

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 949 216**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/439** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

**C07D 471/08** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2020 PCT/IN2020/050890**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2021 WO21074930**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2020 E 20799842 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2023 EP 4045040**

54 Título: **Compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno**

30 Prioridad:

**18.10.2019 IN 201921042452**

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

**26.09.2023**

73 Titular/es:

**WOCKHARDT LIMITED (100.0%)  
D-4, MIDC Area Chikalthana  
431006 Aurangabad, IN**

72 Inventor/es:

**PATIL, VIJAYKUMAR JAGDISHWAR;  
TADIPARTHI, RAVIKUMAR;  
BHUNIYA, RAJIB;  
DESHMUKH, VIKAS VITTHALRAO;  
MUNSHI, ZAKI AHMED BURHANUDDIN;  
PATEL, PIYUSH AMBALAL;  
JOSHI, PRASHANT RATNAKAR;  
CHAVAN, RAJESH;  
TAKALKAR, SWAPNA SHRIPAD;  
YEOLE, RAVINDRA DATTATRAYA y  
PATEL, MAHESH VITHALBHAI**

74 Agente/Representante:

**TOMAS GIL, Tesifonte Enrique**

ES 2 949 216 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno

5 **CAMPO DE LA INVENCIÓN**

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

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

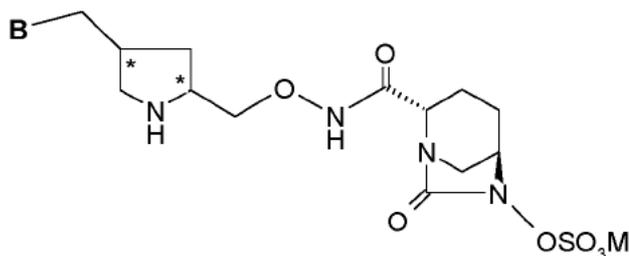
[0002] La aparición de resistencia bacteriana a agentes antibacterianos conocidos se está convirtiendo en un gran problema en el tratamiento de las infecciones bacterianas. Un camino que seguir para tratar las infecciones bacterianas, y especialmente aquellas causadas por bacterias resistentes, es desarrollar nuevos agentes antibacterianos que puedan vencer la resistencia bacteriana. Coates et al. (Br. J. Pharmacol. 2007; 152(8), 1147-1154) han revisado enfoques para desarrollar nuevos antibióticos. Sin embargo, el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos es una tarea difícil. Por ejemplo, Gwynn et al. (Annals of the New York Academy of Sciences, 2010, 1213: 5-19) han revisado las dificultades en el descubrimiento de agentes antibacterianos. En la técnica anterior se han descrito varios agentes antibacterianos. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de agentes antibacterianos potentes para su uso en el tratamiento y/o la prevención de las infecciones bacterianas, incluidas las causadas por bacterias que han adquirido resistencia a uno o más de los agentes antibacterianos conocidos. Los inventores han descubierto sorprendentemente algunos compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno que tienen propiedades antibacterianas.

[0003] Los documentos WO2014/033560A1, WO2018/158619A1 y WO2017/098425A1 se refieren a derivados de 1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida para su uso en el tratamiento o la prevención de infecciones bacterianas.

30 **RESUMEN DE LA INVENCIÓN**

[0004] Por consiguiente, se proporcionan compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno y composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Se describen métodos para la preparación de estos compuestos. Además, se proporcionan los compuestos y las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos para su uso en el tratamiento y/o prevención de una infección bacteriana en un sujeto.

[0005] En un aspecto general, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;



Fórmula (I)

donde:

B se selecciona de entre:

- 45 (a) hidrógeno,  
 (b) halógeno,  
 (c) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,  
 (d) O<sub>1</sub>,  
 50 (e) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,  
 (f) SH,  
 (g) SR<sub>i</sub>,  
 (h) SOR<sub>1</sub>,  
 (i) SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>,  
 55 (j) CHO,  
 (k) COOR<sub>1</sub>,

- (l)  $\text{CONR}_1\text{R}_2$ ,  
 (m) CN,  
 (n) heteroarilo,  
 (o) heterocicloalquilo, o  
 (p)  $\text{NHC(=NH)NH}_2$ ;

$\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son cada uno independientemente:

- (a) hidrógeno,  
 (b) alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH,  $\text{NH}_2$ , COOH,  $\text{CONH}_2$ , SH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,  
 (c) cicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH,  $\text{NH}_2$ , COOH,  $\text{CONH}_2$ , o SH,  
 (d) heterocicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH,  $\text{NH}_2$ , COOH,  $\text{CONH}_2$ , o SH,  
 (e) arilo de seis a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH,  $\text{NH}_2$ , COOH,  $\text{CONH}_2$ , o SH, o  
 (f) heteroarilo de cinco a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH,  $\text{NH}_2$ , COOH,  $\text{CONH}_2$ , SH;

M se selecciona de entre:

- (a) hidrógeno,  
 (b) alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , o  
 (c) un catión formador de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado independientemente de entre Na, K o Ca.

[0006] En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0007] En otro aspecto general, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto el compuesto con la Fórmula (I) o el estereoisómero o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0008] En otro aspecto general más, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para usar en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto la composición farmacéutica que comprende el compuesto con la Fórmula (I) o el estereoisómero o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

[0009] En otro aspecto general, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, y (b) al menos un agente antibacteriano o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0010] Los detalles de una o más formas de realización de la invención se exponen en la descripción siguiente. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción, incluidas las reivindicaciones.

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

[0011] A continuación se hará referencia a las formas de realización ejemplares, y se usará un lenguaje específico en este documento para describirlas. Debe señalarse que, tal como se utilizan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

[0012] Los inventores han descubierto sorprendentemente ciertos compuestos bicíclicos que contienen nitrógeno que tienen propiedades antibacterianas.

[0013] El término "alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ", tal como se utiliza en este documento, se refiere a un radical hidrocarbonado acíclico ramificado o no ramificado con 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos típicos de "alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " incluyen metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, n-pentilo, isopentilo y n-hexilo. El "alquilo de  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos de tales sustituyentes incluyen halógeno, alcoxi, CN, COOH,  $\text{CONH}_2$ , OH,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHCOCH}_3$ , cicloalquilo,

heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, urea, tiourea, guanidina, ceto, oxima, O-alquilo, O-arilo, N-alquilo, N-arilo, SO-alquilo, SO-arilo, S-alquilo, S-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo, COO-alquilo, COO-arilo, CON-alquilo, CON-arilo, NHCO-alquilo, NHCO-arilo, NHCON-alquilo, NHCON-arilo, NHCSN-alquilo, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NHCSN-arilo y (=N-O-alquilo).

5

[0014] El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a radicales hidrocarbonados cíclicos de tres a siete eslabones. El grupo cicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de enlaces dobles y triples, pero no es aromático. Los ejemplos típicos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y cicloheptano. El cicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos de tales sustituyentes incluyen alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, urea, tiourea, guanidina, ceto, oxima, O-alquilo, O-arilo, N-alquilo, N-arilo, SO-alquilo, SO-arilo, S-alquilo, S-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo, COO-alquilo, COO-arilo, CON-alquilo, CON-arilo, NHCO-alquilo, NHCO-arilo, NHCON-alquilo, NHCON-arilo, NHCSN-alquilo, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NHCSN-arilo y (=N-O-alquilo).

[0015] El término "heterocicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo de cuatro a siete eslabones que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre. El grupo heterocicloalquilo incorpora opcionalmente uno o más enlaces dobles o triples, o una combinación de enlaces dobles y triples, pero no es aromático. Los ejemplos típicos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidina, pirrolidina, 2-oxopirrolidina, imidazolidin-2-ona, piperidina, oxazina, tiazina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, azepano y piperazin-2,3-diona. El heterocicloalquilo puede ser no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos de tales sustituyentes incluyen alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, urea, tiourea, guanidina, ceto, oxima, O-alquilo, O-arilo, N-alquilo, N-arilo, SO-alquilo, SO-arilo, S-alquilo, S-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo, COO-alquilo, COO-arilo, CON-alquilo, CON-arilo, NHCO-alquilo, NHCO-arilo, NHCON-alquilo, NHCON-arilo, NHCSN-alquilo, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NHCSN-arilo y (=N-O-alquilo).

[0016] El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un hidrocarburo aromático monocíclico o policíclico. Los ejemplos típicos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluoreno y fenantreno. El grupo arilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos de tales sustituyentes incluyen alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, urea, tiourea, guanidina, ceto, oxima, O-alquilo, O-arilo, N-alquilo, N-arilo, SO-alquilo, SO-arilo, S-alquilo, S-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo, COO-alquilo, COO-arilo, CON-alquilo, CON-arilo, NHCO-alquilo, NHCO-arilo, NHCON-alquilo, NHCON-arilo, NHCSN-alquilo, NHC(=NH)NH<sub>2</sub> y (=N-O-alquilo).

[0017] El término "heteroarilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico en el que uno o más átomos de carbono se han reemplazado con heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Si el grupo heteroarilo contiene más de un heteroátomo, los heteroátomos pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos típicos de grupos heteroarilo incluyen 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,3,4-tetrazol, 1, 3-oxazol, 1,3-tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, furano, pirrol, tiofeno, imidazol, pirazol, benzofurano, benzotiofeno, bencimidazol, benzoxazol, benzotiazol y tiazol. El grupo heteroarilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los ejemplos típicos de tales sustituyentes incluyen alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, CN, COOH, CONH<sub>2</sub>, OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, urea, tiourea, guanidina, ceto, oxima, O-alquilo, O-arilo, N-alquilo, N-arilo, SO-alquilo, SO-arilo, S-alquilo, S-arilo, SO<sub>2</sub>-alquilo, SO<sub>2</sub>-arilo, OSO<sub>2</sub>-alquilo, OSO<sub>2</sub>-arilo, COO-alquilo, COO-arilo, CON-alquilo, CON-arilo, NHCO-alquilo, NHCO-arilo, NHCON-alquilo, NHCON-arilo, NHCSN-alquilo, NHC(=NH)NH<sub>2</sub>, NHCSN-arilo y (=N-O-alquilo).

[0018] El término "estereoisómeros", tal como se usa en el presente documento, se refiere a e incluye compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de sus átomos o grupos en el espacio. Los compuestos con la Fórmula (I) contienen centros asimétricos o quirales (incluidos los marcados con "\*\*") y, por lo tanto, existen en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende, a menos que se especifique lo contrario, que todas las formas estereoisómeras de los compuestos con la Fórmula (I), así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, todos los isómeros geométricos y posicionales (incluidas las formas *cis* y *trans*), así como sus mezclas, también se incluyen dentro del alcance de la invención. En general, una referencia a un compuesto pretende cubrir sus estereoisómeros y una mezcla de varios estereoisómeros.

[0019] El término "opcionalmente sustituido", tal como se usa en el presente documento, significa que la sustitución es opcional y, por lo tanto, incluye átomos y restos tanto sustituidos como no sustituidos. Un átomo o resto "sustituido" indica que cualquier hidrógeno del átomo o resto designado se puede reemplazar con una selección del grupo sustituyente indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo o resto designado, y que la sustitución resulte en un compuesto estable.

[0020] El término "sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico", como se usa en el presente documento, se refiere a una o más sales de un compuesto dado que posee(n) la actividad farmacológica deseada del compuesto libre y que no es/son indeseable(s) ni desde el punto de vista biológico ni desde otro. En general, las "sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a e incluyen aquellas sales que son adecuadas para usar en contacto con los tejidos humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y son proporcionales con una relación riesgo/beneficio razonable. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son ampliamente conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, et al. (J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977)) describen en detalle varias sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0021] En general, los compuestos según la invención contienen restos básicos (por ejemplo, átomos de nitrógeno) así como ácidos (por ejemplo, el grupo  $\text{SO}_3\text{H}$ ). Un experto en la materia apreciará que dichos compuestos, por lo tanto, pueden formar sales ácidas (formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos), así como sales básicas (formadas con bases inorgánicas y/u orgánicas). Dichas sales se pueden preparar utilizando los procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, el resto básico se puede convertir en su sal tratando un compuesto con una cantidad adecuada de ácido. Los ejemplos típicos de tales ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético y ácido metanosulfónico. Alternativamente, el resto ácido se puede convertir en su sal tratándolo con una base adecuada. Los ejemplos típicos de tales bases incluyen carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio y bicarbonato de potasio. En el caso de compuestos que contienen más de un grupo funcional capaz de convertirse en una sal, cada uno de dichos grupos funcionales puede convertirse en una sal de forma independiente. Por ejemplo, en el caso de compuestos que contienen dos átomos de nitrógeno básicos, uno de los nitrógenos básicos puede formar una sal con un ácido, mientras que el otro nitrógeno básico puede formar una sal con otro ácido. Los compuestos de acuerdo con la invención contienen fracciones tanto ácidas como básicas y, por lo tanto, pueden formar sales internas o zwitteriones correspondientes. En general, todas las formas de sal aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos con la Fórmula (I) de acuerdo con la invención, incluidas las sales de adición de ácido, las sales de adición de base, los zwitteriones o similares, se contemplan dentro del alcance de la presente invención y se denominan genéricamente como sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

[0022] El término "infección" o "infección bacteriana", tal como se usa en el presente documento, se refiere a e 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 flora normal, lo cual no es deseable. El término "infección" incluye la infección causada por bacterias.

[0023] El término "trata", "tratar" o "tratamiento", como se usa en el presente documento, 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 aún no está infectado pero que es susceptible a infección, o que de otro modo corre el riesgo de infección (prevención de la infección bacteriana). El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar un tratamiento a un sujeto que ya padece una infección. Los términos "trata", "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, también se refieren a la administración de composiciones o uno o más de los ingredientes farmacéuticamente activos descritos en el presente documento, con o sin ingredientes farmacéuticamente activos o inertes adicionales, para: (i) reducir o eliminar una infección bacteriana o uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (ii) retrasar la progresión de una infección bacteriana o de uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (iii) reducir la gravedad de una infección bacteriana o de uno o más síntomas de la infección bacteriana, o (iv) suprimir la manifestación clínica de una infección bacteriana, o (v) suprimir la manifestación de síntomas adversos de la infección bacteriana.

[0024] El término "cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" tal como se utiliza en este documento se refiere a una cantidad que tiene un efecto terapéutico o que es la cantidad necesaria para producir un efecto terapéutico en un sujeto. Por ejemplo, una cantidad terapéutica o farmacéuticamente eficaz de un agente antibacteriano o de una composición farmacéutica es la cantidad del agente antibacteriano o de la composición farmacéutica necesaria para producir un efecto terapéutico deseado, según se puede juzgar por los resultados de ensayos clínicos, estudios de infección en animales modelo y/o estudios *in vitro* (por ejemplo, en agar o caldo). La cantidad farmacéuticamente eficaz depende de varios factores, incluidos, entre otros, el microorganismo (por ejemplo, bacterias) involucrado, las características del sujeto (por ejemplo, altura, peso, sexo, edad e historial médico), la gravedad de la infección y el tipo particular del agente antibacteriano utilizado. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéutica o eficaz desde el punto de vista de la profilaxis es aquella cantidad que sería eficaz para prevenir una infección microbiana (por ejemplo, bacteriana). Los compuestos y/o composiciones farmacéuticas según la invención se usan en cantidades que son eficaces para proporcionar el efecto o resultado terapéutico deseado.

