

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 500**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.01.2015 PCT/IB2015/050421**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.07.2015 WO15110950**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.01.2015 E 15708275 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 3217979**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden agentes antibacterianos**

30 Prioridad:

**21.01.2014 IN 193MU2014**

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

**08.02.2021**

73 Titular/es:

**WOCKHARDT BIO AG (100.0%)**

**Grafenauweg 6**

**6300 Zug, CH**

72 Inventor/es:

**PATEL, MAHESH VITHALBHAI;**

**BHAGWAT, SACHIN;**

**SATAV, JAYKUMAR SATWAJI;**

**KHANDE, HEMANT NARENDRA;**

**JOSHI, PRASHANT RATNAKAR y**

**PALWE, SNEHAL RAMESHWAR**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

**Observaciones:**

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

ES 2 804 500 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden agentes antibacterianos

**CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La invención se refiere a composiciones antibacterianas y a métodos para tratar o prevenir infecciones bacterianas.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

[0002] las infecciones bacterianas siguen siendo una de las principales causas que contribuyen a las enfermedades humanas. Uno de los desafíos claves en el tratamiento de infecciones bacterianas es la capacidad de las bacterias de desarrollar resistencia a uno o más agentes antibacterianos a lo largo del tiempo. Los ejemplos de tales bacterias que han desarrollado resistencia a agentes antibacterianos típicos incluyen: *Streptococcus pneumoniae* resistente a la penicilina, *Enterococos* resistentes a la vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. El problema de la resistencia farmacológica emergente en las bacterias a menudo se aborda cambiando a agentes antibacterianos más nuevos, que pueden ser más caros y, a veces, más tóxicos. Adicionalmente, esto puede no ser una solución permanente, ya que las bacterias a menudo también desarrollan resistencia a los agentes antibacterianos más nuevos a su debido tiempo. En general, las bacterias son particularmente eficientes en el desarrollo de resistencia, debido a su capacidad de multiplicarse muy rápidamente y transmitir los genes de resistencia a medida que se reproducen.

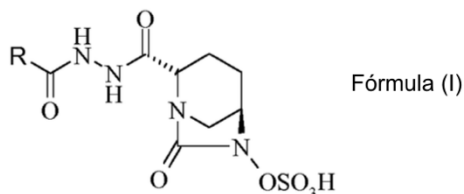
[0003] La exposición persistente de cepas bacterianas a una multitud de agentes antibacterianos betalactámicos ha llevado a la sobreproducción y mutación de betalactamasas. Estas nuevas betalactamasas de espectro extendido (BLEE) son capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas, monobactams e incluso carbapenems. Dicha resistencia ampliamente extendida a muchos de los agentes antibacterianos betalactámicos existentes, que se usan solos o en combinación con otros agentes, plantea desafíos en el tratamiento de infecciones bacterianas graves.

[0004] Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevas formas de tratar infecciones que se están volviendo resistentes a terapias y métodos conocidos. Sorprendentemente, se ha descubierto que las composiciones que comprenden un agente antibacteriano carbapenem y determinados compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno (descritos en la PCT/IB2012/054290) exhiben una actividad antibacteriana inesperadamente sinérgica, incluso contra cepas bacterianas altamente resistentes.

[0005] La US2013/0225554A1, la WO2013/030733A1 y la WO2014/108872A1 revelan combinaciones de derivados de 1,6-diazabicyclo[3,2,1]octan-7-ona y agentes antibacterianos carbapenem.

**RESUMEN DE LA INVENCION**

[0006] Por consiguiente, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde R es 3-pirrolidina o 3-piperidina.

[0007] En un aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en la composición en una cantidad de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0008] En otro aspecto general más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de tratamiento o

prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de dicha composición farmacéutica.

5 [0009] En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en la composición en una cantidad de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de dicha composición.

10 [0010] En otro aspecto general más, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto dicha combinación.

15 [0011] En otro aspecto general, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en una cantidad de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto dicha combinación.

20 [0012] Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen a continuación en la descripción. Otras características, otros objetos y otras ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción, incluidas las reivindicaciones.

### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

30 [0013] Ahora se hará referencia a las formas de realización ejemplares y se usará un lenguaje específico aquí para describir lo mismo. Cabe señalar que, como se usa en esta especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "a", "un", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

35 [0014] Los inventores han descubierto sorprendentemente que una composición farmacéutica que comprende: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhibe una eficacia antibacteriana mejorada de manera imprevista, incluso contra bacterias altamente resistentes, incluidas las que producen enzimas betalactamasas de espectro extendido (BLEE).

40 [0015] El término "infección" o "infección bacteriana", como se usa en este caso, 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, también se refiere a la presencia de otras floras, que no son deseables. El término "infección" incluye la infección causada por bacterias.

45 [0016] El término "tratar" o "tratamiento", como se usa en este caso, se refiere a la administración de un medicamento, incluida una composición farmacéutica, o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos, con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere a tratar a un sujeto que aun no está infectado, pero que es susceptible o está en riesgo de infección (prevenir la infección bacteriana). El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un sujeto que ya padece una infección. Los términos "tratar" o "tratamiento", como se usa en este caso, también se refieren a administrar composiciones, o uno o más de ingredientes farmacéuticamente activos de los que se habla aquí, con o sin ingredientes adicionales farmacéuticamente activos o inertes, con el objetivo de: (i) reducir o eliminar una infección bacteriana o uno o más síntomas de una infección bacteriana, o (ii) retrasar la progresión de una infección bacteriana o uno o más síntomas de una infección bacteriana, o (iii) reducir la gravedad de una infección bacteriana o uno o más síntomas de una infección bacteriana, o (iv) suprimir la manifestación clínica de una infección bacteriana, o (v) suprimir la manifestación de síntomas adversos de una infección bacteriana.

50 [0017] Los términos "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva", como se usan en este caso, se refieren a una cantidad, que tiene un efecto terapéutico o es la cantidad requerida para producir un efecto terapéutico en un sujeto. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente efectiva" o "cantidad farmacéuticamente efectiva" o "cantidad efectiva" de un agente antibacteriano o una composición farmacéutica es la cantidad del agente antibacteriano o la composición farmacéutica requerida para producir un efecto terapéutico deseado, como se puede juzgar por resultados de ensayos clínicos, estudios de infección de animales modelo y/o estudios in vitro (por ejemplo, en los medios de agar o caldo). Dicha cantidad efectiva depende de varios factores, incluidos, entre otros, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) involucradas,

características del sujeto (por ejemplo, altura, peso, sexo, edad e historial médico), gravedad de la infección y el tipo particular de agente antibacteriano usado. Para tratamientos profilácticos, una cantidad profilácticamente efectiva es la cantidad que sería efectiva para prevenir la infección bacteriana.

