111 mol) seguido de hidrocloreuro de EDC (3,18 g, 0,166 mol) y NMM (3,39 g, 0,333 mol) a aproximadamente 25 °C a 35 °C con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y se disolvió una solución de éster *t*-butílico del ácido 2-aminoximetil-(*S*)-pirrolidina-1-carboxílico (2,4 g, 0,100 moles) en *N,N*-dimetilformamida (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura entre 25 °C y 35 °C durante 16 horas y la mezcla resultante se vertió en agua (120 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con agua (1 x 100 ml) y salmuera (1 x 50 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con acetona al 10% en hexano y la concentración de las fracciones combinadas dieron como producto un sólido blanco, 2,1 g, rendimiento del 64 %.

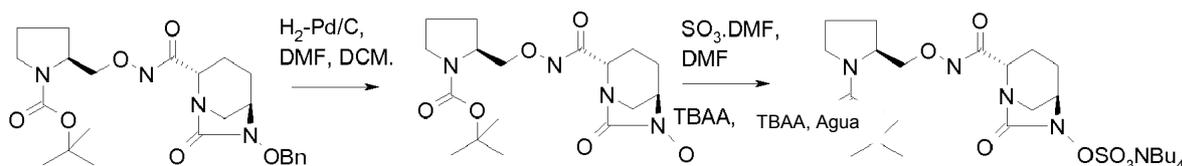
Análisis:

[0124] Masa: 475,4 (M+H) para MW-474,56 y M.F-C₂₄H₃₄N₄O₆

¹H NMR: solvente (CDCl₃): 10,16 (s, 1H), 7,43-7,35 (m, 5H), 5,06-4,88 (dd, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,94-3,93 (d, 2H), 3,83 (s sin resolver, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,37-3,28 (dt, 2H), 3,02-2,86 (dd, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 5H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

Paso 2: Preparación de sal de tetrabutilamonio de éster tert-butílico de ácido (2*S*,5*R*)-2-[(6-sulfooxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo [3,2,1]octano-2-carbonil)-metiloxicarbamoil]-(2*S*)-pirrolidina-1-carboxílico:

[0125]



[0126] Se hidrogenó una solución del compuesto de Bencilo (2,1 g, mmol) en una mezcla 1:1 de DMF: DCM (5 ml) sobre Pd/C al 10% (125 mg) en 1 atmósfera de balón de hidrógeno. Después de agitar durante 4 horas, la mezcla de reacción se filtró sobre celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en DMF reciente (2,5 ml) y se enfrió a 10 °C. Se añadió el complejo SO₃DMF (193 mg, 12,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a TA. Después de agitar RM a TA durante 1,5 horas, se añadió TBAA (379 mg, 12,6 mmol) en agua (1,25 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando durante 2 horas. Los volátiles se eliminaron mediante destilación a alto vacío y el residuo se coevaporó con xileno (2 x 25 ml) para eliminar las trazas de DMF. El residuo obtenido se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La capa de DCM combinada se lavó con agua (2 x 20 ml). La capa de DCM se secó y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo bruto se trituró con éter dietil (3 x 25 ml) para obtener como producto un sólido blanco, 610 mg, 82 % de rendimiento.

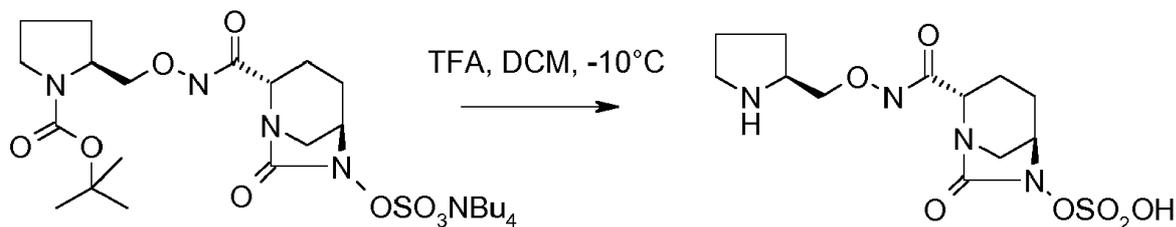
Análisis:

[0127] Masa: 463,4 (M-H) para MW-705,96 y M.F-C₃₃H₆₃N₅O₉S.

¹H NMR: solvente (CDCl₃): 10,2 (s, 1H), 4,35 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,91-3,92 (d, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 10H), 2,96- 2,88 (dd, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,19-1,98 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 4H), 1,68-1,62 (p, 8H), 1,49-1,40 (m, 17H), 1,02-0,98 (t, 12H).

