



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) BR 112019013527-8 A2**



**(22) Data do Depósito: 24/04/2017**

**(43) Data da Publicação Nacional: 07/01/2020**

---

**(54) Título:** DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO COMPOSTOS ANTIBACTERIANOS

**(51) Int. Cl.:** C07D 471/06; A61K 31/439; A61P 31/04.

**(30) Prioridade Unionista:** 02/03/2017 IN 201721007393.

**(71) Depositante(es):** WOCKHARDT LIMITED.

**(72) Inventor(es):** VIJAYKUMAR JAGDISHWAR PATIL; RAVIKUMAR TADIPARTHI; PIYUSH AMBALAL PATEL; RAJIB BHUNIYA; SACHIN BHAGWAT; SWAPNA SHRIPAD TAKALKAR; RAJESH CHAVAN; ANUSUYA PATEL; VIPUL RANE; MAHESH VITHALBHAI PATEL.

**(86) Pedido PCT:** PCT IB2017052330 de 24/04/2017

**(87) Publicação PCT:** WO 2018/158619 de 07/09/2018

**(85) Data da Fase Nacional:** 28/06/2019

**(57) Resumo:** A presente invenção refere-se aos compostos da Fórmula (I), ou a um estereoisômero ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, à sua preparação, às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e ao seu uso no tratamento e/ou prevenção de infecções bacterianas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO COMPOSTOS ANTIBACTERIA-NOS**".

PEDIDOS DE PATENTE RELACIONADOS

[001] O presente pedido reivindica a prioridade e o benefício ao Pedido Provisório de Patente da Índia Nº 201721007393 depositado em 02 de março de 2017; cuja descrição é incorporada integralmente por meio desta citação como se aqui transcrito em sua totalidade.

CAMPO DA INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a compostos fluorados, à sua preparação e ao seu uso para tratar e/ou prevenir infecções bacterianas.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

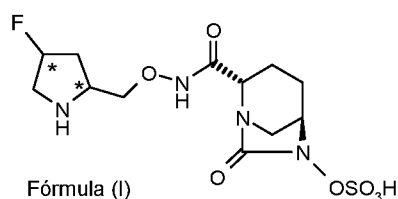
[003] A resistência desenvolvida pelas bactérias aos agentes antibacterianos conhecidos transformou o tratamento das infecções bacterianas num imenso desafio. Uma forma de se tratar as infecções bacterianas, especialmente as causadas por bactérias resistentes, é desenvolver agentes antibacterianos inéditos que possam suplantar a resistência bacteriana. Coates *et al.* (Br. J. Pharmacol. 2007; 152(8), 1147–1154) revisaram abordagens para o desenvolvimento de novos antibióticos. Entretanto, o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos é uma tarefa árdua. Por exemplo, Gwynn *et al.* (*Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1213: 5–19) analisaram os desafios envolvidos na descoberta de agentes antibacterianos. Inúmeros agentes antibacterianos foram descritos pela técnica anterior. No entanto, agentes antibacterianos potentes para uso no tratamento e/ou prevenção de infecções bacterianas, inclusive as causadas por bactérias que adquiriram resistência a um ou mais agentes antibacterianos consagrados, continuam sendo necessários. De forma inesperada, os inventores descobriram certos compostos fluorados dotados de propri-

edades antibacterianas.

### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[004] Portanto, a invenção fornece compostos fluorados, métodos para a preparação desses compostos, composições farmacêuticas que incluem esses compostos, e métodos para tratar e/ou prevenir a infecção bacteriana em um indivíduo usando esses compostos.

[005] Em um aspecto geral, a invenção fornece um composto da Fórmula (I),



ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[006] Em outro aspecto geral, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[007] Em outro aspecto geral, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo um composto da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[008] Em mais outro aspecto geral, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica contendo um composto da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[009] Em outro aspecto geral, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo: (a) um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêutica-

mente aceitável do mesmo.

[0010] Em outro aspecto geral, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica contendo: (a) um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0011] Em outro aspecto geral, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo: (a) um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0012] Em outro aspecto geral, a invenção fornece métodos para aumentar a eficácia antibacteriana de um agente antibacteriano em um indivíduo, o dito método compreendendo coadministrar o dito agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo junto com um composto da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0013] Em outro aspecto geral, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto da Fórmula (I) ou de um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0014] Os detalhes de uma ou mais modalidades da invenção são apresentados na descrição que se segue. Outros atributos, objetos e vantagens da invenção serão percebidos a partir da descrição abaixo, que inclui as reivindicações.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0015] Constam abaixo algumas modalidades exemplificativas à guisa de referência, e uma linguagem específica será empregada para

descrever essas modalidades. Contudo, deve ficar entendido que o escopo da invenção não está circunscrito à descrição oferecida. Alterações e modificações adicionais dos atributos inventivos ilustrados, bem como outras aplicações para os princípios da invenção da maneira como aqui ilustrados e que seriam vislumbrados por um profissional da área relevante quando de posse da presente descrição, são abraçadas pelo escopo da invenção. Note-se que, conforme empregado neste relatório descritivo e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma", "o" e "a" incluem o plural correspondente, a menos que o conteúdo indique claramente de outra forma. Todas as referências, incluindo-se patentes, pedidos de patente, e a literatura citada no relatório descritivo são expressamente incorporados por meio de citação em sua totalidade.

[0016] De maneira inesperada, os inventores descobriram certos compostos fluorados dotados de propriedades antibacterianas.

[0017] O termo "estereoisômeros" conforme empregado neste documento se refere a e inclui compostos com a mesma constituição química, mas que diferem na disposição espacial de seus átomos ou grupos. Os compostos da Fórmula (I) contêm centros quirais ou assimétricos (inclusive aqueles assinalados com "\*\*") e, portanto, existem em formas estereoisoméricas distintas. Salvo quando especificado de outra forma, a intenção é que todas as formas estereoisoméricas dos compostos da Fórmula (I), bem como as misturas desses compostos, inclusive misturas racêmicas, façam parte da presente invenção. Além disso, todos os isômeros geométricos e de posição (incluindo as formas *cis* e *trans*), além das misturas desses compostos, são igualmente abraçados pelo escopo da invenção. De maneira geral, a referência a um composto abrange os seus estereoisômeros e uma mistura de vários estereoisômeros.

[0018] O termo "sal farmaceuticamente aceitável" conforme em-

pregado neste documento se refere a um ou mais sais de um determinado composto que possui a atividade farmacológica desejada do composto livre e que não são biologicamente indesejáveis nem sob qualquer outra perspectiva. Em geral, os "sais farmacologicamente aceitáveis" dizem respeito a e englobam sais adequados para uso em contato com o tecido humano e animal sem a indevida toxicidade, irritação, resposta alérgica, e manifestações similares, e que são condizentes com uma relação benefício/risco razoável. Sais farmacologicamente aceitáveis são perfeitamente conhecidos na técnica. Por exemplo, S. M. Berge, *et al.* (*J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977)), que é incorporado a este documento por citação em sua totalidade, descrevem minuciosamente diversos sais farmacologicamente aceitáveis.

[0019] De maneira geral, os compostos de acordo com a invenção contêm frações básicas (por exemplo, átomos de nitrogênio) e frações ácidas (por exemplo, o grupo  $\text{SO}_3\text{H}$ ). Um indivíduo versado na técnica apreciaria, portanto, o fato de que esses compostos podem formar sais ácidos (formados com ácidos orgânicos e/ou inorgânicos) e sais básicos (formados com bases orgânicas e/ou inorgânicas). Esses sais podem ser preparados usando os procedimentos detalhados na técnica. Por exemplo, a fração básica pode ser convertida no seu sal tratando um composto com uma quantidade de ácido adequada. Exemplos típicos e não limitantes de ácidos adequados incluem ácido clorídrico, ácido trifluoroacético, ácido metanossulfônico, ou similares. Como alternativa, a fração ácida pode ser convertida no seu sal sendo tratada com uma base adequada. Exemplos típicos e não limitantes de tais bases incluem carbonato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, bicarbonato de potássio ou similares. No caso de compostos que incluam mais de um grupo funcional que possa ser convertido em sal, cada um dos grupos funcionais pode ser convertido em um sal independentemente. Por exemplo, no caso de compostos que conte-

nham dois átomos de nitrogênio básico, um nitrogênio básico pode formar um sal com um ácido enquanto o outro nitrogênio básico pode formar um sal com outro ácido. Os compostos de acordo com a invenção contêm as duas frações, ácida e básica, e, desse modo, podem formar sais internos ou os zwitterions correspondentes. De maneira geral, todas as formas de sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da Fórmula (I) de acordo com a invenção que incluem sais de adição ácida, sais de adição básica, zwitterions ou similares são considerados abrangidos pelo escopo da presente invenção e, genericamente, são denominados de sais farmacologicamente aceitáveis.

[0020] Os termos "infecção" ou "infecção bacteriana" conforme empregados neste documento se referem à e incluem a presença de bactérias em um indivíduo e, se o crescimento dessas bactérias for inibido, o resultado seria benefício para o indivíduo. Desse modo, o termo "infecção", além de significar presença de bactérias, também se refere à flora normal, que não é desejável. O termo "infecção" inclui uma infecção de origem bacteriana.