5

[0018] El término "administración" o "administrar" se refiere e incluye el suministro de una composición, o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos a un sujeto, incluido, por ejemplo, mediante cualquier método apropiado, que sirve para suministrar la composición o sus ingredientes activos u otros ingredientes farmacéuticamente activos al lugar de la infección. El método de administración puede variar dependiendo de varios factores, tales como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica o el tipo/la naturaleza de los ingredientes farmacéuticamente activos o inertes, el lugar de la infección potencial o real, el microorganismo involucrado, la gravedad de la infección, la edad y la condición física del sujeto y similares. Algunos ejemplos no limitativos de formas de administrar una composición o un ingrediente farmacéuticamente activo a un sujeto según esta invención incluyen oral, intravenosa, tópica intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarectal, vaginal, pistola genética, parche dérmico, colirio y enjuague bucal. En caso de una composición farmacéutica que comprende más de un ingrediente (activo o inerte), una de las formas de administrar dicha composición es mezclando los ingredientes (por ejemplo, en forma de una forma de dosificación unitaria adecuada, como una pastilla, una cápsula, una solución, un polvo o similar) y administrar luego la forma de dosificación. Alternativamente, los ingredientes también se pueden administrar por separado (simultáneamente o uno después del otro) siempre que estos ingredientes alcancen niveles terapéuticos beneficiosos de tal manera que la composición en su conjunto proporcione un efecto sinérgico y/o deseado.

10

15

20

25

[0019] El término "crecimiento", como se usa en este caso, se refiere a un crecimiento de uno o más microorganismos e incluye la reproducción o la expansión de población del microorganismo (por ejemplo, bacterias). El término "crecimiento" también incluye el mantenimiento de los procesos metabólicos en curso del microorganismo, incluidos los procesos que mantienen vivo al microorganismo.

30

[0020] El término, "efectividad", como se usa en este caso, se refiere a la capacidad de un tratamiento, o una composición, o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos para producir un efecto biológico deseado en un sujeto. Por ejemplo, el término "efectividad antibacteriana" de una composición o de un agente antibacteriano se refiere a la capacidad de la composición o el agente antibacteriano para evitar o tratar la infección bacteriana en un sujeto.

35

[0021] El término "sinérgico" o "sinergia", como se usa en este caso, se refiere a la interacción de dos o más agentes para que su efecto combinado sea mayor que sus efectos individuales.

40

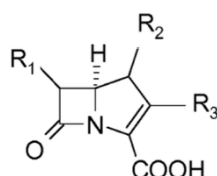
[0022] El término "agente antibacteriano", como se usa en este caso, se refiere a cualquier sustancia, compuesto, una combinación de sustancias, o una combinación de compuestos capaces de: (i) inhibir, reducir o prevenir el crecimiento de bacterias; (ii) inhibir o reducir la capacidad de una bacteria para producir infección en un sujeto; o (iii) inhibir o reducir la capacidad de las bacterias para multiplicarse o permanecer infecciosas en el medio ambiente. El término "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de disminuir la infectividad o la virulencia de las bacterias.

45

[0023] El término "compuesto betalactámico", como se usa en este caso, se refiere a compuestos que contienen un núcleo betalactámico en su estructura molecular.

50

[0024] El término "agente antibacteriano carbapenem", como se usa en este caso, se refiere a la clase de agentes antibacterianos que tienen la siguiente estructura de núcleo:



55

60

donde,  $R_1$ ,  $R_2$  y  $R_3$  son sustituyentes típicos encontrados en las estructuras de carbapenems.

65

[0025] El término "betalactamasa" o "enzima betalactamasa", como se usa en este caso, se refiere a cualquier enzima o proteína o cualquier otra sustancia que descomponga un anillo betalactámico. El término "betalactamasa" incluye enzimas que son producidas por bacterias y tienen la capacidad de hidrolizar el anillo betalactámico en un compuesto betalactámico, ya sea parcial o completamente.

[0026] El término "betalactamasa de espectro extendido" (BLEE), como se usa en este caso, incluye aquellas enzimas betalactamasas que son capaces de conferir resistencia bacteriana a varios agentes antibacterianos betalactámicos, tales como penicilinas, cefalosporinas, aztreonam y similares.

5

[0027] El término "inhibidor de betalactamasas", como se usa en este caso, se refiere a un compuesto capaz de inhibir la actividad de una o más enzimas betalactamasas, ya sea parcial o completamente.

10

[0028] El término "unidades formadoras de colonias" o "UFC", como se usa en este caso, se refiere a una estimación del número de células bacterianas viables por ml de la muestra. Típicamente, un "colonia de bacterias" se refiere a una masa de bacterias individuales que crecen juntas.

15

20

[0029] El término "ingrediente farmacéuticamente inerte" o "portador" o "excipiente" se refiere e incluye compuestos o materiales usados para facilitar la administración de un compuesto, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto. Los ejemplos típicos y no limitativos de portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín. Los ejemplos típicos y no limitativos de portadores líquidos incluyen agua esterilizada, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles. Además, también se pueden incluir varios adyuvantes comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros compuestos de este tipo se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Índice Merck (Merck & Company, Rahway, N.J.). Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (*Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª Ed., Pergamon Press., 1990).

25

[0030] El término "sujeto", como se usa en este caso, se refiere a vertebrados o invertebrados, incluido un mamífero. El término "sujeto" incluye humanos, animales, un pájaro, un pez o un anfibio. Los ejemplos típicos y no limitativos de un "sujeto" incluyen humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, vacas bovinas, cerdos, corderos, ratas, ratones y cobayas.

30

35

[0031] El término "derivado farmacéuticamente aceptable", como se usa en este caso, se refiere e incluye cualquier sal, profármaco, metabolito, éster, éter, hidrato, polimorfo, solvato, complejo y aducto farmacéuticamente aceptable de un compuesto descrito aquí 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 sales, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos y aductos) que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) el agente antibacteriano.

