

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0613928-0 A2**

(22) Data de Depósito: 26/07/2006
(43) Data da Publicação: 15/02/2011
(RPI 2093)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/431
A61P 31/04

(54) Título: **MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO OU DOENÇA BACTERIANA; COMPOSIÇÃO; PRODUTO; E USO DE CEFEPIMA OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DA MESMA E UM COMPOSTO DE FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER HIDROLISÁVEL IN VIVO DO MESMO**

(57) Resumo: MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO OU DOENÇA BACTERIANA; COMPOSIÇÃO; PRODUTO; E USO DE CEFEPIMA OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DA MESMA E UM COMPOSTO DE FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER HIDROLISÁVEL IN VIVO DO MESMO. Trata-se de um antibiótico β -lactam, como a cefepima e um composto de fórmula I (I), composições farmacêuticas e o seu uso para o tratamento de infecção ou doença bacteriana em um paciente que necessita deste tratamento.

(30) Prioridade Unionista: 27/07/2005 US 60/702,808

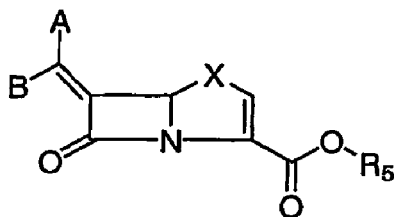
(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): ARANAPAKAM M. VENKATESAN, PATRICIA BRADFORD, PETER J. PETERSEN, STEVEN J. PROJAN, TAREK S. MANSOUR

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006028883 de 26/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/027323 de 08/03/2007



(I)

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO OU DOENÇA BACTERIANA; COMPOSIÇÃO; PRODUTO; E USO DE CEFEPIMA OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DA MESMA E UM COMPOSTO DE FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER
5 HIDROLISÁVEL IN VIVO DO MESMO"

Por todo este relatório descritivo, várias publicações são citadas. As revelações destas publicações são aqui incorporadas, na íntegra, neste pedido por referência a fim de descrever de maneira mais completa a
10 tecnologia de ponta conhecida até hoje pelos versados na técnica da invenção aqui descrita e reivindicada.

Esta revelação de patente contém matéria que está sujeita à proteção dos direitos autorais. O proprietário dos direitos autorais não faz nenhuma objeção quanto à
15 reprodução via fax de qualquer um documento de patente ou da revelação de patente, já que ela aparece no arquivo ou depósito da patente junto à repartição de Marcas e Patentes dos Estados Unidos da América, mas, contudo, reserva-se todo e qualquer direito autoral seja ele qual for.

20 CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção se refere a certos 6-alquilideno penems tricíclicos, que atuam como inibidores da β -lactamase de amplo espectro, quando combinados com um antibiótico de β -lactam, incluindo um antibiótico cefalosporina "de quarta
25 geração" tal como cefepima, um antibiótico de penicilina ou um antibiótico de carbapenem. As β -lactamases hidrolisam os antibióticos de β -lactam e servem assim como a causa primária de resistência bacteriana. Os compostos da presente

invenção quando combinados com um antibiótico de β -lactam tal como a cefepima fornecem um tratamento eficiente contra infecções bacterianas que ameaçam a vida.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

5 As penicilinas e as cefalosporinas são os antibióticos de β -lactam mais freqüentemente e amplamente utilizados na clínica. Entretanto, o desenvolvimento de resistência aos antibióticos de β -lactam por agentes patogênicos diferentes teve um efeito prejudicial sobre a manutenção do
10 tratamento eficiente de infecções bacterianas. (Coleman, K. *Expert Opin. Invest. Drugs* 1995, 4, 693; Sutherland, R. *Infection* 1995, 23 (4) 191; Bush, K, *Cur. Pharm. Design* 1999, 5, 839-845). O mecanismo conhecido mais significativo relacionado ao desenvolvimento de resistência bacteriana aos
15 antibióticos de β -lactam é a produção de serina β -lactamases de Classe A, Classe B e Classe C. Estas enzimas degradam os antibióticos de β -lactam, resultando na perda da atividade antibacteriana. As enzimas de Classe A hidrolisam preferencialmente as penicilinas enquanto as lactamases de Classe C
20 possuem um perfil de substrato que favorece a hidrólise das cefalosporinas. (Bush, K.; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 1211). Até hoje, foram relatadas mais de 250 β -lactamases diferentes (Payne, D.J., Du, W e Bateson, J.H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000,
25 247) e há uma necessidade de uma nova geração de inibidores de β -lactamase de amplo espectro. A resistência bacteriana a estes antibióticos poderia ser enormemente reduzida através

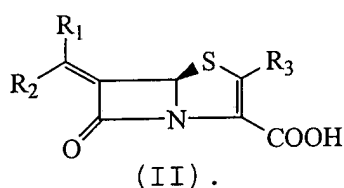
da administração do antibiótico de β -lactam em combinação com um composto que inibe estas enzimas.

A cefepima é um antibiótico de aminotiazolilacetamido cefalosporina parenteral. (Sanders, C. C. 1993. Cefepime: the next generation? Clin. Infect. Dis. 17: 369-379). Muito embora a cefepima tenha mostrado ter boa atividade contra agentes patogênicos que causam pneumonia nosocomial e outras infecções graves, não é ativa contra *Enterococcus faecalis*, *Clostridium difficile* e *S. aureus* resistente à meticilina. (Jones, R. N. 2001. Resistance patterns among nosocomial pathogens: trends over the past few years. Chest 119: 397S-404S; Okamoto, M. P., R. K. Nakahiro, A. Chin, A. Bedikian e M. V. Gill. 1994. Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin. Am. J. Hosp. Pharm. 41: 463-477.) A cefepima é também hidrolisada pelas beta-lactamases de espectro estendido (ESBLs) produzidas por alguns membros da *Enterobacteriaceae*.

Os inibidores de β -lactamases disponíveis comercialmente tais como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam são todos eficientes contra os agentes patogênicos produtores da Classe A. O ácido clavulânico é clinicamente utilizado em combinação com a amoxicilina e a ticarcilina; similarmente sulbactam com ampicilina e tazobactam com piperacilina. Entretanto, estes compostos são ineficientes contra os organismos produtores da Classe C. Foi elucidado o mecanismo de inativação das β -lactamases de Classe A (tais como PCI e TEM-1). (Bush, K.; Antimicrob. Agents Chemother. 1993, 37, 851; Yang, Y.; Janota, K.; Tabei, K.; Huang, N.;

Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.A. e Shlaes, D.M. *J. Biol. Chem.* **2000**, 35, 26674-26682).

Recentemente foi mostrado que os derivados de 6-metilideno da formula geral (II) são inibidores de β -lactamase de amplo espectro eficientes quando combinados com certos antibióticos de β -lactam. WO 03/093280 A1, WO 03/093279 A1, WO 03/093277 A1 e US. 2004 132708 A1.



Entretanto, permanece uma necessidade de tratamentos eficientes contra infecções bacterianas que ameaçam a vida. A presente invenção está direcionada a estas e outras finalidades importantes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a compostos de β -lactam de amplo espectro de baixo peso molecular e, em particular, a uma classe de 6-alkilideno penems substituídos por heteroarila tricíclica que possuem propriedades inibidoras da β -lactamase quando combinados com um antibiótico de β -lactam, incluindo um antibiótico de cefalosporina de "quarta geração", como a cefepima, um antibiótico de penicilina ou um antibiótico de carbapenem.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a métodos para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana que compreende administrar a um paciente, que necessita desse tratamento, uma quantidade eficaz de cefepima ou um

sal farmacêuticamente aceitável da mesma e de um composto da fórmula geral I, conforme aqui definida, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis *in vivo* dos mesmos. Em uma modalidade, o composto de fórmula geral I é o sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico; ou o sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a composições que compreendem um veículo farmacêuticamente aceitável; cefepima ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma; e um composto da fórmula geral I, conforme aqui definida, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis *in vivo* dos mesmos. Em uma modalidade, o composto de fórmula geral 1 é o sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico; ou o sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de composições que compreendem cefepima ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma; e um composto da fórmula geral 1, conforme aqui definida, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis *in vivo* dos mesmos.

vivo dos mesmos, para o preparo de um medicamento para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a compostos da fórmula geral I, conforme aqui definida, ou
5 sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis *in vivo* dos mesmos, quando combinados à cefepima, que são úteis no tratamento de infecções antibacterianas em um paciente.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a
10 compostos da fórmula geral I, conforme aqui definida, ou sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis *in vivo* dos mesmos, quando combinados a um antibiótico de β -lactam, incluindo um antibiótico de cefalosporina, um antibiótico de penicilina ou um antibiótico de carbapenem,
15 que são úteis no tratamento de infecções antibacterianas em um paciente.

Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a uma embalagem que compreende um veículo farmacologicamente aceitável, cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da
20 mesma, um composto de fórmula I, conforme aqui definida, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo; e instruções, onde as mesmas compreendem instruções para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

25 Em uma modalidade, a presente invenção refere-se a um produto que compreende cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um composto de fórmula I, conforme aqui definida, ou um sal farmacologicamente

aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, como uma preparação combinada para administração separada, simultânea ou seqüencial para o tratamento de infecção ou doença bacteriana.

5 Em uma modalidade, a presente invenção refere-se ao uso de cefepima ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma, e um composto de fórmula I, conforme aqui definida, ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo, na preparação de um medicamento para o
10 tratamento de uma infecção ou doença bacteriana. Em outra modalidade, a presente invenção de um composto de fórmula I e de um antibiótico de β -lactam é, ainda, combinada a outros compostos, que incluem, mas não se limitam a, um inibidor de deidropeptidase (DHP), por exemplo, cilastatina, que é útil
15 no tratamento de infecções antibacterianas em um paciente.

Definições Químicas

Como utilizado aqui, R_1 é H, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído ou heterociclos saturados mono ou bicíclicos, C_3-C_7 cicloalquila opcionalmente
20 substituído, $-C_3-C_6$ alquenila opcionalmente substituído, $-C_3-C_6$ alquinila opcionalmente substituído contanto que tanto a ligação dupla quanto a ligação tripla não devam estar presentes no átomo de carbono que está diretamente ligado ao
25 N; $-C_1-C_6$ opcionalmente substituído por fluoro alquila, alquila ou arila opcionalmente substituído por $-S(O)_p$ em que p é 2, $-C=O$ heteroarila opcionalmente substituído, $-C=O$ arila opcionalmente substituído, $-C=O$ (C_1-C_6) alquila opcional-

mente substituído, $-C=O$ (C_3-C_6) cicloalquila opcionalmente substituído, $-C=O$ heterociclos saturados mono ou bicíclicos opcionalmente substituídos, C_1-C_6 alquil arila opcionalmente substituído, C_1-C_6 alquil heteroarila opcionalmente substituído, aril- C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, heteroaril- C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, C_1-C_6 alquil heterociclos saturados mono ou bicíclicos opcionalmente substituídos, arilalquenila de 8 até 16 átomos de carbono opcionalmente substituído, $-CONR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, arilalquiloxialquila opcionalmente substituído, $-alquil-O-alquil-arila$ opcionalmente substituído, $-alquil-O-alquil-heteroarila$ opcionalmente substituído, ariloxialquila opcionalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ariloxiarila opcionalmente substituído, ariloxiheteroarila opcionalmente substituído, C_1-C_6 alquil ariloxiarila opcionalmente substituído, C_1-C_6 alquil ariloxiheteroarila opcionalmente substituído, alquil arilóxi alquilaminas opcionalmente substituídas, alcóxi carbonila opcionalmente substituído, arilóxi carbonila opcionalmente substituído, heteroarilóxi carbonila opcionalmente substituído. Em uma modalidade, R_1 é H, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, $-C=O(C_1-C_6)$ alquila, C_3-C_6 alquenila, C_3-C_6 alquinila, cicloalquila opcionalmente substituído, SO_2 alquila, SO_2 arila, heterociclos opcionalmente substituídos, $-CONR_6R_7$ ou heteroarila opcionalmente substituído.

R_2 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, C_2-C_6 alquenila opcionalmente substituído que

possui 1 até 2 ligações duplas, C_2-C_6 alquinila opcio-
 nalmente substituído que possui 1 até 2 ligações triplas,
 halogênio, ciano, $N-R_6R_7$, C_1-C_6 alcóxi opcionalmente subs-
 tituído, hidróxi; arila opcionalmente substituído,
 5 heteroarila opcionalmente substituído, $COOR_6$, alquil arilóxi
 alquilaminas opcionalmente substituídas, arilóxi opcional-
 mente substituído, heteroarilóxi opcionalmente substituído,
 C_3-C_6 alquenilóxi opcionalmente substituído, C_3-C_6 alquini-
 lóxi opcionalmente substituído, C_1-C_6 alquilamino- C_1-C_6
 10 alcóxi, alquilenó dióxi, arilóxi- C_1-C_6 alquil amina
 opcionalmente substituída, C_1-C_6 perfluoro alquila, C_1-C_6
 alquila opcionalmente substituído por $S(O)_q$, arila
 opcionalmente substituído por $S(O)_q$ em que q é 0, 1 ou 2,
 $CONR_6R_7$, guanidino ou guanidino cíclico, C_1-C_6 alquilarila
 15 opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substi-
 tuído, C_1-C_6 alquileteroarila opcionalmente substituído,
 heteroaril- C_1-C_6 alquila opcionalmente substituído, C_1-C_6
 alquil heterociclos saturados mono ou bicíclicos opcional-
 mente substituídos, arilalquenila opcionalmente substituído
 20 de 8 até 16 átomos de carbono, $SO_2NR_6R_7$, arilalquioxialquila
 opcionalmente substituído, ariloxialquila opcionalmente
 substituído, heteroariloxialquila opcionalmente substituído,
 ariloxiarila opcionalmente substituído, ariloxiheteroarila
 opcionalmente substituído, heteroariloxiarila opcionalmente
 25 substituído, C_1-C_6 alquil ariloxiarila opcionalmente substi-
 tuído, C_1-C_6 alquilariloxieteroarila opcionalmente substi-
 tuído, ariloxialquila opcionalmente substituído, hetero-
 ariloxialquila opcionalmente substituído, alquilariloxial-

quilaminas opcionalmente substituídas, C₃-C₇ cicloalquila
 opcionalmente substituído, C₃-C₇ heterociclo saturado ou
 parcialmente saturado opcionalmente substituído. Em uma
 modalidade, R₂ é H, alquila opcionalmente substituído,
 5 alcóxi opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente
 substituído, halogênio, CN, hidróxi, heterociclo opcional-
 mente substituído, -CONR₆R₇, COOR₆, arila opcionalmente
 substituído, S(O)_q-alquila ou S(O)_q-arila.

R₃ é hidrogênio, C₁-C₆ alquila, C₃-C₆ cicloalquila,
 10 arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente
 substituído. Em uma modalidade, R₃ é H ou C₁-C₆ alquila.