[0025] El término "administración" o "administrar" incluye proporcionar una composición o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos a un sujeto, incluyendo, por ejemplo, mediante cualquier método apropiado que sirva para administrar la composición o sus ingredientes activos u otros ingredientes farmacéuticamente activos en el

sitio de la infección. El método de administración puede variar dependiendo de varios factores como, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica o la naturaleza de los ingredientes farmacéuticamente activos o inertes, el sitio de la infección potencial o real, el microorganismo involucrado, la gravedad de la infección, la edad y la condición física del sujeto y similares. Algunos ejemplos de formas de administrar una composición o un ingrediente farmacéuticamente activo a un sujeto de acuerdo con esta invención incluyen oral, intravenosa, tópica, intrarrespiratoria, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, sublingual, transdérmica, intranasal, en aerosol, intraocular, intratraqueal, intrarrectal, vaginal, pistola de genes, parche dérmico, gotas para los ojos, gotas para los oídos o enjuague bucal. En el caso de una composición farmacéutica que comprenda más de un ingrediente (activo o inerte), una forma de administrar dicha composición es mezclar los ingredientes (por ejemplo, en forma de una forma farmacéutica unitaria como un comprimido, una cápsula, una solución, un polvo y similares) y luego administrar la forma farmacéutica. Alternativamente, los ingredientes también pueden administrarse por separado (simultáneamente o uno después del otro) siempre que estos ingredientes alcancen niveles terapéuticos beneficiosos de modo que la composición en su conjunto proporcione un efecto sinérgico y/o el efecto deseado.

[0026] El término "crecimiento", como se usa en el presente documento, se refiere al crecimiento de uno o más microorganismos e incluye la reproducción o expansión de la población del microorganismo (por ejemplo, bacterias). El término "crecimiento" también incluye el mantenimiento de procesos metabólicos en curso de un microorganismo (por ejemplo, bacterias), incluidos los procesos que mantienen vivo al microorganismo.

[0027] El término "eficacia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad de un tratamiento o una composición o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos para producir un efecto biológico deseado en un sujeto. Por ejemplo, el término "eficacia antibacteriana" de una composición o un agente antibacteriano se refiere a la capacidad de la composición o el agente antibacteriano para tratar o prevenir la infección microbiana (por ejemplo, bacteriana) en un sujeto.

[0028] El término "sinérgico" o "sinergia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la interacción de dos o más agentes de tal manera que su efecto combinado es mayor que sus efectos individuales.

[0029] El término "agente antibacteriano", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sustancia, compuesto o combinación de sustancias o una combinación de compuestos capaz de (i) inhibir, reducir o prevenir el crecimiento de bacterias; (ii) inhibir o reducir la capacidad de una bacteria para producir una infección en un sujeto; o (iii) inhibir o reducir la capacidad de las bacterias para multiplicarse o seguir siendo infecciosas en el medio ambiente. El término "agente antibacteriano" también se refiere a compuestos capaces de disminuir la infectividad o virulencia de las bacterias.

[0030] El término "agente antibacteriano betalactámico", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos con propiedades antibacterianas y que contienen un núcleo betalactámico en su estructura molecular.

[0031] El término "betalactamasa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enzima o proteína o cualquier otra sustancia que rompa un anillo de beta-lactama. 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.

[0032] El término "inhibidor de betalactamasa", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto capaz de inhibir la actividad de una o más enzimas betalactamasa, ya sea parcial o completamente.

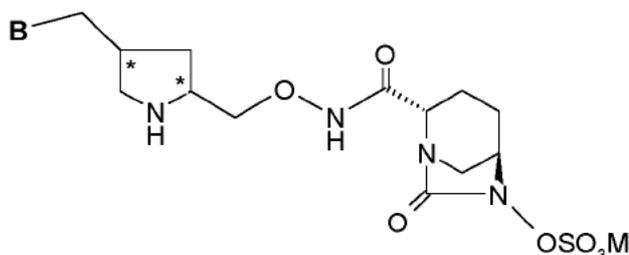
[0033] El término "ingrediente farmacéuticamente inerte" o "vehículo" o "excipiente" se refiere a un compuesto o material utilizado para facilitar la administración de un compuesto, incluyendo, por ejemplo, para aumentar la solubilidad del compuesto. Los ejemplos típicos de vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, sacarosa y caolín. Los ejemplos típicos de vehículos líquidos incluyen agua estéril, solución salina, tampones, tensioactivos no iónicos y aceites comestibles tales como aceite, aceite de cacahuete y aceite de sésamo. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros compuestos similares se describen en la literatura, por ejemplo, en Merck Index (Merck & Company, Rahway, N.J.). Las consideraciones para la inclusión de varios componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman et al. (Editorial) (1990); Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8.<sup>a</sup> edición, Pergamon Press.

[0034] El término "sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un vertebrado o invertebrado, incluido un mamífero. El término "sujeto" incluye humanos, animales, pájaros, peces o anfibios. Los ejemplos típicos de "sujeto" incluyen seres humanos, gatos, perros, caballos, ovejas, ganado bovino, cerdos, corderos, ratas, ratones y cobayas.

[0035] El término "derivado aceptable desde el punto de vista farmacéutico", como se usa en el presente documento, se refiere e incluye cualquier sal, profármaco, metabolito, éster, éter, hidrato, polimorfo, solvato,

complejo, enantiómero o aducto aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto descrito en el presente documento que, tras la administración a un sujeto, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto original. Por ejemplo, el término "agente antibacteriano o un derivado de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico" incluye todos los derivados del agente antibacteriano (tales como sales, profármacos, metabolitos, ésteres, éteres, hidratos, polimorfos, solvatos, complejos, enantiómeros o aductos) que, tras la administración a un sujeto, son capaces de proporcionar (directa o indirectamente) el compuesto antibacteriano.

[0036] En un aspecto general, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;



Fórmula (I)

donde:

B se selecciona de entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (d) O<sub>1</sub>,
- (e) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- (f) SH,
- (g) SR<sub>i</sub>,
- (h) SOR<sub>1</sub>,
- (i) SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>,
- (j) CHO,
- (k) COOR<sub>1</sub>,
- (l) CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- (m) CN,
- (n) heteroarilo,
- (o) heterocicloalquilo, o
- (p) NHC(=NH)NH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, SH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- (c) cicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH,
- (d) heterocicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH,
- (e) arilo de seis a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH, o
- (f) heteroarilo de cinco a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, SH;

M se selecciona de entre:

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (c) un catión formador de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado independientemente de entre Na, K o Ca.

## ES 2 949 216 T3

[0037] Los ejemplos típicos de compuestos según la invención incluyen:

- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-Fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*S*)-4-clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*S*)-4-clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*R*)-4-clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*S*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*S*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*R*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*S*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*R*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-(Azetidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*S*)-4-(Azetidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*S*)-4-(Azetidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*R*)-4-(Azetidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*S*)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*S*)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*R*,4*R*)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 (2*S*,5*R*)-N-[[[(2*S*,4*R*)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicciclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

- (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(Azepan-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(Azepan-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(Azepan-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Azepan-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2S,4,S-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 (2S,5R)-N-[[[(2R,4S-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 (2S,5R)-N-[[[(2S,4S-4-(Morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2R,4S-4-(Morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,SR)-N-[[[(2S,4R)-4-(Tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,SR)-N-[[[(2S,4S)-4-(tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 (2S,SR)-N-[[[(2R,4S)-4-(tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,SR)-N-[[[(2R,4R)-4-(tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1*H*-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1*H*-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

5 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

10 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

15 (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

(2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

o un estereoisómero o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20 [0038] En algunas formas de realización, los ejemplos típicos de compuestos según la invención incluyen:

Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

25 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

30 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4S)*-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

35 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2R,4R)*-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

Sal de sodio de sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4R)*-4-aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

40 Sal de sodio de sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-N-[[*(2S,4S)*-4-aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

- Sal de sodio de sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-Aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de sal de trifluoroacetato de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-Aminometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 Sal de sodio de (2*S*,*S**R*)-*N*-f[(2*S*,4*R*)-4-Cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-Cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*, 4*S*)-4-Cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*S**R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-Cianometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-Fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-Fluorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*A*)-*N*-{[(2*S*,4*A*)-4-Clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-Clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*R*)-4-Clorometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 Sal de sodio de (2*S*,*S**R*)-*N*-f[(2*S*,4*R*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 Sal de sodio de (2*S*,5*A*)-*N*-{[(2*A*,4*A*)-4-mercaptometil-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*S**R*)-*N*-f[(2*S*,4*R*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1, 6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2 il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*R*,4*S*)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

- Sal de sodio de (2S,SR)-N-f[(2R,4R)-4-(Aziridin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1, 6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(Azetidín-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(Azetidín-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(azetidín-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Azetidín-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Piperidin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(Azepán-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1, 6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(Azepán-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(Azepán-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Azepán-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1, 6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-(Piperazin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

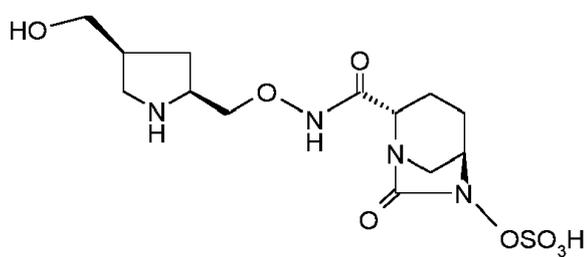
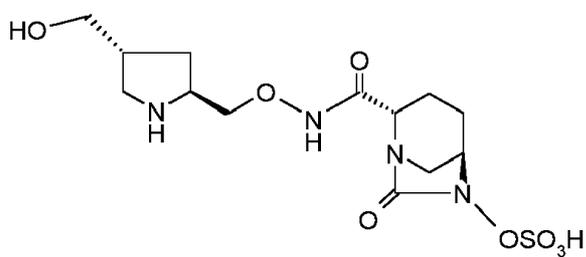
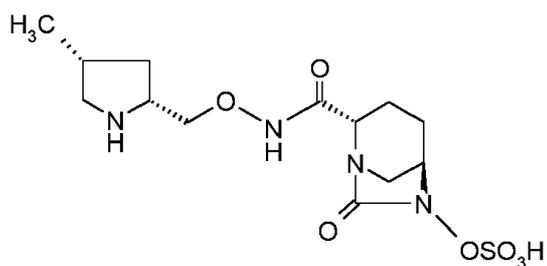
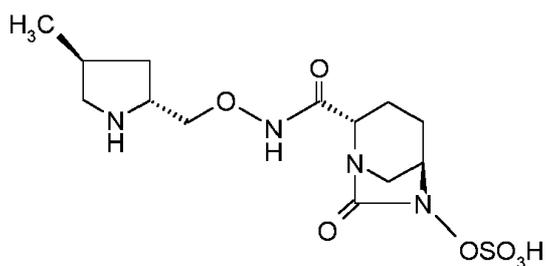
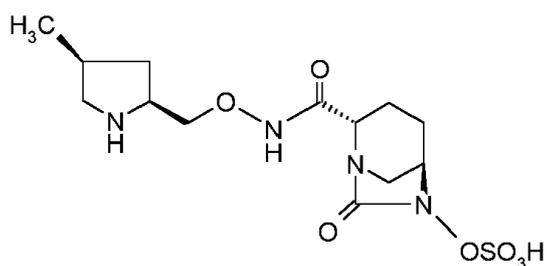
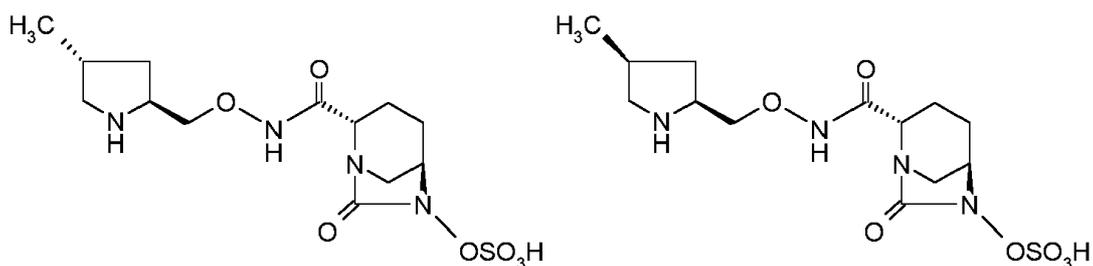
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*R*)-4-(morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*S*)-4-(morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*S*)-4-(morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*R*)-4-(morfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N-f[(2*S*,4*R*)-4-(Tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*S*)-4-(tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*S*)-4-(tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*S*)-4-(tiomorfolin-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*R*)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*S*)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*S*)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*R*)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*R*)-4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N-f[(2*S*,4*R*)-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*S*)-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*S*)-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N-f[(2*R*,4*R*)-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N-f[(2*S*,4*R*)-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*S*,4*S*)-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N-[(2*R*,4*S*)-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N-f[(2*R*,4*R*)-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxil-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 40 Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N-f[(2*S*,4*R*)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

## ES 2 949 216 T3

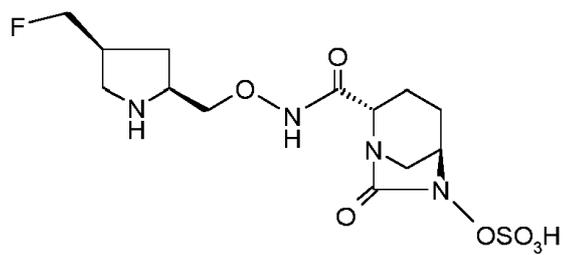
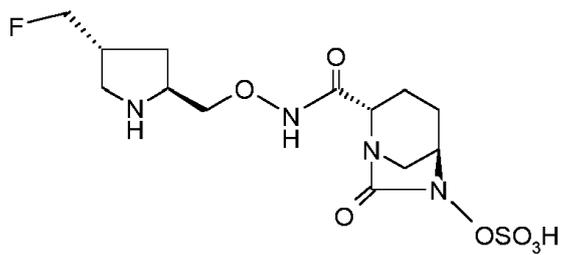
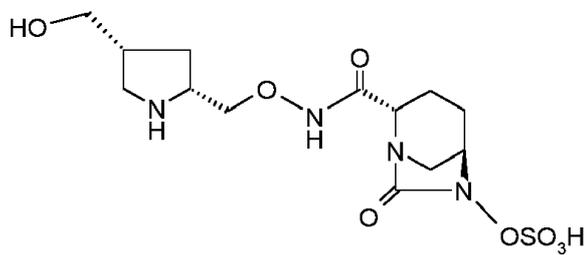
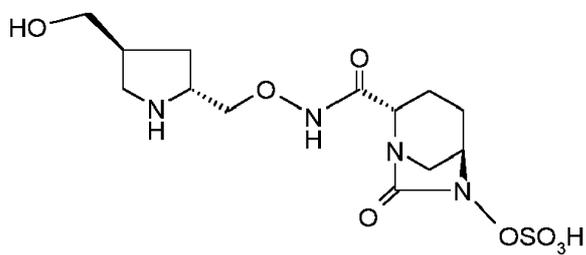
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*S*,4*S*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*R*,4*S*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 5 Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*S*,4*R*)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 10 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*S*,4*S*)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*R*,4*S*)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 15 Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*S*,4*R*)-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*S*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 20 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*R*,4*S*)-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*R*,4*R*)-4-(1*H*-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*S*,4*R*)-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 25 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*S*,4*S*)-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*R*,4*S*)-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 30 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*R*,4*R*)-4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*S*,4*S*)-4-carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*S*,4*R*)-4-carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- 35 Sal de sodio de (2*S*,5*R*)-N- $\{[(2*R*,4*S*)-4-carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;
- Sal de sodio de (2*S*,*SR*)-N- $\{[(2*R*,4*R*)-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi\}$ -7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

o un estereoisómero de estos.