40

45

[0032] El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en este caso, se refiere a una o más sales de un compuesto dado que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto libre y que es no es ni biológica ni, de otro modo, indeseable. En general, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que son adecuadas para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* (*J. Pharmaceutical Sciences*, 66,1-19,1977) describe varias sales farmacéuticamente aceptables en detalle.

50

55

60

[0033] El término "heterocicloalquilo", como se usa en este caso, se refiere a un grupo cicloalquilo de cuatro a siete miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heterocicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de enlaces dobles y enlaces triples, pero que no es aromático. Los ejemplos típicos y no limitativos de grupos heterocicloalquilo incluyen pirrolidina, 2-oxo-pirrolidina, imidazolidina-2-ona, piperidina, oxazina, tiazina, piperazina, piperazina-2,3-diona, morfina, tiamorfina, azapano y similares. El heterocicloalquilo puede ser sustituido o no por uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos y no limitativos de tales sustituyentes incluyen alquilo C1-C6, halógeno, alcoxi, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, NH<sub>2</sub>, NHCOCH<sub>3</sub>, heterociclilo, heteroarilo, arilo, sO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo y similares. El término "heterociclilo", como se usa en este caso, se refiere a grupos cíclicos en los que una porción de anillo incluye al menos un heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre. Los grupos heterocíclicos incluyen "heteroarilo", así como "heterocicloalquilo". El término "heteroarilo", como se usa en este caso, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono han sido reemplazados por heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos no limitativos típicos del grupo heteroarilo incluyen piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, furano, pirrol, tiofeno y similares. El término "arilo", como se usa en este caso, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. Los ejemplos típicos y no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, fenantrenilo y similares.

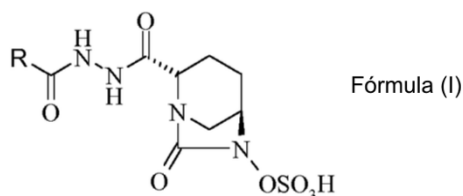
65

[0034] El término "estereoisómero", como se usa en este caso, se refiere a un compuesto que tiene una constitución química idéntica, pero difiere con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio. Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener centros asimétricos o quirales y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisoméricas. A menos que se especifique lo contrario, se pretende que todas las formas

estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula (I), así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales (incluidas las formas cis y trans), así como sus mezclas, dentro del alcance de la invención. En general, una referencia a un compuesto está destinada a cubrir sus estereoisómeros y mezclas de varios estereoisómeros.

[0035] Una experta en la técnica apreciaría que pueden existir varios compuestos descritos aquí (que incluyen, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I), imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem) y a menudo se usan como sus derivados farmacéuticamente aceptables (tales como sales, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos y aductos). Los ejemplos típicos de sales farmacéuticamente aceptables de ertapenem incluyen ertapenem sódico. Los ejemplos típicos y no limitativos de derivados farmacéuticamente aceptables de imipenem incluyen monohidrato de imipenem o clorhidrato de imipenem. Los ejemplos típicos y no limitativos de derivados farmacéuticamente aceptables de meropenem incluyen trihidrato de meropenem. Los ejemplos típicos y no limitativos de derivados farmacéuticamente aceptables de doripenem incluyen monohidrato de doripenem.

[0036] En un aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde R es 3-pirrolidina o 3-piperidina.

[0037] Los compuestos de la fórmula (I), según la invención, se puede usar en varias formas, incluidas, como tal, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0038] Un compuesto de la fórmula (I), donde "R" es 3-pirrolidina, también puede ser conocido por diferentes nombres químicos que incluyen los siguientes: (a) "mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido trans-sulfúrico"; (b) "mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido (2S, 5R) sulfúrico"; (c) "(2S,5R)-7-oxo-6-sulfooxi-2-[N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil]-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano"; (d) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-pirrolidinil carbonil]hidrazida], (2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1436862-02-0] o (e) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-pirrolidinil carbonil]hidrazida], (1R,2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1452459-94-7].

[0039] Un compuesto de la fórmula (I), donde "R" es 3-piperidina también puede ser conocido por diferentes nombres químicos incluidos los siguientes: (a) "mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido trans-sulfúrico", (b) "mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido (2S, 5R)-sulfúrico", o (c) "1,6-diazabicyclo[3,2,1] octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-piperidinilcarbonil]hidrazida], (1R,2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1436861-97-0].

[0040] Un compuesto de la fórmula (I) también se puede usar en forma de su estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos típicos de formas estereoisoméricas de un compuesto de la fórmula (I), donde "R" es 3-pirrolidina incluyen los siguientes:

- (a) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-pirrolidinilcarbonil]hidrazida], (2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1436862-02-0];
- (b) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-(3-pirrolidinilcarbonil)hidrazida], (2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1436862-37-1];
- (c) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3S)-3-pirrolidinilcarbonil]hidrazida], (2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1436862-38-2];
- (d) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-(3-pirrolidinilcarbonil)hidrazida], (1R,2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1452464-05-9];
- (e) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-pirrolidinilcarbonil]hidrazida], (1R,2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1452459-94-7]; o

(f) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3S)-3-pirrolidinilcarbonil]hidrazida], (1R,2S,5R)-" [Número de Registro CAS: 1452460-79-5].

5 [0041] Los ejemplos típicos de formas estereoisoméricas de un compuesto de la fórmula (I), donde "R" es 3-piperidina, incluyen los siguientes:

(a) "1,6-diazabicyclo [3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-(3-piperidinilcarbonil)hidrazida], (1R,2S,5R)-" [N.º de Registro CAS: 1452464-14-0];

10 (b) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3S)-3-piperidinilcarbonil]hidrazida], (2S,5R)-" [N.º de Registro CAS: 1436862-20-2];

(c) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-(3-piperidinilcarbonil)hidrazida], (2S,5R)-" [N.º de Registro CAS: 1436862-19-9]; y

15 (d) "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-piperidinilcarbonil]hidrazida], (1R,2S,5R)-" [N.º de Registro CAS: 1436861-97-0].