[0021] Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" conforme empregados neste documento significam a administração de um medicamento, inclusive uma composição farmacêutica, ou um ou mais princípios farmacologicamente ativos, para fins profiláticos e/ou terapêuticos. A expressão "tratamento profilático" indica o tratamento ministrado a um indivíduo ainda não infectado, mas suscetível à infecção ou sob risco de infecção (prevenindo a infecção bacteriana). A expressão "tratamento terapêutico" indica a administração de um tratamento a um indivíduo já acometido pela infecção. Os termos "tratar", "tratando" ou "tratamento" conforme empregados neste documento também se referem à administração das composições ou de um ou mais dos princípios farmacologicamente ativos aqui discutidos, com ou sem ingredientes inertes ou princípios farmacologicamente ativos adicionais, no intuito

de: (i) reduzir ou eliminar uma infecção bacteriana ou um ou mais sintomas da infecção bacteriana, ou (ii) retardar o avanço de uma infecção bacteriana ou de um ou mais sintomas da infecção bacteriana, ou (iii) reduzir a severidade de uma infecção bacteriana ou de um ou mais sintomas da infecção bacteriana, ou (iv) suprimir a manifestação clínica de uma infecção bacteriana, ou (v) suprimir a manifestação dos sintomas adversos da infecção bacteriana.

[0022] O termo "quantidade farmacologicamente eficaz" ou "quantidade terapêuticamente eficaz" ou "quantidade eficaz" conforme empregado neste documento se refere a uma quantidade que possui um efeito terapêutico ou que é a quantidade requerida para suscitar um efeito terapêutico em um indivíduo. Por exemplo, uma quantidade terapêuticamente ou farmacologicamente eficaz de um agente antibacteriano ou de uma composição farmacêutica é a quantidade do agente antibacteriano ou da composição farmacêutica requerida para suscitar um efeito terapêutico desejado que possa ser discernido por resultados de ensaios clínicos, estudos de modelos infecciosos em animais, e/ou estudos *in vitro* (por exemplo, em meio ágar ou caldo). A quantidade farmacologicamente eficaz depende de diversos fatores, inclusive, entre outros, do microrganismo (por exemplo, bactérias) em questão, das características do indivíduo (por exemplo, altura, peso, sexo, idade e anamnese), severidade da infecção e do tipo particular de agente antibacteriano utilizado. Em tratamentos profiláticos, uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz é a quantidade que seria eficaz para prevenir uma infecção de origem microbiana (por exemplo, bacteriana). Os compostos e/ou composições farmacêuticas de acordo com a invenção são aplicados em quantidades que são eficazes para proporcionar o efeito ou resultado terapêutico desejado.

[0023] O termo "administração" ou "administrar" inclui a entrega de uma composição ou de um ou mais princípios farmacologicamente ati-



vos a um indivíduo, inclusive, por exemplo, por qualquer método apropriado, que sirva para entregar a composição ou seus princípios ativos ou outros princípios farmacologicamente ativos no local da infecção. O método de administração pode variar na dependência de diversos fatores tais como, por exemplo, dos componentes da composição farmacêutica ou da natureza dos ingredientes inertes ou dos princípios farmacologicamente ativos, do local da infecção potencial ou efetiva, do microrganismo envolvido, severidade da infecção, idade e condição física do indivíduo e de outros fatores semelhantes. Alguns exemplos não limitantes das formas de administração de uma composição ou de um princípio farmacologicamente ativo a um indivíduo de acordo com a presente invenção incluem oral, intravenosa, tópica, intra-respiratória, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerossol, intraocular, intratraqueal, intrarretal, vaginal, biolística, adesivo dérmico, colírio, gotas otológicas ou colutório bucal. No caso de uma composição farmacêutica contendo mais de um ingrediente (ativo ou inerte), uma forma de se administrar a dita composição é miscigenar os ingredientes (por exemplo, sob uma forma de dosagem unitária adequada como comprimido, cápsula, solução, pó e formas similares) e em seguida administrar a forma de dosagem. Como alternativa, os ingredientes também podem ser administrados em separado (simultaneamente ou um após o outro) desde que os ingredientes atinjam níveis terapêuticos benéficos tais que a composição como um todo proporcione um efeito sinérgico e/ou o efeito desejado.

[0024] O termo "crescimento" conforme empregado neste documento se refere ao crescimento de um ou mais microrganismos e inclui a reprodução ou expansão populacional do microrganismo (por exemplo, bactérias). O termo "crescimento" também engloba a manutenção dos processos metabólicos contínuos de um microrganismo (por exemplo, bactérias), inclusive dos processos que mantêm o mi-

croorganismo vivo.

[0025] O termo "eficácia" conforme empregado neste documento se refere à capacidade de um tratamento ou de uma composição ou de um ou mais princípios farmacologicamente ativos de suscitar um efeito biológico desejado em um indivíduo. Por exemplo, o termo "eficácia antibacteriana" de uma composição ou de um agente antibacteriano se refere à capacidade da composição ou do agente antibacteriano de tratar ou prevenir a infecção microbiana (por exemplo, de bactérias) em um indivíduo.

[0026] Os termos "sinérgico" ou "sinergia" conforme empregados neste documento se referem à interação de dois ou mais agentes de tal maneira que o seu efeito combinado é maior do que os seus efeitos isolados.

[0027] O termo "agente antibacteriano" conforme empregado neste documento se refere a qualquer substância, composto ou combinação de substâncias ou compostos em combinação capazes de: (i) inibir, reduzir ou prevenir o crescimento de bactérias; (ii) inibir ou reduzir a capacidade da bactéria de causar infecção em um indivíduo; ou (iii) inibir ou reduzir a capacidade das bactérias de se multiplicarem ou de se conservarem infectivas no ambiente. O termo "agente antibacteriano" também indica compostos que possuem a capacidade de reduzir a infectividade ou a virulência das bactérias.

[0028] O termo "agente antibacteriano beta-lactâmico" conforme empregado neste documento indica os compostos dotados de propriedades antibacterianas e que contêm um núcleo beta-lactâmico na sua estrutura molecular.

[0029] O termo "beta-lactamase" conforme empregado neste documento se refere a qualquer enzima ou proteína ou qualquer outra substância que fragmente um anel beta-lactâmico. O termo "beta-lactamase" engloba enzimas que são produzidas por bactérias e que

são capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico em um composto beta-lactâmico, de maneira parcial ou completa.

[0030] O termo "inibidor da beta-lactamase" conforme empregado neste documento se refere a um composto que tem a capacidade de inibir a atividade de uma ou mais enzimas beta-lactamases, de maneira parcial ou completa.

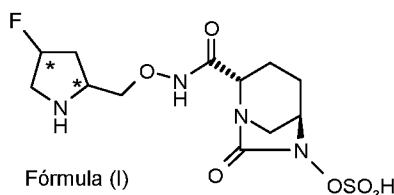
[0031] O termo "ingrediente farmacologicamente inerte" ou "carreador" ou "excipiente" se refere a um composto ou material utilizado para facilitar a administração de um composto, inclusive, por exemplo, para aumentar a solubilidade do composto. Exemplos típicos e não limitantes de carreadores sólidos incluem amido, lactose, fosfato dicálcico, sacarose, caulim, etc. Exemplos típicos e não limitantes de carreadores líquidos incluem água estéril, solução salina, tampões, tensoativos não iônicos, e óleos comestíveis, tais como óleo, óleos de amendoim e gergelim, etc. Somando-se aos citados, vários adjuvantes de uso generalizado na técnica podem ser incluídos. Esses e outros compostos similares são relatados na literatura, por exemplo, no Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.). Gilman *et al.* (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª Ed., Pergamon Press., por exemplo, descrevem considerações acerca da inclusão de vários componentes nas composições farmacêuticas, e o documento citado é incorporado integralmente ao presente relatório por essa referência.

[0032] O termo "indivíduo" conforme empregado neste documento indica um ser vertebrado ou invertebrado, inclusive um mamífero. O termo "indivíduo" inclui um humano, animal, ave, peixe, ou anfíbio. Exemplos típicos e não limitantes de "indivíduo" incluem humanos, gatos, cães, cavalos, ovelhas, bovinos, porcos, carneiros, ratos, camundongos e preás.

[0033] O termo "derivado farmacologicamente aceitável" conforme

empregado neste documento se refere a e inclui qualquer sal, pró-fármacos, metabólitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complexos, enantiômeros ou adutos farmacologicamente aceitáveis de um composto aqui descritos que, depois de administrados a um indivíduo, sejam capazes de fornecer (direta ou indiretamente) o composto inicial. Por exemplo, o termo "agente antibacteriano ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo" inclui todos os derivados do agente antibacteriano (tais como sal, pró-fármacos, metabólitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complexos, enantiômeros ou adutos) que, depois de administrados a um indivíduo, têm a capacidade de fornecer (direta ou indiretamente) o composto antibacteriano.