Paso 3: Preparación de (2*S*,5*R*)-7-oxo-*N*-[(2*S*)-pirrolidin-2-ilmetiloxi]-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo [3,2,1]octano-2-carboxamida:

[0128]



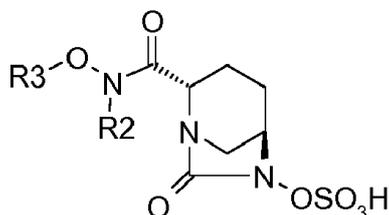
5 [0129] A una solución enfriada (-10 °C) de compuesto de TBA (300 mg, 4,2 mmol) en DCM (2,5 ml) se añadió TFA (2,5 ml). Después de agitar durante 30 minutos a -10 °C, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietil para obtener un sólido blanco. El sólido se lavó con éter dietil (3 x 25 ml), acetonitrilo (2 x 25 ml) y DCM (2 x 25 ml). Por último, el sólido residual se secó a presión reducida (4 mmHg), para obtener como producto un sólido blanco de 140 mg, 91 % de rendimiento.

10 Análisis:

[0130] Masa: 363,2 (M-H) para MW-364,37 y M.F-C₁₂H₂₀N₄O₇S.
¹H NMR: Disolvente (DMSO-D₆): 11,73 (s, 1H), 8,62-8,83 (d, 2H), 3,88-4,00 (m, 3H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,94 – 3,04 (dd, 2H), 1,96 – 2,03 (m, 2H), 1,80 – 1,92 (m, 3H), 1,54 – 1,73 (m, 3H).

15

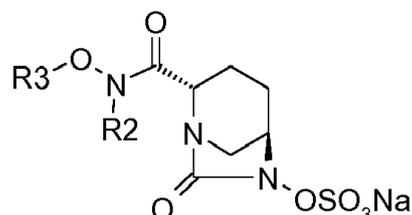
[0131] Los Ejemplos 2 a 39 (Tabla 1) se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y usando el correspondiente R₁CH₂ONH₂, en lugar del éster t-butílico del ácido 2-Aminooximetil-(S)-pirrolidina-1-carboxílico. Estos compuestos se aislaron como zwitteriones.



20

[0132] Los Ejemplos 40 a 45 (Tabla 2) se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y usando el correspondiente R₁CH₂ONH₂, en lugar del éster t-butílico del ácido 2-Aminooximetil-(S)-pirrolidina-1-carboxílico. Estos compuestos se aislaron como sales de ácido trifluoroacético.

25

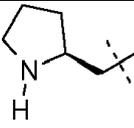
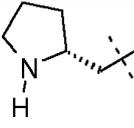
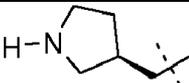
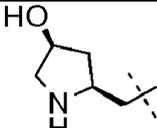
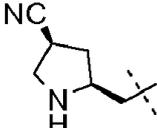
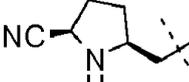
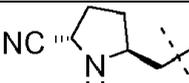
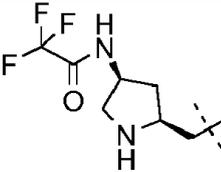


30

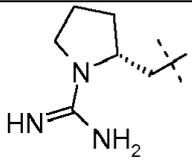
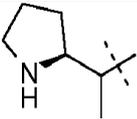
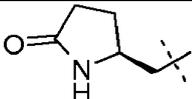
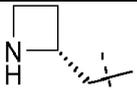
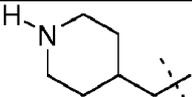
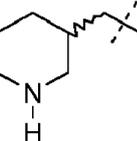
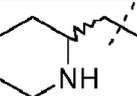
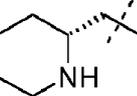
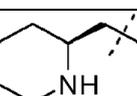
[0133] Los Ejemplos 46 a 50 (Tabla 3) se prepararon usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 y usando el correspondiente R₁CH₂ONH₂, en lugar del éster t-butílico del ácido 2-Aminooximetil-(S)-pirrolidina-1-carboxílico. Estos compuestos se aislaron como sales de sodio.

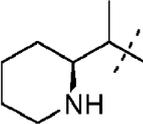
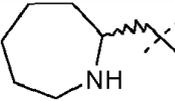
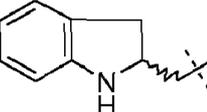
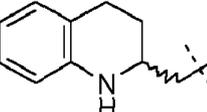
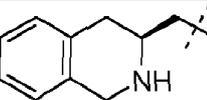
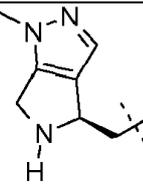
35

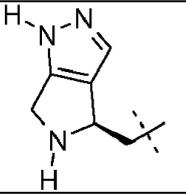
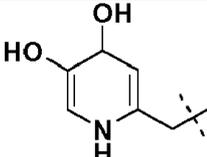
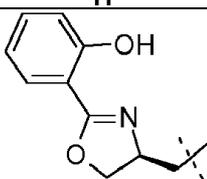
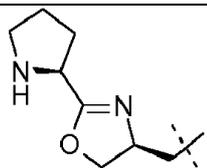
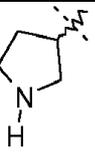
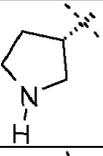
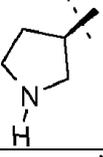
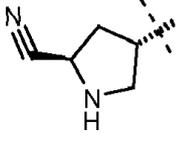
[0134] **Procedimiento:** Se hizo pasar una solución de compuesto de sulfato intermedio (1d) a través de una columna de forma de sodio de resina Amberlite 200C en una mezcla de tetrahidrofurano-agua y a continuación se evaporó el disolvente de las fracciones combinadas a presión reducida (4 mmHg).