[0042] Los ejemplos típicos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de un compuesto de la fórmula (I) incluyen su diversas sales, tales como un sodio, potasio, trifluoroacetato o cualquier otra sal. En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (I), donde "R" es 3-pirrolidina, es "1,6-diazabicyclo[3,2,1]octano-2-ácido carboxílico, 7-oxo-6-(sulfooxi)-, 2-[2-[(3R)-3-pirrolidinilcarbonil]hidrazida], (1R,2S,5R)-, 2,2,2-trifluoroacetato (1:1)" [Número de registro CAS: 1452459-95-8].

[0043] En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición en una cantidad de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0044] Tanto el ertapenem como un compuesto de la fórmula (I) pueden estar presentes en la composición en sus formas libres o en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. La proporción específica del ertapenem y del compuesto de la fórmula (I) en la composición se calcula en base a sus formas libres.

[0045] Las cantidades individuales de un compuesto de la fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición puede variar dependiendo de los requisitos clínicos. En algunas formas de realización, un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición, está presente en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos. En algunas otras formas de realización, el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición, está presente en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos.

[0046] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,25 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0047] En algunas otras formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,5 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0048] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0049] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,25 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0050] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,5 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0051] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0052] En algunas formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 2 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 [0053] En algunas otras formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,25 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 [0054] En algunas otras formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 0,5 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 [0055] En algunas otras formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 [0056] En algunas otras formas de realización, la composición farmacéutica según la invención comprende 2 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 [0057] La composición farmacéutica y los métodos según la invención usan ingredientes activos, así como inactivos (o inertes). En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende los ingredientes activos, donde dichos ingredientes activos consisten en: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden incluir uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos típicos de dichos portadores o excipientes incluyen manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, croscarmelosa de sodio, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tampón, lubricantes, conservantes, agentes estabilizantes y agentes aglutinantes.
- 30 [0058] Las composiciones farmacéuticas o los ingredientes activos según la presente invención se pueden formular en una variedad de formas de dosificación, tales como formas de solidificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol. Los ejemplos típicos y no limitativos de algunas formas de dosificación incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, supositorios, aerosoles, gránulos, emulsiones, jarabes y elixires.
- 35 [0059] Dependiendo del requisito, las composiciones farmacéuticas según la invención también se puede preparar y envasar a granel. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden preparar y envasar en forma de dosificación unitaria.
- 40 [0060] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están en forma de un polvo o una solución. En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están presentes en forma de un polvo o una solución que se pueden reconstituir al añadir un diluyente de reconstitución compatible antes de la administración. En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están en forma de una composición congelada que se puede diluir con un diluyente de reconstitución compatible antes de la administración. Un ejemplo típico de un diluyente de reconstitución compatible adecuado incluye agua.
- 45 [0061] En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están presentes en la forma preparada para usarse para administración oral o parenteral.
- 50 [0062] Las composiciones según la invención se puede 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 están formulados como una mezcla, tales composiciones se pueden suministrar al administrar dicha mezcla a un sujeto que usa cualquier vía de administración adecuada. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas según la invención también puede pueden estar formuladas en una forma de dosificación donde uno o más ingredientes (tales como ingredientes activos o inactivos) están presentes como componentes separados. La composición o forma de dosificación donde los ingredientes no vienen como una mezcla, sino que vienen como componentes separados, dicha forma de composición/dosificación se puede administrar de varias formas. De una manera posible, los ingredientes se pueden mezclar en las proporciones deseadas y la mezcla se reconstituye en un diluyente de reconstitución adecuado y se administra luego según sea necesario. Alternativamente, los componentes o los ingredientes (activos o inertes) pueden administrarse por separado (simultáneamente o uno después del otro) en la proporción apropiada para lograr el mismo o el nivel o efecto terapéutico equivalente que se hubiera logrado mediante la administración de la mezcla equivalente.
- 55 [0063] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están formuladas en una forma de dosificación de tal manera que un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal
- 60
- 65

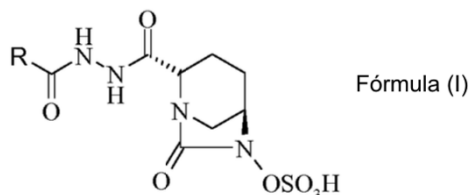


farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en la composición como mezcla o como componentes separados. En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención están formuladas en una forma de dosificación de tal manera que un compuesto de la fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en la composición como componentes separados.

[0064] En un aspecto general, las composiciones farmacéuticas según la invención se usan en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.

[0065] En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas según la invención para usarse en métodos para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto, donde dichos métodos comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de las composiciones farmacéuticas según la invención. En el caso de formas de dosificación donde un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en la composición como componentes separados; el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden administrar antes, después o simultáneamente con la administración de ertapenem, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, las composiciones según la invención se administran por vía oral o por vía parenteral.

[0066] En otro aspecto general, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



donde, R es 3-pirrolidina o 3-piperidina, para usarse en un método de tratamiento o prevención de infecciones bacterianas en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de dicha combinación.

[0067] En otro aspecto general, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I) o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de tratamiento o prevención de infecciones bacterianas en un sujeto; donde la cantidad del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada es de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0068] En algunas formas de realización, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de tratamiento o prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto la combinación en cualquiera de las siguientes cantidades:

(i) 0,25 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(ii) 0,5 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iv) 0,25 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(v) 0,5 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- 5 (vi) 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (vii) 2 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 10 (viii) 0,25 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ix) 0,5 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 15 (x) 1 gramo de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (xi) 2 gramos de un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 20 [0069] En algunas formas de realización según la invención, un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos. En algunas otras formas de realización según la invención, el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos.
- 25 [0070] En algunas formas de realización según la invención, un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes, después o simultáneamente con la administración de ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 [0071] En algunas formas de realización, el compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran por vía oral o por vía parenteral.
- [0072] La composición farmacéutica y/o otros ingredientes farmacéuticamente activos que aquí se describen se pueden administrar mediante cualquier método apropiado, que sirve para suministrar la composición, o sus constituyentes, o los ingredientes activos al lugar deseado. El método de administración puede variar dependiendo de varios factores, tales como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica y la naturaleza de los ingredientes activos, el lugar de la infección potencial o real, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) involucrado, la gravedad de la infección, la edad y la condición física del sujeto. Algunos ejemplos no limitativos de administración de la composición a un sujeto según esta invención incluyen oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerosol, intraocular, intratraqueal intrarectal, vaginal, pistola genética, parche dérmico, colirio, gotas para el oído o enjuague bucal. En algunas formas de realización, las composiciones o uno o más ingredientes activos según la invención se administran por vía parenteral o por vía oral.
- 35 40 45
- [0073] Los ejemplos típicos de un inhibidor de deshidropeptidasa adecuado incluye cilastatina o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas y su uso según la invención comprenden un uso de un inhibidor de deshidropeptidasa adecuado. Cuando se usa en composiciones, el inhibidor de deshidropeptidasa puede estar presente en la composición mezclando con uno o más ingredientes o como un componente separado. Cuando se usa según la invención, el inhibidor de deshidropeptidasa se puede administrar junto con la composición o se puede administrar por separado de la composición (o sus componentes).
- 50
- [0074] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden además un inhibidor de deshidropeptidasa. En algunas otras formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden un inhibidor de deshidropeptidasa, que es cilastatina o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, las composiciones o combinaciones farmacéuticas destinadas a usarse según la invención comprenden además la administración de un inhibidor de deshidropeptidasa. En algunas otras formas de realización, las composiciones o combinaciones farmacéuticas para un uso según la invención comprenden la administración de un inhibidor de deshidropeptidasa, que es cilastatina, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 60
- [0075] La cantidad de un inhibidor de deshidropeptidasa que se puede usar en las composiciones según la invención y en las composiciones para usarse según la invención depende del efecto terapéutico deseado. En algunas formas de realización, el inhibidor de deshidropeptidasa se usa en una cantidad que es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 gramos por gramo de imipenem. En algunas otras formas de
- 65

realización, la proporción en peso de inhibidor de deshidropeptidasa a imipenem usado en las composiciones farmacéuticas y métodos según la invención es aproximadamente 1:1.

5 [0076] Se puede tratar o prevenir una amplia variedad de infecciones bacterianas usando composiciones según la invención. Los ejemplos típicos de infecciones bacterianas que se pueden tratar o prevenir usando composiciones farmacéuticas según la invención incluyen infecciones por *E. Coli*, *Yersinia pestis* (peste neumónica), infección por estafilococos, infección por microbacterias, neumonía bacteriana, disentería de *Shigella*, infecciones por *Serratia*, infecciones por *Candida*, infección criptocócica, ántrax, tuberculosis o  
10 infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* o *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM).

[0077] Las composiciones farmacéuticas según la invención son útiles en el tratamiento o la prevención de varias infecciones, que incluyen, por ejemplo, infecciones de piel y de tejidos blandos, neutropenia febril, infección del tracto urinario, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto respiratorio, neumonía (nosocomial), meningitis bacteriana e infecciones quirúrgicas.  
15

[0078] En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticas según la invención se usan en el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por bacterias resistentes. En algunas otras formas de realización, las composiciones según la invención se usan en el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas. En algunas otras formas de realización, las composiciones según la invención se usan en el tratamiento o la prevención de infecciones causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas de espectro extendido.  
20

[0079] En algunas formas de realización, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicha infección es causada por bacterias que producen betalactamasas hidrolizantes de carbapenem, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto dicha combinación.  
25  
30

[0080] En algunas formas de realización, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicha infección es causada por bacterias que producen enzimas metalo-betalactamasas, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto dicha combinación.  
35

[0081] En algunas formas de realización, se proporciona una combinación de: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse en un método de prevención o tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicha infección es causada por bacterias que contienen resistencia debido a enzimas betalactamasas *AmpC* o canales *OprD* o bombas de flujo de salida, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto dicha combinación.  
40

[0082] En general, las composiciones farmacéuticas y las composiciones farmacéuticas para los usos descritos aquí también son efectivas para prevenir o tratar infecciones causadas por bacterias que se consideran menos o no son susceptibles a uno o más agentes antibacterianos conocidos o sus composiciones conocidas. Algunos ejemplos de dichas bacterias que se sabe que han desarrollado resistencia a varios agentes antibacterianos incluyen *Acinetobacter*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Citrobacter*.  
45  
50

## **EJEMPLOS**

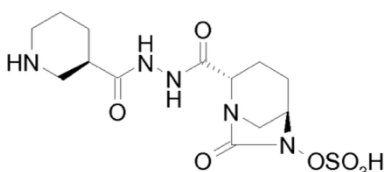
[0083] Los siguientes ejemplos ilustran las formas de realización de la invención que actualmente se conocen mejor.  
55

[0084] Se investigó la actividad antibacteriana de combinaciones según la invención contra cepas bacterianas resistentes. La determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para las combinaciones según la invención se efectuó en agar Muller Hinton (MHA) (BD, EE.UU.) según las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI), (*Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, vigésimo suplemento informativo, M 100-S20, volumen 30, N.º 1, 2010). En resumen, las cepas de prueba se ajustaron para proporcionar aproximadamente 10<sup>4</sup> UFC por punto con un inoculador multipunto (Applied Quality Services, Reino Unido). Las placas se perforaron con MHA que contiene el rango de concentración de duplicación de las combinaciones de prueba según la invención. Las placas se inocularon e incubaron a 35 °C durante 18 horas. Las CMIs se leyeron como la concentración más baja de fármaco que inhibía completamente el crecimiento bacteriano.  
60  
65

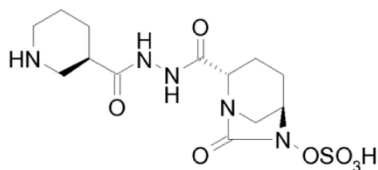
[0085] El efecto letal sinérgico de las combinaciones según la invención se estudió realizando estudios de matar el tiempo. En un estudio típico de matar el tiempo, los cultivos recién crecidos se diluyeron a la densidad celular requerida (inóculo inicial de partida) en un medio de caldo Muller Hinton ajustado con cationes (BD, EE.UU.). Los agentes antibacterianos (solos o en combinación) a las concentraciones requeridas se añadieron al medio que contiene el cultivo. Las muestras se incubaron en condiciones de agitación (120 rpm) a 37 °C. La enumeración del recuento bacteriano viable se realizó cada 2 horas diluyendo en solución salina normal y colocando en placas de agar de soja tríptico (BD, EE.UU.). Las placas se incubaron durante 24 horas para llegar al recuento bacteriano viable. Los resultados se expresan en términos de Log<sub>10</sub> UFC por ml. En general, la reducción de 1 Log<sub>10</sub> UFC/mL corresponde al 90 % de destrucción de bacterias. De forma similar, las reducciones 2 Log<sub>10</sub> UFC/mL indican un 99 % de destrucción de bacterias y las reducciones de 3 Log<sub>10</sub> UFC/mL equivalen al 99,9 % de destrucción de bacterias.