[0034] Em um aspecto geral, a invenção fornece o composto da Fórmula (I),



ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[0035] Exemplos típicos e não limitantes de compostos de acordo com a invenção incluem:

[0036] (2S, 5R)-N-{[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0037] (2S, 5R)-N-{[(2S, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0038] (2S, 5R)-N-{[(2R, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0039] (2S, 5R)-N-{[(2R, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0040] Sal de sódio de (2S, 5R)-N-{[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxa-

mida;

[0041] Sal de sódio de (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0042] Sal de sódio de (2S, 5R)-N-[[[(2R, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0043] Sal de sódio de (2S, 5R)-N-[[[(2R, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

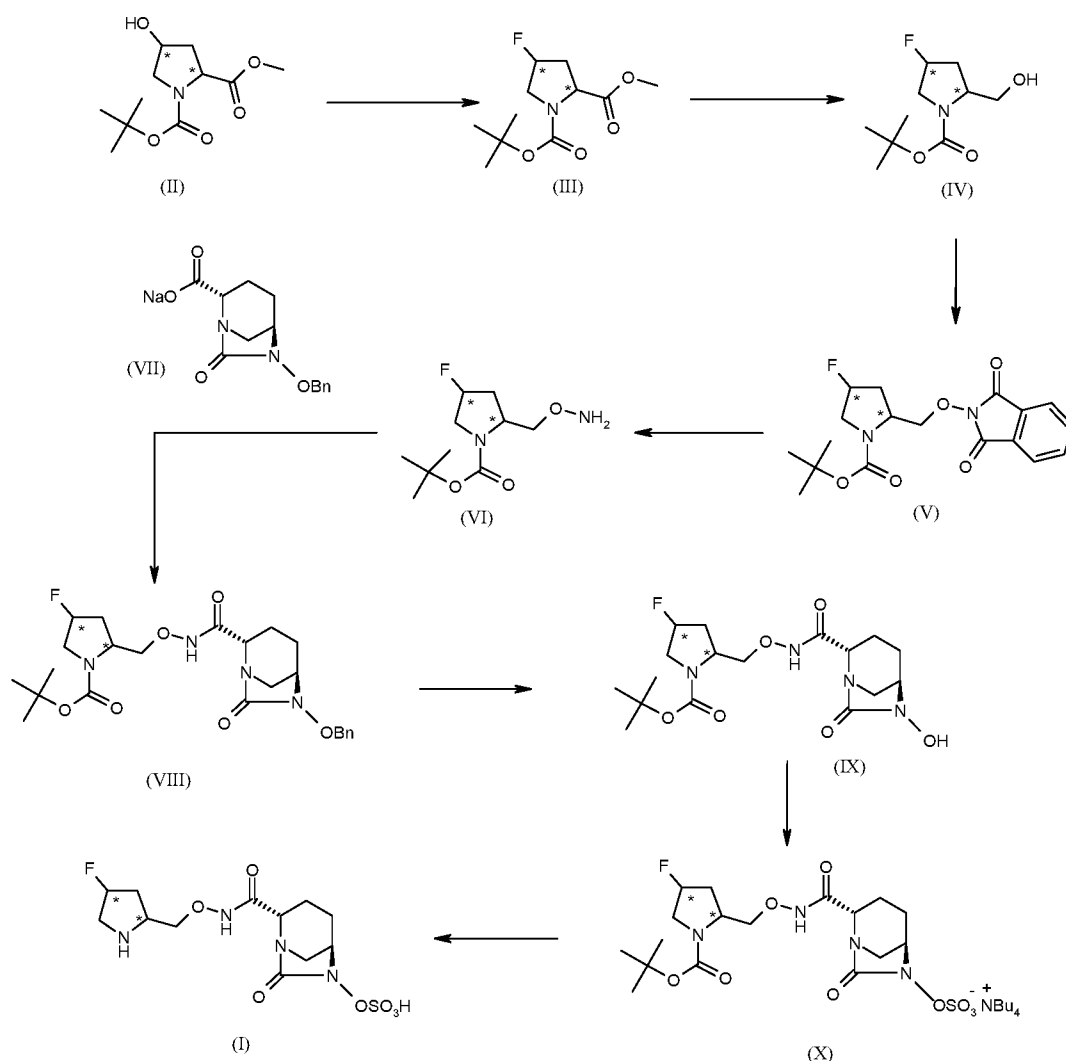
[0044] Sal de potássio de (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0045] Sal de potássio de (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

[0046] Sal de potássio de (2S, 5R)-N-[[[(2R, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida; e

[0047] Sal de potássio de (2S, 5R)-N-[[[(2R, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida.

[0048] Os compostos da invenção podem ser preparados conforme o procedimento geral revelado no Esquema 1. Estereoisômeros individuais podem ser preparados com os materiais de partida e reagentes apropriados. Um indivíduo versado na técnica apreciaria o fato de que os métodos descritos podem ser posteriormente variados e/ou aperfeiçoados para fornecer os compostos relacionados e desejados.



Esquema 1

[0049] Tipicamente, um composto da Fórmula (II) é convertido em um composto da Fórmula (III) na presença de um agente de fluoração adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de fluoração adequados incluem trifluoreto de dietilamino-enxofre (reagente DAST). O composto da Fórmula (III) é então convertido em um composto da Fórmula (IV) na presença de um agente de redução adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de redução adequados incluem boro-hidreto de lítio. O composto da Fórmula (IV) é convertido em um composto da Fórmula (V) com o uso de reagentes adequados. O composto da Fórmula (V) é convertido em um composto da Fórmula (VI) na presença dos reagentes adequados. O composto da Fórmula

(VI) é em seguida reagido com um sal de sódio do ácido (2S, 5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo [3.2.1] octano-2-carboxílico (VII) para obter um composto da Fórmula (VIII). O composto da Fórmula (VIII) é então convertido em um composto da Fórmula (IX) na presença de um agente de desbenzilação adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de desbenzilação adequados incluem gás hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição, como paládio em carbono. O composto da Fórmula (IX) é convertido em um composto da Fórmula (X) na presença de um agente de sulfonação adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de sulfonação adequados incluem o complexo trióxido de enxofre-dimetilformamida. A reação de sulfonação é sucedida por um tratamento com acetato de tetrabutylamônio para obter um composto da Fórmula (X). O composto da Fórmula (X) é convertido em um composto da Fórmula (I) na presença de um agente de desproteção adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de desproteção adequados incluem o ácido trifluoroacético. Uma imensa variedade de outros reagentes suscetíveis de promover essas transformações funcionais também podem ser empregados.

[0050] Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0051] Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo um composto que é (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0052] Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo: (a) um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b)

pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0053] Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo: (a) (2S, 5R)-N-{[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0054] Em algumas modalidades, a invenção fornece composições farmacêuticas contendo: (a) (2S, 5R)-N-{[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) um ou mais substâncias entre cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefuroxima, ou um sal farmacêuticamente aceitável dessas substâncias.

[0055] Em algumas outras modalidades, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo, compostos ou composições farmacêuticas de acordo com a invenção.

[0056] Em algumas outras modalidades, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto.

[0057] Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica contendo um composto da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0058] Em outras modalidades, a invenção fornece métodos para



tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica contendo: (a) um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0059] Em algumas modalidades adicionais, a invenção fornece métodos para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo: (a) um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0060] Em algumas modalidades, a invenção fornece métodos para aumentar a eficácia antibacteriana de um agente antibacteriano em um indivíduo, o dito método compreendendo coadministrar o dito agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo junto com um composto da Fórmula (I), ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0061] Em algumas modalidades, os compostos e/ou as composições de acordo com a invenção são empregados para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

[0062] Em algumas modalidades, a invenção fornece o uso de um composto que é (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou de um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

[0063] Em algumas modalidades, um composto que é (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, é utilizado na preparação de

um medicamento para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

[0064] Em algumas modalidades, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo um composto que é (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0065] Em algumas modalidades, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica contendo (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0066] Em algumas modalidades, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo, uma composição farmacêutica contendo: (a) (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

[0067] Em algumas modalidades, a invenção fornece um método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo, o dito método compreendendo administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica contendo: (a) (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) uma ou mais substâncias entre cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefuroxima, ou um sal farmacêuticamente

aceitável do mesmo.

[0068] As composições e métodos de acordo com a invenção utilizam os compostos da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em combinação com pelo menos um agente antibacteriano ou a um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo. Uma imensa variedade de agentes antibacterianos pode ser combinada aos compostos de acordo com a invenção. De maneira geral, os agentes antibacterianos são classificados em função da sua estrutura ou modo de ação.

[0069] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos incluem os que pertencem a um grupo de agentes antibacterianos como Ansamícinas, Carbacefemos, Carbapenamos, Carbapenemos, Cefalosporinas, Cefamicinas, Cefemos, Lincosamidas, Lipopeptídeos, Macrolídeos, Cetolídeos, Monobactamas, Nitrofuranos, Oxacefemos, Oxapenamos, Oxazolidinonas, Penamos, Penemos, Penicilinas, Polipeptídeos, Quinolonas, Sulfonamidas, Tetraciclina, e similares.

[0070] Em algumas modalidades, o agente antibacteriano é um agente antibacteriano beta-lactâmico.

[0071] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos beta-lactâmicos englobam aqueles geralmente conhecidos como Carbacefemos, Carbapenamos, Carbapenemos, Cefalosporinas, Cefamicinas, Cefemos, Monobactamas, Oxacefemos, Oxapenamos, Penamos, Penemos, Penicilinas e similares.