Tabla 1					
N.º de ejemplo	R1	R2	R3	¹ H-NMR (DMSO-d ₆)/RE ₂ O, valores δ	Masa (ES-1) como ácido libre (MF)
1.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,73 (s, 1H), 8,62-8,83 (d, 2H), 3,88-4,00 (m, 3H), 3,74-3,81 (m, 2H), 3,19 (t, 2H), 2,94-3,04 (dd, 2H), 1,96 - 2,03 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 3H), 1,54 - 1,73 (m, 3H).	363,1 (C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₇ S)
2.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,72 (br s, 1H), 8,88 (br s, 1H), 8,60 (br s, 1H), 3,88-4,04 (m, 3H), 3,72-3,84 (m, 2H), 2,96-3,28 (m, 4H), 1,52 - 2,10 (s, 8H).	363,1 (M-1) C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₇ S
3.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,50 (br s, 1H), 8,60 (br s, 2H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,68-3,82 (m, 3H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,96-3,26 (m, 5H), 2,54 - 2,60 (m, 1H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 1,84 - 1,88 (m, 1H), 1,64 - 1,78 (s, 3H).	363,1 (M-1) C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₇ S
4.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,50 (br s, 1H), 8,60 (br s, 2H), 3,98-4,02 (m, 1H), 3,69-3,84 (m, 3H), 2,96-3,36 (m, 6H), 2,54-2,60 (m, 1H), 1,94 - 2,08 (m, 2H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (s, 3H).	363,1 (M-1) C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₇ S
5.	SO ₂ OH	H		-	379,1 (C ₁₂ H ₂₀ N ₄ O ₈ S)
6.	SO ₂ OH	H		-	388,1 (C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)
7.	SO ₂ OH	H		-	388,1 (C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)
8.	SO ₂ OH	H		-	388,1 (C ₁₃ H ₁₉ N ₅ O ₇ S)
9.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,6 (s, 1H), 9,75 (d, 1H), 8,91-9,21 (bs, 2H), 4,40-4,46 (q, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,86 (bs, 1H), 3,52 - 3,79 (d, 1H), 3,47-3,49 (t, 1H), 3,12-3,19 (m, 2H), 3,02-3,052 (d, 1H), 2,94-2,96 (d, 1H), 2,38-2,45 (m, 1H), 2,003 - 2,054 (m, 1H), 1,87 - 1,89 (m, 1H), 1,58 - 1,74 (m, 2H), 1,54 - 1,58 (m, 2H).	[ES -] 473,9 [ES +] 476,0 (C ₁₄ H ₂₀ N ₅ O ₈ SF ₃)

ES 2 672 100 T3

10.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆) δ: 10,9 (s, 1H), 7,65 (d, 3H), 4,23 (s, 1H), 4,403 (m, 2H), 3,87-3,92 (m, 2H), 3,70-3,74 (dd, 1H), 3,47 -3,50 (m, 1H), 2,91-3,02 (dd, 2H), 1,83-1,89 (m, 6H), 1,65-1,67 (m, 2H).	405,15 (C ₁₃ H ₂₂ N ₆ O ₇ S)
11.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): 12,04 (bs, 1H), 8,42-9,20 (bs, 2H), 4,09 (bs, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 2H), 1,69-2,05δ (m, 8H), 1,23-1,24 (d, 3H),	[ES ⁻] 377,0, [ES ⁺] 379,0 (C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)
12.	SO ₂ OH	H		-	377,1 (C ₁₂ H ₁₈ N ₄ O ₈ S)
13.	SO ₂ OH	H		-	350,1 (M + 1) (C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₇ S)
14.	SO ₂ OH	H		-	350,1(M + 1) (C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₇ S)
15.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆) δ 11,37 (s, 1H), 8,39 (bs, 1H), 8,1 (bs, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,67-3,68 (d, 2H), 3,64-3,69 (d, 2H), 3,24- 3,27 (d, 1 H), 3,07 - 3,12 (m, 1 H), 2,99 (s, 2 H), 2,8 - 2,89 (m, 2 H), 1,85 - 1,96 (m, 4 H), 1,65 - 1,67 (m, 2 H), 1,55 (m, 1H), 1,28-1,36 (m, 2H).	[ES ⁻] 377,2 [ES ⁺] 379,1 (C ₁₃ H ₂₃ N ₄ O ₇ S)
16.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,43 (s, 1H), 8,48-8,50 (d, 1H), 8,24-8,27 (d, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,61-3,73 (m, 3H), 3,34-3,37 (m, 2H), 3,16-3,21 (m, 2H), 2,99 (s, 2H), 2,68-2,77 (m, 3H), 1,85-2,00 (m, 4H), 1,65-1,79 (m, 4H), 1,53-1,58 (m, 2H), 1,20 - 1,30 (m, 2H).	378,40 (C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)
17.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,85 (br s, 1H), 11,77 (br s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 4,00-4,04 (m, 1H), 3,80-3,95 (m, 3H), 2,76-3,18 (m, 4H) , 1,98 - 2,06 (m, 1H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,62 - 1,80 (m, 5H), 1,28 - 1,60 (m, 4H).	377,2 (M-1) (C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)
18.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,78 (s, 1H), 8,36-8,60 (m, 2H), 3,76-4,06 (m, 4H), 2,70-3,06 (m, 4H), 1,98-2,04 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,62-1,80 (m, 5H), 1,28-1,60 (m, 4H).	377,0 (M-1) (C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)
19.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): \ delta 11,90 (s, 1H), 8,40 - 8,60 (m, 2H), 3,76 - 4,06 (m, 4H),	379,0 (M+1) (C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)