[0086] Los siguientes dos compuestos representados por una fórmula general (I) se usaron en estudios:

1. mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido trans-sulfúrico (**compuesto A**)



2. mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido trans-sulfúrico (**compuesto B**)



### **Ejemplo 1**

[0087] Los resultados sobre la actividad antibacteriana de un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem, solo y en combinación con el compuesto A o el compuesto B, contra cepas altamente resistentes de *Pseudomonas aeruginosa* se dan en la tabla 1. Las cepas de *P. Aeruginosa* seleccionadas para el estudio confieren resistencia debido a la expresión aumentada de *AmpC* o a las bombas de flujo de salida no reguladas o la expresión reducida de *OprD*. Por ejemplo, *P. Aeruginosa* 2779 alberga resistencia debido a la expresión aumentada de *AmpC* (300 veces) y al flujo de salida aumentado; *P. Aeruginosa* 1405 alberga resistencia debido a la expresión aumentada de *AmpC* (600 veces), a la expresión reducida de *OprD* y al flujo de salida aumentado; *P. Aeruginosa* R 70 alberga resistencia debido a la expresión reducida de *OprD* y al flujo de salida aumentado; y *P. Aeruginosa* J 154 alberga resistencia debido a la *OprD* reducida. Como se puede observar a partir de los datos, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, el compuesto A y el compuesto B, cuando se usaron solos, exhibieron valores de CMI más altos. Sin embargo, sorprendentemente, se ha descubierto que los valores de CMI de imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem disminuyeron significativamente en presencia del compuesto A o el compuesto B (compuestos representativos de la fórmula (I)). Los valores de CMI más bajos sugieren que las combinaciones según la invención exhibieron una buena actividad antibacteriana contra cepas altamente resistentes de *P. Aeruginosa*.

### **Ejemplo 2**

[0088] Los resultados sobre la actividad antibacteriana de una combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem, solo o en combinación con un compuesto A, contra *P. Aeruginosa* 1405 se dan en la tabla 2. *P. Aeruginosa* 1405 que alberga un mecanismo de triple resistencia (expresión de *AmpC* aumentada (600 veces), expresión de *OprD* reducida y flujo de salida aumentado). Como se puede observar a partir de los datos en la tabla 2, imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem y el compuesto A, cuando se usaron solos, no lograron reducir los recuentos bacterianos durante la duración del estudio. Sin embargo, sorprendentemente, se ha observado que la

5 combinación de un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto A redujo los recuentos bacterianos significativamente durante la duración del estudio. Por lo tanto, a partir de los datos de la tabla 2, parece que las combinaciones según la invención exhibieron una actividad antibacteriana sinérgica.

**Ejemplo 3**

10 [0089] Los resultados sobre la actividad antibacteriana de una combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto B  
15 contra *P. Aeruginosa* 1405 que alberga un mecanismo de triple resistencia (expresión de *AmpC* aumentada (600 veces), expresión de *OprD* reducida y flujo de salida aumentado) se dan en la tabla 3. Como se puede observar a partir de los datos en la tabla 3; imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem y el compuesto B, cuando se usaron solos, no lograron reducir los recuentos bacterianos durante la duración del estudio. Sin embargo, sorprendentemente, se ha observado que la combinación de un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto B redujo los recuentos bacterianos significativamente durante la duración del estudio. Por lo tanto, las combinaciones según la invención exhibieron una actividad antibacteriana sinérgica contra *P. Aeruginosa* 1405 altamente resistente.

**Tabla 1. Actividad antibacteriana de un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem, solo y en combinación con el compuesto A o el compuesto B, contra cepas altamente resistentes de *Pseudomonas aeruginosa*.**

Sr.	Cepa [mecanismo de resistencia]	CMI (mcg/ml)						CMI (mcg/ml) de [IPM] en presencia de		CMI (mcg/ml) de [MEM] en presencia de		CMI (mcg/ml) de [ERT] en presencia de		CMI (mcg/ml) de [DOR] en presencia de		
		[IPM]	[MEM]	[ERT]	[DOR]	[A] a 4 mcg/ml	[B] a 4 mcg/ml	[A] a 4 mcg/ml	[B] a 4 mcg/ml	[A] a 4 mcg/ml	[B] a 4 mcg/ml	[A] a 4 mcg/ml	[B] a 4 mcg/ml	[A] a 4 mcg/ml	[B] a 4 mcg/ml	
1.	<i>P. aeruginosa</i> 2779 [AmpC (expresión 300 veces) + flujo de salida aumentado]	1	1	32	0,5	16	8	≤0,25	0,12	0,12	0,12	4	4	4	0,12	0,06
2.	<i>P. aeruginosa</i> 1405 [AmpC (600 veces) + expresión de OprD reducida + flujo de salida aumentado]	8	8	>128	8	8	8	1	1	4	0,12	128	64	4	4	4
3.	<i>P. aeruginosa</i> R 70 [OprD reducida + flujo de salida aumentado]	8	>32	>128	16	8	2	2	≤0,12	16	≤0,12	>128	≤0,12	8	<0,12	
4.	<i>P. aeruginosa</i> J 154 [OprD reducida]	16	16	>128	8	16	8	4	0,5	8	<0,25	>128	128	8	4	4

Nota: [IPM] representa imipenem; [MEM] representa meropenem; [ERT] representa ertapenem; [DOR] representa doripenem; [A] representa el compuesto A; y [B] representa el compuesto B.