[0072] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos incluem cefacetila, cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefaloglicina, cefalônio, cefaloridina, cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefclidina, cefdaloxima, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenamo, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotetano, cefo-

tiam, cefovecina, cefoxitina, cefoxitina, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozila, cefquinoma, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftarolina, ceftazidima, cefteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftiofur, ceftiolen, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftolozano, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefaloridina, cefradina, CXA-101, flomoxef, latamoxef, loracarbef, moxalactam e similares.

[0073] Em algumas modalidades, o agente antibacteriano é pelo menos uma substância selecionada entre cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefdinir, cefixima, cefpodoxima, cefprozila, cefradina, ceftibuteno, cefuroxima, loracarbef ou um derivado farmacologicamente aceitável das mesmas.

[0074] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos aminoglicosídeos incluem amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, arbecacina, estreptomina, apramicina e similares.

[0075] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Ansamínicos incluem geldanamicina, herbimicina e similares.

[0076] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Carbapenemos incluem ertapenemo, doripenemo, imipenemo, meropenemo, panipenemo, biapenemo, tebipenemo, lenapenemo, tomopenemo e similares.

[0077] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Lincosamidas incluem clindamicina, lincomicina e similares.

[0078] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Macrolídeos incluem azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomicina, solitromicina e similares.

[0079] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacteria-

nos à base de Monobactamas incluem aztreonam e similares.

[0080] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Nitrofurano incluem furazolidona, nitrofurantoína e similares.

[0081] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Penicilina incluem amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, methicilina, nafcilina, oxacilina, penicilina g, penicilina v, piperacilina, temocilina, ticarcilina e similares.

[0082] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Polipeptídeos incluem bacitracina, colistina, polimixina B e similares.

[0083] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Quinolonas incluem floxacino, enoxacino, gatifloxacino, levofloxacino, lomefloxacino, moxifloxacino, nalidixic ácido, levonadifloxacino, norfloxacino, ofloxacino, trovafloxacino, grepafloxacino, sparfloxacino, temafloxacino, fleroxacino, pefloxacino, sitafloxacino e similares.

[0084] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Sulfonamida incluem mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprima e similares.

[0085] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Tetraciclinas incluem demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina e similares.

[0086] Exemplos típicos e não limitantes de agentes antibacterianos à base de Oxazolidinona incluem tedizolida, linezolida, ranbezolida, torezolida, radezolida e similares.

[0087] As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem incluir um ou mais carreadores ou excipientes farmacêutica-

mente aceitáveis ou similares. Exemplos típicos e não limitantes de tais carreadores ou excipientes incluem manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, croscarmelose de sódio, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes tamponantes do pH, lubrificantes, agentes estabilizadores, agentes aglutinantes e similares.

[0088] As composições farmacêuticas de acordo com a presente invenção podem ser concretizadas em diversas formas. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica está sob a forma de um pó ou solução. Em algumas outras modalidades, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção estão sob a forma de um pó que pode ser reconstituído pela adição de um diluente de reconstituição compatível antes da administração parenteral. Um exemplo não limitante de diluente de reconstituição compatível inclui a água.

[0089] Em algumas outras modalidades, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção estão sob a forma de uma composição congelada que pode ser diluída com um diluente compatível antes da administração parenteral.

[0090] Em algumas outras modalidades, as composições farmacêuticas de acordo com a invenção estão sob uma forma pronta para uso para administração parenteral.

[0091] Nos métodos de acordo com a invenção, a composição farmacêutica e/ou os demais princípios farmacologicamente ativos revelados por este documento podem ser administrados por qualquer método apropriado que sirva para entregar a composição ou seus constituintes ou os princípios ativos no local desejado. O método de administração poder variar em função de vários fatores como, por exemplo, dos componentes da composição farmacêutica e da natureza dos princípios ativos, do local da infecção potencial ou efetiva, do micror-

ganismo (por exemplo, bactérias) em questão, severidade da infecção, idade e condição física do indivíduo. Alguns exemplos não limitantes de administração da composição a um indivíduo de acordo com a presente invenção incluem oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratória, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, aerossol, intraocular, intratraqueal, intrarretal, vaginal, biolística, adesivo dérmico, colírio, gotas otológicas ou colutório bucal.

[0092] As composições de acordo com a invenção podem ser formuladas em diversas formas de dosagem nas quais os princípios ativos e/ou excipientes podem estar presentes em conjunto (por exemplo, como uma mistura miscigenada) ou como componentes separados. Quando os vários ingredientes na composição são formulados como uma mistura, a dita composição pode ser entregue pela administração dessa mistura. No caso de uma composição ou forma de dosagem na qual os ingredientes não se apresentam como uma mistura, e sim como componentes separados, essa composição/forma de dosagem pode ser administrada de diversas maneiras. Em uma maneira possível, os ingredientes podem ser misturados nas proporções desejadas e a mistura é administrada de acordo com a necessidade. Em alternativa, os componentes ou ingredientes (ativos ou inertes) podem ser administrados em separado (simultaneamente ou um após o outro) na proporção adequada para obter um nível ou efeito terapêutico igual ou equivalente ao que seria obtido pela administração da mistura equivalente.

[0093] De modo análogo, nos métodos de acordo com a invenção, os princípios ativos revelados por este documento podem ser administrados a um indivíduo de diversas maneiras, dependendo da necessidade. Em algumas modalidades, os princípios ativos são miscigenados em quantidades apropriadas e então a mistura miscigenada é administrada a um indivíduo. Em algumas outras modalidades, os princí-

pios ativos são administrados em separado. Visto que a invenção contempla que os princípios ativos agentes podem ser administrados em separado, a invenção também fornece a combinação de composições farmacêuticas em forma de kit. O kit pode incluir uma ou mais composições farmacêuticas separadas, cada uma delas contendo um ou mais princípios ativos. Cada uma das composições separadas pode estar presente em um recipiente separado, a exemplo de uma garrafa, frasco, seringas, caixas, bolsas e itens similares. Normalmente o kit inclui instruções para administração dos componentes separados. A forma de kit é particularmente vantajosa quando os componentes separados são preferivelmente administrados em diferentes formas de dosagem (por exemplo, oral e parenteral) ou quando administrados em intervalos de dosagem distintos. Quando administrados em separado, os princípios ativos podem ser administrados simultaneamente ou sequencialmente.

[0094] A composição farmacêutica ou os princípios ativos de acordo com a presente invenção podem ser formulados em uma variedade de formas de dosagem. Exemplos típicos e não limitantes de formas de dosagem incluem formas de dosagem sólidas, semissólidas, líquidas e aerossol; tais como comprimidos, cápsulas, pós, soluções, suspensões, supositórios, aerossóis, grânulos, emulsões, xaropes, elixires e similares.

[0095] De maneira geral, os compostos, composições farmacêuticas e o método revelados por este documento são úteis para tratar e/ou prevenir infecções bacterianas. Em um aspecto vantajoso, os compostos, composições e métodos revelados por este documento são igualmente eficazes para tratar ou prevenir infecções causadas por bactérias consideradas menos suscetíveis ou não suscetíveis a um ou mais agentes antibacterianos conhecidos ou às suas composições conhecidas. Alguns exemplos não limitantes de bactérias notórias pela

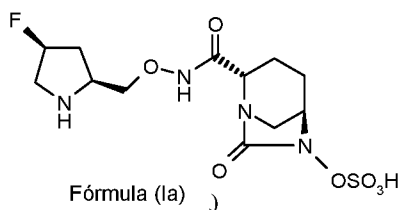


resistência desenvolvida contra os vários agentes antibacterianos incluem *Acinetobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* e similares. Outros exemplos não limitantes de infecções que podem ser tratadas ou prevenidas com os compostos, composições e/ou métodos de acordo com a invenção incluem: infecções cutâneas e do tecido mole, neutropenia febril, infecções do trato urinário, infecções intra-abdominais, infecções do trato respiratório, pneumonia (nosocomial), meningite bacteremia, infecções cirúrgicas, etc.

[0096] De maneira surpreendente, os compostos, composições e métodos de acordo com a invenção também são eficazes para tratar e/ou prevenir infecções bacterianas causadas por bactérias produtoras de uma ou mais enzimas beta-lactamases. A capacidade dos compostos, composições e/ou métodos de acordo com a presente invenção de combater essas bactérias resistentes com os antibióticos beta-lactâmicos usuais representa um aperfeiçoamento significativo na técnica.

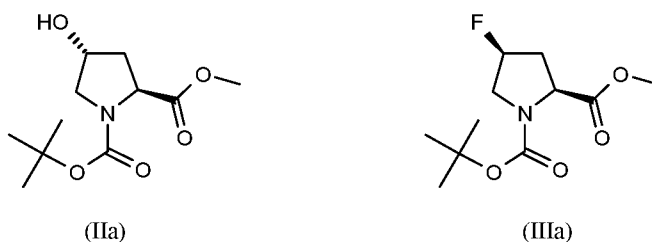
[0097] De maneira geral, os compostos da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou sal farmacologicamente aceitável desses compostos de acordo com a invenção também são úteis para aumentar a eficácia antibacteriana de um agente antibacteriano em um indivíduo. A eficácia antibacteriana de um ou mais agentes antibacterianos pode ser aumentada, por exemplo, coadministrando o dito agente antibacteriano ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo junto com um composto da Fórmula (I) ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo de acordo com a invenção.