				2,70 - 3,06 (m, 4H), 1,98 - 2,04 (m, 2H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 1,62-1,80 (m, 5H), 1,28-1,60 (m, 4H).	
20.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,78 (s, 1H), 8,16-8,60 (m, 2H), 3,98-4,03 (m, 3H), 3,78-3,80 (d, 1H), 3,23-3,28 (m, 4H), 2,85-3,06 (m, 4H), 1,94 - 2,05 (m, 2H), 1,57 - 1,87 (m, 8H), 1,30 - 1,49 (m, 3H), 1,15 - 1,24 (m, 4H).	391,0 (M-1) (C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₇ S)
21.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆ re ₂ O intercambio): δ 11,5 (M, 1H), 7,128-7,012 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,12 (m, 1H) 3,98 (s, 1H), 3,90-3,73 (m, 3H), 3,14-3,08 (dd, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,78-2,72 (m, 1H) 2,00-1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 2H).	391,2 (M-1) (C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₇ S)
22.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆ ,RE ₂ O intercambio): δ 6,96-6,99 (m, 2H), 6,68-6,73 (m, 2H), 3,98 (d, 1H), 3,90 (dd, 1H) 3,72-3,77 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,66-2,71 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 1H), 1,85-1,88 (m, 2H), 1,65-1,71 (m, 2H), 1,53 - 1,58 (m, 1H).	411,3 (M-1) 413,3 (M+1) (C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₇ S)
23.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,91 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,19-7,27 (m, 4H), 4,33 (dd, 2H), 3,83-4,11 (m, 4H), 2,99-3,08 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,02-2,05 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 1,65-1,76 (m, 2H).	425,2 (M-1) 427,2 (M+1) (C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)
24.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,86 (sa, 1H), 9,90 (sa, 1H), 7,29 (s, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,46 (dd, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,01-4,05 (m, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,98 (dd, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 1,86-1,99 (m, 1H) 1,63-1,77 (m, 2H).	425,0 (M-1) (C ₁₇ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)
25.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆ re ₂ O intercambio): δ 11,5 (M, 1H), 7,128-7,012 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 4,12 (m, 1H) 3,98 (s, 1H), 3,90-3,73 (m, 3H), 3,14-3,08 (dd, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,78-2,72 (m, 1H) 2,00-1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,71-1,66 (m, 2H).	415,1 (M-1) 417,1 (M+1) (C ₁₄ H ₂₀ N ₆ O ₇ S)

26.	SO ₂ OH	H			401,1 (M-1) 403,1 (M+1) (C ₁₃ H ₁₈ N ₆ O ₇ S)
27.	SO ₂ OH	H			404,2 (M-1) (C ₁₃ H ₁₇ N ₄ O ₉ S)
28.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆ /re ₂ O intercambio) δ 7,50-7,52 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 2H), 4,25-4,31 (m, 3H), 4,15-4,17 (m, 1H) 3,97- 4,05 (m, 2 H), 3,05 - 2,95 (dd, 3 H), 2,05 - 97 (m, 2 H), 1,82 - 1,85 (m, 3 H), 1,66 - 1,62 (m, 2 H).	457,2 (M+1) (C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₉ S)
29.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆ D ₂ O intercambio) δ 7,41 (d, 1H), 4,20-4,14 (m, 3H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,86-3,82 (dd, 1H) 3,75-3,74 (m, 1H), 3,68-3,64 (dd, 1H), 3,21-3,02 (m, 4H) 2,93-2,90 (d, 1H) 2,24-2,19 (m, 2H), 2,00-1,68 (m, 7H)	432,1 (M-1) 434,2 (M+1) (C ₁₅ H ₂₃ N ₅ O ₈ S)
30.	SO ₂ OH	H		(RE ₂ O): δ 4,733 (m, 1 H), 4,107 (d, 1 H), 4,001 (d, 1 H), 3,516 - 3,481 (d, 1 H), 3,371 (4 H, m), 3,240 - 3,210 (d, 1 H), 2,258 - 2,220 (1H, m), 2,130 - 1,936 (3H, m), 1,897 - 1,712 (2H, m).	350,9 (M+1) (C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₇ S)
31.	SO ₂ OH	H			350,9 (M+1) (C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₇ S)
32.	SO ₂ OH	H			350,9 (M+1) (C ₁₁ H ₁₈ N ₄ O ₇ S)
33.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,62 (s, 1H), 9,77 (bs, 1H), 4,802-4,83 (q, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,001 (s, 1H), 3,78-3,79 (d, 1H), 3,56 -3,59 (d, 1H), 3,12-3,16 (m, 1H), 3,07 (s, 2H), 2,55-2,61 (m, 1H), 2,43-2,44 (d, 1H), 2,40-2,41 (d, 1H) 1,97-1,99 (m, 1H), 1,86-1,975 (m, 1H), 1,66-1,71 (m, 2H).	[ES -] 373,9 [ES +] 376,0 (C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₇ S)