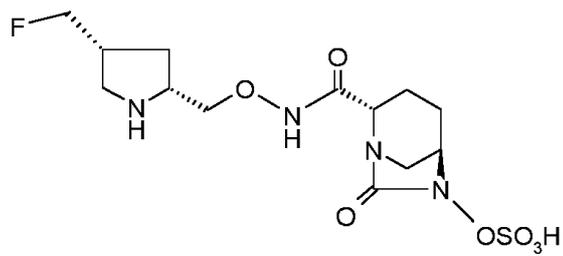
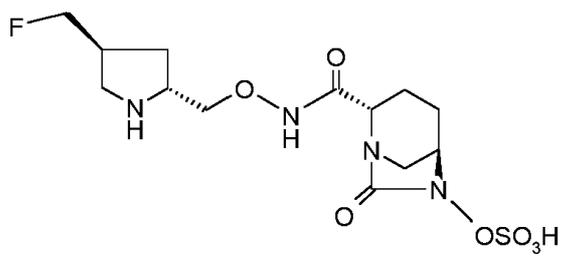
- 40 Los ejemplos típicos de compuestos según la invención incluyen:

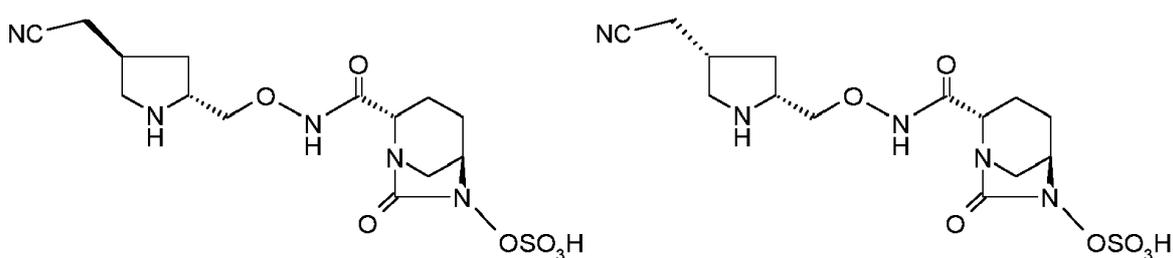
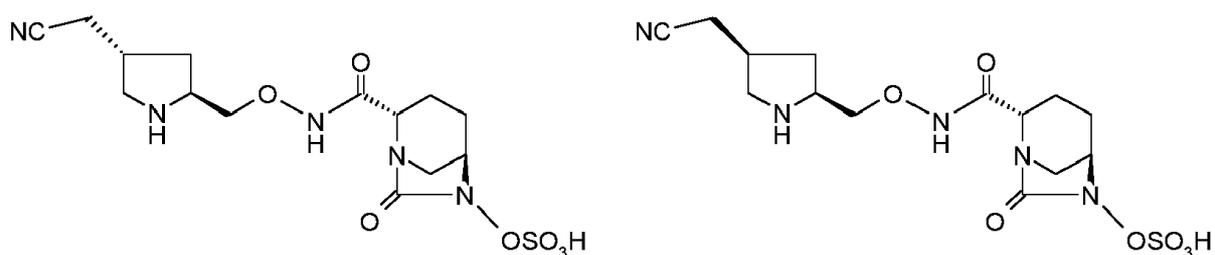
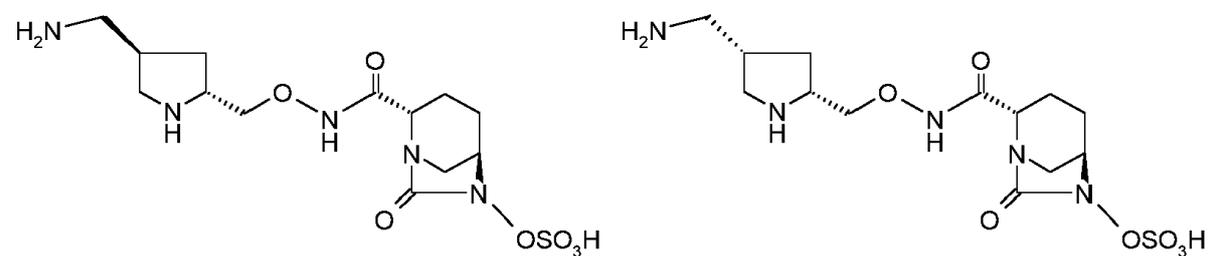
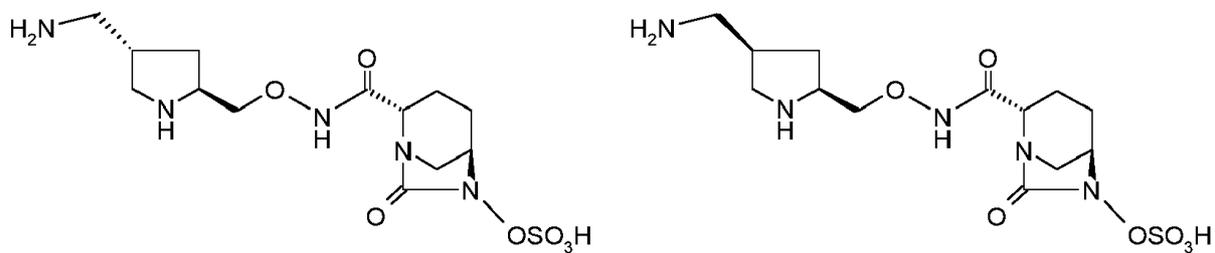
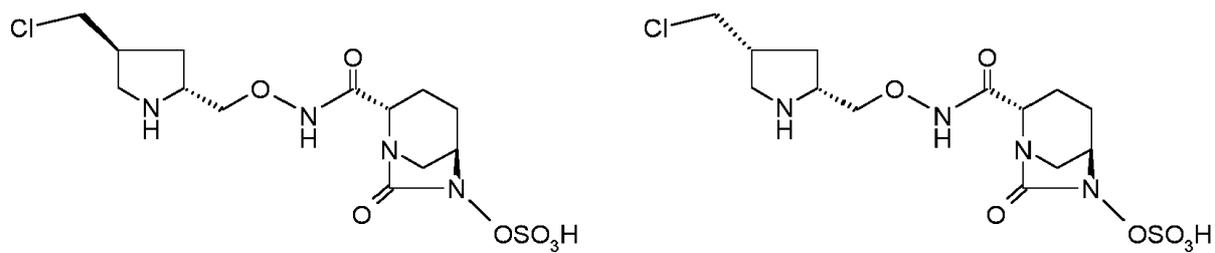
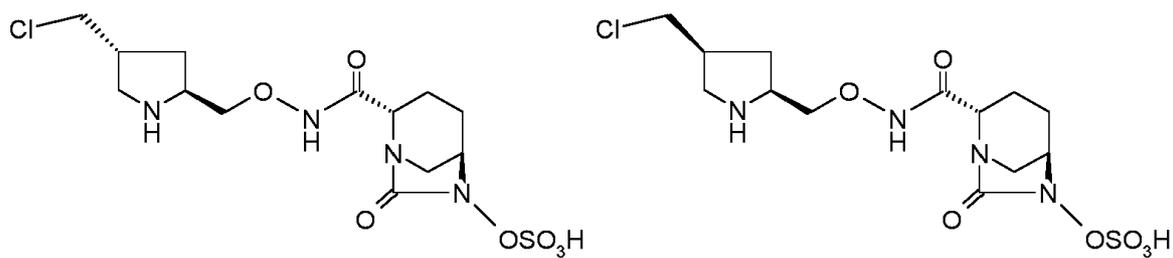


5



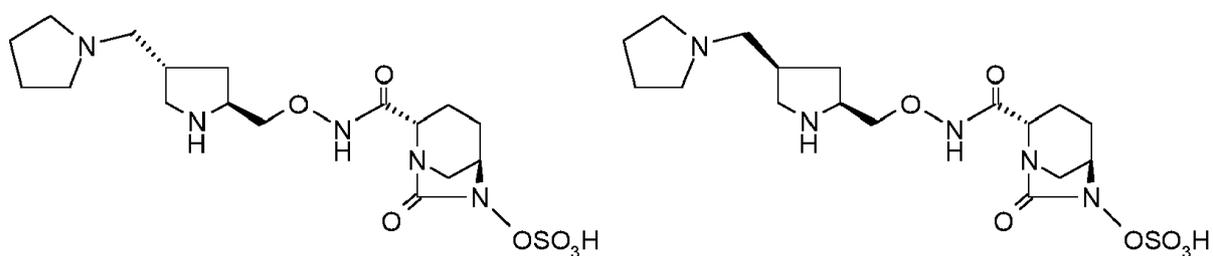
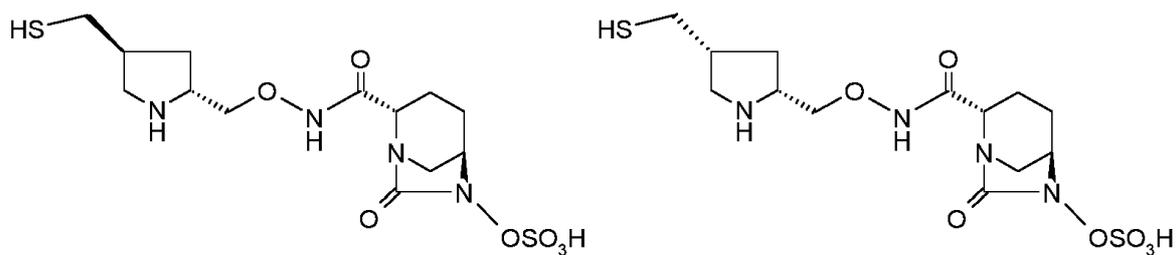
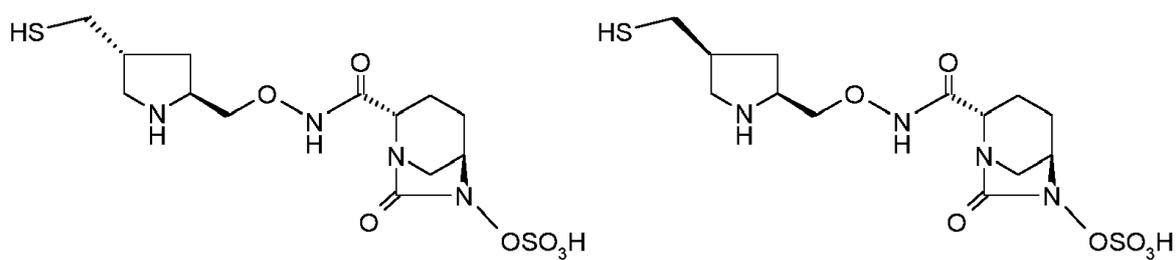
10



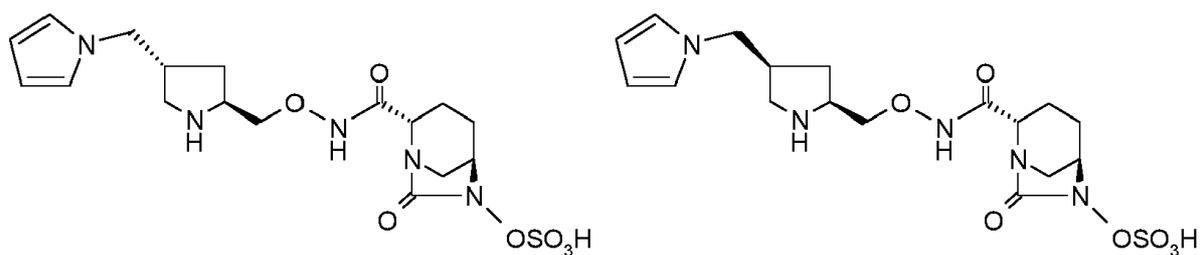
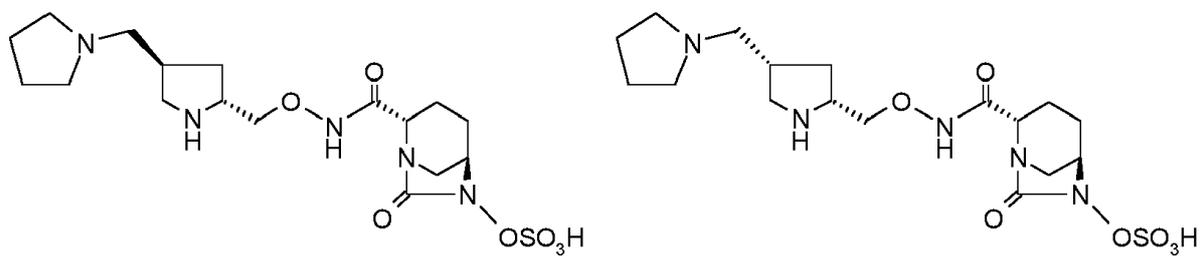