[0098] Em algumas modalidades, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto da Fórmula (Ia),

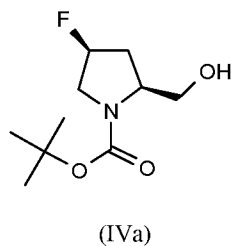


que compreende:

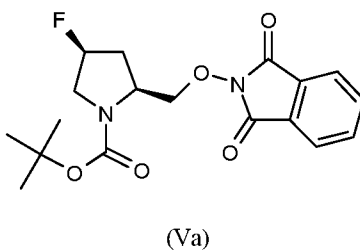
converter um composto da Fórmula (IIa) em um composto da Fórmula (IIIa) na presença de um agente de fluoração;



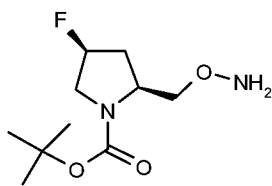
(b) converter um composto da Fórmula (IIIa) em um composto da Fórmula (IVa);



(c) converter um composto da Fórmula (IVa) em um composto da Fórmula (Va);

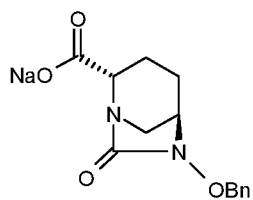


(d) converter um composto da Fórmula (Va) em um composto da Fórmula (VIa);

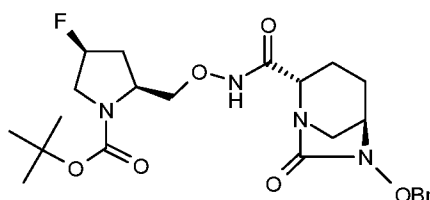


(VIa)

(e) reagir um composto da Fórmula (VIa) com um composto da Fórmula (VII) para obter um composto da Fórmula (VIIIa);

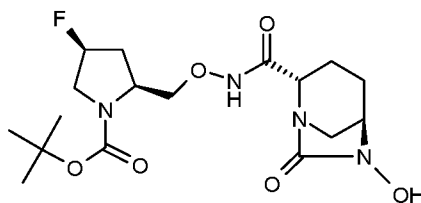


(VII)



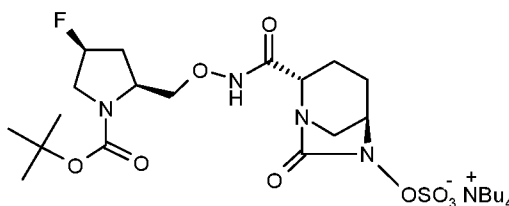
(VIIIa)

(f) converter um composto da Fórmula (VIIIa) em um composto da Fórmula (IXa);



(IXa)

(g) converter um composto da Fórmula (IXa) em um composto da Fórmula (Xa); e



(Xa)

(h) converter um composto da Fórmula (Xa) em um composto da Fórmula (Ia).

[0099] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (IIa) é convertido em um composto da Fórmula (IIIa) na presença de um agente de fluoração adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agente de fluoração adequados incluem trifluoreto de dietilamino-

enxofre (reagente DAST).

[00100] Em algumas outras modalidades, o composto da Fórmula (IIIa) é convertido em um composto da Fórmula (IVa) na presença de um agente de redução adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de redução adequados incluem boro-hidreto de lítio.

[00101] Em algumas outras modalidades, o composto da Fórmula (IVa) é convertido em um composto da Fórmula (Va) na presença de reagentes adequados. Exemplos típicos e não limitantes desses reagentes incluem di-isopropilazodicarboxilato, trifenilfosfina, e N-hidróxi ftalimida.

[00102] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (Va) é convertido em um composto da Fórmula (VIa) utilizando reagentes adequados. Exemplos típicos e não limitantes desses reagentes incluem o hidrato de hidrazina.

[00103] Em algumas outras modalidades, o composto da Fórmula (VIIIa) é obtido reagindo um composto da Fórmula (VIa) com um sal de sódio do ácido (2S, 5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxílico (VII) na presença de reagentes adequados. Exemplos típicos e não limitantes desses reagentes incluem 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl) e N-Metil Morfolina (NMM).

[00104] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (VIIIa) é convertido em um composto da Fórmula (IXa) na presença de um agente de desbenzilação adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de desbenzilação adequados incluem gás hidrogênio na presença de um catalisador de metal de transição tais como paládio em carbono.

[00105] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (IXa) é convertido em um composto da Fórmula (Xa) na presença de um agente de sulfonação adequado, e sucedido por um tratamento com

acetato de tetrabutilamônio. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de sulfonação adequados incluem o complexo de trióxido de enxofre-dimetilformamida. A reação de sulfonação é sucedida por um tratamento com acetato de tetrabutilamônio para obter um composto da Fórmula (Xa).

[00106] Em algumas modalidades, o composto da Fórmula (Xa) é convertido em um composto da Fórmula (Ia) na presença de um agente de desproteção adequado. Exemplos típicos e não limitantes de agentes de desproteção adequados incluem o ácido trifluoroacético.

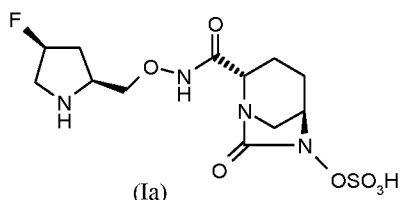
[00107] Uma variedade imensa de reagentes suscetíveis de acarretar essas transformações funcionais pode ser utilizado. O indivíduo versado na técnica perceberá imediatamente que substituições e modificações variadas podem ser aplicadas à invenção ora revelada, sem abandonar o escopo e o espírito da invenção. Por exemplo, os profissionais versados reconhecerão que a invenção pode ser praticada usando uma série de compostos diferentes no âmbito das descrições genéricas detalhadas.

### **EXEMPLOS**

[00108] Os exemplos abaixo ilustram as melhores modalidades conhecidas da invenção até o momento. No entanto, deve ficar entendido que essas modalidades são apenas exemplos e ilustrações da aplicação dos princípios da presente invenção. Inúmeras modificações e composições, métodos e sistemas alternativos podem ser vislumbrados pelos indivíduos versados na técnica sem que o espírito e escopo da presente invenção sejam desvirtuados. As reivindicações em anexo pretendem englobar essas modificações e arranjos. Logo, embora a presente invenção tenha sido descrita acima com particularidade, os exemplos adiante oferecem detalhes adicionais em relação às modalidades que até o momento são consideradas as mais práticas e preferenciais da invenção.

**Exemplo 1**

[00109] (2S, 5R)-N-[[[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ia)



[00110] **Etapa 1:** Síntese do (2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metila (IIIa).

[00111] Uma solução agitada de (2S, 4R)-4-hidróxi pirrolidina-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metila (IIa) (10 g, 40,8 mmols) em dicloroetano (100 ml) foi resfriada a  $-78^{\circ}\text{C}$  e trifluoreto de dietilaminoxofre (8,2 ml, 61,2 mmols) foi adicionado à solução. Os conteúdos da reação foram agitados nessa temperatura por 2 horas e em seguida resfriados bruscamente pela adição de uma solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10ml). A camada orgânica foi separada, lavada com salmoura e seca em sulfato de sódio. A camada orgânica seca foi concentrada sob pressão reduzida para obter o composto (IIIa) na forma de um óleo espesso (7 g, rendimento: 69%).

Análise:

Massa: 248,2 (M+H);

[00112]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,20 (dm,  $^2\text{JH-F} = 53,2$  Hz, 1H), 4,55 - 4,42 (m, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,70-3,61 (m, 1H), 2,53-2,31 (m, 2H), 1,48 e 1,43 (2s, 9H).

[00113] **Etapa 2:** Síntese de (2S, 4S)-4-fluoro-2-(hidroximetil) pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (IVa).

[00114] A uma solução agitada do composto (IIIa) (7 g, 28,3 mmols) em Tetra-hidrofurano (70 ml) e Metanol (70 ml) foi adicionado cloreto de lítio anidro (2,61 g, 62,3 mmols) e em seguida boro-hidreto de sódio (2,69 g, 70,8 mmols) em temperatura ambiente. Os conteúdos da reação foram agitados por 6 horas nessa temperatura, e em seguida con-

centrados sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi dividido entre acetato de etila (100 ml) e água (100 ml). A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter um produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica com 60-120 de tamanho; eluente: mistura de acetona: hexano 30:70 v/v). As frações combinadas foram concentradas para obter o composto (IVa) na forma de um óleo (6 g, rendimento: 97%).

Análise:

Massa: 220,3 (M+H);

[00115]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,22 (dm, J = 52,8 Hz, 1H), 4,17-4,09 (m, 2 H), 3,87-3,82 (m, 1 H), 3,74-3,49 (m, 3H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

[00116] **Etapa 3**: Síntese de (2S, 4S)-2-[[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)óxi] metil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (Va).