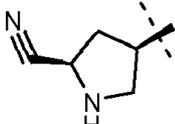
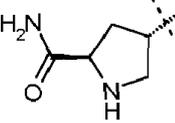
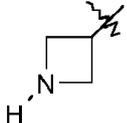
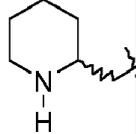
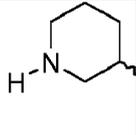
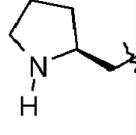
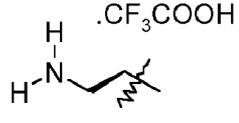
34.	SO ₂ OH	H			[ES ⁻] 373,9 [ES ⁺] 376,0 (C ₁₂ H ₁₇ N ₅ O ₇ S)
35.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,38 (s, 1H), 9,44 (bs, 1H), 8,49 (bs, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 3,77 - 3,78 (d, 1H), 3,54 - 3,57 (d, 1H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 2,99 - 3,02 (d, 1H), 2,92 - 2,95 (d, 1H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,10-2,11 (d, 1H), 2,05-2,067 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,55-1,61 (m, 1H).	[ES ⁻] 391,8 [ES ⁺] 394,1 (C ₁₂ H ₁₉ N ₅ O ₈ S)
36.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,8 (bs, 1H), 8,85 (bs, 1H), 8,52 (bs, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 4,00 (m, 3H), 3,79 (d, 1H), 2,91 - 3,02 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,64 - 1,71 (m, 2H).	[ES ⁺] 336,9 (C ₁₀ H ₁₆ N ₄ O ₇ S)
37.	SO ₂ OH		CH ₃	(DMSO-d ₆): δ 8,2-8,24 (d, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,730 (m, 1H), 3,561 (s, 3H), 3,18-3,37 (m, 3H), 2,72-2,78 (m, 3H), 2,48-2,56 (m, 2H), 1,95-1,96 (m, 2H), 1,726-1,787 (m, 3H), 1,55-1,59 (m, 2H), 1,07-1,17 (m, 2H).	392,42 (C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₇ S)
38.	SO ₂ OH		CH ₃	(DMSO-d ₆): δ 8,4 (bs, 1H), 8,08 (bs, 1H), 4,31 (bs, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,6,2-3,72 (m, 4H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,23 (br s, 3H), 2,97 (d, 1H), 2,84 (br s, 2H), 1,76 - 1,89 (m, 6H), 1,22 - 1,33 (m, 2H).	[ES ⁻] 391,3 [ES ⁺] 393,3 (C ₁₄ H ₂₄ N ₄ O ₇ S)
39.	SO ₂ OH		CH ₃	(DMSO-d ₆): δ 8,95 (bs, 1H), 8,38 (bs, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,65 - 3,90 (m, 5H), 3,00 - 3,24 (m, 4H), 2,03 - 2,09 (m, 1H), 1,73-1,91 (m, 5H), 1,26-1,31 (m, 2H).	[ES ⁻] 377,3, [ES ⁺] 379,2 (C ₁₃ H ₂₂ N ₄ O ₇ S)

Tabla 2

40.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,64 (s, 1H), 7,78 (bs, 3H), 4,01 (s, 1H), 3,95 (t, 2H), 3,82 (d, 1H), 2,95-3,02 (m, 3H), 2,92 (d, 1H), 1,89 - 2,04 (m, 1H), 1,85 - 1,88 (m, 1H), 1,61 - 1,75 (m, 2H).	323,1 (C ₉ H ₁₆ N ₄ O ₇ S)
41.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 8,18 (t, 1H), 7,59 (s, 5H), 3,98 (s, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,38 (t, 2H), 2,99-3,02 (d,	365,1 (C ₁₀ H ₁₈ N ₆ O ₇ S)