**Tabla 2. La actividad antibacteriana de la combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem, y el compuesto A contra *Pseudomonas aeruginosa* 1405.**

Sr.	Combinación	Recuento bacteriano (Log <sub>10</sub> UFC/mL)			
		0 horas	2 horas	4 horas	6 horas
1.	Control (sin ingrediente activo)	6,84	7,07	7,9	8,54
2.	Imipenem (4 mcg/ml)	6,84	6,39	7,04	8,16
3.	Meropenem (4 mcg/ml)	6,84	5,95	6,89	7,02
4.	Ertapenem (16 mcg/ml)	6,84	6,90	7,87	7,65
5.	Doripenem (4 mcg/ml)	6,84	6,17	5,90	6,60
6.	Compuesto A (4 mcg/ml)	6,84	6,81	7,84	8,06
7.	Compuesto B (8 mcg/ml)	6,84	6,48	7,4	7,54
8.	Imipenem (4 mcg/ml)+ compuesto A (4 mcg/ml)	6,84	4,69	4,17	4,16
9.	Imipenem (4 mcg/ml)+ compuesto A (8 mcg/ml)	6,84	4,6	4,06	3,54
10.	Meropenem (4 mcg/ml)+ compuesto A (4 mcg/ml)	6,84	5,81	4,9	4,65
11.	Meropenem (4 mcg/ml)+ compuesto A (8 mcg/ml)	6,84	5,6	4	3,5
12.	Ertapenem (16 mcg/ml)+ compuesto A (4 mcg/ml)	6,84	6,47	6,41	6,77
13.	Ertapenem (16 mcg/ml)+ compuesto A (8 mcg/ml)	6,84	5,65	5,77	5,84
14.	Doripenem (4 mcg/ml)+ compuesto A (4 mcg/ml)	6,84	5,60	4,65	4,65

#### **Ejemplo 4**

5 [0090] Los resultados sobre la actividad antibacteriana de imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem, solos o en combinación con el compuesto A contra *Pseudomonas aeruginosa* R70 se dan en la tabla 4. *P. Aeruginosa* R70 alberga un mecanismo de doble resistencia (expresión de *OprD* reducida y flujo de salida aumentado). Como se puede observar a partir de los datos en la tabla 4, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem y el compuesto A, cuando se usaron solos, no lograron reducir los recuentos bacterianos durante la duración del estudio. Sin embargo, sorprendentemente, se ha observado que la combinación de un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto A redujo los recuentos bacterianos durante la duración del estudio. Como se puede ver a partir de los datos, las combinaciones según la invención redujeron el recuento bacteriano de *P. Aeruginosa* R70 significativamente y exhibieron una actividad antibacteriana sinérgica.

#### **Ejemplo 5**

20 [0091] Los resultados sobre la actividad antibacteriana de la combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto B contra *Pseudomonas aeruginosa* R70, que alberga un mecanismo de doble resistencia (expresión de *OprD* reducida y flujo de salida aumentado) se dan en la tabla 5. Como se puede observar a partir de los datos, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem y el compuesto B, cuando se usaron solos, no lograron reducir los recuentos bacterianos durante la duración del estudio. Sin embargo, sorprendentemente, se ha observado que las combinaciones según la invención redujeron significativamente los recuentos bacterianos durante la duración del estudio y, por lo tanto, exhibieron una buena actividad antibacteriana sinérgica.

**Tabla 3. Actividad antibacteriana de la combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto B contra *Pseudomonas aeruginosa* 1405.**

Sr.	Combinación	Recuento bacteriano (Log <sub>10</sub> UFC/mL)			
		0 horas	2 horas	4 horas	6 horas
1.	Control (sin ingrediente activo)	6,81	6,4	7,85	8,18
2.	Imipenem (4 mcg/ml)	6,81	6,4	7,78	7,93

3.	Meropenem (4 mcg/ml)	6,81	6,8	7,0	7,3
4.	Ertapenem (16 mcg/ml)	6,81	6,90	7,87	7,65
5.	Doripenem (4 mcg/ml)	6,81	6,17	5,90	6,60
6.	Compuesto B (2 mcg/ml)	6,81	6,48	7,6	7,5
7.	Compuesto B (4 mcg/ml)	6,81	6,54	6,65	6,7
8.	Imipenem (4 mcg/ml) + compuesto B (2mcg/ml)	6,81	4,38	3,88	4,0
9.	Imipenem (4 mcg/ml)+ compuesto B (4 mcg/ml)	6,81	4,2	3,8	3,3
10.	Meropenem (4 mcg/ml)+ compuesto B (2 mcg/ml)	6,81	5,3	4,0	4
11.	Meropenem (4 mcg/ml)+ compuesto B (4 mcg/ml)	6,81	4,48	3,4	3,32
12.	Ertapenem (16 mcg/ml)+ compuesto B (2 mcg/ml)	6,81	6,33	6,14	6,77
13.	Ertapenem (4 mcg/ml)+ compuesto B (4 mcg/ml)	6,81	5,60	5,27	5
14.	Doripenem (4 mcg/ml)+ compuesto B (4 mcg/ml)	6,81	4,20	4,39	3,90

5 [0092] Los resultados dados en las tablas 1-5 demuestran clara y sorprendentemente la potente actividad antibacteriana de las combinaciones según la presente invención contra cepas bacterianas altamente resistentes. Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem y compuestos representativos de la fórmula (I) (compuesto A o compuesto B), cuando se usaron, no exhibieron una actividad antibacteriana significativa. Sin embargo, sorprendentemente las combinaciones según la invención exhibieron un efecto antibacteriano sinérgico inusual mostrado e inesperado contra cepas bacterianas altamente resistentes. Por lo tanto, la combinación de un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y un compuesto de la fórmula (I) tiene un tremendo efecto beneficioso en la inhibición de cepas bacterianas altamente resistentes que demuestran el notable avance terapéutico en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias resistentes .

10

**Tabla 4. Actividad antibacteriana de la combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto A contra *Pseudomonas aeruginosa* R70.**

Sr.	Combinación	Recuento bacteriano (Log <sub>10</sub> UFC/mL)			
		0 horas	2 horas	4 horas	6 horas
1.	Control (sin ingrediente activo)	6,62	7,34	8,25	8,48
2.	Imipenem (2 mcg/ml)	6,62	5,7	5,98	6,78
3.	Meropenem (4 mcg/ml)	6,62	7,07	6,84	8,36
4.	Ertapenem (16 mcg/ml)	6,62	6,87	7,47	8,16
5.	Doripenem (4 mcg/ml)	6,62	5,74	5,65	5,65
6.	Compuesto A (4 mcg/ml)	6,62	7,07	8,35	8,48
7.	Compuesto A (8 mcg/ml)	6,62	6,9	7,11	7,16
8.	Imipenem (2 mcg/ml) + compuesto A (4 mcg/ml)	6,62	5,26	4,95	4,1
9.	Imipenem (2 mcg/ml) + compuesto A (8 mcg/ml)	6,62	4,78	4,6	3,8
10.	Meropenem (4 mcg/ml) + compuesto A (4 mcg/ml)	6,62	5,44	5,7	6,7
11.	Meropenem (4 mcg/ml) + compuesto A (8 mcg/ml)	6,62	5,34	5,78	5,48
12.	Ertapenem (16 mcg/ml) + compuesto A (4 mcg/ml)	6,62	6,81	7,41	7,33
13.	Ertapenem (16 mcg/ml) + compuesto A (8 mcg/ml)	6,62	6,57	6,90	6,16
14.	Doripenem (4 mcg/ml) + compuesto A (4 mcg/ml)	6,62	5,77	5,25	5,34