[00117] Di-isopropilazodicarboxilato (8,3g, 41mmols) foi adicionado a uma solução do composto (IVa) (6 g, 27 mmols) em tetra-hidrofurano (100 ml), sucedendo-se uma adição de trifenilfosfina (10,76g, 41 mmols) e N-hidróxi ftalimida (4,46 g, 27 mmols) sob agitação em temperatura ambiente (reação exotérmica, temperatura controlada mediante resfriamento com água). Depois que a adição foi concluída, a agitação continuou por 16 horas em temperatura ambiente. O progresso da reação foi monitorado por Cromatografia em Camada Fina (TLC). Os conteúdos das reações foram então concentrados sob pressão reduzida para obter um produto bruto, que foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica com tamanho de 60-120; eluente: mistura de acetona: hexano 30:70 v/v). As frações combinadas foram concentradas para obter o composto (Va) na forma de um sólido branco (9 g, rendimento: 90%).

Análise:

Massa: 365,3 (M+H);

[00118]  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,83-7,75 (m, 4H), 5,27 (dm,  $^2\text{JH-F} = 51,2$  Hz, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 4,32-4,20 (m, 2H), 3,75-3,45 (m, 2H), 2,82-2,74 (m, 1H), 2,32-2,17 (m, 1H), 1,42 e 1,39 (2s, 9H).

[00119] **Etapa 4:** Síntese de (2S, 4S)-2-[(amino-óxi)metil]-4-fluoropirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (VIa).

[00120] Hidrato de hidrazina (2,4 g, 48 mmols) foi adicionado a uma solução do composto (Va) (9 g, 24 mmols) em diclorometano (100 ml) sob agitação, em temperatura ambiente. A agitação prosseguiu por mais 2 horas em temperatura ambiente, e o progresso da reação foi monitorado por TLC. A mistura da reação foi filtrada através de um bloco de celite sob sucção e o resíduo lavado com diclorometano fresco (20ml). O filtrado combinado foi lavado com uma solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  10% (2x50 ml) e em seguida salmoura (50ml). A solução resultante foi seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter o composto (VIa) na forma de um óleo (5,7 g, rendimento: ~100%).

[00121] **Etapa 5:** Síntese de (2S, 5R)-N-[[1-terc-butoxicarbonil (2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il] metóxi]-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida (VIIIa).

[00122] Cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl, 7,87 g, 41,2 mmols), N-metilmorfolina (NMM, 8,32 g, 82,4 mmols) e 1-Hidroxibenzotriazol (HOBT, 3,7 g, 27,4 mmols) foram adicionados sucessivamente a uma solução agitada de sal de sódio de ácido (2S, 5R)-6-benzilóxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxílico (VII) (8,21 g, 27,4 mmols) em DMF (100 ml) em temperatura ambiente. O composto (VII) foi preparado usando o procedimento revelado no Pedido de Patente Internacional N° PCT/IB2013/059264.



A essa solução também foi adicionada uma solução do composto (VIa) (5,7 g, 24,3 mmols) em DMF (15 ml) e a agitação continuou por mais 16 horas. A mistura da reação foi vertida em água (500 ml), agitada e extraída com acetato de etila (2 × 200 ml). A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada sob pressão reduzida para obter um resíduo oleoso, que foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica com 60-120 de tamanho; eluente: mistura de acetona: hexano 40:60 v/v). As frações combinadas foram evaporadas para obter o composto (VIIIa) na forma de um sólido branco (9,0 g, rendimento: 75%).

Análise:

Massa: 493,3 (M+H);

[00123] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,14 (bs, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 5,23 (dm, 1H, J = 59,6 Hz), 5,05 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 4,90 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 4,29-4,28 (m, 1H), 3,94-3,83 (m, 3H), 3,72-3,56 (m, 2H), 3,32-3,3,29 (m, 1H), 3,07-2,89 (m, 2H), 2,29-1,82 (m, 6H), 1,46 (s, 9H)

[00124] **Etapa 6:** Síntese de (2S, 5R)-N-[[1-terc-butoxicarbonil (2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il] metóxi]-6-hidróxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1] octano-2-carboxamida (IXa).

[00125] O composto (VIIIa) (5 g, 10,1 mmols) foi hidrogenado removendo o gás hidrogênio na presença de paládio em carbono a 10% (2 g, 50% de umidade) como catalisador e uma mistura 1:1 de diclorometano (25 ml) e dimetilformamida (25 ml) como solvente, na temperatura de 25-30°C. O progresso da reação foi monitorado com a ajuda de TLC (acetato de etila: hexano, 1:1). Depois de concluída a reação, os conteúdos da reação foram filtrados através de um bloco de celite. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para obter um composto bruto (IXa) (4 g, rendimento: ~100%).

[00126] **Etapa 7:** Síntese do sal de tetrabutilamônio de (2S, 5R)-N-[[1-terc-butoxicarbonil (2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metóxi]-7-oxo-6-

(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Xa).

[00127] O complexo trióxido de enxofre-dimetilformamida (3,1 g, 20,2 mmols) foi adicionado a uma solução agitada do composto (IXa) (4,0 g, 10,1 mmols) em DMF (30 ml) sob atmosfera de argônio a 25°C. A agitação continuou por 1 hora a 25°C, e a reação foi monitorada com TLC. Uma solução de acetato de tetrabutilamônio (7,64 g, 25 mmols) em água (15 ml) foi adicionada à mistura da reação e a agitação prosseguiu por mais 1 hora, a mistura resultante foi concentrada sob pressão reduzida a 40°C. O resíduo foi diluído com água (50 ml) e a mistura extraída em diclorometano (2 × 50 ml). A camada orgânica combinada foi seca em Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e evaporada sob pressão reduzida para obter um óleo, que foi purificado por cromatografia de coluna (gel de sílica com tamanho de 60-120; eluente: mistura de diclorometano: metanol, 95:5 v/v) e a evaporação das frações combinadas sob pressão reduzida proporcionou o composto (Xa) na forma de uma espuma branca (4g, rendimento: 54%).

Análise:

Massa: 481,4(M-H).

[00128] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,22 (bs, 1H), 5,23 (dm, 1H, J=54Hz), 4,34-4,35 (m, 2H), 3,91-4,14 (m, 4H), 3,59-3,73 (m, 2H), 3,25-3,36 (m, 9H), 2,95 (d, 1H, J=9,2Hz), 2,08-2,34 (m, 4H), 1,89-1,91 (m, 1H), 1,63-1,77 (m, 12H), 1,40-1,53 (m, 16H), 0,98-1,02 (t, 12H) .

[00129] **Etapa 8**: Síntese de (2S, 5R)-N-[(2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ia).

[00130] O composto (Xa) (4 g, 5,52 mmols) foi dissolvido em diclorometano (20 ml) e a solução resfriada a -15°C. Ácido trifluoroacético (20 ml) foi gotejado aos poucos na solução em temperatura entre -10° e -15°C. A reação foi monitorada por análise de ES-MS. A temperatura da solução foi mantida de -10 a -5 °C por 1 hora. Depois de concluída

a reação, hexano (200 ml) foi adicionado à mistura da reação. A camada de hexano foi decantada e o resíduo oleoso foi lavado completamente com hexano (2 × 100 ml) e éter dietílico (50 ml). O resíduo sólido formado foi lavado novamente com acetonitrila e éter dietílico (20 ml cada). O resíduo foi seco sob pressão reduzida para obter o produto como um sólido branco, que foi recristalizado usando uma mistura de isopropanol e água para obter o composto da Fórmula (Ia) na forma de um sólido branco (1,7 g, rendimento: 80%).

Análise:

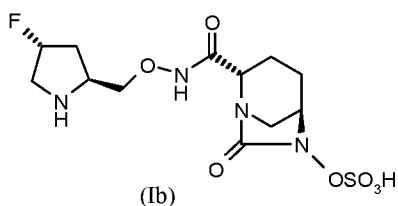
Massa: 381,2 (M-H); para Peso Molecular: 382,2; Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>FH<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S.

[00131] <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,67 (bs, 1H), 9,22 (bs, 1H), 5,43 (dm, <sup>2</sup>JH-F = 53,2 Hz, 1H), 4,05-3,95 (m, 4H), 3,81 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,62-3,32 (m, 4H), 3,06-2,95 (m, 2H), 2,07-1,67 (m, 5H).

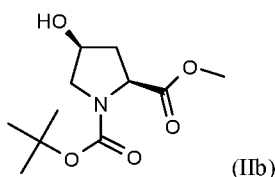
[00132] Ponto de fusão: 180-183°C (Decomposição).

### Exemplo 2

[00133] (2S, 5R)-N-{[(2S, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ib)



[00134] O composto da Fórmula (Ib) foi preparado conforme o procedimento descrito no Exemplo 1, começando com (2S, 4S)-4-hidróxi pirrolidina-1, 2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metila (composto (IIb)), em um rendimento geral de cerca de 24%.



Análise:

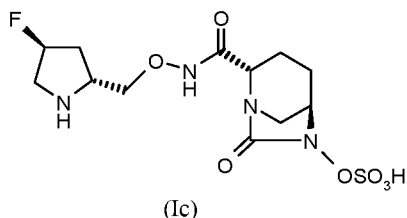
[00135] Massa: 381,2 (M-H); para Peso Molecular: 382,2; Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>FH<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S.