R₄ é H, C₁-C₆ alquila opcionalmente substituído, um
 de R₄ é OH, C₁-C₆ alcóxi, -S-C₁-C₆ alquila, COOR₆, -NR₆R₇,
 -CONR₆R₇; ou R₄R₄ pode junto ser =O ou R₄R₄ junto com o
 15 carbono ao qual está ligado pode formar um sistema espiro de
 cinco até oito membros com ou sem a presença de heteroátomos
 selecionados de N, O, S=(O)_n (em que n = 0 até 2), N-R₁; em
 uma modalidade, R₄ é H, C₁-C₆ alquila, NR₆R₇ ou R₄R₄ junto com
 o carbono ao qual está ligado formando um sistema espiro de
 20 cinco até oito membros.

R₆ e R₇ são independentemente H, C₁-C₆ alquila
 opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído,
 heteroarila opcionalmente substituído, C₁-C₆ alquil arila
 opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substi-
 25 tuído, heteroarilalquila opcionalmente substituído, C₁-C₆
 alquil heteroarila opcionalmente substituído, R₆ e R₇ podem
 juntos com o nitrogênio ao qual estão ligados formar um
 sistema de anel saturado de 3-7 membros possuindo opcional-

mente um ou dois heteroátomos tais como $N-R_1$, O , $S=(O)_n$ $n = 0$ até 2. Em uma modalidade, os grupos R_6 e R_7 são H , C_1-C_6 alquila, arilalquila, heteroarilalquila ou R_6 e R_7 junto com o nitrogênio ao qual estão ligados formando um sistema de
5 anel saturado de 3-7 membros.

O termo alquila se refere a grupamentos alquila tanto de cadeia reta quanto de cadeia ramificada de 1-12 carbonos, a menos que de outro modo especificado; em uma modalidade de 1-8 átomos de carbono; em uma modalidade, de
10 1-6 átomos de carbono; e em uma modalidade de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos C_1-C_6 alquila representativos incluem, mas sem limitação, metila, etila, propila, isopropila, butila, sec-butila, ter-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila, e neoexila.

15 O termo cicloalquila se refere a um grupo hidrocarboneto alicíclico que possui 3-7 átomos de carbono, a menos que de outro modo especificado; em uma modalidade, 7 átomos de carbono; em uma modalidade, 4 átomos de carbono; e em uma modalidade 3 átomos de carbono.

20 Arila se refere a um grupamento de hidrocarboneto aromático, por exemplo, de 6-14 átomos de carbono, por exemplo, selecionado do grupo: grupos fenila, α -naftila, β -naftila, bifenila, antrila, tetraidronaftila, fluorenila, indanila, bifenilenila, acenaftenila. Em uma modalidade, o
25 grupo arila é fenila ou bifenila.

Heteroarila se refere a um sistema de anel heterocíclico aromático (monocíclico ou bicíclico), por exemplo, tendo de 5 a 10 membros no anel e 1-3 átomos selecionados de

O, N, e S, por exemplo, em que os grupamentos heteroarila são selecionados de: (1) furano, tiofeno, indol, azaindol, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, benzoxazol, benzotiazol, benzofurano, benzisoxazol, benzimidazol, N-metilbenzimidazol, azabenzimidazol, indazol, quinazolina, quinolina e isoquinolina; (2) um heterociclo aromático bicíclico em que um anel fenila, piridina, pirimidina ou piridizina é: (a) fundida a um anel heterocíclico aromático (insaturado) de 6 membros que possui um átomo de nitrogênio; (b) fundida a um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 5 ou 6 membros que possui dois átomos de nitrogênio; (c) fundida a um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 5 membros que possui um átomo de nitrogênio junto com um átomo de oxigênio ou um de enxofre; ou (d) fundida a um anel heterocíclico (insaturado) aromático de 5 membros que possui um heteroátomo selecionado de O, N ou S. Em uma modalidade, o grupo heteroarila é furano, oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-metiltetrazol, quinolina, isoquinolina ou naftiridina.

O termo grupo heteroarila tricíclico se refere a um grupo que compreende três anéis fundidos em que pelo menos um anel possui um caráter aromático (isto é, satisfaz

a regra de Huckel ($4n+2$)). O grupo heteroarila tricíclico fundido contém 1-6 heteroátomos selecionados do grupo que consiste de O, S, N e N-R₁. O heteroarila tricíclico fundido pode ser ligado através de um carbono em um do pelo menos um
 5 anel aromático ao restante do composto da fórmula I. O grupo heteroarila tricíclico fundido pode conter 1-3 anéis aromáticos e 0-2 anéis não aromáticos.

O termo grupo heteroarila tricíclico fundido se refere a um grupo compreendendo três anéis fundidos, em que
 10 pelo menos um anel tem caráter aromático (isto é, atende à regra de Huckel ($4n+2$)). O grupo heteroarila tricíclico fundido contém 1-6 heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, S, N e N-R₁. O heteroarila tricíclico fundido pode ser ligado mediante um carbono em um dos pelo menos um
 15 anel aromático ao restante do composto de fórmula I. O grupo heteroarila tricíclico fundido pode conter 1-3 anéis aromáticos e 0-2 anéis não aromáticos.

Cada anel aromático no grupo heteroarila tricíclico fundido pode conter 5 a 7 átomos de anel (incluindo os
 20 átomos de cabeça-de-ponte) selecionados de CR₂, O, S, N e N-R₁. Cada anel aromático do grupo heteroarila tricíclico fundido pode conter 0 a 3 heteroátomos selecionados de O, S, N ou N-R₁. O(s) anel(is) não aromático(s), se houver, do grupo heteroarila tricíclico fundido pode conter 5-8 átomos
 25 de anel (incluindo átomos de cabeça-de-ponte) e pode conter 0-4 heteroátomos selecionados de N, N-R₁, O ou S(O)_n, em que n é 0-2. Em cada anel não aromático do grupo heteroarila tricíclica fundida, um ou dois dos átomos de carbono não

cabeça-de-ponte podem ser, cada um, opcionalmente substituídos com um ou dois R_4 , e cada R_4 pode ser independentemente o mesmo ou diferente. Exemplos de heteroarila tricíclico fundido são sistemas de anel opcionalmente substituídos, como imidazo[2,1-b][1,3]benzotiazol opcionalmente substituído por, por exemplo, C_1 - C_6 alquila, C_1 - C_6 alcóxi ou halo (como cloro ou flúor); imidazo[1,2-a]quinolina; 6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol; imidazo[1,2-a]quinoxalina; 5,6,7,8-tetraidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina dibenzo[b,f][1,4]-oxazepin-11(10H)-ona opcionalmente substituída, por exemplo, por arilalquila como benzila: 7,8-diidro-6H-3,4,8b-triaza-as-indaceno opcionalmente substituído por C_1 - C_6 alcóxi; 4H,10H-pirazolo[5,1-c][1,4]benzoxazepina opcionalmente substituída, por exemplo, por C_1 - C_6 alcóxi; 5H-Imidazo[2,1-a]isoindol; 5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol; imidazo[2,1-b]benzotiazol; [1,3]triazolo[3,2-a]benzimidazol; 7,8-diidro-6H-ciclopenta[3,4]pirazolo[5,1-b][1,3]tiazol; 5,6,7,8-tetraidroimidazo[2,1-b][1,3]-benzotiazol; 9H-imidazo[1,2-a]benzimidazol opcionalmente substituído, por exemplo, por C_1 - C_6 alquila; 4H-tieno[2',3':4,5]tiopirano[2,3-b]piridina; 7,8-diidro-6H-ciclopenta[e][1,2,4]-triazolo[1,5-a]pirimidina opcionalmente substituída, por exemplo, por C_1 - C_6 alquila; 6,7,8,9-tetraidropirido[3,4-e][1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina, opcionalmente substituída, por exemplo, por C_2 - C_7 alcóxicarbonil; 8',9'-diidro-6'H-espiro[1,3-dioxolano-2,7'-[1,2,4]triazolo[1,5-a]-quinazolina; 6,7,8,9-tetraidro[1,2,4]triazolo[1,5-a]quinazolina opcionalmente substituída, por exemplo, por C_1 -

C₆ alquila; 7,8-diidro-6*H*-ciclopenta[e]imidazo[1,2-*a*]pirimidi-
 dina opcionalmente substituída, por exemplo, por C₁-C₆
 alcóxi; 7,8-diidro-6*H*-ciclopenta[e]imidazo[1,2-*a*]pirimidi-
 nila opcionalmente substituída, por exemplo, por arilalqui-
 5 loxialquilóxi; 3-diidro[1,3]tiazolo[3,2-*a*]-benzimidazol; 2,3
 -diidro[1,3]tiazolo[3,2-*a*]benzimidazol; 4-diidro-2*H*-[1,3]
 tiazino[3,2-*a*]-benzimidazol; [1,3]tiazolo[3,2-*a*]benzimidazol;
 7,8-diidro-5*H*-pirano[4,3-*d*]pirazolo[5,1-*b*][1,3]-oxazol; 5,6,
 7,8-tetraidropirazolo[5,1-*b*][1,3]benzoxazol; e 5,6,7,8-tetra-
 10 idropirazolo[5',1':2,3][1,3]oxazolo[5,4-*c*]piridina opcional-
 mente substituída, por exemplo, por C₂-C₇ alcóxicarbonila.

Um grupo heteroarila tricíclico fundido inclui
 sistemas de anel opcionalmente substituídos, como frações
 6,7-diidro-5*H*-ciclopenta[*d*]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol; e 5,8-
 15 diidro-6*H*-imidazo[2,1-*b*]pirano[4,3-*d*][1,3]tiazol.

Se qualquer grupo é dito ser opcionalmente
 substituído, tal como, por exemplo, arila ou heteroarila,
 então um ou dois dos seguintes são possíveis substituintes:
 (iguais ou diferentes) nitro, -arila, -heteroarila,
 20 alcóxicarbonil-, -alcóxi, -alcóxi-alquila, alquil-O-C₂-C₄
 alquil-O-, -ciano, -halogênio, -hidróxi, -N-R₆R₇, -
 trifluorometila, -trifluoro-metóxi, arilalquila,
 alquilarila, R₆R₇N-alquil-, HO-C₁-C₆-alquil-, alcóxi-alquil-,
 alquil-S-, -SO₂N-R₆R₇, -SO₂NHR₆, -CO₂H, CONR₆R₇, aril-O-,
 25 heteroaril-O-, -S(O)_s-arila (em que s = 0 a 2), -alquil-O-
 alquil-NR₆R₇, -alquil-aril-O-alquilN-R₆R₇, C₁-C₆ alquila,
 alcenila, alcinila, cicloalquila, alcóxi-alquil-O-, R₆R₇N-
 alquil- e -S(O)_s-heteroarila (em que s = 0 a 2). Em uma

modalidade, substituintes para arila e heteroarila incluem: alquila, halogênio, $-N-R_6R_7$, trifluorometila, -trifluorometóxi, arilalquila e alquilarila.

Arilalquila se refere a Aril- C_1-C_6 alquil-; frações
 5 arilalquila incluem benzila, 1-feniletila, 2-feniletila, 3-fenilpropila, 2-fenilpropila e outras. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração alquila ou arila conforme acima definida.

10 Alquilarila se refere a C_1-C_6 alquil-aril-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração arila ou alquila conforme acima definida.

Heteroaril- C_1-C_6 - alquila se refere a uma fração
 15 alquila heteroaril substituída, em que a cadeia alquila tem 1-6 átomos de carbono (linear ou ramificada). Frações alquil heteroarila incluem Heteroaril- $(CH_2)_{1-6}$ - e outras. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração alquila ou
 20 heteroarila conforme acima definida;

C_1-C_6 alquil-heteroarila se refere a uma cadeia alquila de 1-6 átomos de carbono (linear ou ramificada) fixada a uma fração heteroarila, que está ligada ao resto da molécula. Por exemplo, C_1-C_6 -alquil-Heteroaril-. O termo
 25 "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração alquila ou heteroarila conforme acima definida;

Grupos heterociclos saturados ou parcialmente

saturados se referem a anéis heterocíclicos selecionados das frações: aziridinila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexaidroazepinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, diidrobenzimidazolila, diidro-
 5 benzofuranila, diidrobenzotienila, diidrobenzoxazolila, diidrofuranila, diidroimidazolila, diidroindolila, diidroisooxazolila, diidroisotiazolila, diidrooxadiazolila, diidrooxazolila, diidropirrazinila, diidropirazolila, diidropiridinila, diidropirimidinila, diidropirrolila, diidro-
 10 quinolinila, diidrotetrazolila, diidrotiadiazolila, diidrotiazolila, diidrotienila, diidrotriazolila, diidroazetidinila, diidro-1,4-dioxanila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetraidroquinolinila e tetraidroisoquinolinila. Em uma modalidade, heterociclos saturados ou parcialmente
 15 saturados incluem: aziridinila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexaidroazepinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, morfolinila, tiomorfolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroisoquinolinila, diidroimidazolila e diidroisooxazolila.

20 C₁-C₆ Alquil heterociclos mono ou bicíclicos saturados ou parcialmente saturados se referem a um grupo alquila (linear ou ramificado) de C₁-C₆ fixado a um heterociclo (que é definido acima) mediante um átomo de carbono ou um átomo de nitrogênio, e a outra extremidade da
 25 cadeia alquila fixada ao resto da molécula. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na parte

alquila ou heterocíclica da molécula, conforme acima definido;

Arilalquioxialquila se refere a Aril-C₁-C₆ alquil-O-C₁-C₆ alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes nas partes alquila e/ou arila conforme acima definido;

Alquioxialquila se refere a C₁-C₆ alquil-O-C₁-C₆ alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila conforme acima definida;

Ariloxialquila é definido como Aril-O-C₁-C₆ alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila ou arila conforme acima definida;

Heteroarilalquioxialquila se refere a Heteroaril-C₁-C₆ alquil-O-C₁-C₆ alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila ou heteroarila conforme acima definida;

Ariloxiarila se refere a Aril-O-Aril-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila conforme acima definida;

Ariloxieteroarila se refere a Aril-O-Heteroaril- ou -Aril-O-Heteroarila. Nessa definição, a fração arila ou a fração heteroarila pode estar fixada à parte restante da molécula. O termo "opcionalmente substituído" se refere a

não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila ou na fração heteroarila conforme acima definida;

Alquil ariloxiarila se refere a Aril-O-Aril- C_1-C_6 alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila conforme acima definida;

Alquilariloxieteroarila se refere a Heteroaril-O-Aril- C_1-C_6 alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila ou na fração heteroarila conforme acima definida;

Alquilariloxialquilamina se refere a $R_6R_7N-C_1-C_6$ alquil-O-Aril- C_1-C_6 alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila ou arila conforme acima definida; R_6 e R_7 conforme acima definidos;

Alcoxycarbonila se refere a C_1-C_6 alquil-O-C=O-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na parte alquila da fração alcóxi conforme acima definida;

Ariloxycarbonila se refere a Aril-O-C=O-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila conforme acima definida;

Heteroarilóxi carbonila se refere a Heteroaril-O-C=O-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não

substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração heteroarila conforme acima definida;

Alcóxi se refere a C_1-C_6 alquil-O-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila conforme acima definida;

Arilóxi se refere a Aril-O-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila conforme acima definida;

Heteroarilóxi se refere a Heteroaril-O-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração heteroarila conforme acima definida;