5

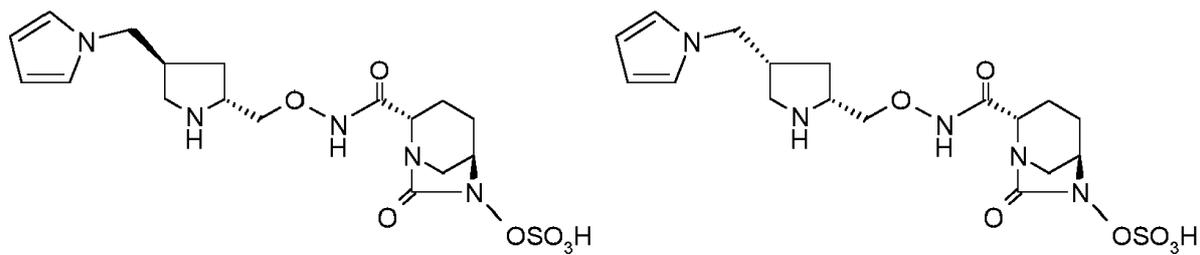
10

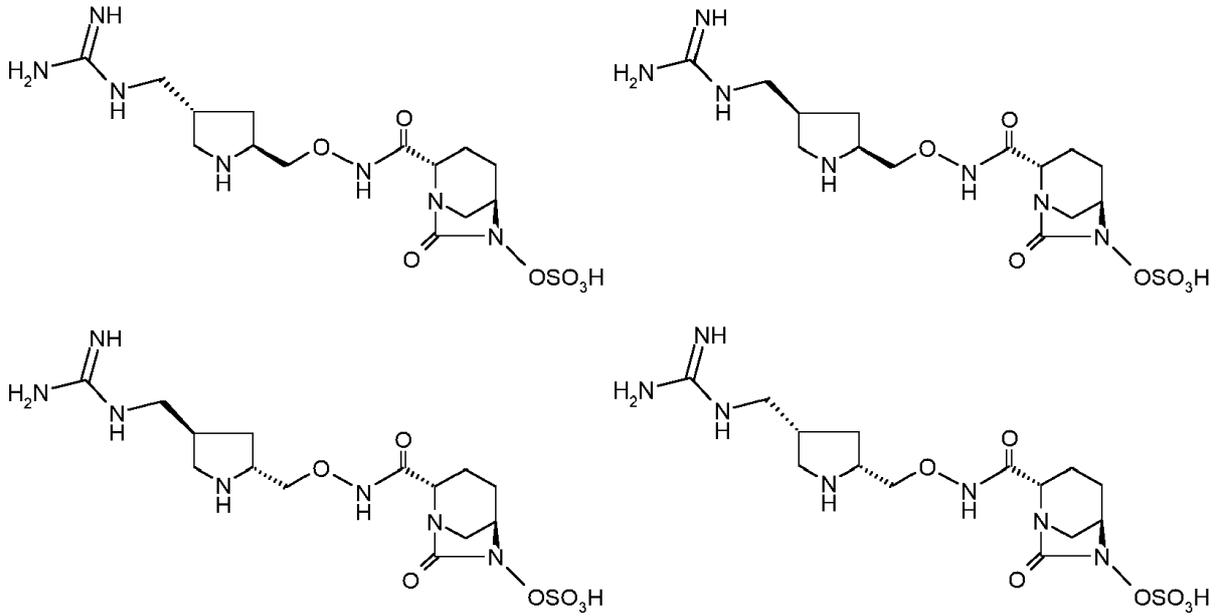


5

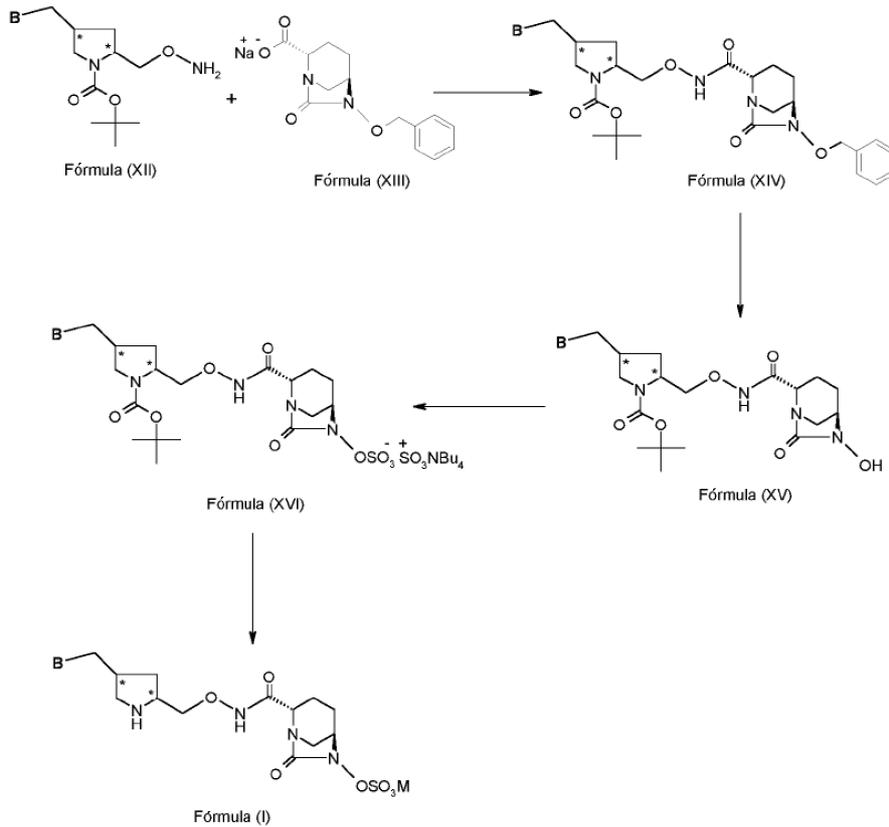


10

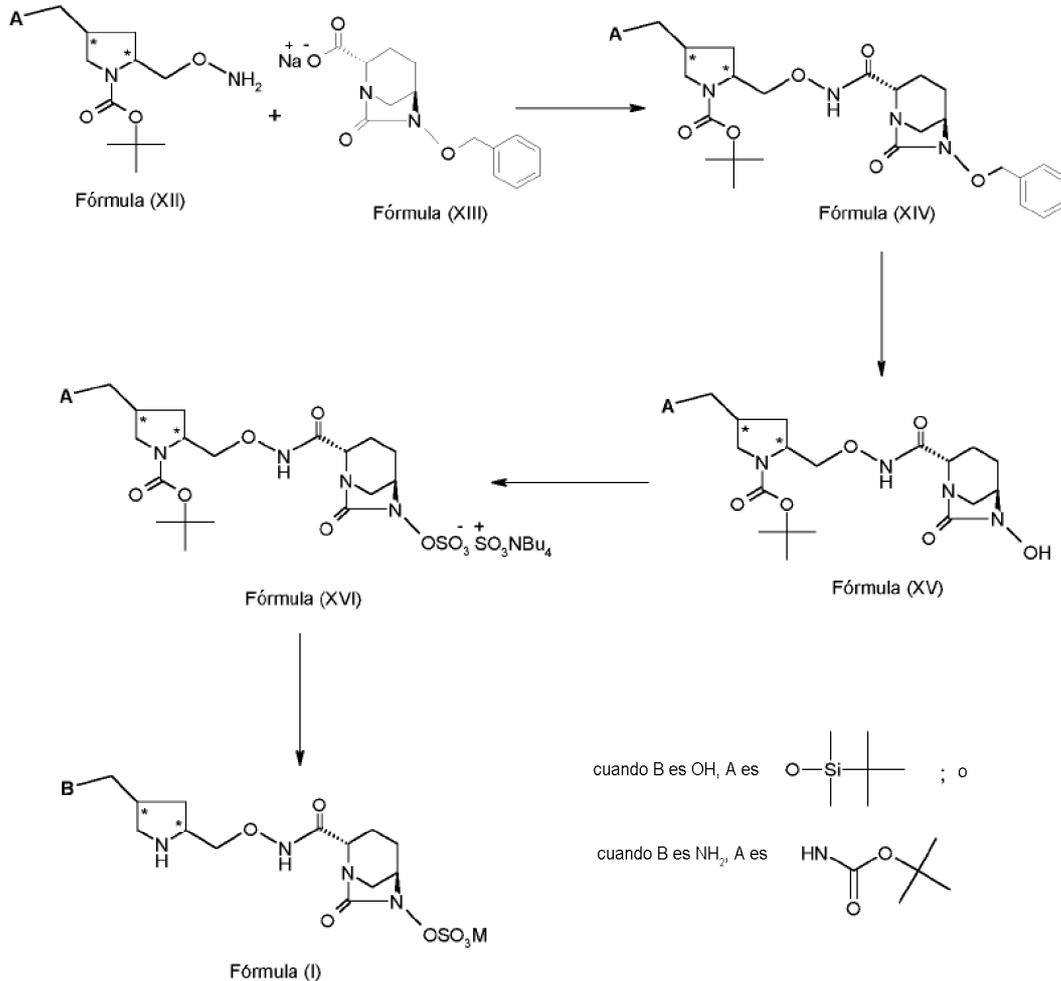




5 [0039] Los compuestos de la invención se pueden preparar según el procedimiento general proporcionado en el Esquema 1 y el Esquema 2. Se pueden preparar estereoisómeros individuales usando productos de partida y reactivos apropiados. Una persona experta en la técnica apreciará que los métodos descritos se pueden variar y/o optimizar aún más para proporcionar los compuestos deseados y relacionados.



Esquema 1



Esquema 2

[0040] Normalmente, un compuesto con la Fórmula (XII) se hace reaccionar con una sal de sodio del ácido (2S, 5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diaza-biciclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (XIII) para obtener un compuesto con la Fórmula (XIV). El compuesto con la Fórmula (XIV) se convierte luego en un compuesto con la Fórmula (XV) en presencia de un agente desbencilante adecuado. Los ejemplos típicos de agentes desbencilantes adecuados incluyen hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbono. El compuesto con la Fórmula (XV) se convierte en un compuesto con la Fórmula (XVI) en presencia de un agente de sulfonación adecuado. Los ejemplos típicos de agentes de sulfonación adecuados incluyen el complejo de trióxido de azufre y dimetilformamida. A la reacción de sulfonación le sigue el tratamiento con acetato de tetrabutilamonio para obtener un compuesto con la Fórmula (XVI). El compuesto con la Fórmula (XVI) se convierte en un compuesto con la Fórmula (I) en presencia de un agente desprotector adecuado. Entre los ejemplos típicos de agentes desprotectores adecuados se incluye el ácido trifluoroacético. También se puede utilizar una amplia variedad de otros reactivos que pueden provocar estas transformaciones funcionales.

[0041] Más específicamente, algunos compuestos según la invención se aislaron como zwitteriones, al tratar el compuesto intermedio (XVI) con ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (como diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que oscilaba entre aproximadamente  $-10\text{ }^\circ\text{C}$  y  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 a 14 horas, especialmente cuando A en el compuesto intermedio (XVI) contenía una función amina protegida con tert-butoxicarbonilo.

[0042] Algunos compuestos según la invención se aislaron como zwitteriones, al tratar el compuesto intermedio (XVI) con fluoruro de tetrabutilamonio seguido de ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, especialmente cuando A en el compuesto intermedio (XVI) contenía hidroxilo protegido con tert-butildimetilsililo (TBDMS) y amina protegida con tert-butoxicarbonilo (BOC).

[0043] Algunos otros compuestos según la invención se aislaron como una sal de sodio correspondiente, pasando el compuesto intermedio (XVI) a través de una resina de intercambio iónico de sodio apropiada en una mezcla de tetrahidrofurano-agua seguido de evaporación del disolvente al vacío.

5 [0044] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

10 [0045] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que es (2S,5R)-N-((2S,4R)-4-metilpirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15 [0046] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que es (2S,5R)-N-((2S,4S)-4-Metil-pirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20 [0047] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (b) al menos un agente antibacteriano o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

25 [0048] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) (2S,5R)-N-((2S,4R)-4-metilpirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (b) al menos un agente antibacteriano o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30 [0049] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) (2S,5R)-N-((2S,4S)-4-Metil-pirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) al menos un agente antibacteriano o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

35 [0050] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) (2S,5R)-N-((2S,4R)-4-metilpirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, y (b) uno o más de entre cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefuroxima o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

40 [0051] En algunas formas de realización, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) (2S,5R)-N-((2S,4S)-4-Metil-pirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico y (b) uno o más de entre cefixima, cefpodoxima, ceftibuteno, cefuroxima o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

45 [0052] En algunas otras formas de realización, se proporcionan compuestos o composiciones farmacéuticas según la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto dichos compuestos o composiciones farmacéuticas.

50 [0053] En algunas otras formas de realización, se proporciona un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto el compuesto con la Fórmula (I), o el estereoisómero o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

55 [0054] En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho método comprende administrar a dicho sujeto la composición farmacéutica que comprende el compuesto con la Fórmula (I) o el estereoisómero o la sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

60 [0055] En algunas formas de realización, los compuestos y/o las composiciones según la invención se usan para tratar o prevenir infecciones bacterianas.

65 [0056] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que es (2S,5R)-N-((2S,4R)-4-metilpirrolidin-2-il)metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o

una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.

5 [0057] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que es (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-Metilpirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana.

10 [0058] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que es (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-metilpirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho tratamiento o prevención comprende administrar dicho compuesto a dicho sujeto.

15 [0059] En algunas formas de realización, se proporciona un compuesto que es (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-metilpirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho tratamiento o prevención comprende administrar dicho compuesto a dicho sujeto.

20 [0060] En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*R*)-4-metilpirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho tratamiento o prevención comprende administrar dicha composición farmacéutica a dicho sujeto.

25 [0061] En algunas formas de realización, se proporciona una composición farmacéutica que comprende (2*S*,5*R*)-*N*-{[(2*S*,4*S*)-4-Metilpirrolidin-2-il]metiloxi}-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida, o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto, donde dicho tratamiento o prevención comprende administrar dicha composición farmacéutica a dicho sujeto.

30 [0062] Las composiciones y la composición para su uso según la invención usan compuestos con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con al menos un agente antibacteriano o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Se puede utilizar una amplia variedad de agentes antibacterianos en combinación con los compuestos según la invención. Los agentes antibacterianos a menudo se clasifican según su estructura o modo de acción.

35 [0063] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos incluyen los que pertenecen a un grupo de agentes antibacterianos tales como ansamicinas, carbacefems, carbapenams, carbapenems, cefalosporinas, cefamicinas, cefemas, lincosamidas, lipopéptidos, macrólidos, cetólidos, monobactámicos, nitrofuranos, oxacefemas, oxapenams, oxazolidinonas, penams, penems, penicilinas, polipéptidos, quinolonas, sulfonamidas y tetraciclinas.

40 [0064] En algunas formas de realización, el agente antibacteriano es un agente antibacteriano betalactámico.

45 [0065] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos betalactámicos incluyen los generalmente conocidos como carbacefems, carbapenams, carbapenems, cefalosporinas, cefamicinas, cefemas, monobactamas, oxacefemas, oxapenams, penams, penems y penicilinas.

50 [0066] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos incluyen cefacetrilo, cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefaloglicina, cefalonio, cefaloridina, cefalotina, cefamandol, cefapirina, cefatrizina, cefazafur, cefazedona, cefazolina, cefbuperazona, cefcapeno, cefclidina, cefdaloxima, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefluprenam, cefmenoxima, cefmetazol, cefminox, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefoselis, cefotaxima, cefotetán, cefotiam, cefovecina, cefoxitina, cefoxitina, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima, cefprozil, cefquinoma, cefradina, cefroxadina, cefsulodina, ceftarolina, cefazidima, ceferam, ceftezol, ceftibuten, ceftiofur, ceftioleño, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftolozano, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefaloridina, cefradina, ceftolozano (CXA-101), cefiderocol, flomoxef, latamoxef, loracarbef y moxalactama.

55 [0067] En algunas formas de realización, el agente antibacteriano es al menos uno seleccionado de entre cefaclor, cefadroxilo, cefalexina, cefdinir, cefixima, cefpodoxima, cefprozil, cefradina, ceftibuten, cefuroxima, loracarbef o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

60 [0068] En algunas formas de realización, el agente antibacteriano es al menos uno seleccionado de entre cefpodoxima axetilo, cefpodoxima proxetilo, ceftibuten, cefuroxima, cefuroxima axetilo, cefixima o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

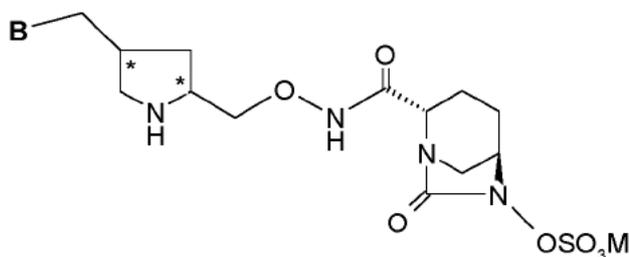
65

- [0069] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos aminoglucósidos incluyen amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, tobramicina, paromomicina, arbekacina, estreptomycin, apramicina y plazomicina.
- 5 [0070] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son ansamicinas incluyen geldanamicina y herbimicina.
- [0071] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos carbapenémicos incluyen ertapenem, doripenem, imipenem, meropenem, panipenem, biapenem, tebipenem, lenapenem y tomopenem.
- 10 [0072] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son lincosamidas incluyen clindamicina y lincomicina.
- [0073] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son macrólidos incluyen azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, roxitromicina, troleandomicina, telitromicina, espectinomicina, solitromicina y nafitromicina.
- 15 [0074] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos monobactámicos incluyen aztreonam, tigemonam, carumonam, nocardicina A, LYS-228, AIC499, sulfazecina, monosulfactama 0073 y tabtoxina.
- 20 [0075] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son nitrofuranos incluyen furazolidona y nitrofurantoina.
- [0076] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son penicilinas incluyen amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, mezlocilina, meticilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, temocilina y ticarcilina.
- 25 [0077] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos polipeptídicos incluyen bacitracina, colistina y polimixina B.
- 30 [0078] Los ejemplos típicos de antibióticos que son pleuromutilinas incluyen la lefamulina.
- [0079] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son quinolonas incluyen ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidixico, levonadifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina, grepafloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, fleroxacina, pefloxacina y sitafloxacina.
- 35 [0080] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son sulfonamidas incluyen mafenida, sulfonamidocrisoidina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol y trimetoprima.
- 40 [0081] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son tetraciclinas incluyen demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina y tigeiclina.
- [0082] Los ejemplos típicos de agentes antibacterianos que son oxazolidinonas incluyen tedizolid, linezolid, ranbezolid, torezolid, radezolid y (5S)-N-{3-[3,5-difluoro-4-(4-hidroxi-(4-metoximetil)-piperidin-1-il)fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida.
- 45 [0083] En general, los compuestos y las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento son útiles para tratar y/o prevenir las infecciones bacterianas. Ventajosamente, los compuestos y composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento también son eficaces para tratar o prevenir infecciones causadas por bacterias que se consideran menos o no susceptibles a uno o más de los agentes antibacterianos conocidos o sus composiciones conocidas. Algunos ejemplos de tales bacterias que se sabe que han desarrollado resistencia a varios agentes antibacterianos incluyen *Acinetobacter*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter*, *Klebsiella* y *Citrobacter*. Otros ejemplos de infecciones que pueden tratarse o prevenirse utilizando los compuestos y composiciones farmacéuticas según la invención incluyen: infecciones de la piel y los tejidos blandos, neutropenia febril, infección de las vías urinarias, infecciones intraabdominales, infecciones de las vías respiratorias, neumonía (nosocomial), bacteriemia, meningitis e infecciones quirúrgicas.
- 50 [0084] Sorprendentemente, los compuestos y las composiciones farmacéuticas según la invención también son eficaces para tratar y/o prevenir infecciones bacterianas causadas por bacterias que producen una o más enzimas betalactamasas. La capacidad de los compuestos y las composiciones farmacéuticas según la presente invención para tratar tales bacterias resistentes con antibióticos betalactámicos típicos representa una mejora significativa en la técnica.
- 60 [0085] En general, los compuestos con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la invención también son útiles para aumentar la eficacia antibacteriana de un
- 65

agente antibacteriano en un sujeto. La eficacia antibacteriana de uno o más agentes antibacterianos puede incrementarse, por ejemplo, administrando conjuntamente dicho agente antibacteriano o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico con un compuesto con la Fórmula (I) o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la invención.