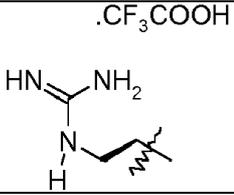
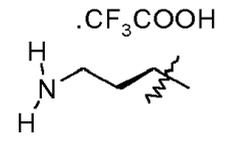
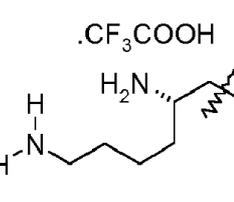
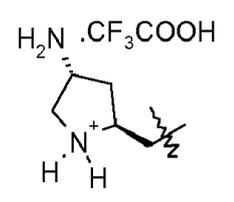
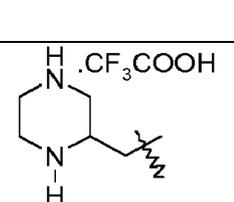
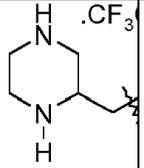
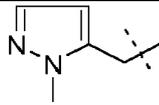
				1H), 2,82-2,85 (d, 1H), 2,05 - 2,08 (dd, 1H), 1,84 - 1,86 (m, 1H), 1,56 - 1,69 (m, 2H).	
42.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,63 (s, 1H), 7,72 (bs, 3H), 4,00 (s, 1H), 3,88 (t, 2H), 3,75 (d, 1H), 2,95-3,00 (m, 4H), 1,99 (d, 1H), 1,78-1,92 (m, 3H), 1,62-1,73 (m, 2H).	337 (C ₁₀ H ₁₈ N ₄ O ₇ S)
43.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,79 (br, 1H), 7,94-7,663 (br, 5H), 4,02 (s, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,05-2,95 (dd, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,06 - 1,88 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 1,35 (m, 2H).	(M-H, 394 (-SO ₃ H) (C ₁₃ H ₂₆ N ₅ O ₇ S.C ₂ O ₂ F ₃)
44.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 9,00 (bs, 2H), 8,05 (bs, 3H), 3,98-4,07 (m, 3H), 3,80-3,84 (t, 2H), 3,45-3,50 (dd, 1H), 3,15-3,20 (m, 1H), 3,03-3,06 (d, 1H), 2,93-2,96 (d, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,01-2,05 (m, 1H), 1,88-1,90 (m, 1H), 1,52-1,75 (m, 6 H).	378,2 (C ₁₂ H ₂₁ N ₅ O ₇ S)
45.	SO ₂ OH	H		(DMSO-d ₆): δ 11,9 (s, 1H), 9,00 (bs, 2H), 3,94-4,02 (s, 1H), 3,79-3,80 (m, 1H), 3,44-3,59 (m, 4H), 3,03-3,16 (m, 4H), 2,99 (s, 2H), 1,99-2,03 (m, 1H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 1H), 1,26-1,32 (m, 1H).	[ES ⁻] 378,2, [ES ⁺] 380,1 para amina libre C ₁₂ H ₂₁ N ₅ O ₇ S.C ₂ HO ₂ F ₃
46.	SO ₂ OH		CH ₃	(DMSO-d ₆): δ 8,2-9,6 (bs, 3H), 4,38 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,33-3,58 (m, 4H), 2,92-3,31 (m, 5H), 2,70 - 2,91 (m, 1H), 1,50 - 1,95 (m, 4H).	C ₁₃ H ₂₄ N ₅ O ₇ S. C ₂ O ₂ F ₃ [ES ⁻] 392,2, [ES ⁺] 394,3

Tabla 3

47.	SO ₂ ONa	CH ₃	CH ₃	(DMSO-d ₆): δ 4,38 (m, 1H), 4,15-4,20 (m, 2H), 3,58-3,78 (m, 4H), 3,15-3,42 (m, 4H), 1,83-2,04δ (m, 4H)	[ES ⁻] 308,1, [ES ⁺] 310,1 para el ácido libre (C ₉ H ₁₄ N ₃ O ₇ S.Na)
48.	SO ₂ ONa	H	CH ₃	(DMSO-d ₆): δ 11,39 (s, 1H), 3,97 (s, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,99 (dd, 2H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 2H).	294 para el ácido libre CsH ₁₂ N ₃ O ₇ S.Na
49.	SO ₂ ONa	H	H	(D ₂ O): δ 4,10 - 4,22 (m, 2H), 3,52 - 3,64 (m, 1H), 3,22 - 3,26 (m, 1H), 1,70 -	280,01 (M-1) C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₇ S

				2,10 (s, 4H).	
50.	SO ₂ ONa	H		(DMSO-d ₆ D ₂ O intercambio): δ 7,32 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,95-3,91 (m, 4H) 3,76-3,66 (m, 2H), 2,98-2,88 (dd, 2H), 1,95 - 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 - 1,62 (m, 2H).	374,2 (M-1) 376,3 (M+1) (C ₁₂ H ₁₆ N ₅ O ₇ S, N a)
51.	SO ₂ ONa	CH ₃	H	-	294 para el ácido libre C ₈ H ₁₂ N ₃ O ₇ S.Na

Actividad biológica

5 **[0135]** Se investigó la actividad biológica de compuestos representativos de acuerdo con la invención frente a diversas cepas bacterianas. En un estudio típico, los cultivos bacterianos desarrollados durante la noche se diluyeron apropiadamente y se inocularon en los medios de agar que contenían diluciones duplicadas de los compuestos de prueba. La observación de crecimiento o no crecimiento se realizó después de 16-20 horas de incubación a 35 ± 2 °C en el aire ambiente. El procedimiento general se realizó según las recomendaciones del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) (Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI),

10 Estándares de Desempeño para Pruebas de Susceptibilidad a Antimicrobianos, 20° Suplemento Informativo, M 100 - S20, Volumen 30, N.º 1, 2010).