Alcenilóxi se refere a C_3-C_6 alceno-O-; por exemplo, alil-O-, but-2-eno-O ou frações similares. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alceno conforme acima definida, contanto que nenhum heteroátomo como O, S ou N- R_1 esteja presente no átomo de carbono que está fixado a uma dupla ligação;

Alcinilóxi se refere a C_3-C_6 alcino-O-, por exemplo, $CH\equiv C-CH_2-O-$, ou frações similares. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alcino conforme acima definida, contanto que nenhum heteroátomo como O, S ou N- R_1 esteja presente em um átomo de carbono que esteja fixado a uma dupla ou tripla ligação;

Alquilaminoalcóxi se refere a $R_6R_7N-C_1-C_6$ -alquil-O-
 C_1-C_6 -alquil-, em que o grupo alquila terminal fixado ao
 oxigênio está conectado ao resto da molécula; Os termos R_6 e
 R_7 são definidos acima. O termo "opcionalmente substituído"
 5 se refere a não substituído ou substituído com 1 ou 2
 substituintes presentes na fração alquila conforme acima
 definida;

Alquilenodióxi se refere a $-O-CH_2-O-$ ou $-O-(CH_2)_2-$
 O-;

10 Ariloxialquilamina se refere a $R_6R_7N-C_1-C_6$ -alquil-
 O-Aril-, em que o arila está fixado ao resto da molécula. O
 termo "opcionalmente substituído" se refere a não substi-
 tuído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na
 fração alquila ou arila conforme acima definida;

15 Arilalcenila se refere a Aril- C_2-C_8 alceno-,
 contanto que nenhum heteroátomo como O, S ou N- R_1 esteja
 presente no átomo de carbono que está fixado a uma dupla
 ligação. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não
 substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes
 20 na fração alceno ou arila conforme acima definida;

Heteroariloxialquila se refere a Heteroaril-O- C_1-C_6
 alquil-. O termo "opcionalmente substituído" se refere a não
 substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes
 na fração heteroarila conforme acima definida;

25 Heteroariloxiarila se refere a Heteroaril-O-aril-,
 em que a fração arila está fixada ao resto da molécula. O
 termo "opcionalmente substituído" se refere a não substi-

tuído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração heteroarila ou a fração arila conforme acima definida;

Alcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi e alquil-
 tioalquilóxi se referem a frações em que a cadeia alquila
 5 tem 1-6 átomos de carbono (linear ou ramificada). Arilóxi,
 heteroarilóxi, ariltio e heteroariltio são frações em que os
 grupos arila e heteroarila são conforme acima definidos.
 Arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, arilalquiltio e hetero-
 arilalquiltio são frações em que os grupos arila e
 10 heteroarila são conforme acima definidos, e em que a cadeia
 alquila tem 1-6 carbonos (linear ou ramificada). Ariloxi-
 alquila, heteroariloxialquila, ariloxialquilóxi e hetero-
 ariloxialquilóxi são substituintes em que o radical alquila
 tem 1-6 átomos de carbono. Os termos monoalquilamino e
 15 dialquilamino se referem a frações com um ou dois grupos
 alquila em que a cadeia alquila tem 1-6 carbonos, e os
 grupos podem ser iguais ou diferentes. Os termos monoalqui-
 laminoalquil e dialquilaminoalquil se referem a frações
 monoalquilamino e dialquilamino com um ou dois grupos
 20 alquila (iguais ou diferentes) ligados ao átomo de
 nitrogênio que está fixado a um grupo alquila de 1-3 átomos
 de carbono.

Sais farmacêuticamente aceitáveis são aqueles sais
 que podem ser administrados ou fornecidos a um animal de
 25 sangue quente, incluindo sais de sódio, potássio ou cálcio e
 metais alcalino-terrosos.

O termo paciente, conforme aqui usado, inclui, sem
 limitação, um ser humano, camundongo, rato, cobaia, cão,

gato, cavalo, vaca, porco, macaco, chimpanzé, babuíno ou reso. Em uma modalidade, o paciente é um animal de sangue quente. Em outra modalidade, o paciente é um ser humano.

O termo quantidade eficaz, conforme aqui usado, se
5 refere a uma quantidade de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável de um composto que, quando administrada a um paciente, seja eficaz para prevenir, pelo menos melhorar parcialmente ou curar, uma condição da qual o paciente sofra ou seja suspeito de sofrer.

10 O termo substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente, conforme aqui usado, significa que o composto contém no máximo cerca de 10% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Em outras modalidades, o composto que é substancialmente livre de seu enantiômero
15 oposto correspondente contém no máximo cerca de 5%, no máximo cerca de 1%, no máximo cerca de 0,5%, ou no máximo cerca de 0,1% em peso de seu enantiômero oposto correspondente. Um enantiômero que seja substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente inclui um composto que
20 tenha sido isolado e purificado ou tenha sido preparado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

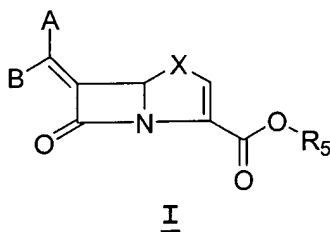
O termo isolado e purificado, conforme aqui usado, se refere a um isolado que esteja separado de outros
25 componentes de uma mistura de reação ou de uma fonte natural. Em certas modalidades, o isolado contém pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo

menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 98% do composto ou do sal farmaceuticamente aceitável do composto em peso do isolado.

5 O termo tautômero, conforme aqui usado, se refere a compostos produzidos pelo fenômeno em que um próton de um átomo de uma molécula se desloca para outro átomo. Veja Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Quarta Edição, John Wiley & Sons
10 1992, 69-74.

Compostos de fórmula I

Compostos utilizáveis na presente invenção incluem compostos de fórmula I e sais farmaceuticamente aceitáveis ou seus ésteres hidrolisáveis *in vivo*:



15 em que:

um de A e B significa hidrogênio, e o outro de A e B significa um grupo heteroarila tricíclico fundido opcionalmente substituído;

X é S ou O;

20 R₅ é H, um éster hidrolisável *in vivo*, como C₁-C₆ alquila, C₅-C₆ cicloalquila, CHR₃OCOC₁-C₆ ou um sal, como Na, K, ou Ca; e

R_3 é hidrogênio, C_1-C_6 alquila, C_5-C_6 cicloalquila, arila opcionalmente substituído, ou heteroarila opcionalmente substituído.

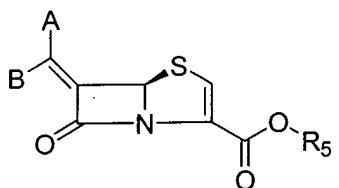
Em uma modalidade, X é S.

5 Em uma modalidade, R_5 é H ou um sal.

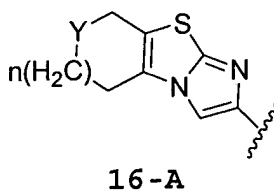
Em uma modalidade, R_3 é H ou C_1-C_6 alquila.

Em uma modalidade, A significa um grupo heteroarila tricíclico opcionalmente substituído e B significa hidrogênio.

10 Em uma modalidade, o composto de fórmula I tem a seguinte estereoquímica:



Exemplos não limitativos de um grupo heteroarila tricíclico incluem 16-A:



15 Na fórmula 16-A, Y é O ou CH_2 e n é 0 ou 1. Conforme aqui usado, o "," significa o ponto de fixação do grupo heteroarila tricíclico ao resto da molécula.

Em uma modalidade, quando Y é O, n é 1. Em outra modalidade, quando Y é CH_2 , n é 0.

Em uma modalidade, o composto de fórmula I é: sal sódico de ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabí-ciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

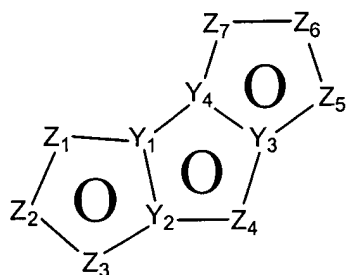
5 Em uma modalidade, o composto de fórmula I é: sal sódico de ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabi-ciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

10 Em uma modalidade, o composto de fórmula I é: ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabí-ciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

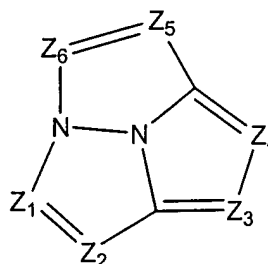
15 Em uma modalidade, o composto de fórmula I é: ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabí-ciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Exemplos adicionais de grupo heteroarila tricíclico opcionalmente substituído A e B incluem os seguintes:

Tamanho e arranjos de anel: (5-5-5)



1-A

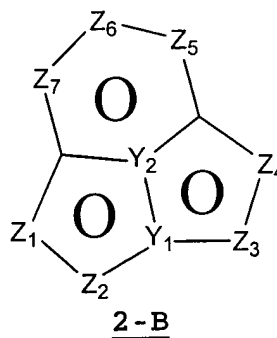
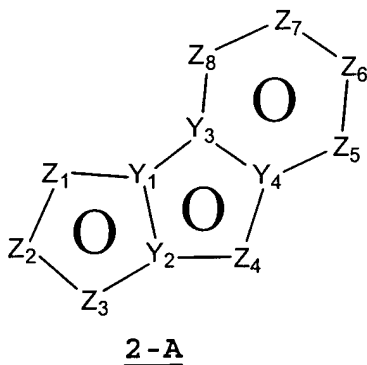


1-B

20 Em ambas as fórmulas 1-A e 1-B Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅, Z₆ e Z₇ são independentemente selecionados de CR₂, N, O, S ou N-R₁ e, conforme acima mencionado, um de Z₁-Z₇ é um átomo de

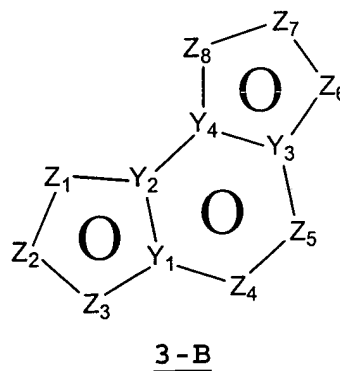
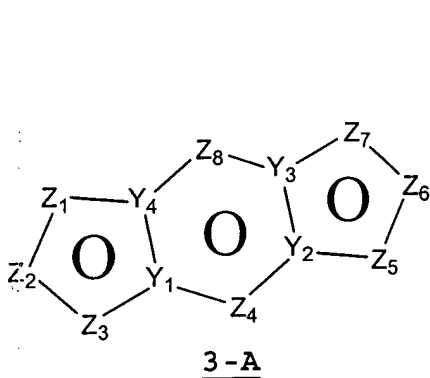
carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 podem ser independentemente C ou N.

Tamanho e arranjo do anel: (5-5-6)



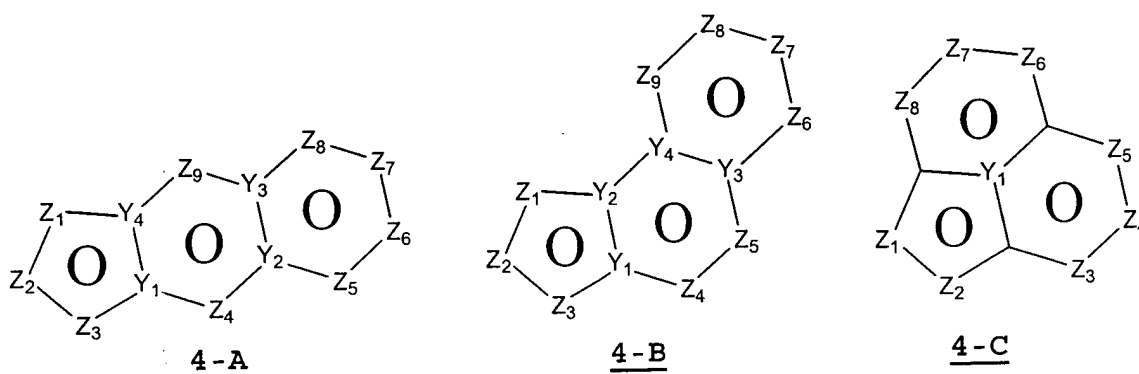
Em ambas as fórmulas 2-A e 2-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 e Z_8 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$ e, conforme acima mencionado, um dos Z_1-Z_8 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 podem ser independentemente C ou N.

Tamanho e arranjo do anel: (5-6-5)



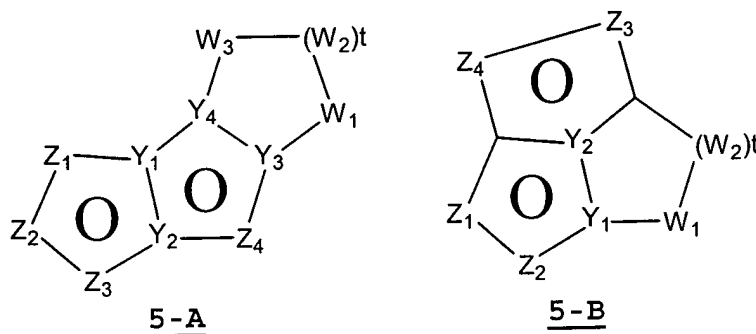
Em ambas as fórmulas 3-A e 3-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 e Z_8 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$ e, conforme acima mencionado, um de Z_1-Z_8 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 podem ser C ou N.

Tamanho e arranjos de anel: (5-6-6)



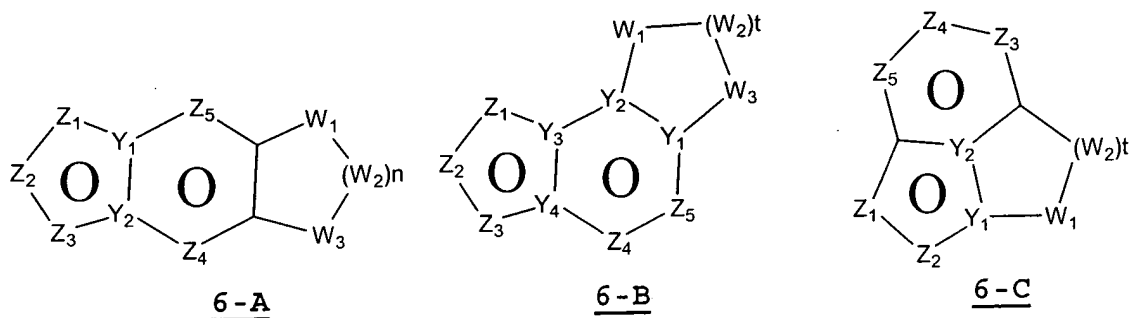
Nas fórmulas 4-A, 4-B e 4-C Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 e Z_8 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$ e, conforme acima mencionado, um dos Z_1-Z_8 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N.