5

[0086] Se describe un proceso para la preparación de un compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico;



Fórmula (I)

10

donde:

B se selecciona de entre:

15

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (d) O<sub>1</sub>,
- (e) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,

20

- (f) SH,
- (g) SR<sub>i</sub>,
- (h) SOR<sub>1</sub>,
- (i) SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>,
- (j) CHO,

25

- (k) COOR<sub>1</sub>,
- (l) CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- (m) CN,

30

- (n) heteroarilo,
- (o) heterocicloalquilo, o
- (p) NHC(=NH)NH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente:

35

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, SH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- (c) cicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH,
- (d) heterocicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH,
- (e) arilo de seis a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH, o
- (f) heteroarilo de cinco a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, SH;

45

M se selecciona de entre:

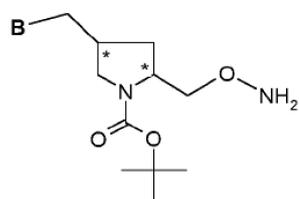
50

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (c) un catión formador de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado independientemente de entre Na, K o Ca.

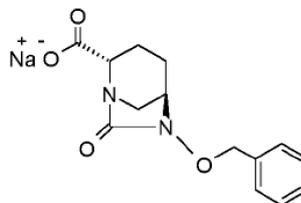
55

[0087] Que comprende:

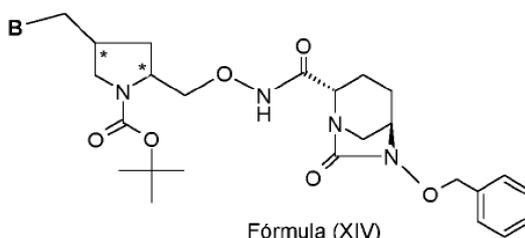
(a) hacer reaccionar un compuesto con la Fórmula (XII) con un compuesto con la Fórmula (XIII) para obtener un compuesto con la Fórmula (XIV);



Fórmula (XII)



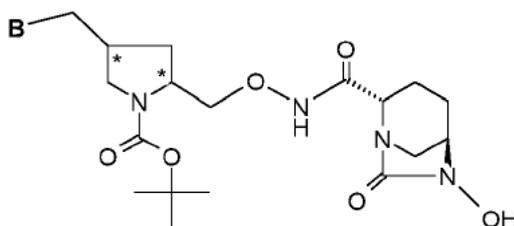
Fórmula (XIII)



Fórmula (XIV)

5

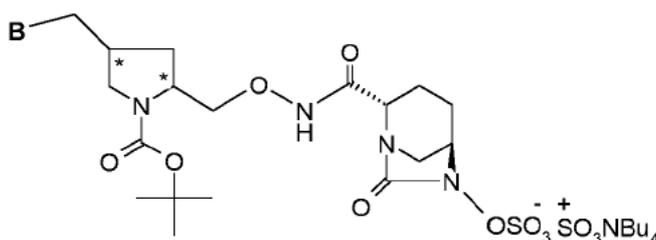
(b) convertir un compuesto con la Fórmula (XIV) en un compuesto con la Fórmula (XV);



Fórmula (XV)

10

(c) convertir un compuesto con la Fórmula (XV) en un compuesto con la Fórmula (XVI); y



Fórmula (XVI)

15

(d) convertir un compuesto con la Fórmula (XVI) en un compuesto con la Fórmula (I).

[0088] El compuesto con la Fórmula (XIV) se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto con la Fórmula (XII) con sal de sodio del ácido (2S,5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (XIII) en presencia de reactivos adecuados. Los ejemplos típicos de estos reactivos incluyen 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC.HCl) y N-metilmorfolina (NMM).

[0089] El compuesto con la Fórmula (XIV) se puede convertir en un compuesto con la Fórmula (XV) en presencia de un agente desbencilante adecuado. Los ejemplos típicos de agentes desbencilantes adecuados incluyen hidrógeno gaseoso en presencia de un catalizador de metal de transición tal como paladio sobre carbono.

[0090] El compuesto con la Fórmula (XV) se puede convertir en un compuesto con la Fórmula (XVI) en presencia de un agente de sulfonación adecuado seguido de un tratamiento con acetato de tetrabutilamonio. Los ejemplos típicos de agentes de sulfonación adecuados incluyen el complejo de trióxido de azufre y dimetilformamida. A la

reacción de sulfonación le sigue el tratamiento con acetato de tetrabutilamonio para obtener un compuesto con la Fórmula (XVI).

[0091] El compuesto con la Fórmula (XVI) se puede convertir en un compuesto con la Fórmula (I) en presencia de un agente desprotector adecuado. Los ejemplos típicos de agentes desprotectores adecuados incluyen el ácido trifluoroacético.

[0092] Más específicamente, algunos compuestos según la invención se aislaron como zwitteriones, tratando el compuesto intermedio (XVI) con ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado (como diclorometano, cloroformo o acetonitrilo) a una temperatura que oscilaba entre aproximadamente  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$  y  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante aproximadamente 1 a 14 horas, especialmente cuando A en el compuesto intermedio (XVI) contenía función amina protegida con tert-butoxicarbonilo.

[0093] Algunos compuestos según la invención se aislaron como zwitteriones, tratando el compuesto intermedio (XVI) con fluoruro de tetrabutilamonio seguido de ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado, especialmente cuando A en el compuesto intermedio (XVI) contenía hidroxilo protegido con tert-butildimetilsililo (TBDMS) y amina protegida con tert-butoxicarbonilo (BOC).

[0094] Algunos otros compuestos según la invención se aislaron como una sal de sodio correspondiente, pasando el compuesto intermedio (XVI) a través de una resina de intercambio iónico de sodio apropiada en una mezcla de tetrahidrofurano-agua seguido de evaporación del disolvente bajo vacío.

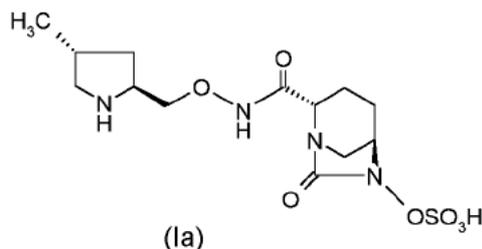
## **EJEMPLOS**

[0095] Si bien la presente invención se ha descrito anteriormente con detalle, los siguientes ejemplos proporcionan más detalles en relación con lo que actualmente se considera que son las formas de realización más prácticas y preferidas de la invención.

### **Ejemplo 1**

(2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-metilpirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ia)

[0096]



**Paso 1:** Síntesis de 1-tert-butil 2-metil (2S, 4R)-4-[(metilsulfonyloxi)metil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (VIIa).

[0097] A una solución de 1-tert-butil 2-metil (2S,4R)-4-hidroximetil pirrolidin-1,2-dicarboxilato (VIa) (5,0 g, 19,28 mmol; preparada siguiendo procedimientos similares descritos en la solicitud internacional PCT publicada con el número de publicación WO 2013/075029A1) en 50 ml de diclorometano, se añadió trietilamina (4,29 ml, 30,55 mmol) en un lote y la solución resultante se enfrió hasta  $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A esta solución enfriada se añadió gota a gota con agitación cloruro de metanosulfonilo (2,65 g, 23,13 mmol). La reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) (acetato de etilo: hexano 1:1). Después del consumo completo del producto de partida, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó más durante 0,5 horas. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (20 ml) y se secó con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó a presión reducida hasta obtener un residuo amarillento. El residuo se secó a alto vacío y se usó como tal para la siguiente reacción sin más pasos purificación (6,5 g, rendimiento del 99 %).

### **Análisis:**

[0098] Masa: 338,2 (M+H) para PM: 337,39; FM:  $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_7\text{S}$

**Paso 2:** Síntesis de 1-tert-butil 2-metil (2S, 4R)-4-yodometilpirrolidin-1, 2-dicarboxilato (VIIIa).

[0099] A una solución de 1-tert-butil 2-metil (2S,4R)-4-[(metilsulfonilo)metil]pirrolidin-1,2-dicarboxilato (VIIa) (6,50 g, 19,26 mmol) en acetona (65 ml) se añadió yoduro de sodio (7,65 g, 51,04 mmol), a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. La reacción se controló por TLC (acetato de etilo:hexano 1:1). Después del consumo completo del producto de partida, la mezcla de reacción se filtró con succión y el residuo obtenido se lavó con acetona adicional (20 ml). Los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y el residuo obtenido se disolvió en 100 ml de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con 100 ml de solución acuosa de tiosulfato de sodio seguida de 50 ml de solución de salmuera saturada. La capa de acetato de etilo se secó con sulfato sódico y el disolvente se evaporó a presión reducida hasta obtener un aceite amarillento como residuo. El residuo se secó a alto vacío hasta obtener 1-tert-butil 2-metil (2S, 4R)-4-yodometilpirrolidina-1, 2-dicarboxilato (VIIIa) (6,0 g, rendimiento del 84,0 %) y se usó como tal en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional

#### Análisis:

[0100] Masa: 370,5 (M+H) para PM: 369,20; FM: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>INO<sub>4</sub>

#### **Paso 3:** Síntesis de 1-tert-butil 2-metil (2S, 4R)-4-metilpirrolidin-1, 2-dicarboxilato (IXa).

[0101] A una solución de 1-tert-butil 2-metil (2S,4R)-4-yodometilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (VIIIa) (6,0 g, 16,89 mmoles) en metanol (60 ml) se añadió Pd/C al 10 % (0,6 g). La solución se hidrogenó a 50 psi a 25-30 °C y el progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) (acetato de etilo: hexano 1:1). Después del consumo completo del producto de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el residuo se lavó con metanol (2 x 10 ml). El disolvente del filtrado combinado se evaporó a presión reducida hasta obtener 1-tert-butil 2-metil (2S, 4R)-4-metilpirrolidin-1, 2-dicarboxilato (IXa) (2,5 g, 60,8 %).

#### Análisis:

[0102]

Masa: 244,9 (M+H) para PM: 243,31; FM: C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>;  
 RMN-<sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,73 (s, 3 H), 3,48 (s, 1 H), 3,01-2,96 (m, 1 H), 2,41-2,36 (m, 1 H), 2,26-2,21 (m, 1 H), 1,81-1,79 (m, 1 H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 1,40 (s, 9H), 1,06 (s, 3H).

#### **Paso 4:** Síntesis de tert-butil(2S, 4R)-2-(hidroximetil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (Xa).

[0103] En un matraz limpio y seco se añadió hidruro de litio y aluminio (0,849 g, 22,36 mmol) en atmósfera de argón. Se enfrió hasta -10 °C y se añadió lentamente tetrahidrofurano (25 mL) a través de un embudo de adición. Después de agitación durante 0,5 horas, se añadió gota a gota a la mezcla una solución de 1-tert-butil 2-metil (2S,4R)-4-metilpirrolidin-1,2-dicarboxilato (IXa) (4,94 g, 20,33 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml). La reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) (acetato de etilo:hexano 1:4). Después del consumo completo del producto de partida, se añadió lentamente sulfato de sodio húmedo. La masa de reacción se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas y se filtró a través de lecho *hyflo*. El residuo se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para eliminar todos los disolventes. La masa concentrada se diluyó nuevamente con acetato de etilo (50 ml) y la solución se lavó con salmuera saturada (20 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida en rotavapor hasta obtener un residuo amarillento. El residuo se secó a alto vacío hasta obtener tert-butil(2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (Xa) (3,8 g, 87 %) y se usó como tal en la siguiente reacción sin más pasos de purificación.

#### Análisis:

[0104]

Masa: 215,9 (M+H) para PM: 215,29; FM: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>;  
 RMN-<sup>1</sup>H: (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,55 (bs, 1 H), 4,06 (bs, 1 H), 3,63-3,60 (m, 2 H), 3,48-3,46 (m, 1 H), 2,97-2,93 (m, 1 H), 2,29-2,25 (m, 1 H), 1,69-1,64 (m, 2 H), 1,47 (s, 9 H), 1,02 (d, j = 5 Hz, 3H).

#### **Paso 5:** Síntesis de tert-butil (2S, 4R)-2-[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (XIa).

[0105] Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (4,2 ml, 21,20 mmol) a una solución de tetrahidrofurano (40 ml) que contenía tert-butil (2S, 4R)-2-(hidroximetil)-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (Xa) (3,8 g, 17,67 mmol), trifetilfosfina (5,55 g, 21,20 mmol) y N-hidroxifalimida (2,88 g, 17,67 mmol), en agitación, a temperatura ambiente (reacción exotérmica, temperatura controlada con agua helada). Después de la adición, se continuó agitando durante 4 horas a temperatura ambiente. La cromatografía en capa fina (TLC) en este paso indica la finalización de la reacción. A continuación, la mezcla resultante se concentró a presión reducida para producir un residuo oleoso, que se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice (tamaño de malla 60-

120). La elución con una mezcla v/v de acetato de etilo:hexano (1:3) como eluyente y la evaporación de las fracciones combinadas dieron tert-butil (2S, 4R)-2-[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (XIa) (5,96 g, 92 %), como un aceite.

5 **Análisis:**

[0106]

Masa: 361,2 (M+H) para PM: 360,40; FM: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>;

10 RMN-<sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.84-7,75 (m, 4 H), 4,38-4,30 (m, 1 H), 4,17-3,95 (m, 2 H), 3,56-3,49 (m, 1 H), 2,92-2,83 (m, 1 H), 2,43-2,38 (m, 2 H), 1,74-1,69 (m, 1 H), 1,40 (s, 9 H), 1,09 (d, j = 8 Hz, 3H).

**Paso 6:** Síntesis de tert-butil (2S,4R)-2-[(aminooxi)metil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (XIIa).