[00136] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,72 (brs, 1 H), 9,37 (brs, 1 H), 5,45 (d, <sup>2</sup>JH-F = 52,8 Hz, 1 H), 4,11 – 3,92 (m, 4 H), 3,82 (d, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,62 – 3,43 (m, 3 H), 3,05 – 2,96 (m, 2 H), 2,42 – 2,32 (m, 1 H), 2,15 – 1,82 (m, 3 H), 1,75 – 1,63 (m, 2 H).

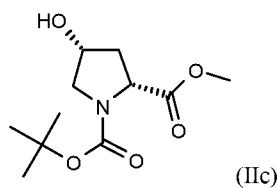
[00137] Ponto de fusão: 160-163°C (Decomposição).

### Exemplo 3

[00138] (2S, 5R)-N-[[ (2R, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



[00139] O composto da Fórmula (Ic) foi preparado conforme o procedimento descrito no Exemplo 1, começando com (2R, 4R)-4-hidróxi pirrolidina-1, 2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metila (composto (IIc)), em um rendimento geral de cerca de 16%.



Análise:

[00140] Massa: 381,2 (M-H); para Peso Molecular: 382,2; Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>FH<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S.

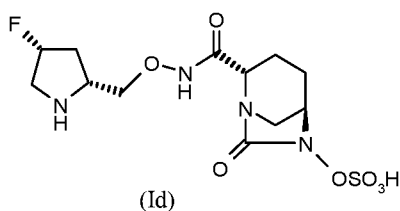
[00141] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,74 (bs, 1H), 9,21 (bs, 1H), 5,42 (dm, <sup>2</sup>JH-F = 52,4 Hz, 1H), 4,11-3,95 (m, 4H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 4H), 3,11-2,95 (m, 1H), 2,01-1,62 (m, 5H).

[00142] Ponto de fusão: 175-178°C (Decomposição).

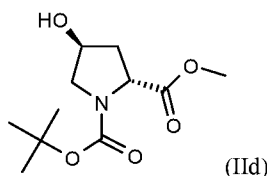
### Exemplo 4

[00143] (2S, 5R)-N-[[ (2R, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-

## 6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida



[00144] O composto da Fórmula (Id) foi preparado conforme o procedimento descrito no Exemplo 1, começando com (2R, 4S)-4-hidróxi pirrolidina-1, 2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metila (composto (IId)), em um rendimento geral de cerca de 16%.

**Análise:**

[00145] Massa: 381,2 (M-H); para Peso Molecular: 382,2; Fórmula Molecular: C<sub>12</sub>FH<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S.

[00146] <sup>1</sup>H RMN (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,27 (bs, 1H), 9,18 (bs, 1H), 5,42 (dm, <sup>2</sup>JH-F = 53,2 Hz, 1H), 4,02-3,92 (m, 4H), 3,80 (d, J = 6Hz, 1H), 3,59-3,31 (m, 4H), 3,05-2,98 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 2,03-1,65 (m, 5H),

[00147] Ponto de fusão: 207-209°C (Decomposição).

**Atividade Biológica**

[00148] Foi investigada a atividade biológica dos compostos representativos de acordo com a invenção contra diversas cepas de bactérias. Em um estudo típico, culturas de bactérias com 1 dia de crescimento foram diluídas apropriadamente e inoculadas em meio de ágar contendo diluições dobradas dos compostos de teste. A observação quanto ao crescimento ou ausência de crescimento foi efetuada depois de 16 a 20 horas de incubação a 35 ± 2°C no ar ambiente. O procedimento geral foi conduzido conforme as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (Clinical and Laboratory Stan-

dards Institute (CLSI), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 20º Suplemento Informativo, M 100 – S20, Volume 30, Nº 1, 2010). Os resultados desses estudos estão sintetizados na Tabela 1.

<b>Tabela 1.</b> Atividade antibacteriana dos compostos de acordo com a invenção (MIC expressa em µg/ml)					
Sr.	Cepa bacteriana	MIC (expressa em µg/ml) de um composto de acordo com			
		Exemplo 1	Exemplo 2	Exemplo 3	Exemplo 4
1.	<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	> 32	> 32	> 32	> 32
2.	<i>E. coli</i> 13351	0,5	1	1	2
3.	<i>E. coli</i> 13352	1	2	2	4
4.	<i>E. coli</i> 13353	0,5	1	1	1
5.	<i>E. coli</i> M 36	0,25	1	1	1
6.	<i>E. coli</i> 7MP	1	2	2	4
7.	<i>E. coli</i> M 49	4	4	4	4
8.	<i>E. coli</i> M 50	0,5	2	1	2
9.	<i>E. coli</i> M 138	0,5	2	1	2
10.	<i>K. pneumoniae</i> H521	1	4	2	4
11.	<i>K. pneumoniae</i> H522	1	4	2	4
12.	<i>K. pneumoniae</i> H523	1	4	2	4
13.	<i>K. pneumoniae</i> H525	0,5	4	2	2

[00149] Como pode observar, o composto de acordo com a invenção demonstra atividade antibacteriana contra diversas cepas de bactérias, inclusive aquelas sabidamente resistentes a um ou mais agentes antibacterianos existentes. A atividade antibacteriana dos compostos de acordo com a invenção também foi investigada em combinação com diversos agentes antibacterianos, os quais incluíam Cefepima, Ceftazidima, Cefixima, Cefpodoxima, e Ceftibuteno. Por exemplo, a atividade antibacteriana do composto de acordo com o Exemplo 1 em combinação com os vários agentes antibacterianos está resumida na Tabela 2.

[00150] Nesses estudos, a contagem inicial de bactérias (na hora 0) foi de 7,18 log<sub>10</sub> UFC/ml. De maneira geral, 1, 2 e 3 log de morte de bactérias em relação à contagem inicial corresponde a 99%, 99,9% e 99,99 % de efeito bactericida. Em um estudo típico do percentual de morte bacteriana tempo-dependente, culturas bacterianas de crescimento recente foram diluídas na densidade celular pretendida (inóculo de partida inicial) em meio Muller Hinton (BD, EUA) cátion ajustado. Os agentes antibacterianos (isoladamente ou em combinação) nas

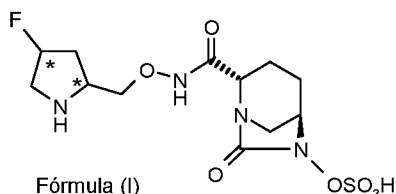
concentrações requeridas foram adicionados ao meio contendo a cultura. Os frascos de amostra foram incubados sob condição de agitação (120 rpm) a 37°C. A contagem das bactérias viáveis foi realizada periodicamente diluindo a amostra em solução salina normal e espalhando em placas de ágar tríptico de soja (BD, EUA). As placas foram incubadas por 24 horas para estimar a contagem de bactérias viáveis. Os resultados são expressos em termos de Log<sub>10</sub> UFC por ml.

[00151] Diversas composições contendo os compostos de acordo com a invenção, isoladamente e combinadas aos agentes antibacterianos também foram preparadas.

<b>Tabela 2.</b> Efeito do % da morte bacteriana tempo-dependente para uma combinação de um composto de acordo com o Exemplo 1 com vários agentes antibacterianos, contra a cepa M50 de <i>E. coli</i> (CMY, DHA)					
Sr.	Princípio Ativo	Contagem de bactérias (Log <sub>10</sub> UFC por ml)			
		2 horas	4 horas	6 horas	8 horas
1.	Controle (Sem princípio ativo)	8,04	8,40	8,74	9,08
2.	Cefepima (8 µg/ml)	7,85	8,65	8,90	9,0
3.	Ceftazidima (8 µg/ml)	7,81	8,90	9,0	8,92
4.	Cefixima (8 µg/ml)	7,85	8,90	8,78	9,04
5.	Cefpodoxima (8 µg/ml)	7,95	8,70	8,95	9,30
6.	Ceftibuteno (8 µg/ml)	7,98	8,30	8,74	9,48
7.	Composto da Fórmula (Ia) (4 µg/ml)	7,78	6,74	5,85	6,13
8.	Cefepima (1 µg/ml) + Composto da Fórmula (Ia) (4 µg/ml)	4,30	3,48	3,0	2,86
9.	Ceftazidima (2 µg/ml) + Composto da Fórmula (Ia) (4 µg/ml)	3,85	3,48	3,0	1,6
10.	Cefixima (1 µg/ml) + Composto da Fórmula (Ia) (4 µg/ml)	7,18	4,74	4,08	4,6
11.	Cefpodoxima (2 µg/ml) + Composto da Fórmula (Ia) (4 µg/ml)	5,02	4,28	3,0	3,0
12.	Ceftibuteno (8 µg/ml) + Composto da Fórmula (Ia) (4 µg/ml)	7,0	5,70	4,30	4,0

## REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de apresentar a Fórmula (I),



ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado entre:

(2S, 5R)-N-[[2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S, 5R)-N-[[2S, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S, 5R)-N-[[2R, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2S, 5R)-N-[[2R, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

ou um estereoisômero ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado entre:

Sal de sódio de (2S, 5R)-N-[[2S, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sódio de (2S, 5R)-N-[[2S, 4R)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sódio de (2S, 5R)-N-[[2R, 4S)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxa-



mida;

Sal de sódio de (2*S*, 5*R*)-N-[[*(2R*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-N-[[*(2S*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-N-[[*(2S*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-N-[[*(2R*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-N-[[*(2R*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi]-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

ou um estereoisômero do mesmo

4. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

5. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

6. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o agente antibacteriano ser um agente antibacteriano beta-lactâmico.

7. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o agente antibacteriano ser pelo menos um selecionado a partir de um grupo consistindo em agentes anti-

bacterianos à base de Ansamicina, Carbacefemo, Carbapenamo, Carbapenemo, Cefaslosporina, Cefamicina, Cefemo, Lincosamida, Lipopeptídeo, Macrolídeo, Cetolídeo, Monobactama, Nitrofurano, Oxacefemo, Oxapenamo, Oxazolidinona, Penamo, Penemo, Penicilina, Polipeptídeo, Quinolona, Sulfonamida, ou Tetraciclina.

8. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o agente antibacteriano ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em cefacetila, cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefaloglicina, cefalônio, cefaloridina, cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefclidina, cefdaloxima, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenamo, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotetano, cefotiam, cefovecina, cefoxitina, cefoxitina, ceftazopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozila, cefquinoma, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftarolina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftiofur, ceftioleno, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftolozano, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefaloridina, cefradina, CXA-101, flomoxef, latamoxef, loracarbef, moxalactam, ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de o agente antibacteriano ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefdinir, cefixima, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozila, cefradina, ceftibuteno, cefuroxima, loracarbef, ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

10. Uso de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de ser para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

11. Uso de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 4 a 9, caracterizado pelo fato de ser para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

12. Método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender administrar ao dito indivíduo um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

13. Método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 4 a 9.

14. Método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender administrar ao dito indivíduo: (a) um composto da Fórmula (I) como definido na reivindicação 1, ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e (b) pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmacêuticamente aceitável do mesmo.

15. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o composto da Fórmula (I) ser selecionado entre:

(2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*S*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

(2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*S*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

(2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

(2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

ou um estereoisômero ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

16. Método, de acordo com a reivindicação 14, caracteriza-

do pelo fato de o composto da Fórmula (I) ser selecionado entre:

Sal de sódio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*S*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de sódio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*S*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de sódio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de sódio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*S*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*S*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

Sal de potássio de (2*S*, 5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*R*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi}-7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida

ou um estereoisômero do mesmo.

17. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado pelo fato de o agente antibacteriano ser um agente antibacteriano beta-lactâmico.

18. Método, de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções 14 a 16, caracterizado pelo fato de o agente antibacteriano ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em agentes antibacterianos à base de Ansamícinas, Carbacefemos, Carbapenamos, Carbapenemos, Cefalosporinas, Cefamicinas, Cefemos, Lincosamidas, Lipopeptídeos, Macrolídeos, Cetolídeos, Monobactamas, Nitrofuranos, Oxacefemos, Oxapenamos, Oxazolidinonas, Penamos, Penemos, Penicilinas, Polipeptídeos, Quinolonas, Sulfonamidas, Tetraciclina.

19. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado pelo fato de o agente antibacteriano ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em cefacetri-la, cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefaloglicina, cefalônio, cefaloridina, cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazaflur, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefclidina, cefdaloxima, cefdinir, cefditoreno, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenamo, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefodizima, cefonicida, cefoperazona, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotetano, cefotiam, cefovecina, cefoxitina, cefoxitina, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozila, cefquinoma, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftarolina, ceftazidima, cefteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftiofur, ceftioleto, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftolozano, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefaloridina, cefradina, CXA-101, flomoxef, latamoxef, loracarbef, moxalactam, ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo.

20. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 14 a 16, caracterizado pelo fato de o agente antibacteriano ser pelo menos um selecionado a partir do grupo consistindo em cefaclor, cefadroxila, cefalexina, cefdinir, cefixima, cefpirome, cefpodoxima, cefprozila, cefradina, ceftibuteno, cefuroxima, loracarbef, ou um derivado farmacologicamente aceitável do mesmo.

21. Composto, caracterizado pelo fato de ser (2*S*, 5*R*)-N- $\{[(2*S*, 4*S*)-4-fluoropirrolidina-2-il]metilóxi\}$ -7-oxo-6-(sulfo-óxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, ou um estereoisômero ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

22. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um composto como definido na reivindicação 21.

23. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de compreender adicionalmente pelo menos um agente antibacteriano ou um derivado farmaceuticamente aceitável do mesmo.

24. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de o agente antibacteriano ser um agente antibacteriano beta-lactâmico.

25. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de os agentes antibacterianos serem um ou mais entre cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefuroxima, ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

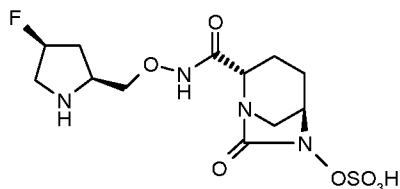
26. Uso de um composto como definido na reivindicação 21, caracterizado pelo fato de ser para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

27. Uso de uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 22 a 25, caracterizado pelo fato de ser para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana.

28. Método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo caracterizado pelo fato de compreender administrar ao dito indivíduo um composto como definido na reivindicação 21.

29. Método para tratar ou prevenir uma infecção bacteriana em um indivíduo caracterizado pelo fato de administrar ao dito indivíduo uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 22 a 25.

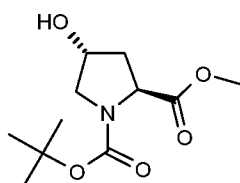
30. Processo para preparação de um composto da Fórmula (Ia),



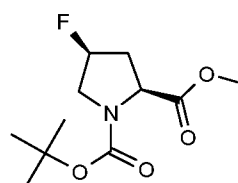
Fórmula (Ia)

caracterizado pelo fato de compreender:

(a) converter um composto da Fórmula (IIa) em um composto da Fórmula (IIIa) na presença de um agente de fluoração;

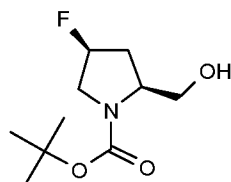


(IIa)



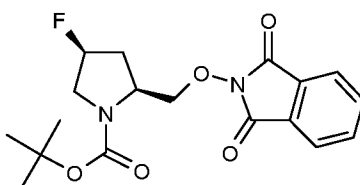
(IIIa)

(b) converter um composto da Fórmula (IIIa) em um composto da Fórmula (IVa);



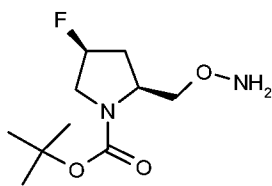
(IVa)

(c) converter um composto da Fórmula (IVa) em um composto da Fórmula (Va);



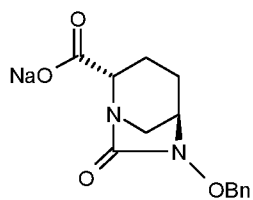
(Va)

(d) converter um composto da Fórmula (Va) em um composto da Fórmula (VIa);

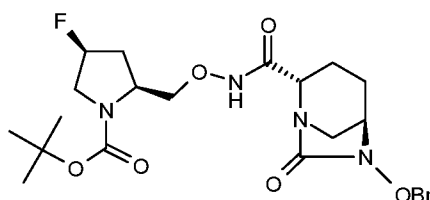


(VIa)

(e) reagir um composto da Fórmula (VIa) com um composto da Fórmula (VII) para obter um composto da Fórmula (VIIIa);

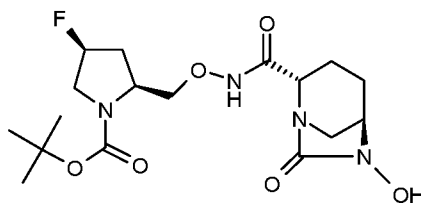


(VII)



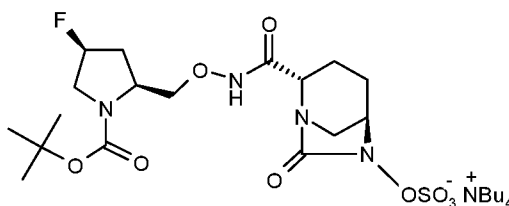
(VIIIa)

(f) converter um composto da Fórmula (VIIIa) em um composto da Fórmula (IXa);



(IXa)

(g) converter um composto da Fórmula (IXa) em um composto da Fórmula (Xa); e



(Xa)

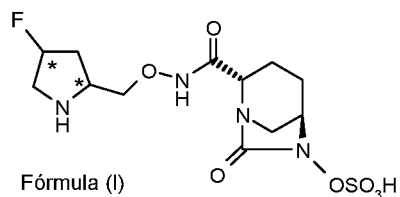
(h) converter um composto da Fórmula (Xa) em um composto da Fórmula (Ia).



**RESUMO**

Patente de Invenção: "DERIVADOS HETEROCÍCLICOS COMO COMPOSTOS ANTIBACTERIANOS".

A presente invenção refere-se aos compostos da Fórmula (I),



ou a um estereoisômero ou a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, à sua preparação, às composições farmacêuticas que compreendem tais compostos e ao seu uso no tratamento e/ou prevenção de infecções bacterianas.