Tamanho e arranjos de anel: [5-5-(não aromático)]



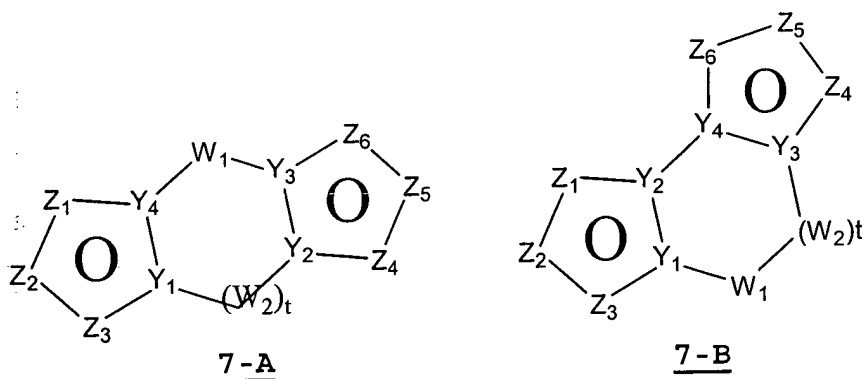
Em ambas as fórmulas 5-A e 5-B Z_1 , Z_2 , Z_3 e Z_4 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$ e, conforme acima mencionado, um dos Z_1-Z_4 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado; Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N. W_1 , W_2 e W_3 são independentemente selecionados de CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0$ a 2), O, $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 1$ a 3 .

Tamanho e arranjo do anel: [5-6-(não aromático)]



Nas fórmulas **6-A**, **6-B** e **6-C** Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$ e, conforme acima mencionado, um dos Z_1-Z_5 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 e Y_2 são independentemente C ou N. W_1 , W_2 e W_3 são independentemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r = 0$ a 2), O, ou $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 1$ a 3 .

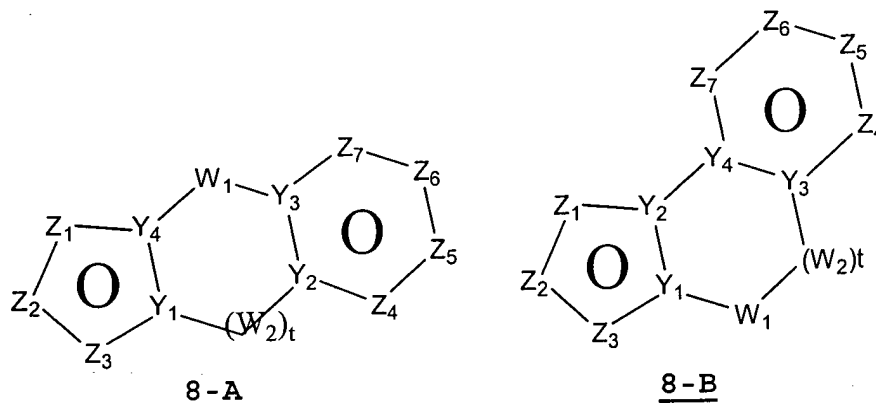
Tamanho e arranjo do anel: [5-(não aromático)-5]



Nas fórmulas **7-A** e **7-B** Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 e Z_6 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S e $N-R_1$; um de Z_1-Z_6 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N. W_1 e W_2 são independentemente selecionados de CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r = 0$ a 2), O, $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-

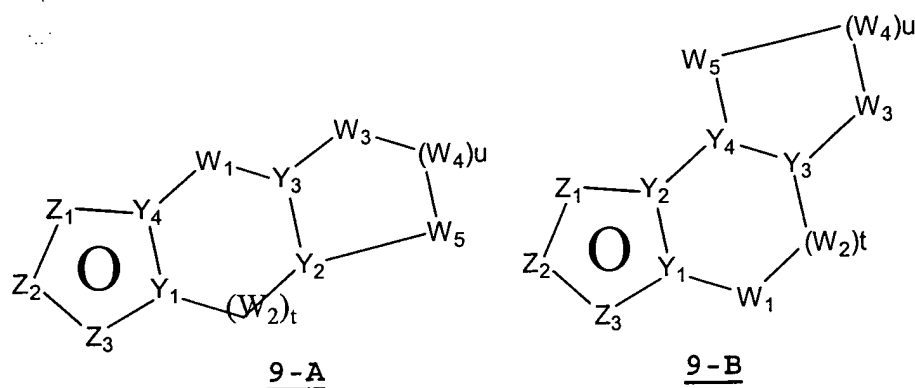
S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 1$ a 3.

Tamanho e arranjo do anel: [5-(não aromático)-6]



Nas fórmulas **8-A** e **8-B**, $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6$ e Z_7 são independentemente selecionados de CR_2, N, O, S e $N-R_1$ e, conforme acima mencionado, um dos Z_1-Z_7 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N. W_1 e W_2 são independentemente $CR_4R_4, S(O)_r$ ($r = 0$ a 2), O, ou $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 0$ a 3.

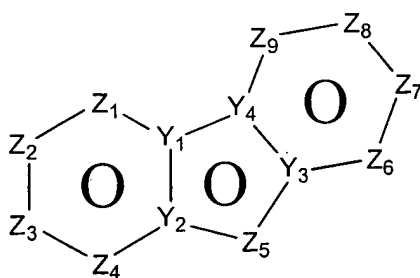
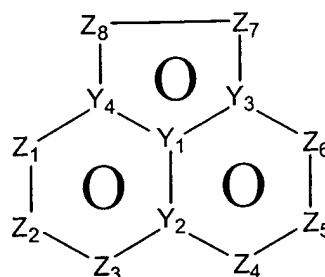
Tamanho e arranjo do anel [5-(não aromático)-(não aromático)]



Nas fórmulas 9-A e 9-B Z_1 , Z_2 e Z_3 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou N- R_1 ; um de $Z_1 - Z_3$ é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 e Y_4 são independentemente C ou N;
 5 Y_2 e Y_3 são independentemente CH ou N; W_1 , W_2 , W_3 , W_4 e W_5 são independentemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0$ a 2), O, ou N- R_1 contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; $t = 0$ a 2 e $u = 1$ a 3 .

10

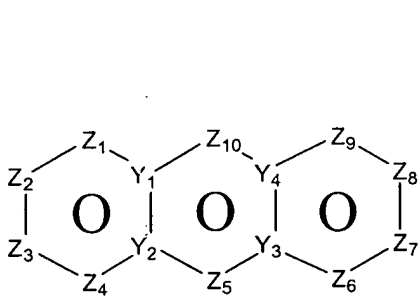
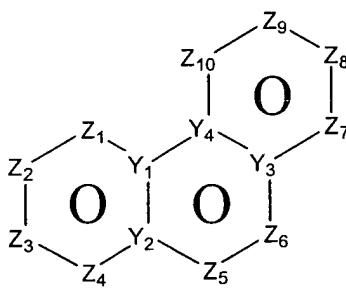
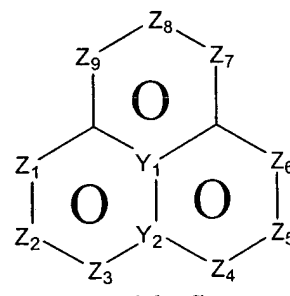
Tamanho e arranjo do anel (6-5-6)

10-A10-B

15

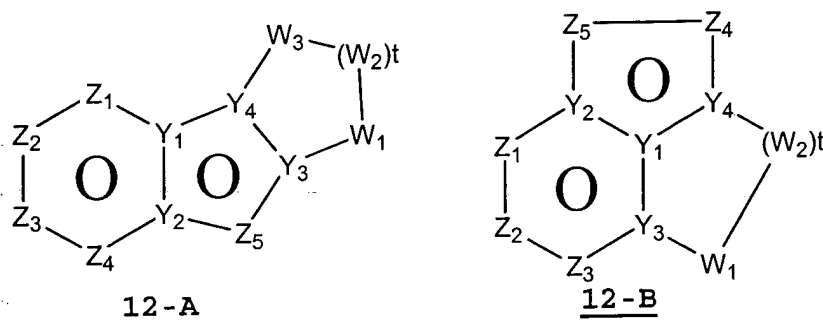
Nas fórmulas 10-A e 10-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 e Z_9 são independentemente selecionados de CR_2 , N, O, S ou N- R_1 e, conforme acima mencionado, um dos Z_1-Z_9 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N.

Tamanho e arranjo do anel (6-6-6)

11-A11-B11-C

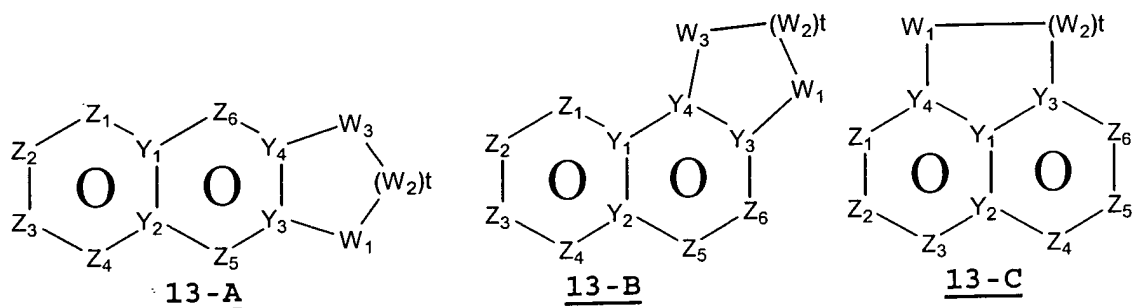
Nas fórmulas 11-A, 11-B e 11-C Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 , Z_6 , Z_7 , Z_8 , Z_9 e Z_{10} são independentemente CR_2 , N, O, S ou N- R_1 ; um dos Z_1 - Z_{10} é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N.

Tamanho e arranjo do anel [6-5-(não aromático)]



Nas fórmulas 12-A e 12-B Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 e Z_5 são independentemente CR_2 , N, O, S ou N- R_1 , contanto que um de Z_1 - Z_5 seja um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N; W_1 , W_2 , W_3 são independentemente CR_4R_4 O, N- R_1 , ou $S=(O)_r$ ($r = 0$ a 2) contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 1$ to 4 .

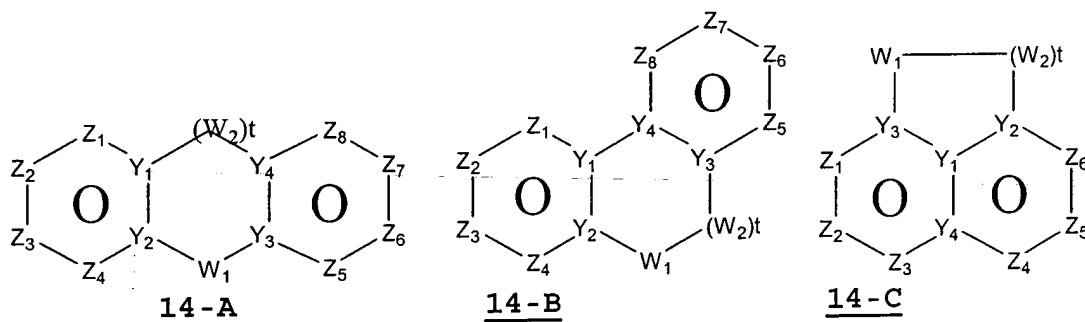
Tamanho e arranjo do anel [6-6-(não aromático)]



Nas fórmulas 13-A, 13-B e 13-C Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Z_5 e Z_6 são independentemente CR_2 , N, O, S ou N- R_1 ; um de Z_1 - Z_6 é

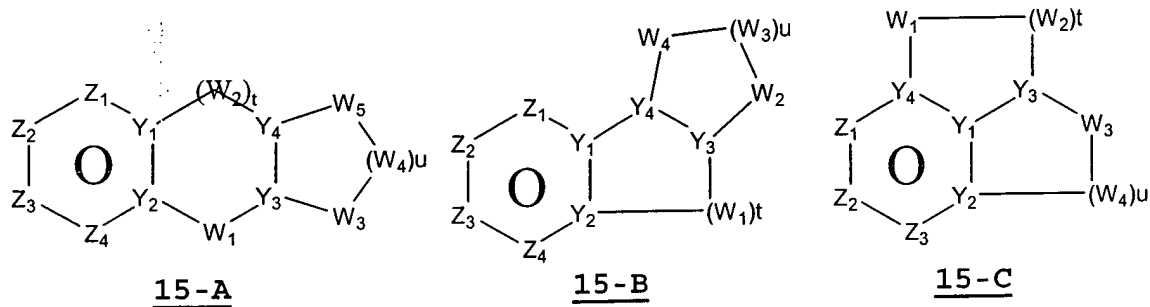
um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N; W_1, W_2 e W_3 são independentemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r = 0$ a 2), O, ou $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 1$ a 3 .

Tamanho e arranjo do anel [6-(não aromático)-6]



Nas fórmulas 14-A, 14-B e 14-C $Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5, Z_6, Z_7$ e Z_8 são independentemente CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$; um de Z_1-Z_8 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N; W_1 e W_2 são independentemente CR_4R_4 , $S(O)r$ ($r = 0$ a 2), O, ou $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; e $t = 1$ to 2 .

Tamanho e arranjo do anel [6-(não aromático)-(não aromático)]



Nas fórmulas 15-A, 15-B e 15-C Z_1 , Z_2 , Z_3 e Z_4 são independentemente CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$; um de Z_1-Z_4 é um átomo de carbono ao qual o restante da molécula está fixado. Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 são independentemente C ou N; W_1 , W_2 , W_3 , W_4 e W_5 são independentemente CR_4R_4 , $S(O)_r$ ($r = 0$ a 2), O, ou $N-R_1$ contanto que nenhuma formação de ligação S-S, S-O ou O-O possa ocorrer para formar um anel saturado; $t = 1$ a 3 e $u = 1$ a 3 .

Exemplos adicionais de grupos heteroarila tricíclico opcionalmente substituído A e B são apresentados em WO 03/093280 A1, WO 03/093277 A1 e US 2004 132708 A1.

Compostos utilizáveis na presente invenção incluem sais farmacologicamente aceitáveis ou seus ésteres hidrolisáveis in vivo e, portanto, o termo "composto", conforme aqui usado, inclui um sal farmacologicamente aceitável ou seu éster hidrolisável in vivo. A fórmula estrutural de um composto também inclui quaisquer tautômeros, quaisquer estereoisômeros (exceto quando a estereoquímica for claramente indicada) e quaisquer formas cristalinas.

Os compostos de fórmula I podem conter um átomo de carbono assimétrico, e alguns dos compostos de fórmula I podem conter um ou mais centros assimétricos e podem, portanto, dar origem a isômeros ópticos e diastereômeros. Embora em alguns casos representados sem relação à estereoquímica nos compostos de fórmula I, a presente invenção inclui esses isômeros ópticos e diastereômeros, assim como estereoisômeros R e S enantioméricos puros racêmicos e resolvidos e também outras misturas de estereoisômeros R e S

e seus sais farmacologicamente aceitáveis. Quando se apresenta um estereoisômero, pode, em algumas modalidades, ser apresentado substancialmente livre de seu enantiômero oposto correspondente.

5 Além disso, os compostos de fórmula I podem existir como tautômeros. Esses tautômeros podem ser transitórios ou isoláveis como um produto estável. Esses tautômeros estão dentro do âmbito da presente invenção.

10 Pró-fármacos dos compostos de fórmula I também estão dentro do âmbito da presente invenção.

Métodos de Preparação de Compostos de Fórmula I

Os compostos de fórmula I podem ser preparados usando-se vários métodos, partindo-se de compostos comercialmente disponíveis, compostos conhecidos ou compostos
15 preparados por métodos conhecidos. Vias sintéticas genéricas para muitos dos compostos estão incluídos nos esquemas a seguir. Aqueles versados na técnica devem entender que etapas de proteção e desproteção não mostradas nos Esquemas podem ser requeridas para essas sínteses, e que a ordem das
20 etapas pode ser alterada para acomodar a funcionalidade na molécula alvo.