15 **[0136]** La Tabla 4 describe la actividad antibacteriana de compuestos representativos de acuerdo con la invención contra diversas cepas bacterianas Gram-negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR) que expresan diversas ESBL. Las actividades se expresan como MIC (mcg/ml). Para fines comparativos, también se incluyen la actividad de varios agentes antibacterianos conocidos (por ejemplo, ceftazidima, aztreonam, imipenem, ciprofloxacina y tigeciclina). Como puede observarse, los compuestos representativos de acuerdo con la invención exhiben actividad antibacteriana contra diversas cepas de MDR.

Tabla 4. Actividad antibacteriana comparativa de compuestos representativos de acuerdo con la invención contra diversas cepas Gram negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR) (expresadas como MIC (mcg/ml).

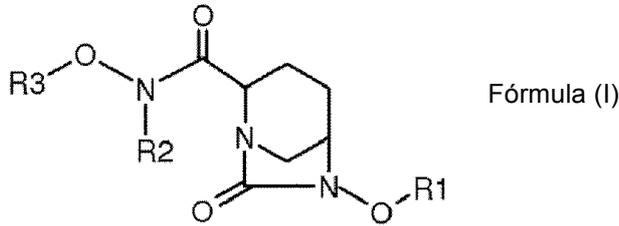
Sr.	Compuesto	ESBL de Clase A			ESBL de Clase C		P. aeruginosa	
		E. coli W 13353	E. coli W 13351	E. coli W 13352	E. coli M 50	E. coli H 483	Ps 21	Ps 32
1.	Ceftazidima	32	32	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32
2.	Aztreonam	> 32	> 32	> 32	> 32	> 32	8	8
3.	Imipenem	0,25	0,25	0,25	0,5	1	> 32	> 32
4.	Ciprofloxacina	> 32	0,5	0,12	> 32	> 32	32	0,12
5.	Tigeciclina	1	1	0,25	0,5	0,5	16	16
6.	Ejemplo 1	0,5	1	1	0,5	> 32	> 32	> 32
7.	Ejemplo 2	1	2	2	1	> 32	> 32	> 32
8.	Ejemplo 3	8	16	16	8	> 32	> 32	> 32
9.	Ejemplo 4	8	8	8	8	> 32	> 32	> 32
10.	Ejemplo 17	0,5	1	1	0,5	> 32	> 32	> 32
11.	Ejemplo 18	0,5	1	1	1	> 32	> 32	> 32

Tabla 4. Actividad antibacteriana comparativa de compuestos representativos de acuerdo con la invención contra diversas cepas Gram negativas resistentes a múltiples fármacos (MDR) (expresadas como MIC (mcg/ml)).

Sr.	Compuesto	ESBL de Clase A			ESBL de Clase C		P. aeruginosa	
		E. coli W 13353	E. coli W 13351	E. coli W 13352	E. coli M 50	E. coli H 483	Ps 21	Ps 32
12.	Ejemplo 19	4	8	16	8	> 32	> 32	> 32
13.	Ejemplo 30	4	8	8	4	> 32	> 32	> 32
14.	Ejemplo 33	4	4	> 32	4	> 32	> 32	> 32
15.	Ejemplo 35	4	16	8	8	> 32	> 32	> 32

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (I)



5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde:

R₁ es SO₃M;

M es hidrógeno o un catión;

10 R₂ es:

(a) hidrógeno,

(CH₂)_n-R₃, o

COOR₃,

n es 0, 1 o 2;

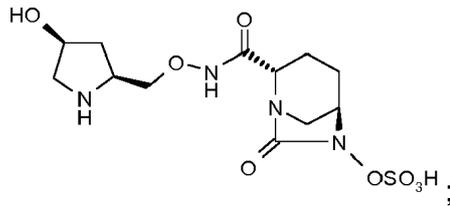
15 R₃ es:

(a) hidrógeno,

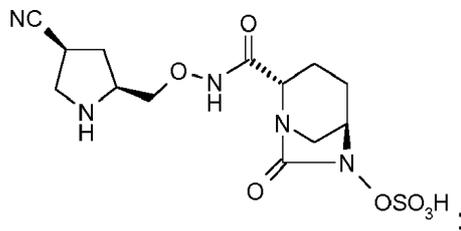
(b) alquilo C₁-C₆ sustituido con heterociclilo, estando dicho heterociclilo sustituido con uno o más sustituyentes elegidos del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, halógeno, CN, COOH, CONH₂, OH, NH₂ y NHCOCH₃.

20

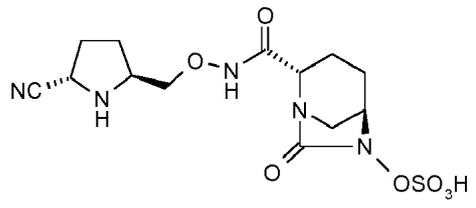
2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre:



25



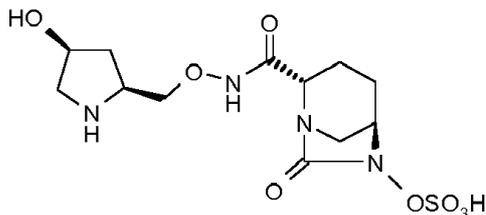
y



30

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es:



5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10 5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto.