**Tabla 5. Actividad antibacteriana de la combinación que comprende un agente antibacteriano carbapenem seleccionado de imipenem, meropenem, ertapenem o doripenem y el compuesto B**

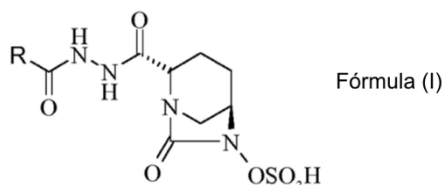


<b>contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> R70.</b>					
<b>Sr.</b>	<b>Combinación</b>	<b>Recuento bacteriano (Log<sub>10</sub> UFC/mL)</b>			
		<b>0 horas</b>	<b>2 horas</b>	<b>4 horas</b>	<b>6 horas</b>
1.	Control (sin ingrediente activo)	6,44	6,3	8,2	8,23
2.	Imipenem (2 mcg/ml)	6,44	5,6	5,8	6,3
3.	Meropenem (4 mcg/ml)	6,44	6,14	7,07	7,3
4.	Ertapenem (16 mcg/ml)	6,44	6,46	7,17	7,13
5.	Doripenem (4 mcg/ml)	6,44	5,74	5,65	5,65
6.	Compuesto B (2 mcg/ml)	6,44	7,11	7,3	7,6
7.	Compuesto B (4 mcg/ml)	6,44	6,2	6,4	6,0
8.	Imipenem (2 mcg/ml) + compuesto B (2 mcg/ml)	6,44	4,8	4,5	4,3
9.	Imipenem (2 mcg/ml) + compuesto B (4 mcg/ml)	6,44	4,7	4,5	4,2
10.	Meropenem (4 mcg/ml) + compuesto B (2 mcg/ml)	6,44	5,1	5,2	4,6
11.	Meropenem (4 mcg/ml) + compuesto B (4 mcg/ml)	6,44	5,3	5,0	4,2
12.	Ertapenem(16 mcg/ml) + compuesto B (2 mcg/ml)	6,44	6,46	7,17	7,13
13.	Ertapenem (16 mcg/ml) + compuesto B (4 mcg/ml)	6,44	6,17	5,74	5,60
14.	Doripenem (4 mcg/ml) + compuesto B (4 mcg/ml)	6,44	5,69	5,20	5,21

## REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica que comprende: (a) ertapenem, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



15

donde R es 3-pirrolidina o 3-piperidina.

20

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en la composición en una cantidad de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en la composición en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos.

30

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en la composición en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos.

35

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende: (a) ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cualquiera de las siguientes cantidades:

40

(i) 0,25 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45

(ii) 0,5 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iii) 1 gramo del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(iv) 0,25 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(v) 0,5 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(vi) 1 gramo del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(vii) 2 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(viii) 0,25 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

50

(ix) 0,5 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

(x) 1 gramo del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

55

(xi) 2 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto de la fórmula (I) es cualquiera de los siguientes:

60

(a) mono-[2-(N'-[(R)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido (2S, 5R) sulfúrico;

(b) mono-[2-(N'-[(R)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido (2S, 5R)-sulfúrico; o

65

un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición está formulada en una forma de dosificación de tal manera que el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en la composición como una mezcla o como componentes separados.

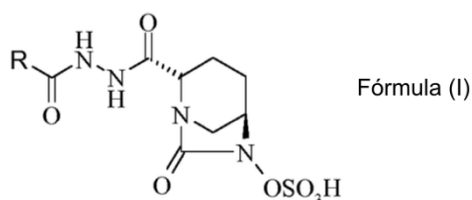
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, donde la composición está formulada en una forma de dosificación de tal manera que el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, están presentes en la composición como componentes separados.

9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición está en forma de un polvo o una solución.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, donde la composición está en forma de un polvo o una solución que se puede reconstituir al añadir un diluyente de reconstitución compatible para usarse en la administración parenteral u oral.

11. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 destinada a usarse en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.

12. Combinación de: (a) ertapenem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) un compuesto de la fórmula (I), o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula (I)

donde R es 3-pirrolidina o 3-piperidina, para usarse en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho tratamiento o dicha prevención comprende administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva de dicha combinación.

13. Combinación para usarse según la reivindicación 12, donde el compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de 0,25 gramos a 4 gramos por gramo de ertapenem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Combinación para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, donde el compuesto de la fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos.

15. Combinación para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 12 o 13, donde ertapenem o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra en una cantidad de 0,01 gramos a 10 gramos.

16. Combinación para usarse según la reivindicación 15, donde ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el compuesto de la fórmula (I) o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra en cualquiera de las siguientes cantidades:

- (i) 0,25 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (ii) 0,5 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iii) 1 gramo del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 0,5 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (iv) 0,25 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (v) 0,5 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (vi) 1 gramo del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (vii) 2 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 1 gramo de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

- (viii) 0,25 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 5 (ix) 0,5 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- (x) 1 gramo del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o
- (xi) 2 gramos del compuesto de la fórmula (I), o el estereoisómero o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y 2 gramos de ertapenem o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10 17. Combinación para usarse según cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, donde el compuesto de la fórmula (I) se selecciona de cualquiera de los siguientes:
- 15 (a) mono-[2-(N'-[(*R*)-pirrolidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido (2*S*, 5*R*) sulfúrico;
- (b) mono-[2-(N'-[(*R*)-piperidin-3-carbonil]-hidrazinocarbonil)-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3,2,1]oct-6-il] éster de ácido (2*S*, 5*R*)-sulfúrico; o
- 20 un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.