Por exemplo, compostos de fórmula I podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos delineados em WO 03/093280 A1, WO 03/093277 A1 e US 2004 132708 A1.

Administração Terapêutica

25 Em uma modalidade, um composto de fórmula I tem propriedades inibidoras de β -lactamase e antibacteriana e é utilizável no tratamento de infecções em um paciente, quando

combinado com cefepima. Em uma modalidade da presente invenção, um composto de fórmula I em combinação com cefepima proporciona um tratamento eficaz de uma infecção ou doença bacteriana.

5 Em uma modalidade, um composto de fórmula I tem propriedades inibidoras de β -lactamase e antibacterianas e é utilizável para o tratamento de infecções em um paciente, quando combinado com um antibiótico de β -lactam. Em uma modalidade da presente invenção, um composto de fórmula I em
10 combinação com um antibiótico de β -lactam proporciona um tratamento eficaz de uma infecção ou doença bacteriana.

Antibióticos de β -lactam, conforme aqui usado, incluem antibióticos de penicilina, antibióticos de cefalosporina e antibióticos de carbapenem. Por exemplo,
15 antibióticos de penicilina, como carbenicilina, azlocilina, mezlocilina, mecilinaam, nafcilina e oxacilina; antibióticos de cefalosporina, como cefaclor, cefamandol, cefdinir, cefditoren, cefatamet, cefixima, cefmetazol, cefotaxima, cefotetan, cefoxitin, cefpodoxima, ceftibuten, ceftizoxima e
20 cefuroxima; e antibióticos de carbapenem, como loracarbef, imipenem, meropenem e ertapenem; são utilizáveis para o tratamento de infecções em um paciente, quando combinados com um composto de fórmula I.

Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando
25 usado em combinação com cefepima, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe A. Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta

em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe B. Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe C. Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe D. Em outra modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe A e da Classe C. Em ainda outra modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe A, da Classe C e da Classe D.

Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com um antibiótico de β -lactam, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe A. Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com um antibiótico de β -lactam, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe B. Em uma modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em combinação com um antibiótico de β -lactam, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe C. Em uma modalidade, um composto de fórmula I,

quando usado em combinação com um antibiótico de β -lactam, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe D. Em outra modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em
5 combinação com um antibiótico de β -lactam, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe A e da Classe C. Em ainda outra modalidade, um composto de fórmula I, quando usado em
10 combinação com um antibiótico de β -lactam, resulta em atividade antibacteriana aumentada (efeito sinérgico) contra um organismo produtor da Classe A, da Classe C e da Classe D.

Em uma modalidade, a administração dos compostos de fórmula I é proporcionada em conjunto com a administração
15 prévia, simultânea ou subsequente de cefepima ("co-administração"). "Proporcionada" inclui administração direta, assim como *in vivo*, por exemplo, pró-fármacos. Quando os compostos de fórmula I são co-administrados com cefepima, a razão da quantidade do composto para a quantidade da
20 cefepima pode variar em uma ampla faixa. A razão de cefepima para o composto de fórmula I pode variar de 1:1 a 100:1. Em uma modalidade, a razão de cefepima para o composto de fórmula I é menor que 10:1.

Em uma modalidade, a administração dos compostos
25 de fórmula I é proporcionada em conjunto com a administração prévia, simultânea ou subsequente de um antibiótico de β -lactam ("co-administração"). Quando os compostos de fórmula I são co-administrados com um antibiótico de β -lactam, a

razão da quantidade do composto para a quantidade da cefepima pode variar em uma ampla faixa. A razão de um antibiótico de β -lactam para o composto de fórmula I pode variar de 1:1 a 100:1. Em uma modalidade, a razão de um
5 antibiótico de β -lactam para o composto de fórmula I é menor que 10:1

Em uma modalidade, as composições da presente invenção estão em uma forma adequada para administração oral (PO), intravenosa (IV) ou tópica. Em uma modalidade, as
10 composições da invenção estão em uma forma de comprimidos, cápsulas, cremes, xaropes, suspensões e soluções estéreis adequadas para injeção ou infusão.

Em uma modalidade, um composto de fórmula I e cefepima são administrados em doses comumente empregadas
15 quando esses agentes são usados individualmente para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

Em uma modalidade, um composto de fórmula I e um antibiótico de β -lactam são administrados em doses comumente empregadas quando esses agentes são usados individualmente
20 para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

Em outra modalidade, um composto de fórmula I e cefepima agem sinergicamente e são administrados em doses que são menores que as doses comumente empregadas quando
25 esses agentes são usados individualmente para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

Em outra modalidade, um composto de fórmula I e um antibiótico de β -lactam agem sinergicamente e são administrados em doses que são menores que as doses

comumente empregadas quando esses agentes são usados individualmente para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

Conforme aqui usado, cefepima inclui um sal
5 farmacologicamente aceitável dela.

A cefepima pode ser administrada a um paciente a uma dosagem variando de cerca de 250 mg a cerca de 2 g por administração. Em uma modalidade, a dosagem de cefepima é de cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de
10 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 550 mg, cerca de 600 mg, cerca de 650 mg, cerca de 700 mg, cerca de 750 mg, cerca de 800 mg, cerca de 850 mg, cerca de 900 mg, cerca de 950 mg, cerca de 1 g, cerca de 1,1 g, cerca de 1,2 g, cerca de 1,25 g, cerca de 1,3 g, cerca de 1,4 g, cerca de 1,5 g, cerca de
15 1,6 g, cerca de 1,7 g, cerca de 1,75 g, cerca de 1,8 g, ou cerca de 1,9 g. A cefepima pode ser administrada em um tempo que varia de a cada 8 h a cada 48 horas. Em uma modalidade, a cefepima é administrada a cada 12 horas, a cada 16 horas, a cada 20 horas, a cada 24 horas, a cada 28 horas, a cada 32
20 horas, a cada 36 horas, a cada 40 horas, ou a cada 44 horas. A cefepima pode ser administrada por uma duração que varia de cerca de 7 dias a cerca de 10 dias. Em uma modalidade específica, a cefepima é administrada durante cerca de 8 dias ou cerca de 9 dias.

25 Conforme aqui usado, um antibiótico de β -lactam inclui um sal farmacologicamente aceitável dele.

Quando administrado a um paciente, um composto (por exemplo, um composto de fórmula I, cefepima, ou um

antibiótico de β -lactam) pode ser administrado puro ou como um componente de uma composição que compreenda um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável. Uma composição da invenção pode ser preparada usando-se um método que
5 compreende a misturação do composto ou de um sal farmacologicamente aceitável do composto e um carreador, excipiente ou diluente fisiologicamente aceitável. A misturação pode ser realizada usando-se métodos bem conhecidos para a misturação de um composto ou de um sal
10 farmacologicamente aceitável do composto e um carreador, excipiente ou diluente fisiologicamente aceitável.

Em uma modalidade, a invenção apresenta uma composição compreendendo cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável dela e um composto de fórmula I ou um sal
15 farmacologicamente aceitável ou seu éster hidrolisável in vivo. Em outra modalidade, a invenção apresenta uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou seu éster hidrolisável in vivo e uma composição compreendendo cefepima ou um sal farmacologicamente
20 camente aceitável dela.

Em uma modalidade, a invenção apresenta uma composição compreendendo um antibiótico de β -lactam ou um sal farmacologicamente aceitável dele e um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou seu éster
25 hidrolisável in vivo. Em outra modalidade, a invenção apresenta uma composição compreendendo um composto de fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou seu éster hidrolisável in vivo e uma composição compreendendo um

antibiótico de β -lactam ou um sal farmacêuticamente aceitável dele.

As presentes composições, compreendendo compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, podem ser administradas por via oral. As composições da invenção também podem ser administradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão contínua ou injeção de bolus, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, mucosa oral, retal, vaginal e intestinal e outras) e podem ser administradas juntamente com outro agente terapêutico. A administração pode ser sistêmica ou local. Podem-se usar vários sistemas de distribuição conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomos, micropartículas, microcápsulas e cápsulas.

Os métodos de administração incluem, mas não se limitam a, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutâneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intracerebral, intravaginal, transdérmico, retal, por inalação ou tópico, particularmente aos ouvidos, nariz, olhos ou pele. Em alguns casos, a administração resultará na liberação do composto ou de um sal farmacêuticamente aceitável do composto na corrente sangüínea. O modo de administração é deixado a critério do médico.

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I é administrado por via oral.

Em uma modalidade, cefepima é administrada por via oral.

Em uma modalidade, o antibiótico de β -lactam é administrado por via oral.

5 Em outra modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I é administrado de modo intravenoso.

Em uma modalidade, a cefepima é administrada de modo intravenoso.

10 Em uma modalidade, o antibiótico de β -lactam é administrado de modo intravenoso.

Em outra modalidade, pode ser desejável administrar o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I de modo local. Isto pode ser alcançado, por exemplo, por infusão local durante a
15 cirurgia, aplicação tópica, por exemplo, junto a um curativo após a cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de supositório ou edema, ou por meio de um implante, sendo que o dito implante é constituído a partir de um
20 material poroso, não-poroso ou gelatinoso, incluindo membranas, como membranas sialásticas ou fibras.

Em certas modalidades, pode ser desejável introduzir o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I no sistema nervoso central, sistema
25 circulatório ou trato gastrointestinal por meio de qualquer via adequada, incluindo intraventricular, injeção intratecal, injeção paraspinal, injeção epidural, enema, e por injeção adjacente ao nervo periférico. A injeção intra-

ventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular, por exemplo, preso a um reservatório, como um reservatório de Ommaya.

Pode-se empregar, também, a administração pulmonar, por exemplo, através do uso de um inalador ou nebulizador, e formulação com um agente de aerossolização, ou via perfusão em um tensoativo pulmonar de fluorocarbono ou sintético. Em certas modalidades, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser formulado como um supositório, com aglutinantes e excipientes tradicionais, como triglicerídeos.

Em outra modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser distribuído em uma vesícula, em particular, um lipossoma (consulte Langer, *Science* 1990, 249, 1527 a 1533 and Treat et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 1989, 317 a 327 e 353 a 365).

Ainda em outra modalidade, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser distribuído em um sistema com liberação controlada ou em um sistema de liberação constante (consulte, por exemplo, Goodson, em *Medical Applications of Controlled Release*, vol. 2, 1984, 115 a 138). Podem-se utilizar outros sistemas de liberação controlada ou constante discutidos na análise crítica por Langer, *Science* 1990, 249, 1527 1533. Em uma modalidade, pode-se utilizar uma bomba (Langer, *Science* 1990, 249, 1527 a 1533; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 1987, 14, 201; Buchwald et al., *Surgery* 1980, 88, 507; e

Saudek et al., *N. Engl. J. Med.* 1989, 321, 574). Em outra modalidade, podem-se utilizar materiais poliméricos (consulte *Medical Applications of Controlled Release* (Langer e Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger e Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 1983 2, 61; Levy et al., *Science* 1935, 228, 190; During et al., *Ann. Neural.* 1989, 25, 351; e Howard et al., *J. Neurosurg.* 1989, 71, 105).

10 Ainda em outra modalidade, um sistema de liberação controlada ou constante pode ser colocado próximo a um alvo do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula I, desse modo, requer apenas uma fração da dose sistêmica.

15 As presentes composições podem, opcionalmente, compreender uma quantidade adequada de um excipiente fisiologicamente aceitável.

 Esses excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser líquidos, como água e óleos, incluindo os óleos de petróleo, de origem animal, vegetal ou sintética, como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser soluções salinas, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e similares.

20 Além disso, agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes e colorantes podem ser usados. Em uma modalidade, os excipientes fisiologicamente aceitáveis são esterilizados quando administrados a um paciente. O exci-

25

piante fisiologicamente aceitável deve ser estável sob condições de fabricação e armazenamento, e deve ser preservado contra a ação contaminante de microorganismos. A água é um excipiente particularmente útil quando o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado de modo intravenoso. As soluções salinas e as soluções aquosas de dextrose e glicerol podem, também, ser empregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados incluem, também, amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite desnatado seco, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejado, pode, também, conter quantidades mínimas de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes para tamponagem de pH.

Os veículos líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes e elixires. O composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser dissolvido ou suspenso em um veículo líquido farmacêuticamente aceitável, como a água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou óleos ou gorduras farmacêuticamente aceitáveis. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos aceitáveis incluindo solubilizantes, emulsificadores, tampões, preservativos, adoçantes, agentes flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizadores

ou osmorreguladores. Exemplos adequados de veículos líquidos para administração oral e parenteral incluem água (aditivos particulares contendo, por exemplo, derivados de celulose, incluindo uma solução de carboximetil de sódio celulose),
5 álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, óleo de coco e óleo de Arachis fracionados). Para administração parenteral, o veículo pode, também, ser um éster oleoso, como éster oleato e miristato de isopropila.
10 Os veículos líquidos esterilizados são usados em composições sob a forma líquida esterilizada para administração parenteral. O veículo líquido para composições pressurizadas podem ser hidrocarbonetos halogenados ou outros propelentes farmacêuticamente aceitáveis.

15 As presentes composições podem assumir a forma de soluções, suspensões, emulsões, comprimidos, pílulas, péletes, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de liberação constante, supositórios, emulsões, aerossóis, aspersões, suspensões, ou qualquer outra forma
20 adequada para uso. Em uma modalidade, a composição se encontra sob a forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447 1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19ª ed. 1995).

25 Em uma modalidade, o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I é formulado de acordo com os procedimentos de rotina como uma composição adaptada para administração oral a seres humanos. As compo-

sições para distribuição oral podem se encontrar, por exemplo, sob a forma de comprimidos, pastilhas, formas bucais, comprimidos, suspensões ou soluções aquosas ou oleosas, grânulos, pós, emulsões, cápsulas, xaropes ou elixires. As composições oralmente administradas podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes adoçantes, como frutose, aspartame ou sacarina; agentes flavorizantes, como hortelã, óleo de gaultéria ou cereja; agentes colorantes; e agentes preservativos, que servem para fornecer uma preparação farmacêuticamente palatáveis. Sob a forma de pós, o veículo pode ser um sólido finamente dividido, que se encontra em uma mistura com o composto finamente dividido ou sal farmacêuticamente aceitável do composto. Sob a forma de comprimidos, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto é misturado com um veículo que apresenta as propriedades necessárias de compressão em proporções adequadas, e, compactados no formato e tamanho desejados. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto.

As cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos com cargas e/ou diluentes inertes, como amidos farmacêuticamente aceitáveis (por exemplo, amido de milho, amido de batata ou amido de tapioca), açúcares, agentes adoçantes artificiais, celuloses em pó (como celuloses cristalinas e microcristalinas), farinhas, gelatinas, gomas, etc.