15 [0107] Se añadió hidrato de hidracina (1,24 ml, 24,83 mmol) a la solución de tert-butil (2S,4R)-2-[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (XIa) (5,96 g, 16,55 mmol) en diclorometano (90 ml), con agitación, a temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 2 horas más y se controló la reacción mediante cromatografía en capa fina (TLC) (acetato de etilo:hexano 1:3). Después del consumo completo del producto de partida, los volátiles se eliminaron a presión reducida hasta obtener un residuo amarillento. El residuo se secó a presión reducida (4 mmHg) hasta obtener tert-butil(2S,4R)-2-[(aminooxi)metil]-4-metilpirrolidin-1-carboxilato (XIIa) (3,1 g, 82 %) y se usó como tal en la siguiente reacción sin purificación adicional.

25 **Análisis:**

[0108] Masa: 229,7 (M-H) para PM: 230,30; FM: C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>;

**Paso 7:** Síntesis de (2S, 5R)-6-benciloxi-N-[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]-4-metilpirrolidin-1-tertbutilcarboxilato]metoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (XIVa).

30 [0109] Se añadieron clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC.HCl, 3,86 g, 20,21 mmol), N-metilmorfolina (NMM, 1,83 ml, 13,47 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT, 1,82 g, 13,47 mmol) sucesivamente a una solución agitada de sal de sodio del ácido (2S, 5R)-6-benciloxi-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octano-2-carboxílico (XIII) (4,02 g, 13,47 mmol) en dimetilformamida (DMF, 40 ml) a 0 °C. El compuesto (XIII) se preparó utilizando el procedimiento descrito en la solicitud de patente internacional nº PCT/IB2013/059264. A esta solución enfriada se añadió además una solución del compuesto (XIIa) (3,1 g, 13,47 mmol) en dimetilformamida (15 ml) a 0 °C y se continuó agitando durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (1 L) mientras se agitaba. El sólido separado se filtró y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando gel de sílice (malla de 60-120). La elución con una mezcla v/v de acetato de etilo:hexano (1:3) y la evaporación del disolvente de las fracciones combinadas dio el compuesto (XIVa) (5,06 g, 77 %) como un sólido blanco.

40 **Análisis:**

45 [0110]

Masa: 487,3 (M-H) para PM: 488,59; FM: C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>;

50 RMN-<sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.22 (bs, 1 H), 7,43-7,37 (m, 5 H), 5,06 (d, j = 12,0 Hz, 1 H), 4,90 (d, j = 12,0 Hz, 1 H), 4,14-3,73 (m, 4 H), 3,49-3,45 (m, 1 H), 3,30-2,27 (m, 1 H), 3,05-3,02 (m, 1 H), 2,89-2,83 (m, 2 H), 2,31-2,27 (m, 2 H), 2,05-1,99 (m, 2 H), 1,84-1,80 (m, 2 H), 1,67-1,64 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H), 1,04 (d, j = 8 Hz, 3H).

**Paso 8:** Síntesis de (2S,5R)-6-hidroxi-N-[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]-4-metilpirrolidin-1-tertbutilcarboxilato]metoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (XV a).

55 [0111] Una solución del compuesto (XIVa) (5,06 g, 10,37 mmol) en metanol (40 ml) que contenía paladio al 10 % sobre carbono (1,69 g) se hidrogenó a una presión de 50 psi a 25-30 °C. El progreso de la reacción se controló mediante cromatografía en capa fina (TLC) (acetato de etilo: hexano 1:1). Después del consumo completo del producto de partida, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celita y el residuo se lavó con metanol nuevo (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida hasta obtener el compuesto (XV a) (3,55 g, 86 %). Este se usó como tal para la siguiente reacción.

60 **Análisis:**

65 [0112] Masa: 397,3 (M-H) para PM: 398,46; FM: C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>;

**Paso 9:** Síntesis de sal de tetrabutilamonio de (2S, 5R)-6-sulfooxi-N-[[[(2S,4R)-4-metilpirrolidin-1-terbutilcarboxilato]metoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (XVIa).

[0113] Se añadió una solución de trietilamina (2,43 mL, 17,83 mmol) seguida de un complejo de trióxido de azufre y piridina (2,13 g, 13,36 mmol) a una solución de (2S,5R)-6-hidroxi-N-[[[(2S,4R)-4-metilpirrolidin-1-terbutilcarboxilato]metoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (XVa) (3,55 g, 8,91 mmol) en diclorometano (35 ml) con agitación y atmósfera de argón, a 25 °C. Se continuó agitando durante 16 horas a 25 °C. La TLC indica la finalización de la reacción. La mezcla resultante se filtró con succión y el residuo se lavó con diclorometano (25 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida hasta obtener el producto como aceite. Una solución de hidrogenofosfato de potasio 0,5 M (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) (150 mL) se añadió al aceite residual y se agitó durante 0,5 horas a 25 °C. La solución se lavó con acetato de etilo (2 x 40 ml). La mezcla de reacción acuosa se recogió en un matraz y se le añadió hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (3,62 g, 10,69 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas y se extrajo con diclorometano (2 x 70 ml). El extracto de diclorometano se secó con sulfato de sodio anhidro y los volátiles se eliminaron a presión reducida hasta obtener el producto bruto. Este se purificó mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice con malla de 60-120 y mezcla de elución v/v de diclorometano:metanol (10:1). Las fracciones puras se recogieron y el disolvente se evaporó hasta obtener la sal de tetrabutilamonio de (2S, 5R)-6-sulfooxi-N-[[[(2S,4R)-4-metilpirrolidin-1-terbutilcarboxilato]metoxi]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (XVIa) (5,4 g, 83 %).

**Análisis:**

[0114]

Masa: 477,3 (M-H) para PM: 719,99; FM: C<sub>34</sub>H<sub>65</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>S;

RMN-<sup>1</sup>H: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10,27 (s, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 4,16-4,15 (m, 1 H), 4,01-3,93 (m, 2 H), 3,91-3,79 (m, 1 H), 3,76-3,74 (m, 1 H), 3,48-3,37 (m, 1 H), 3,32-3,28 (m, 8 H), 2,92-2,88 (m, 2 H), 2,33-2,31 (m, 2 H), 2,20-2,16 (m, 1 H), 1,92-1,84 (m, 1 H), 1,68-1,65 (m, 12 H), 1,48-1,42 (m, 16 H), 1,06-1,01 (m, 15 H)

**Paso 10:** Síntesis de (2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-metilpirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ia).

[0115] El compuesto (XVIa) (5,4 g, 7,4 mmol) se disolvió en diclorometano (32 ml) y la solución se enfrió a -15 °C. Se añadió ácido trifluoroacético (21,6 ml) gota a gota a la solución de -10° a -15 °C. La reacción se controló mediante análisis ES-MS. La temperatura de la solución se mantuvo entre -10 y -5 °C durante 1 hora. Una vez completada la reacción, se añadió hexano (250 ml) a la mezcla de reacción. La capa de hexano se decantó y el residuo oleoso se lavó a fondo con hexano (150 ml) y éter dietílico (250 ml). El residuo sólido formado se lavó adicionalmente con éter dietílico, acetonitrilo y diclorometano (80 ml cada uno). El residuo se secó a presión reducida hasta obtener el producto como un sólido blanco, el cual se recrystalizó utilizando una mezcla de isopropanol y agua (7:1) hasta obtener el compuesto con la Fórmula (Ia) como un sólido blanco (2,05 g, rendimiento: 73 %).

**Análisis:**

[0116]

Masa: 377,0 (M-H) para PM: 378,41; FM: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S;

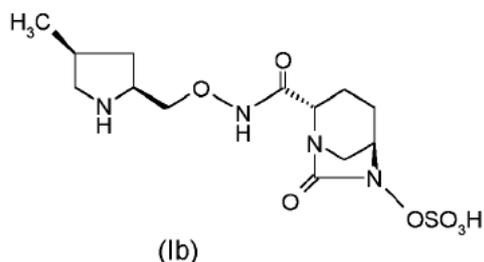
RMN-<sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,66 (s, 1 H), 8,87 (s ancho, 2 H), 4,05-3,91 (m, 4 H), 3,83 (d, j = 5 Hz, 1 H), 3,38-3,36 (m, 1 H), 3,05-2,96 (m, 2 H), 2,75 (dd, j = 20 Hz, 10 Hz, 1 H), 2,38-2,34 (m, 1 H), 2,05-2,02 (m, 1 H), 1,92-1,82 (m, 2 H), 1,77-1,65 (m, 3 H), 1,03 (d, j = 5 Hz, 3H).

**Punto de fusión:** 172 a 174 °C (descomposición)

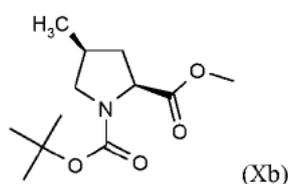
**Ejemplo 2**

(2S,5R)-N-[[[(2S,4S)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ib)

[0117]



[0118] El compuesto con la Fórmula (Ib) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando con 1-tert-butil-2-metil (2S,4S)-4-metilpirrolidina-1,2-dicarboxilato (compuesto (Xb)), con un rendimiento global de aproximadamente el 23 %.



#### Análisis:

[0119]

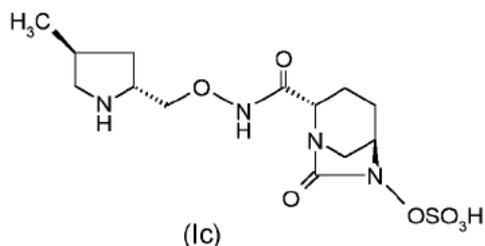
Masa: 377,0 (M-H) para PM: 378,41; FM: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S;

RMN-<sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,74 (s, 1 H), 8,82 (s ancho, 2 H), 4,01-3,92 (m, 3 H), 3,82-3,77 (m, 2 H), 3,61-3,57 (m, 1 H), 3,33 (dd, j= 15 Hz, 10 Hz, 1H), 3,07-3,02 (m, 1 H), 2,97-2,94 (m, 1 H), 2,72 (t, j= 15 Hz, 1 H), 2,43-2,31 (m, 1 H), 2,19-2,13 (m, 1 H), 2,06-2,01 (m, 1 H), 1,90-1,85 (m, 1 H), 1,75-1,63 (m, 3 H), 1,03 (d, j= 5 Hz, 3H).

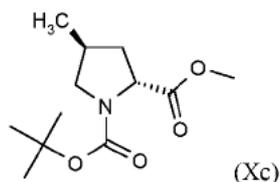
#### Ejemplo 3

(2S,5R)-N-[[[(2R,4S)-4-Metil-pirrolidina-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Ic)

[0120]



[0121] El compuesto con la Fórmula (Ic) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando con 1-tert-butil-2-metil (2R, 4S)-4-metil pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (compuesto (Xc)), con un rendimiento global de aproximadamente el 16,4 %.



#### Análisis:

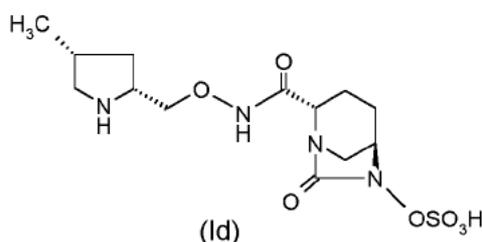
[0122]

Masa: 377,0 (M-H) para PM: 378,41; FM: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S;  
 RMN-<sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.72 (s, 1 H), 8,96 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1 H), 4,03-3,80 (m, 3H), 3,81-3,80 (d, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,75-2,73 (m, 1 H), 2,38-2,33 (m, 1 H), 2,08-2,07 (d, 2 H), 1,89-1,82 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,03-1,02 (d, 3H).

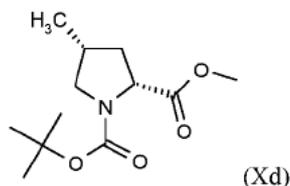
**Ejemplo 4**

(2S,5R)-N-[[[(2R,4R)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida (Id)

[0123]



[0124] El compuesto con la Fórmula (Id) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, comenzando con 1-tert-butil-2-metil (2R, 4R)-4-metil pirrolidina-1, 2-dicarboxilato (compuesto (Xd)), con un rendimiento global de aproximadamente el 20 %.

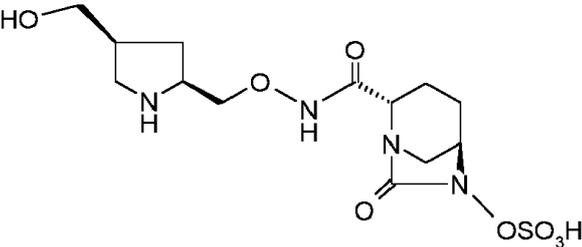
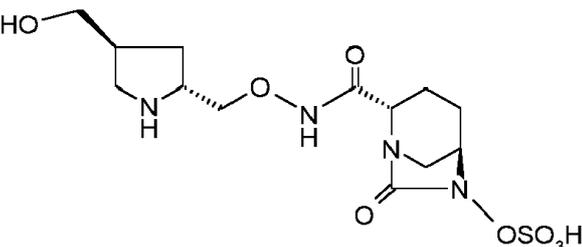
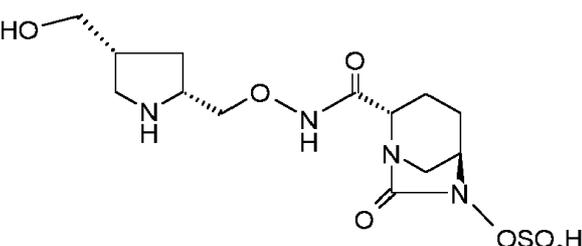
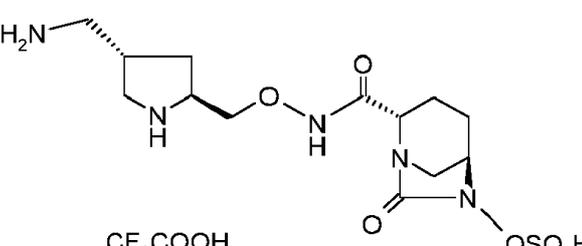
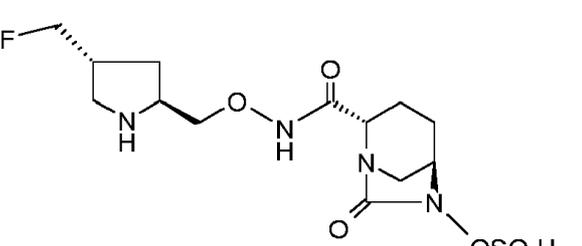
**Análisis:**

[0125]

Masa: 377,0 (M-H) para PM: 378,41; FM: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S;  
 RMN-<sup>1</sup>H: (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.73 (s, 1 H), 8,88 (bs, 1H), 8,75 (bs, 1 H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,81-3,80 (d, 2H), 3,35-3,34 (m, 1H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 1 H), 2,30-2,29 (m, 1 H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,08 (s, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,90-1,89 (m, 1H), 1,71-1,70 (m, 2H), 1,23-1,21 (m, 1H), 1,04-1,03 (d, 3H).