15 6. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, donde la infección bacteriana está causada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasas.

20 7. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además al menos un inhibidor de beta-lactamasa seleccionado de entre subbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 o 7, que comprende además al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el agente antibacteriano es:

25 (a) seleccionado de un grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemas, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y agentes antibacterianos de oxazolidinona; o

(b) un agente antibacteriano beta-lactámico; o

30 (c) seleccionado de un grupo que consiste en penicilinas, penems, carbapenems, cefalosporinas y monobactamas; o

35 (d) un antibiótico de cefalosporina seleccionado de un grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefoxitina, cefacetil, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftriaxona, cefpofida, cefbuperazona, cefopranam, cefepima, cefoselis, cefluprenam, cefuzam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefteteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil, cefditoren pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbacef, ceftarolina y latamoxef; o

(e) seleccionado de un grupo que consiste en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozano.

40 9. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, 7 u 8, para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicha composición farmacéutica.

45 10. Composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, donde la infección bacteriana está causada por bacterias que producen una o más enzimas beta-lactamasas.

50 11. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y al menos un inhibidor de beta-lactamasa seleccionado de entre subbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto, y dicho al menos un inhibidor de beta-lactamasa o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 12. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el agente antibacteriano es:

(a) seleccionado de un grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemas, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y agentes antibacterianos de oxazolidinona; o

5 (b) un agente antibacteriano beta-lactámico; o

(c) seleccionado de un grupo que consiste en penicilinas, penems, carbapenems, cefalosporinas y monobactamas; o

10 (d) un antibiótico de cefalosporina seleccionado de un grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefoxitina, cefacetilo, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftriaxona, cefpofida, cefbuperazona, cefopranam, cefepima, cefoselis, ceftuprenam, cefuzam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil, cefditoren pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbacef, ceftarolina y latamoxef; o

15 (e) seleccionado de un grupo que consiste en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozano,

para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto, y dicho al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 13. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, al menos un inhibidor de beta-lactamasa seleccionado de entre sulbactam, tazobactam, ácido clavulánico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente antibacteriano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde el agente antibacteriano es:

25 (a) seleccionado de un grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemas, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y agentes antibacterianos de oxazolidinona; o

(b) un agente antibacteriano beta-lactámico; o

30 (c) seleccionado de un grupo que consiste en penicilinas, penems, carbapenems, cefalosporinas y monobactamas; o

35 (d) un antibiótico de cefalosporina seleccionado de un grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefoxitina, cefacetilo, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftriaxona, cefpofida, cefbuperazona, cefopranam, cefepima, cefoselis, ceftuprenam, cefuzam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima axetil, cefpodoxima proxetil, cefteram pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil, cefditoren pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbacef, ceftarolina y latamoxef; o;

40 (e) seleccionado de un grupo que consiste en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozano,

para su uso en un método para prevenir o tratar una infección bacteriana en un sujeto, comprendiendo dicho método la administración a dicho sujeto de una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto, dicho al menos un inhibidor de beta-lactamasa o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dicho al menos un agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 14. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en un método para aumentar la eficacia antibacteriana de un agente antibacteriano en un sujeto, donde el agente antibacteriano es:

50 (a) seleccionado de un grupo que consiste en aminoglucósidos, ansamicinas, carbacefemas, cefalosporinas, cefamicinas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, monobactamas, nitrofuranos, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas y agentes antibacterianos de oxazolidinona; o

(b) un agente antibacteriano beta-lactámico; o

(c) seleccionado de un grupo que consiste en penicilinas, penems, carbapenems, cefalosporinas y monobactamas; o

55 (d) un antibiótico de cefalosporina seleccionado de un grupo que consiste en cefalotina, cefaloridina, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefazolina, cefalexina, cefradina, ceftizoxima, cefoxitina, cefacetilo, cefotiam, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, cefmenoxima, cefmetazol, cefaloglicina, cefonicida, cefodizima, cefpiroma, ceftazidima, ceftriaxona, cefpofida, cefbuperazona, cefopranam, cefepima, cefoselis, ceftuprenam, cefuzam, cefpimizol, cefclidina, cefixima, ceftibuteno, cefdinir, cefpodoxima

axetil, cefpodoxima proxetil, ceftam pivoxil, cefetamet pivoxil, cefcapeno pivoxil, cefditoren pivoxil, cefuroxima, cefuroxima axetil, loracarbacef, ceftarolina y latamoxef; o

(e) seleccionado de un grupo que consiste en ceftazidima, cefepima, cefpiroma, piperacilina, doripenem, meropenem, imipenem, ceftarolina y ceftolozano,

- 5 comprendiendo dicho método la coadministración de dicho agente antibacteriano o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo con una cantidad farmacéuticamente eficaz de dicho compuesto.