As formulações sob a forma de comprimidos podem ser preparadas por métodos de compressão convencional, granulação a úmido ou granulação a seco e utilizam diluentes farmacêuticamente aceitáveis, agentes aglutinantes, lubrificantes, desintegradores, agentes modificadores de superfície (incluindo tensoativos), agentes de suspensão ou estabilizantes (incluindo, mas não se limitam a, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetilcelulose sódica, carboximetilcelulose cálcica, polivinil pirrolidina, ácido algínico, goma de acácia, goma xantana, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras com baixo ponto de fusão e resinas de troca de íons. Os agentes modificadores de superfície incluem agentes modificadores de superfície não-iônicos e aniônicos. Exemplos representativos de agentes modificadores de superfície incluem, mas não se limitam a, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio, estearato de cálcio, álcool cetosteárilico, ceras emulsificantes cetomacrogol, ésteres de sorbitan, dióxido de silício coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio e alumínio, e trietanolamina.

Além disso, quando se encontram sob a forma de um comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas com a finalidade de retardar a desintegração e absorção no trato gastrointestinal, fornecendo assim uma ação constante

durante um longo período de tempo. As membranas seletivamente permeáveis que envolvem um composto de impulso osmoticamente ativo ou um sal farmacologicamente aceitável do composto também são adequadas para composições oralmente 5 administradas. Nessas últimas plataformas, o fluido do ambiente, que envolve a cápsula pode ser embebido pelo composto de impulso, que se incha para deslocar o agente ou composição do agente através de uma abertura. Estas plataformas de distribuição podem fornecer um perfil de 10 distribuição com grau essencialmente igual a zero oposto aos perfis reforçados de formulações de liberação imediata. Pode-se utilizar, também, um material de atraso no tempo, como monoestearato de glicerol ou estearato de glicerol. As composições orais podem incluir excipientes padrões, como 15 manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, celulose e carbonato de magnésio. Em uma modalidade, os excipientes são de grau farmacêutico.

Em outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula I pode ser 20 formulado para administração intravenosa. Tipicamente, as composições para administração intravenosa compreendem uma solução tampão aquosa isotônica esterilizada. Onde se faz necessário, as composições podem incluir, também, um agente solubilizante. As composições para administração intravenosa 25 podem, opcionalmente, incluir um anestésico local, como lidocaína para dores moderadas no local da injeção. Genericamente, os ingredientes são fornecidos separadamente ou misturados sob a forma de uma dosagem única, por exemplo,

como um pó seco liofilizado ou concentrado isento de água em um recipiente hermeticamente vedado, como uma ampola ou sachê que indicam a quantidade de agente ativo. Onde o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I deve ser administrado por infusão, este pode ser dispensado, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo água ou solução salina esterilizada de grau farmacêutico. Onde o composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado por injeção, uma ampola de água esterilizada para injeção ou solução salina pode ser fornecida, de tal modo que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

Em outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser administrado de modo transdérmico através do uso de um aplicador transdérmico. As administrações transdérmicas incluem as administrações ao longo da superfície do corpo e dos revestimentos internos das passagens corpóreas incluindo os tecidos epiteliais e mucosais. Essas administrações podem ser realizadas através do uso dos presentes compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, em loções, cremes, espumas, apliques, suspensões, soluções e supositórios (por exemplo, retais ou vaginais).

A administração transdérmica pode ser realizada através do uso de um aplicador transdérmico que contém o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto e um veículo que seja inerte ao composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto, seja não-tóxico à pele, e permita a

distribuição do agente para absorção sistêmica na corrente sanguínea através da pele. O veículo pode assumir qualquer uma série de formas, como cremes ou pomadas, pastas, géis ou dispositivos oclusivos. Os cremes ou pomadas podem consistir
5 em um líquido viscoso ou em emulsões semi-sólidas do tipo óleo em água ou água em óleo. As pastas que compreendem pós absorventes dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo podem, também, ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser usada para
10 liberar o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto na corrente sanguínea, como uma membrana semipermeável que reveste um reservatório contendo o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto com ou sem um veículo, ou uma matriz que contém o ingrediente ativo.

15 Os compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I podem ser administrados de modo retal ou vaginal sob a forma de um supositório convencional. As formulações de supositórios podem ser preparadas a partir de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com
20 ou sem a adição de ceras que servem para alterar o ponto de fusão do supositório e glicerina. Podem-se utilizar, também, as bases de supositórios solúveis em água, como polietileno glicóis de diversos pesos moleculares.

O composto ou um sal farmacologicamente aceitável
25 do composto de fórmula I pode ser administrado por meios de liberação controlada ou de liberação constante ou por dispositivos de distribuição que são conhecidos pelos elementos versados na técnica. Essas formas de dosagem podem

ser usadas para fornecer uma liberação controlada ou constante de um ou mais ingredientes ativos utilizando, por exemplo, hidropropilmetil celulose, outras matrizes poliméricas, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos em múltiplas camadas, micropartículas, lipossomas, microesferas, ou uma combinação dos mesmos com a finalidade de fornecer o perfil de liberação desejado em proporções variáveis. As formulações de liberação controlada ou constante adequadas conhecidas pelos elementos versados na técnica, inclusive as aqui descritas, podem ser prontamente selecionadas para uso junto aos ingredientes ativos da invenção. Desse modo, a invenção abrange formas de dosagem únicas adequadas para administração oral, como, mas não se limitando a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel e compri-midos de forma ovalada que são adaptados para liberação controlada ou constante.

Em uma modalidade, uma composição de liberação controlada ou constante compreende uma quantidade mínima do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto de fórmula I para tratar ou evitar uma infecção ou doença bacteriana em uma mínima quantidade de tempo. As vantagens das composições de liberação controlada ou constante incluem a atividade prolongada da droga, frequência de dosagem reduzida e uma conformidade crescente por parte do paciente sendo tratado. Além disso, as composições de liberação controlada ou constante podem afetar, de modo favorável, o tempo de início de ação ou outras características, como níveis sanguíneos do composto ou a sal farmacologicamente

aceitável do composto, e podem, desse modo, reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

As composições de liberação controlada ou constante podem liberar, inicialmente, uma quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I que produz imediatamente o efeito terapêutico ou profilático desejado, e libera gradual e continuamente outras quantidades do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto para manter este nível do efeito terapêutico ou profilático durante um período de tempo prolongado. Com a finalidade de manter um nível constante do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I no corpo, o composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser liberado da forma de dosagem em uma taxa que substituirá a quantidade do composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto sendo metabolizado e excretado do corpo. A liberação controlada ou constante de um ingrediente ativo pode ser estimulada por diversas condições, que incluem, mas não se limitam a, alterações no pH, alterações na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água, ou outras condições ou compostos fisiológicos.

Em certas modalidades, a presente invenção é voltada para pró-drogas dos compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis de fórmula I. Diversas formas de pró-drogas são conhecidas na técnica, por exemplo, as discutidas em Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; Widder et al. (ed.), *Métodos in Enzymology*, vol. 4, Academic

Press 1985; Krogsgaard-Larsen et al. (ed.); "Design and Application of Prodrugs", *Textbook of Drug Design and Development*, 1991, Capítulo 5, 113 a 191; Bundgaard et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 1992, 8, 1 a 38; Bundgaard et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77, 285 et seq.; and Higuchi and Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

A quantidade do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I consiste em uma quantidade que seja eficaz para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana. Além disso, os testes *in vitro* ou *in vivo* podem opcionalmente ser empregados com a finalidade de ajudar a identificar as faixas ótimas de dosagem. A dose exata a ser empregada pode, também, depender da via de administração, da condição, da seriedade da condição sendo tratada, bem como de diversos fatores físicos relacionados ao indivíduo sendo tratado, e pode ser decidida de acordo com a avaliação de um profissional da área de saúde. Dosagens equivalentes podem ser administradas durante muitos períodos de tempo que incluem, mas não se limitam a, cerca de a cada 2 horas, cerca de a cada 6 horas, cerca de a cada 8 horas, cerca de a cada 12 horas, cerca de a cada 24 horas, cerca de a cada 36 horas, cerca de a cada 48 horas, cerca de a cada 72 horas, cerca de a cada semana, cerca de a cada duas semanas, cerca de a cada três semanas, cerca de a cada mês e cerca de a cada dois meses. O número e frequência de dosagens correspondentes a um curso completo de terapia serão determinados de acordo com a avaliação de um

profissional da área de saúde. As quantidades de dosagem eficazes descritas no presente documento referem-se às quantidades totais administradas, ou seja, se mais de um composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto for administrado, as quantidades de dosagem eficazes correspondem à quantidade total administrada.

A quantidade do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto de fórmula I que seja eficaz no tratamento de uma infecção ou doença bacteriana estará, tipicamente, na faixa de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 250 mg/kg do peso corpóreo por dia, em uma modalidade, cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg do peso corpóreo por dia, em outra modalidade, cerca de 1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg do peso corpóreo por dia, e, em outra modalidade, cerca de 1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg do peso corpóreo por dia.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica se encontra sob a forma de dosagem única, por exemplo, como um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, grânulo ou supositório. Sob essa forma, a composição é subdividida em dose única contendo as quantidades apropriadas do ingrediente ativo, a forma de dosagem única pode consistir em composições embaladas, por exemplo, pós, frascos, ampolas, seringas ou saches pré-carregados contendo líquidos embalados. A forma de dosagem única pode ser, por exemplo, uma cápsula ou um comprimido, ou pode ser o número apropriado de quaisquer composições sob a forma de embalagem. Essa forma de dosagem única pode conter cerca de

1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, e pode ser fornecida em uma dose única ou, em duas ou mais doses divididas.

O composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do composto de fórmula I pode ser testado *in vitro* ou *in vivo* para a atividade terapêutica ou profilática desejada antes do uso em seres humanos. Podem-se utilizar sistemas modelos em animais com a finalidade de demonstrar segurança e eficácia.

Usos Terapêuticos

10 Em uma modalidade, a invenção fornece um método para o tratamento de infecção ou doença bacteriana que compreende oferecer a um paciente, que precisa ser tratado, uma quantidade eficaz de cefepima ou de um sal farmaceuticamente aceitável desta e de um composto de fórmula I ou
15 sal farmaceuticamente aceitável ou um éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

 Em uma modalidade, a invenção fornece um método para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana que compreende oferecer a um paciente, que precisa ser tratado,
20 uma quantidade eficaz de um antibiótico de β -lactam ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um composto de fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

 Em outra modalidade, o método para o tratamento de
25 uma infecção ou doença bacteriana compreende co-administrar cefepima ou um sal farmaceuticamente aceitável desta e o composto de fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo. Por exemplo, o composto

de fórmula I pode ser fornecido junto, antes, simultâneo ou subsequente à cefepima.

Em outra modalidade, o método para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana compreende co-administrar
5 um antibiótico de β -lactam ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo e um composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo. Por exemplo, o composto de fórmula I pode ser fornecido junto, antes, simultâneo ou subsequente ao
10 antibiótico de β -lactam.

Em uma modalidade, a razão entre a cefepima ou sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável do éster hidrolisável *in vivo* do mesmo é de cerca de 1:1 a cerca de 100:1 (p/p).

15 Em uma modalidade, a razão entre o antibiótico de β -lactam ou sal farmacologicamente aceitável do mesmo e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável do éster hidrolisável *in vivo* do mesmo é de cerca de 1:1 a cerca de 100:1 (p/p).

20 Em uma modalidade, a razão (p/p) entre a cefepima ou sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável do éster hidrolisável *in vivo* do mesmo é de cerca de 1:1 a cerca de 80:1; 1:1 a cerca de 70:1; 1:1 a cerca de 60:1; de cerca de
25 1:1 a cerca de 50:1; 1:1 a cerca de 40:1; de cerca de 1:1 a cerca de 30:1; de cerca de 1:1 a cerca de 20:1; de cerca de 1:1 a cerca de 15:1; 1:1 a cerca de 14:1; 1:1 a cerca de 13:1; de cerca de 1:1 a cerca de 12:1; de cerca de 1:1 a

cerca de 11:1; de cerca de 1:1 a cerca de 10:1; de cerca de 1:1 a cerca de 9:1; de cerca de 1:1 a cerca de 8:1; de cerca de 1:1 a cerca de 7:1; de cerca de 1:1 a cerca de 6:1; de cerca de 1:1 a cerca de 5:1; de cerca de 1:1 a cerca de 4:1; 5 de cerca de 1:1 a cerca de 3:1; ou de cerca de 1:1 a cerca de 2:1.

Em uma modalidade, a razão (p/p) entre o antibiótico de β -lactam ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o composto de fórmula I ou sal farmaceuticamente 10 aceitável do éster hidrolisável *in vivo* do mesmo é de cerca de 1:1 a cerca de 80:1; 1:1 a cerca de 70:1; 1:1 a cerca de 60:1; de cerca de 1:1 a cerca de 50:1; 1:1 a cerca de 40:1; de cerca de 1:1 a cerca de 30:1; de cerca de 1:1 a cerca de 20:1; de cerca de 1:1 a cerca de 15:1; 1:1 a cerca de 14:1; 15 1:1 a cerca de 13:1; de cerca de 1:1 a cerca de 12:1; de cerca de 1:1 a cerca de 11:1; de cerca de 1:1 a cerca de 10:1; de cerca de 1:1 a cerca de 9:1; de cerca de 1:1 a cerca de 8:1; de cerca de 1:1 a cerca de 7:1; de cerca de 1:1 a cerca de 6:1; de cerca de 1:1 a cerca de 5:1; de cerca 20 de 1:1 a cerca de 4:1; de cerca de 1:1 a cerca de 3:1; ou de cerca de 1:1 a cerca de 2:1.

Em uma modalidade, a razão entre a cefepima ou sal farmaceuticamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou éster hidrolisável 25 *in vivo* do mesmo é menor que cerca de 10:1 (p/p).

Em uma modalidade, a razão entre o antibiótico de β -lactam ou sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e o composto de fórmula I ou sal farmaceuticamente aceitável ou

éster hidrolisável *in vivo* do mesmo é menor que cerca de 10:1 (p/p).

Em uma modalidade, os métodos compreendem administração de modo oral a um paciente.

5 Em outra modalidade, os métodos compreendem administração de modo intravenoso a um paciente.

Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são úteis para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana que seja resistente à cefepima.

10 Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são úteis para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana que seja resistente ao antibiótico de β -lactam.

Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são úteis para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana selecionada a partir de uma infecção cutânea, uma
15 infecção de estrutura cutânea, uma infecção intra-abdominal, uma infecção do pé diabético, pneumonia nosocomial, pneumonia adquirida em hospitais ou neutropenia febril.

Em uma modalidade, os métodos da presente invenção
20 são úteis para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana causada por Enterobacteriaceae, bastonetes gram negativos não-Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa, estafilococos ou estreptococos.