[0126] Los compuestos de los ejemplos 5 a 10 (Tabla 1) se prepararon siguiendo los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y siguiendo el Esquema 1 y/o el Esquema 2,

Tabla 1		
Sr.	Compuesto con la Fórmula (I)	Análisis
5		RMN- <sup>1</sup> H: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.73 (s, 1 H), 8,89 (bs, 1 H), 8,71 (bs, 1 H), 4,86 (bs, 1 H), 4,03 -3,93 (m, 3 H), 3,84 -3,79 (m, 2 H) , 3,43 -3,28 (m, 4 H), 3,06 -2,96 (m, 3 H), 2,44 -1,41 (m, 1 H), 2,13 -2,03 (m, 2 H), 1,92 -1,88 (m, 1 H) , 1,75 -1,68 (m, 2H). FM: C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>8</sub> S; PM: 394,41; Masa 393.40 (M-H)
6		RMN- <sup>1</sup> H: (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11.75 (s, 1 H), 8,93 (bs, 1 H), 8,70 (bs, 1 H), 4,83 (bs, 1 H),

Tabla 1		
Sr.	Compuesto con la Fórmula (I)	Análisis
		4,08 -3,89 (m, 5 H), 3,44 -3,32 (m, 3 H) , 3,18 -2,96 (m, 3 H), 2,50 -2,43 (m, 1 H), 2,05 -1,64 (m, 6 H). FM C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S; PM 394,40; Masa: 393,3 (M-H)
7		RMN- <sup>1</sup> H: (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,73 (s, 1H), 8,91 (bs, 1H), 8,70 (bs, 1H), 4,90-4,88 (t, 1H, j=5 Hz), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 1 H), 3,85-3,80 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 3H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,45-2,43 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,90-1,81 (m, 2H), 1,74-1,70 (m, 3H). FM C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S; PM 394,40; Masa: 393,3 (M-H)
8		RMN- <sup>1</sup> H: (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,71 (s, 1H), 8,88 (bs, 1H), 8,69 (bs, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,03-3,93 (m, 2H), 3,81-3,80 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,29-3,27 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 1H), 2,04-2,02 (m, 1H), 1,90 -1,89 (m, 1H), 1,73-1,68 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 2H). FM C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S; PM 394,40; Masa: 393,3 (M-H)
9		RMN- <sup>1</sup> H: (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,81 (bs, 1H), 9,03 (bs, 2H), 7,93 (bs, 2H), 4,03-3,98 (m, 3H, j=5Hz), 3,83-3,82 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 5H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,27-2,23 (m, 1H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,88-1,86 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,42-1,36 (m, 2H). FM: C <sub>13</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub> SC <sub>2</sub> HF <sub>3</sub> O <sub>2</sub> ; PM: 507,44; Masa: 392,1 (M-H)
10		RMN- <sup>1</sup> H: (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ 11,78 (s, 1H), 9,05-8,82 (bs, 2H), 4,51-4,40 (d sim. m, j=50 Hz, acoplamiento HF 2H,), 4,03-4,02 (m, 2H), 4,01-4,00 (m, 1H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 1H), 3,04-2,99 (m, 2H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 3H), 1,72-1,70 (m, 2H). FM: C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> FN <sub>4</sub> O <sub>7</sub> S; PM: 396,40; Masa: 395,0 (M-H)

### ACTIVIDAD BIOLÓGICA

[0127] Se investigó la actividad biológica de compuestos representativos según la invención contra diversas cepas bacterianas. En un estudio típico, los cultivos bacterianos cultivados durante la noche se diluyeron adecuadamente y se inocularon en medios de agar que contenían diluciones al doble de los compuestos de prueba. Las observaciones de crecimiento o no crecimiento se realizaron después de 16-20 horas de incubación a 35 ± 2 °C en el aire ambiente. El procedimiento general se realizó según las recomendaciones del Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio de EE. UU. (CLSI), (Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 20th Informational Supplement, M07-A9, Volume

32, No. 2, 2012). Se vertió Molten Mueller Hinton Agar (MHA) (BD, EE. UU.) que contenía diluciones en serie de cada agente antibacteriano en las placas y se dejó solidificar. Se prepararon suspensiones apropiadas de los cultivos recién cultivados en solución salina normal para que alrededor de  $10^4$  UFC/depósito del organismo se administraran en las placas de agar que contenían el fármaco utilizando un inoculador multipunto automático (Mast, Reino Unido). Las placas se incubaron en una incubadora de demanda bioquímica de oxígeno (DBO) a 37 °C durante 18 horas y luego se examinaron para determinar el crecimiento. Las CMI se leyeron como la concentración más baja de fármaco que inhibía completamente el crecimiento bacteriano. En la Tabla 2 se representa el perfil de actividad antibacteriana de los compuestos según la presente invención frente a varias cepas bacterianas resistentes a múltiples fármacos.

[0128] La actividad antibacteriana de los compuestos según la invención también se investigó en combinación con varios agentes antibacterianos. Por ejemplo, la actividad antibacteriana de los compuestos representativos con la Fórmula (I) (Ejemplo 1 y Ejemplo 2) en combinación con Ceftazidima y Cefixima se resumen en la Tabla 3.

[0129] Como puede verse en la Tabla 3, la ceftazidima, la cefixima y los compuestos representativos con la Fórmula (I) (Ejemplo 1 y Ejemplo 2), cuando se usaron solos, no mostraron una actividad antibacteriana significativa. Sin embargo, sorprendentemente, los compuestos representativos con la Fórmula (I) (Ejemplo 1 y Ejemplo 2) en combinación con Ceftazidima y Cefixima mostraron un efecto antibacteriano sinérgico inusual e inesperado contra cepas bacterianas altamente resistentes.

**Tabla 2. Actividad antibacteriana de compuestos representativos según la invención (expresada como CMI (mcg/ml))**

Compuestos	KP ATCC 700603	<i>E. coli</i> 13351	<i>E. coli</i> 13352	<i>E. coli</i> 13353	<i>E. coli</i> M 36	<i>E. coli</i> 7 MP	<i>E. coli</i> M 49	<i>E. coli</i> M 50	<i>E. coli</i> M 138	<i>E. coli</i> T 18	<i>K. pneumoniae</i>			
											H 521	H 522	H 523	H 525
Ejemplo 1	>32	1	1	0,5	0,5	1	4	0,5	0,5	1	1	1	0,5	0,5
Ejemplo 2	>32	1	1	0,5	0,5	2	4	1	1	1	2	1	1	1
Ejemplo 3	>32	1	1	0,5	0,5	2	4	0,5	0,5	1	1	1	0,5	0,5
Ejemplo 4	>32	1	2	1	0,5	2	4	1	1	1	2	2	2	2
Ejemplo 5	>32	1	2	1	1	2	4	1	1	1	1	1	1	1
Ejemplo 6	>32	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	2	1
Ejemplo 7	>32	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	1	1
Ejemplo 8	>32	2	4	1	1	4	4	1	1	2	4	8	1	1
Ejemplo 9	>32	4	4	2	2	8	4	2	4	2	4	4	2	2
Ejemplo 10	>32	1	2	1	1	2	4	1	1	1	2	2	2	2

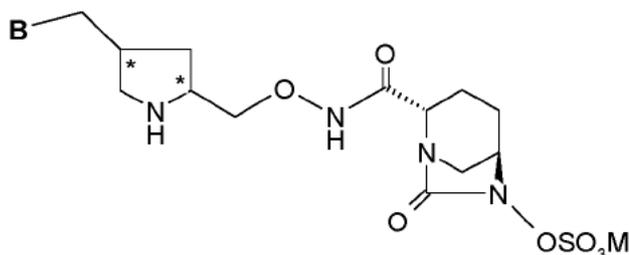
**Tabla 3. Actividad antibacteriana de ceftazidima y cefixima en presencia de compuestos representativos de la invención frente a varias cepas gram negativas multirresistentes (MDR),**

Sr	Organismo	Cepa	Beta lactamasa	CIM (mg/L)							
				ceftazidima	cefixima	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ceftazidima + Ejemplo 1	Ceftazidima + Ejemplo 2	Cefixima + Ejemplo 1	Cefixima + Ejemplo 2
1	K. pneumoniae	B 77	NDM, ESBL	>32	>32	>32	>32	0.5	2	1	2
2	K. pneumoniae	88	NDM, ESBL	>32	>32	>32	>32	0.5	1	2	1
3	K. pneumoniae	NCTC 13443	NDM, ESBL	>32	>32	>32	>32	4	4	4	4
4	K. pneumoniae	S 465	OXA-181, ESBL	>32	>32	>32	>32	1	2	1	2
5	K. pneumoniae	NCTC 13439	VIM-1	>32	>32	>32	>32	0.5	1	1	1

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto con la Fórmula (I), o un estereoisómero o una sal de este aceptable desde el punto de vista farmacéutico:

5



Fórmula (I)

donde:

10

B se selecciona de entre:

15

- (a) hidrógeno,
- (b) halógeno,
- (c) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,
- (d) O<sub>1</sub>,
- (e) NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- (f) SH,
- (g) SR<sub>i</sub>,
- (h) SOR<sub>1</sub>,
- (i) SO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>,
- (j) CHO,
- (k) COOR<sub>1</sub>,
- (l) CONR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>,
- (m) CN,
- (n) heteroarilo,
- (o) heterocicloalquilo, o
- (p) NHC(=NH)NH<sub>2</sub>;

20

25

30 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son cada uno independientemente:

35

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, SH, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo,
- (c) cicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH,
- (d) heterocicloalquilo de tres a siete eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH,
- (e) arilo de seis a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, o SH, o
- (f) heteroarilo de cinco a catorce eslabones, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre CN, halógeno, OH, NH<sub>2</sub>, COOH, CONH<sub>2</sub>, SH;

45

M se selecciona de entre:

50

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o
- (c) un catión formador de sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico seleccionado independientemente de entre Na, K o Ca.

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

55

(2S,5R)-N-[[[(2S,4R)-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;





- (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 5 (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 10 (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 15 (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 20 (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 25 (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 30 (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 35 (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 40 (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 45 (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 50 (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 o un estereoisómero o una sal de estos aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

3. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

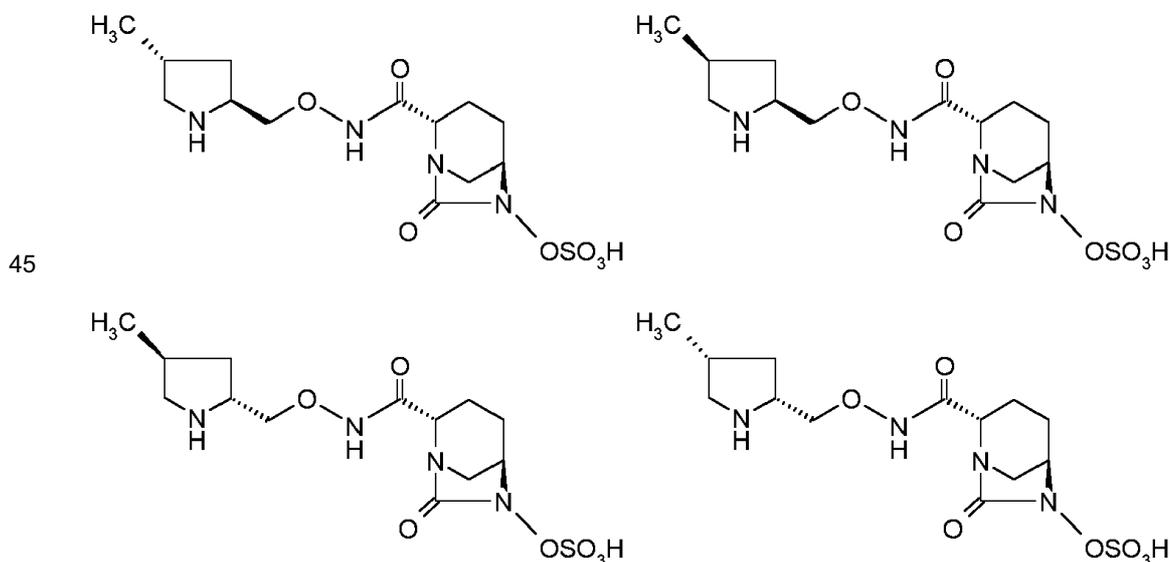
- 55 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 60 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[*(2R,4S)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[*(2R,4R)*-4-Metil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[*(2S,4R)*-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 65 Sal de sodio de (2S,5R)-N-[[*(2S,4S)*-4-hidroximetil-pirrolidin-2-il]metiloxi]-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;

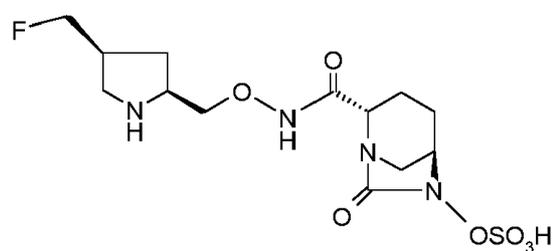
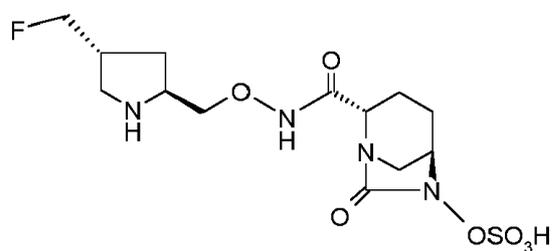
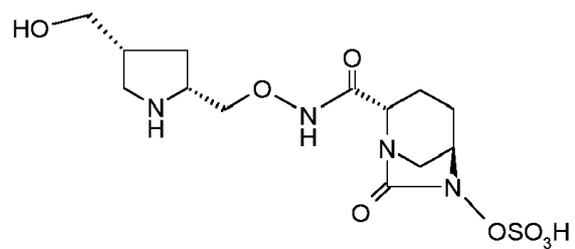
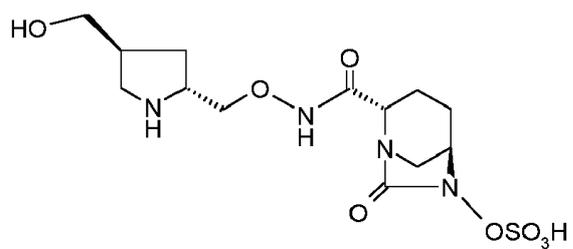
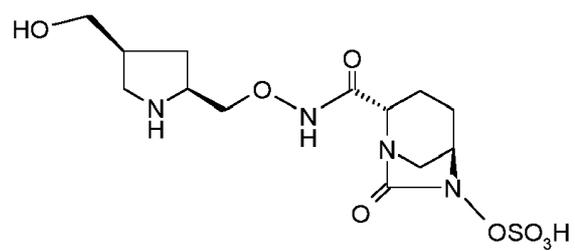
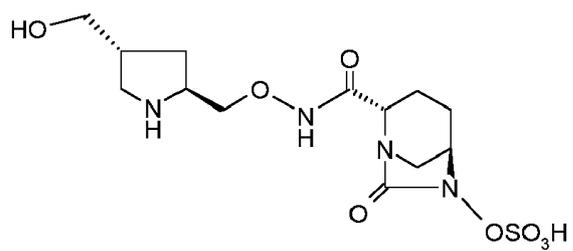




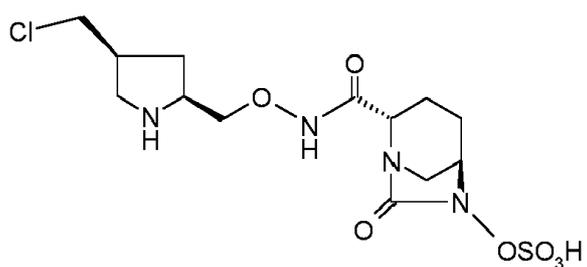
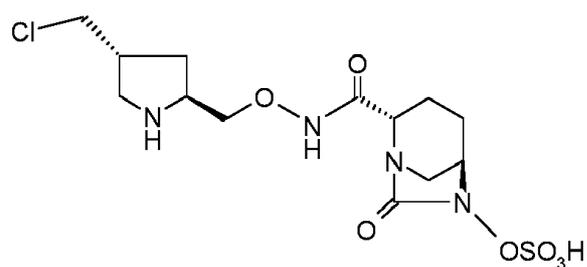
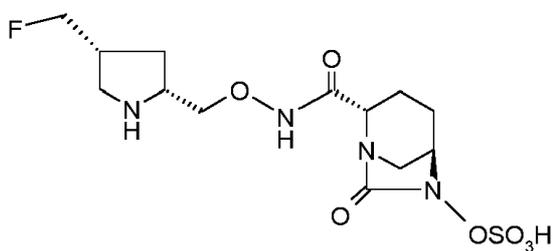
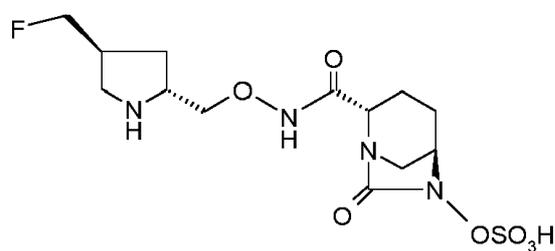
- Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2S,4R)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2S,4S)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 5 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2R,4S)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2R,4R)-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2S,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 10 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2S,4S)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2R,4S)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 15 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2R,4R)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2S,4R)-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 20 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2S,4S)-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2R,4S)-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 25 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2R,4R)-4-(1H-tetrazol-1-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2S,4R)-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 30 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2S,4S)-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2R,4S)-4-(2H-tetrazol-2-ilmetil)-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 35 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2S,4R)-4-carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 Sal de sodio de (2S,5R)-N-*f*[(2R,4S)-4-carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 40 Sal de sodio de (2S,SR)-N-*f*[(2R,4R)-4-Carbamimidometil-pirrolidin-2-il]metiloxi)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxamida;  
 o un estereoisómero de estos.

4. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre:

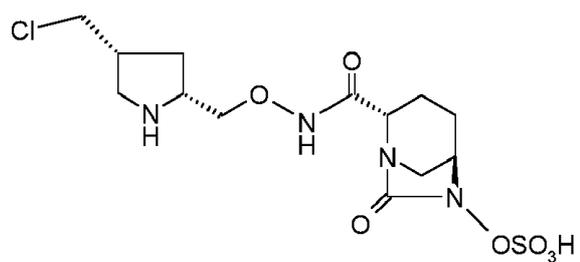
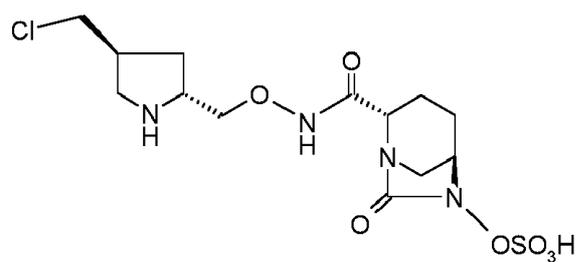


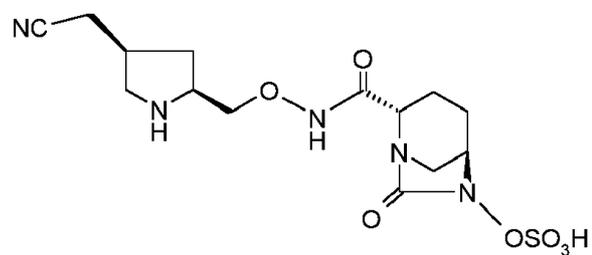
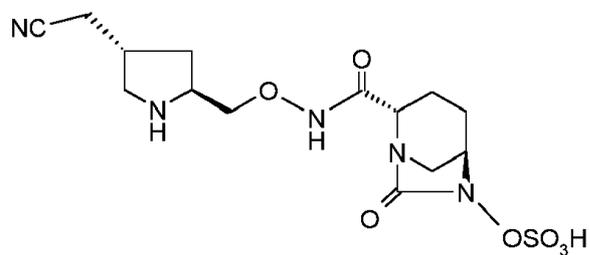
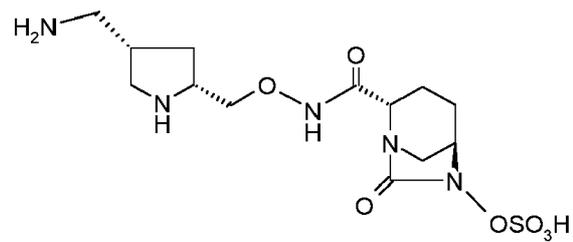
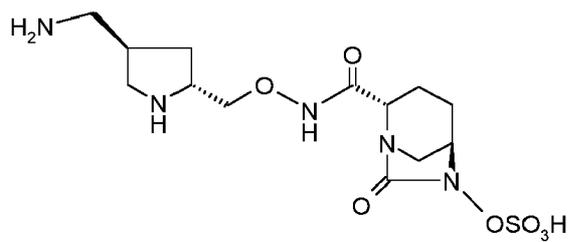
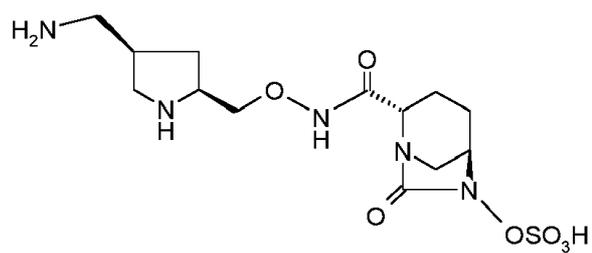
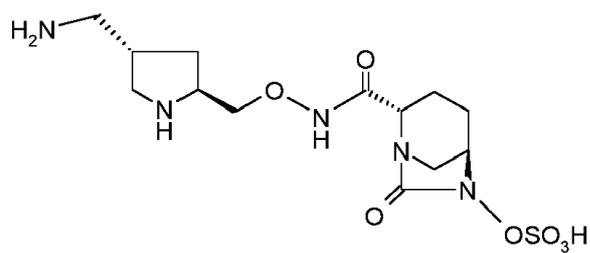


5

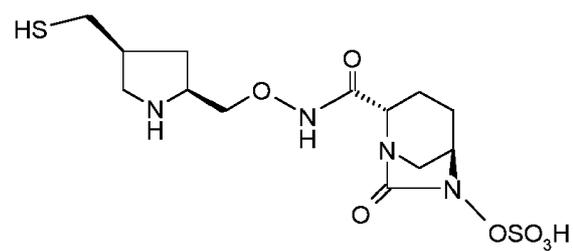
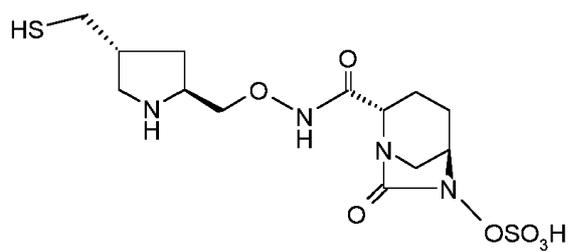
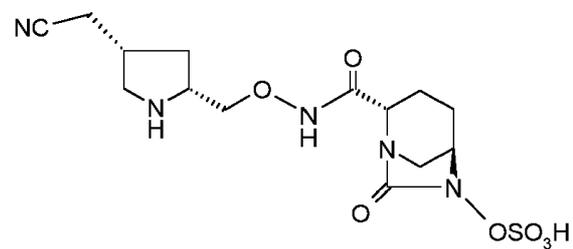
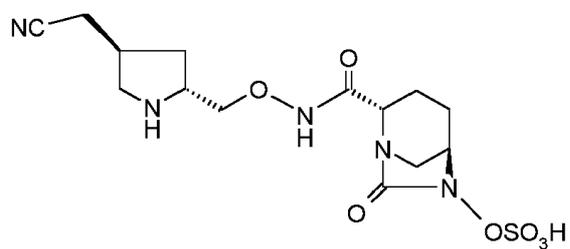


10

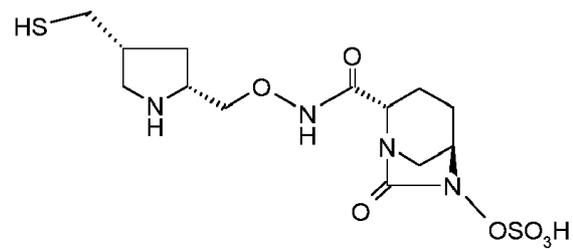
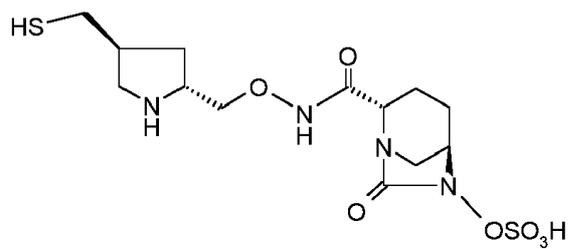


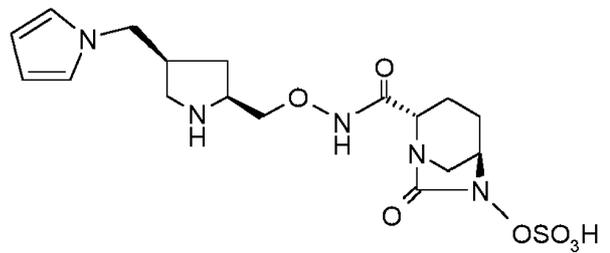
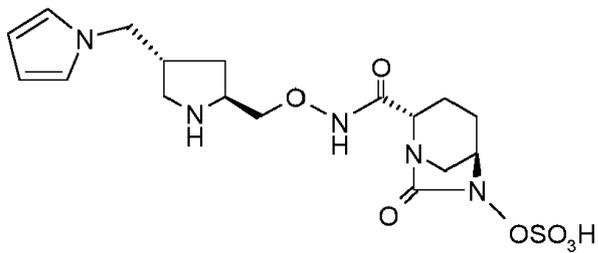
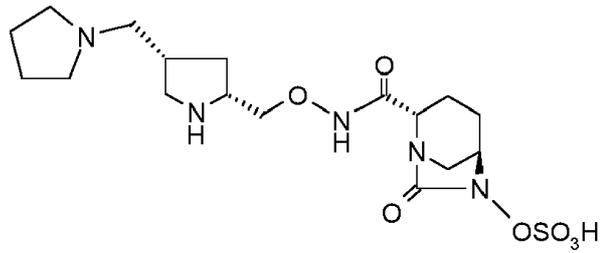
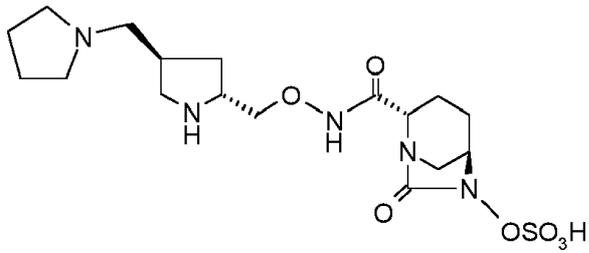
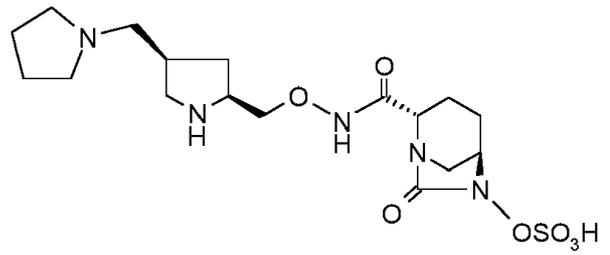
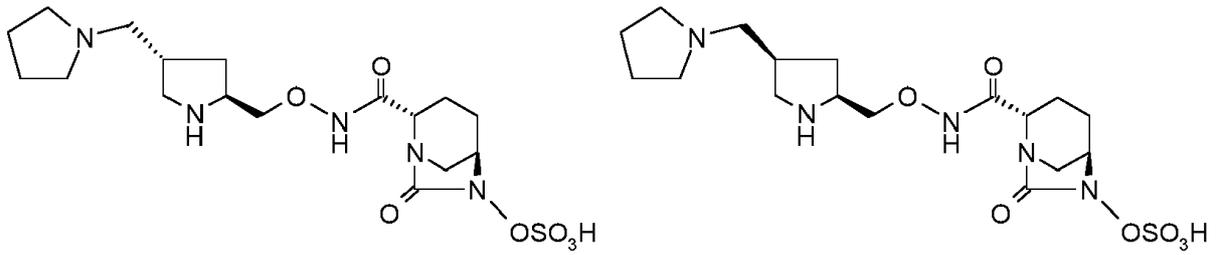


5

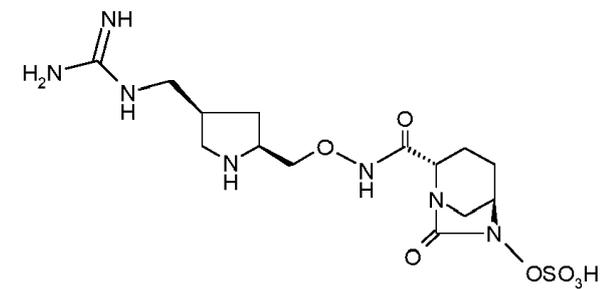
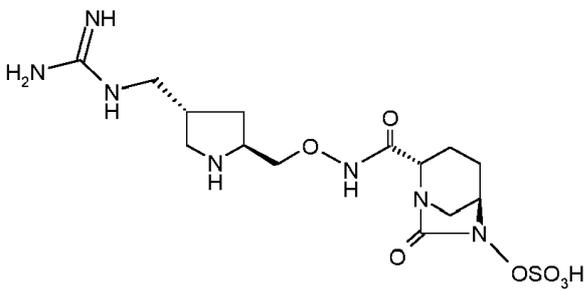
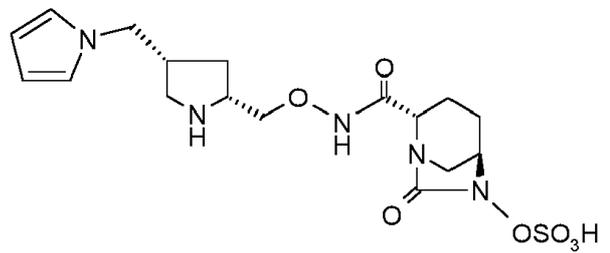
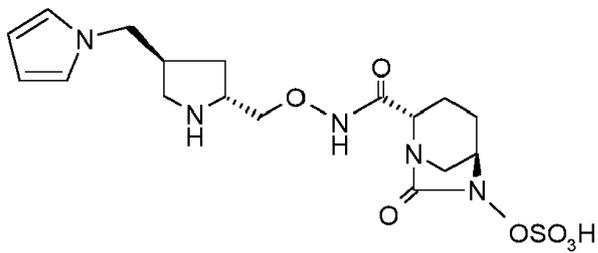


10

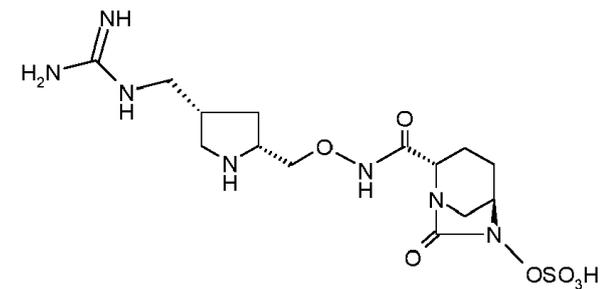
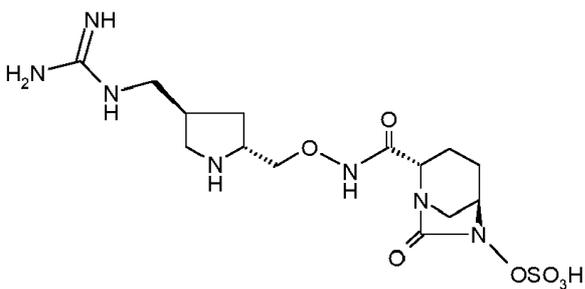




5



10



5. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