Exemplos

25 Exemplo 1: Determinação IC₅₀ para o Composto de Fórmula I

A atividade inibitória β -Lactamase dos inibidores penem foi determinada espectrofotometricamente conforme descrito por Bush et al., [Bush, K., Macalintal, C.,

Rasmussen, B. A., Lee, V. e Yang, Y. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1993, 37, 851]. As β -lactamases de classe A homogeneamente purificadas TEM-1 de *E. coli* e Imi-1 de *Enterobacter cloacae*, enzima classe B CcrA de *Bacteroides fragilis* e enzima classe C AmpC de *Enterobacter cloacae* foram empregadas no teste. As concentrações enzimáticas para TEM-1, Imi-1, CcrA e AmpC foram de 4,3, 7,1, 1,2 e 2,1 nM, respectivamente. Uma ampla faixa de concentrações inibitórias foi preparada em 50 mM PO_4 , pH 7,0 para incluir os valores IC_{50} possíveis. O substrato usado para iniciar a reação enzimática foi o nitrocefina em 50 $\mu\text{g/mL}$ no mesmo tampão do inibidor. Inicialmente, a enzima e o inibidor (20 μl cada) são pré-incubados durante 10 minutos à 25°C antes da adição de 160 μl de nitrocefina. As taxas iniciais de hidrólise foram monitoradas durante 5 minutos a 495 nm utilizando um Dispositivo Molecular Spectra Max 250 com registro cinético do Programa SoftMax. As leituras do Spectra Max 250 foram exportadas e transferidas para o Microsoft Excel. O percentual de inibição de cada concentração inibitória foi calculado com base na atividade de controle enzimático. A concentração inibitória que causou uma redução de 50% na atividade enzimática (IC_{50}) foi determinada graficamente.

TABELA 1

Dados de inibição de β -Lactamase

Composto	IC_{50} (nM)			
	Classe-A		Classe-B	Classe-C
	TEM-1	Imi	Ccr	AmpC
Composto 1	1,4	72	240	2,4

Composto 2	2,8	100	200	1,5
------------	-----	-----	-----	-----

Exemplo 2: Teste de Susceptibilidade Antimicrobiana.

As atividades *in vitro* dos antibióticos foram determinadas pelo método de diluição microcaldo conforme recomendado pelo Comitê Nacional Americano de Padrões Clínicos Laboratoriais (NCCLS). (NCCLS. 2000. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests or Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standards: M7-A5, vol. 19. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA). Mueller-Hinton II broth (MHBII) (BBL Cockeysville, MD), foi usado para o procedimento de teste. Placas Microtituladoras contendo 50 μ L por poço de diluições em série duas vezes de Cefepima combinado com uma quantidade constante (4 μ g/mL) de um inibidor β -lactamase (concentração final) foram inoculadas com 50 μ L de inóculo para produzir a densidade apropriada (10^5 CFU/mL) em 100 μ L. As placas foram incubadas por de 18 a 22 horas à 35 °C em ar ambiente. A concentração inibitória mínima (MIC) para todos isolados foi definida como a menor concentração de agentes Antimicrobianos que inibem completamente o crescimento do organismo como detectado a olho nu. Os dados MIC obtidos pelo dito procedimento anterior são listados na Tabela 2..

TABELA 2

Concentração Inibitória Mínima (μ g/mL) Dados: Inc: 35 °C por
18 horas

Método: Diluição do caldo

Meio: MHBII

Composto: Diluído em MHBII; 0,05mL/poço

Inoc.: Sistema de inoculação Prompt; diluída em 0,1 + 9,9;
 0,05 mL / poço
 Inc.: 35°C por 18 horas

	Organismo (enzima)	β -lactamase Classe	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/mL Composto 1
1	E.coli ATCC 25922 (nenhum)	nenhum	0,03	0,03
2	E.coli GC 2804 (imp)	nenhum	0,03	0,03
3	E.coli GC 2844 (nenhum)	nenhum	0,06	0,06
4	E.coli ATCC 35218 TEM-1	A	0,03	0,03
5	E.coli GC 2847 (TEM-1)	A	0,12	0,06
6	E.coli LSU 80-8 GC 6265 TEM-1	A	0,12	0,06
7	A.baumannii GC 7685 TEM-1	A	>16	16
8	E.coli GC 1684 (TEM-10)	A (ESBL)	>16	0,06
9	E.coli GC 1995 (TEM-10)	A (ESBL)	>16	0,06
10	E.coli GC 2009 (TEM-10)	A (ESBL)	>16	0,50
11	E.coli GC 2300 (TEM-28)	A (ESBL)	>16	0,25
12	E.coli GC 2400 (TEM-43)	A (ESBL)	>16	2
13	E.coli GC 6368 (SHV-7)	A (ESBL)	2	0,03
14	E.coli GC 2017 (TEM-10+pI 6,3; 8,1)	A (ESBL)	16	0,12
15	E.coli GC 2021 (TEM-10 + pI 6,3)	A (ESBL)	8	0,12
16	K.pn GC 1510 (TEM-10)	A (ESBL)	0,50	0,06
17	K.pn GC 1516 (TEM-26)	A (ESBL)	>16	1
18	K.pn GC 1827 (TEM-3)	A (ESBL)	4	0,06
19	K.pn GC 1830 (SHV-2)	A (ESBL)	2	0,06
20	K.pn GC 1832 (SHV-4)	A (ESBL)	2	0,12
21	K.pn GC 6639 (SHV-13)	A (ESBL)	8	0,25
22	S.typhimurium GC 4197 CTX-M-5	A (ESBL)	>16	1
23	E.coli GC 1499 (TEM-4 + TEM-1)	A,A (ESBL)	>16	1
24	E.coli GC 1695 (TEM-1 + TEM-10)	A,A (ESBL)	16	0,06
25	E.coli GC 2015 (TEM-10 + SHV-1)	A,A (ESBL)	>16	0,25
26	E.coli GC 2146 (TEM-1; SHV-7)	A,A (ESBL)	>16	0,12
27	E.coli GC 5901 (TEM-1 e SHV-8)	A,A (ESBL)	>16	2
28	E.coli GC 6260 (TEM-1 + SHV-5)	A,A (ESBL)	>16	0,06
29	K.pn GC 1507 (TEM-9 + SHV-1)	A,A (ESBL)	8	0,50

	Organismo (enzima)	β -lactamase Classe	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/mL Composto 1
30	K.pn GC 2006 (TEM-10 + SHV-1)	A,A (ESBL)	>16	0,25
31	K.pn GC 6657 (TEM-1 + SHV-27)	A,A (ESBL)	0,12	0,06
32	K.pn GC 6494 (TEM-1 + SHV-5)	A,A (ESBL)	4	0,12
33	K.pn GC 3057 (CAZ-R; P/T-R)	A,A (ESBL)	16	0,25
34	K.pn GC 1554 (TEM-1 + TEM-26+SHV-1)	A,A (ESBL)	8	0,25
35	K.pn GC 1963 (TEM-10+SHV-1+SHV-ESBL)	A,A (ESBL)	>16	0,25
36	K.pn GC 6488 (TEM-1 + SHV-5 + SHV-7)	A,A (ESBL)	8	1
37	K.pn GC 6651 (TEM-1 + SHV-1 + SHV-5)	A,A (ESBL)	2	0,25
38	S.typhimurium GC 4198 SHV-1 CTX-M-5	A,A (ESBL)	>16	0,50
39	E.coli GC 2253 (IRT-2)	A (IRT)	0,03	0,03
40	E.coli GC 2920 (IRT-2)	A (IRT)	0,06	0,06
41	E.coli GC 2906 (Imi-1)	A (Cb'ase)	0,50	0,06
42	K.oxytoca GC 7627 TEM-1 K1 KPC-2	A,A (Cb'ase)	>16	2
43	K.pneumoniae GC 7635 SHV-1, KPC2	A,A (Cb'ase)	>16	8
44	K.pneumoniae GC 7632 TEM-1 KPC-2, SHV-7,SHV-12	A,A (Cb'ase), A (ESBL)	>16	16
45	K.pneumoniae GC 7636 TEM-1 KPC-2 SHV-12	A,A (Cb'ase),A (ESBL)	>16	16
46	K.pneumoniae GC 7645 TEM-30 TEM-1 KPC-2 SHV-12	A,A (Cb'ase),A (ESBL),A(IRT)	>16	>16
47	E.coli GC 2805 (CcrA)	B	>16	>16
48	S.maltophilia GC 1712 (L1)	B	>16	16
49	A.baumannii GC 7684 AmpC, AmpC	C	16	8
50	A.baumannii GC 7687 AmpC	C	16	16
51	C.freundii GC 4164 Induzido por AmpC	C	2	0,06
52	C.freundii GC 4187 Comprimido estavelmente por AmpC	C	2	0,25
53	C.freundii PT 1499 Comprimido estavelmente por AmpC	C	2	0,12
54	E.aerogenes 1697-MP GC 7845 AmpC	C	0,50	0,06
55	E.cloacae GC 1475 (P99)	C	1	0,12
56	E.cloacae GC 1477 (AmpC)	C	4	0,25
57	E.cloacae GC 1712 Induzido por AmpC	C	0,25	0,06
58	E.cloacae GC 1713 Constitutivo por AmpC	C	16	0,12

	Organismo (enzima)	β -lactamase Classe	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/mL Composto 1
59	E.cloacae GC 4142 (AmpC)	C	8	0,06
60	E.cloacae GC 6991 (AmpC)	C	0,50	0,50
61	E.cloacae PT 1494 Induzido por AmpC	C	0,25	0,06
62	E.cloacae PT 197 Comprimido estavelmente por AmpC	C	1	0,50
63	E.cloacae PT 967 Induzido por AmpC	C	0,12	0,12
64	E.coli GC 2894 (AmpC)	C	2	0,06
65	E.coli GC 2905 (P99)	C	2	0,06
66	E.coli GC 6539 CMY-2	C	2	0,06
67	K.pneumoniae GC 7820 Act 1	C	0,50	0,25
68	K.pneumoniae GC 7821 DHA 1	C	0,06	0,03
69	K.pneumoniae GC 7822 Act 1	C	>16	0,50
70	K.pneumoniae GC 7823 Fox 5	C	1	0,12
71	K.pneumoniae GC 7824 Fox 5	C	2	0,50
72	S.marcescens GC 4132 (AmpC)	C	0,50	0,12
73	S.marcescens GC 4132 Comprimido estavelmente por AmpC	C	1	0,12
74	S.marcescens GC 4145 Induzido por AmpC	C	1	0,25
75	S.marcescens GC 4150 Comprimido estavelmente por AmpC	C	1	0,25
76	S.marcescens PT 488 Comprimido estavelmente por AmpC	C	1	0,12
77	S.marcescens PT 6003 Comprimido estavelmente por AmpC	C	0,50	0,25
78	S.marcescens PT 696 Induzido por AmpC	C	0,50	0,06
79	P.aeruginosa ATCC 27853 Induzido por AmpC	C	2	2
80	P.aeruginosa GC 1763 Induzido por AmpC	C	2	1
81	P.aeruginosa GC 1764 (AmpC)	C	8	2
82	P.aeruginosa GC 1764 Constitutivo por AmpC	C	8	0,50
83	P.aeruginosa GC 3153 Induzido por AmpC	C	16	8
84	P.aeruginosa GC 4161 Comprimido estavelmente por AmpC	C	>16	16

	Organismo (enzima)	β -lactamase Classe	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/mL Composto 1
85	<i>P.aeruginosa</i> PT 8411 PTZ-R*	C (presumido)	16	4
86	<i>P.aeruginosa</i> PT 8503 PTZ-R	C (presumido)	8	2
87	<i>P.aeruginosa</i> PT 9025 PTZ-R	C (presumido)	>16	16
88	<i>P.aeruginosa</i> PT 9236 PTZ-R	C (presumido)	>16	16
89	<i>P.aeruginosa</i> PT 9587 PTZ-R	C (presumido)	4	2
90	<i>A.baumannii</i> GC 7692 TEM-1, AmpC	A,C	>16	>16
91	<i>C.freundii</i> GC 4171 TEM-1+ Induzido por AmpC	A,C	2	0,06
92	<i>E.coli</i> GC 2295 TEM-1+AmpC	A,C	0,50	0,12
93	<i>K.pn</i> GC 3104 (MIR-1 + TEM-1)	A,C	1	0,50
94	<i>K.pn</i> GC 6655 (TEM-1 + ACT-1)	A,C	1	0,12
95	<i>E.aerogenes</i> GC 7036 TEM-24, Induzido por AmpC	A (ESBL),C	2	0,06
96	<i>E.aerogenes</i> GC 7039 TEM-4, Induzido por AmpC	A (ESBL),C	>16	0,06
97	<i>E.cloacae</i> GC 7052 SHV-5, Induzido por AmpC	A (ESBL),C	8	1
98	<i>E.cloacae</i> GC 7065 TEM-26, SHV-12 Induzido por AmpC	A (ESBL),C	16	0,06
99	<i>M.morganii</i> GC 1617 TEM-10 + Induzido por AmpC	A (ESBL),C	0,25	0,12
100	<i>E.coli</i> GC 2149 (ACT-1; TEM-1+pI 5.6)	A,A (ESBL),C	16	0,50
101	<i>E.coli</i> GC 6197 (TEM-1 + SHV-7+CMY-2)	A,A (ESBL),C	>16	4
102	<i>K.pneumoniae</i> GC 2825 Act 1 + 3 adicionais	A,A (ESBL),C	2	0,12
103	<i>K.pneumoniae</i> GC 2826 Act 1 + 3 adicionais	A,A (ESBL),C	8	1
104	<i>E.cloacae</i> GC 7055 TEM-1, SHV-12 Induzido por AmpC	A,A (ESBL),C	1	0,06
105	<i>K.pn</i> GC 2391 (pI 5,4; 5,6; 7,6; 8,7 B-lactamases)	A,A (ESBL),C (presumido)	8	1
106	<i>S.marcescens</i> GC 1781 (Sme-1+AmpC)	A (Cb'ase),C	0,06	0,06
107	<i>E.coli</i> GC 1480 OXA-1	D	4	0,06
108	<i>E.coli</i> GC 1807 OXA-7	D	0,12	0,03
109	<i>E.coli</i> GC 2883 (OXA-10/PSE-2)	D	0,06	0,06
110	<i>E.coli</i> GC 4971 OXA-1,TEM-1	A,D	2	0,12
111	<i>E.coli</i> GAR 6649 TEM, OXA, CTX (por	A,A (ESBL),D	>16	1

Organismo (enzima)		β -lactamase Classe	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/mL Composto 1
	PCR somente)			
112	E.coli GAR 5929 TEM, OXA, Act-1, CTX (por PCR somente)	A,C,D	>16	0,50

* PTZ-R refere-se a piperacilin resistente a tazobactam

Exemplo 3: Proteção antibacteriana In vivo

MATERIAIS:

ANIMAIS:

A Cepa de camundongos fêmeas CD-1, aproximadamente 5 18 a 22 gramas, são recebidas, por exemplo, de Charles River Laboratories e são colocadas em quarentena 7 dias antes do uso. Além disso, os camundongos podem ser tornados neutropênicos usando citoxano para estudos particulares.

INFECÇÕES:

10 Isolados clínicos que foram adaptados para causar infecção em camundongos, são usados no experimento, incluindo infecções com cepas de *E. coli*, *K. pneumoniae*, *M. morgani*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *C. freundii*, stafilococci, streptococci, *P. aeruginosa* e *N. gonorrhoeae*.

PREPARAÇÃO:

15 Animais são alojados cinco em uma gaiola com livre acesso a alimento e água, de acordo com diretrizes NIH.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL:

20 Camundongos são desafiados por injeção de 0,5 mL intraperitonealmente ou 0,05 mL intranasalmente de um inóculo bacteriano predeterminado suspensos em caldos, salina ou mucina gástrica de porco (suplementado com hemoglobina bovina seca por *N. gonorrhoeae*). O inóculo bacteriano é

equivalente a de 10 a 100 LD₅₀s da cepa infectada específica e resultará em morte dos animais de controle não tratados dentro de 7 dias: "Virulência bacteriana em Camundongos". Doses antibacterianas (concentração de dose preparada por diluições seriais dobradas do antibiótico) são dissolvidas ou suspensas em 0,2 % ágar aquoso ou metocel, solução salina tamponada com fosfato ou um adjuvante são administrados oral, subcutânea ou intravenosamente da seguinte forma:

a) Oral ou subcutaneamente: Volume de dose de 0,5 mL administrado 1/2 hora após a infecção. Uma segunda dose pode ser administrada 3 horas após a infecção para tratamento de infecções com mais organismos virulentos.

b) Intravenosamente: Volume de dose de 0,2 mL, administrados 1/2 hora após a infecção. Para o tratamento de infecções com mais organismos virulentos, mais doses, de até 48 horas podem ser administradas. (Dose intravenosa não excederá um período de 3 doses/24 horas).

c) Pré-tratamento oral: Sob circunstâncias especiais, o pH do estômago precisa ser ajustado a fim de aumentar a estabilidade gástrica do antibiótico. Com este propósito, 0,5 mL de solução salina tamponada com fosfato (Ph 7,8, 0,06 M) (ou adjuvante aprovado específico) é administrado oralmente 1/2 hora após a infecção, seguido 5 minutos por 0,5 mL de antibiótico (também oralmente) contido em solução salina tamponada com fosfato (pH 7,8, 0,06 M).

ESPÉCIES ANIMAIS:

Uma explicação detalhada com relação ao número de animais necessários para a determinação de eficácia *in vivo*

é a seguinte:

A) Os novos antibióticos são testados em 5 diferentes níveis de dose com 5 camundongos por nível de dose a cada uma das três vias de administração (oral, subcutânea e intravenosa). Inicialmente, as três vias de administração deveriam ser investigadas de forma a determinar se o medicamento é oralmente absorvido e/ou qual é a via mais efetiva. Isto requereria 25 camundongos/via com 3 vias/antibiótico ou 75 camundongos por composto novo testado. Um dos dois antibióticos inéditos será testado por experimento (75 a 150 camundongos).

B) A eficácia do novo composto deve ser comparada com a de um padrão ou antibiótico de efetividade conhecida. Antibióticos conhecidos ou previamente testados são testados em 5 níveis de dose com 5 camundongos por nível de dose por um via de administração simples, para um total de 25 camundongos/antibiótico. Geralmente, 3 a 6 antibióticos serão testados por experimento. (75 a 150 camundongos).

C) Controles não tratados - Em cada um dos testes anteriores, animais não tratados são infectados com 3 diferentes concentrações de inóculo bacteriano com 10 camundongos por concentração (30 camundongos total em cada e a cada teste). Estes controles não tratados são usados para determinar e manter o nível de infecção entre 10 a 100 LD50s necessários para comparação teste-a-teste e validade.

Exemplo 4: Proteção antibacteriana *In vivo*

MATERIAIS:

ANIMAIS:

Camundongos fêmeas da cepa CD-1, aproximadamente 18 a 22 gramas, foram recebidas, por exemplo, de Charles River Laboratories e são colocadas em quarentena 7 dias antes do uso.

5 INFECÇÕES:

Isolados clínicos que foram adaptados para causar infecção em camundongos, são usados no experimento, incluindo infecções com cepas de *E. coli* e *E. cloacae*.

10 PREPARAÇÃO: Animais são alojados cinco em uma gaiola com livre acesso a alimento e água, de acordo com diretrizes NIH.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL:

Camundongos são desafiados por injeção de 0,5 mL intraperitonealmente de um inóculo bacteriano predeterminado
15 suspenso em mucina gástrica de porco a 5%. O inóculo bacteriano é equivalente a de 10 a 100 LD₅₀s da cepa infectada específica e foi desenhado para resultar em morte dos animais de controle não tratados dentro de 7 dias. Doses antibacterianas (concentração de dose preparada por
20 diluições seriais dobradas do antibiótico ou da combinação antibiótico/ composto) são dissolvidas ou suspensas em ágar aquoso a 0,2% (administração subcutânea) ou em solução salina tamponada com fosfato (administração intravenosa) e administradas intravenosa ou subcutaneamente da seguinte
25 forma:

a) Subcutaneamente: O volume de dose de 0,5 mL foi administrado 1/2 hora após a infecção. No modelo *E.*

Cloacae, uma segunda dose foi administrada 2,5 horas após a infecção, devido à virulência aumentada do organismo.

b) Intravenosamente: O volume de dose de 0,2 mL foi administrado 1/2 hora após a infecção. No modelo *E. Cloacae*, uma segunda dose foi administrada 2,5 horas após a infecção, devido à virulência aumentada do organismo.

ESPÉCIES ANIMAIS:

Uma explicação detalhada do protocolo para a determinação de eficácia *in vivo* é a seguinte:

10 A) A eficácia da combinação do composto inibidor de lactamase/cefepima foi avaliada em relação a um controle de cefepima. O controle de cefepima foi testado em 5 níveis de dose (0,12, 0,06, 0,03, 0,015 e 0,008 mg/kg no modelo *E. Coli* e 2, 1, 0,5, 0,25 e 0,12 mg/kg no modelo *E. cloacae*)
15 com 5 camundongos por nível de dose por uma única via de administração.

 B) As combinações de cefepima/lactamase foram testadas em 5 níveis de dose diferentes (razão de cefepima/inibidor 4:1 (p/p), com base nas doses de controle de cefepima anterior) com 5 camundongos por nível de dose a
20 cada três vias de administração (subcutânea e intravenosa).

 C) Controles não tratados - Em cada um dos testes anteriores, os animais não tratados foram infectados com 3 diferentes concentrações de inóculo bacteriano com 10
25 camundongos por concentração. Estes controles não tratados foram, inicialmente, testados no nível inóculo que foi suficiente para resultar na morte dos controles não tratados dentro de 48 horas. Controles adicionais não tratados foram

testados em diluições 1:10 e 1:100 para determinar a LD₅₀. Esses controles não tratados foram usados para determinar e manter o nível de infecção entre 10 a 100 LD₅₀s necessários para comparação teste-a-teste e validade.

5 DETERMINAÇÃO DE EFEITOS PROTETORES DE AGENTES ANTIBACTERIANOS:

Os efeitos protetores do(s) agente(s) antibacteriano(s) são medidos pela sobrevivência dos animais não tratados infectados comparado aos tratados. Para esta determinação, os animais foram observados por 7 dias após o
10 tratamento. Um censo de sobreviventes foi realizado duas vezes ao dia e nesse momento os animais mortos bem como os moribundos são removidos. A razão sobrevivência no dia 7 de três testes separados é agrupada para estimativa da dose efetiva média (ED₅₀) por programa computadorizado para
15 análise Probit (Cleeland, R. and E. Squires. 1991. Evaluation of New Antimicrobials in Vitro and in Experimental Animal Infections. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3ª ed., editada por Victor Lorian. Williams e Wilkins Baltimore, Maryland. pp. 752 a 783). O teste é
20 realizado três vezes ao dias separados para fornecer um número estatisticamente válido de animais e para minimizar nos resultados do teste em uma base dia-a-dia e teste-a-teste.

Os resultados para uma combinação de cefepima e o
25 Composto 1 em relação a *E. Coli* e *E. Cloacae* são mostrados na Tabela 3.

TABELA 3

Organismo	Droga	MIC*	ED ₅₀	ED ₅₀
-----------	-------	------	------------------	------------------

		(μ g/mL)	mg/kg/SIV	mg/kg/SSC
E.coli GC 6265 TEM-1 (LSU-80-8)	Cefepima	0,06	0,039 (0,031-0,05)	
	Cefepima + Composto 1 (4:1)	0,06	0,027 (0,02-0,035)	
E.cloacae GC4142 AmpC	Cefepima	16	4 (3,1-5,0)	0,74 (0,57-0,98)
	Cefepima + Composto 1 (4:1)	0,12	3,3 (2,5-4,3)	0,63 (0,49-0,81)

*concentração inibitória mínima (dose mais baixa de antibiótico que inibe o crescimento do organismo de teste)

Exemplo 5: Síntese de ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (Composto 1)
Preparação de etil 6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b]

5

[1,3]tiazola-2-carboxilato:

Uma mistura de 2-clorociclopentanona (11,8 g, 100 mmol) e tiouréia (8,0 g 101 mmol) foi refluxada em etanol: THF (1:2) durante 16 horas. A mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente e o sólido branco separado
10 foi filtrado (9,0 g separados). O sólido branco foi dissolvido em etanol anidro (100 mL) e adicionou-se metóxido de sódio (2,7 g, 51 mmol). Após 15 minutos, bromopiruvato de etila (10,0 g) foi adicionado à solução, agitado à temperatura ambiente durante 2 horas, e, então, refluxado
15 durante 48 horas. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi extraído com clorofórmio e bem lavado com água, e concentrado. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se o mesmo com acetato de etila:hexano a 50%.
20 Semi-sólido vermelho; Rendimento: 3,0 g; M+H 237.

O éster foi reduzido com LiAlH_4 e o álcool resultante foi oxidado com MnO_2 ativo. O aldeído obtido foi adotado na próxima etapa.

Preparação de 4-nitrobenzil (5R)-6-[(acetilóxi)(6,7-diidro-
5 5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)] -6-bromo-7-
oxo-4-tia-1-azabíciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato:

Adicionaram-se, sucessivamente, 2-Formil-6,7-diidro
-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazola (600 mg, 3,1
mmol) e a solução THF seca (20 mL) de éster 4-nitro-
10 benzílico do ácido (5R,6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabíciclo
[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (1,2 g, 3 mmol) à solução de
acetonitrila seca (15 mL) de anidro $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (1,2 g,
3,0 mmol) sob uma atmosfera de argônio à temperatura
ambiente. Após o resfriamento até -20°C , Et_3N (2.0 mL) foi
15 adicionado em uma porção. O vaso de reação foi coberto com
lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura da reação foi
agitada por 6 horas a -20°C e tratada com anidrido acético
(1,04 mL) em uma porção. A mistura da reação foi aquecida
até 0°C e agitada por 15 horas a 0°C . A mistura foi diluída
20 com acetato de etila e lavada com uma solução aquosa de
ácido cítrico a 5%, hidrogeno carbonato de sódio saturado e
salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e filtrada
através de uma almofada de Celite, lavada com acetato de
etila, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O
25 resíduo foi aplicado à cromatografia em coluna de sílica
gel, depois, a coluna foi eluída com acetato de etila:hexano
(1:1). As frações coletadas foram concentradas sob pressão
reduzida e a mistura de diastereômeros foi adotada na

próxima etapa. Sólido amorfo amarelo pálido; Rendimento: 850 mg, 45%; M+H 620.

Preparação de ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta [d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio:

Dissolveram-se 4-nitrobenzil (5R)-6-[(acetilóxi) (6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)] -6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato (850 mg, 1,37 mmol) em THF (20 mL) e acetonitrila (10 mL). O pó de Zn recém-ativado (5,2 g) foi rapidamente adicionado com tampão de fosfato 0,5 M (pH 6,5, 28 mL). O vaso de reação foi coberto com lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, resfriada até 3°C e NaOH 0,1 N foi adicionado para ajustar o pH em 8,5. O filtrado foi lavado com acetato de etila e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi concentrada sob alto vácuo a 35°C para fornecer um precipitado amarelo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente, a coluna foi eluída com água desionizada (2 L) e, depois, com acetonitrila:água a 10%. As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O sólido amarelo foi lavado com acetona, filtrado e seco. Rendimento: 138 mg, 29%; como cristais amarelos; pf 192°C; (M+H+Na) 367. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,51 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,4 (s, 1H).

Alternativamente, 4-nitrobenzil (5R)-6-[(acetilóxi) (6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-il)]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato foi hidrogenado em 40 psi durante três horas em 5 acetonitrila e tampão de fosfato 0,5 M (pH 6,5, 10 mL). A mistura de reação foi filtrada, resfriada até 3°C e NaOH 0,1 N foi adicionado para ajustar o pH em 8.5. O filtrado foi lavado com acetato de etila e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi concentrada sob alto vácuo a 35°C para 10 fornecer um precipitado amarelo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente, a coluna foi eluída com água desionizada (2 L) e, depois, com acetonitrila:água a 10%. As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas sob pressão 15 reduzida à temperatura ambiente. O sólido amarelo foi lavado com acetona, filtrado e seco. Obteve-se o material desejado (sólido amarelo) em um rendimento de 24%. pf: 189°C. ¹H NMR (DMSO) δ 2,51 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 8,2 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,4 (s, 1H).

20 Exemplo 6: Síntese de ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (Composto 2)
Preparação de etil 5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazola-2-carboxilato:

25 Adicionou-se lentamente SO₂Cl₂ (7,4 g, 55 mmol) a uma mistura de tetraidro-4H-piran-4-ona (5,0 g, 50 mmol) em CCl₄ (100 mL) a 0°C. Após a adição, a mistura de reação foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e cuidado-

samente resfriada com água gelada. A mistura de reação foi bem lavada e seca com MgSO_4 anidro. A camada orgânica foi filtrada e concentrada. O óleo incolor obtido foi dissolvido em THF/EtOH contendo tiouréia (4,0 g, 52 mmol) e refluxado durante 8 horas. A mistura de reação foi, então, resfriada até temperatura ambiente e o sólido branco de hidrocloreto de 6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-amina separado foi filtrado. Rendimento: 4,5 g (47%); pf: 115°C, (M+H) 157.

Dissolveu-se o hidrocloreto de 6,7-diidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-amina (4,0 g, 20,8 mmol) em etanol anidro (100 mL) e adicionou-se metóxido de sódio (1,1 g, 21 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 30 minutos, depois, adicionou-se bromopiruvato de etila (10,0 g) e agitado em temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura de reação foi refluxada durante 48 horas; e, subsequentemente, resfriada até a temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi extraído com clorofórmio e bem lavado com água. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel eluindo-se o mesmo com acetato de etila:hexano a 50%. Semi-sólido vermelho; Rendimento: 3,1 g, (59%) M+H 253.

O éster foi reduzido com LiBH_4 e o álcool resultante foi oxidado com MnO_2 ativo. O aldeído obtido foi adotado na próxima etapa.

25 Preparação de 4-nitrobenzil (5R)-6-[(acetilóxi)(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-il))-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato:

Adicionaram-se, sucessivamente, 2-formil-5,8-diidro-6H-imidazo[2.1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazola (208 mg, 1,0 mmol) e uma solução de THF seca (20 mL) de éster 4-nitro-benzílico do ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (400 mg, 1,1 mmol) a uma solução de acetonitrila seca (15 mL) de anidro $\text{MgBr}_2 \cdot \text{O}(\text{Et})_2$ (1.2 g, 3,0 mmol) sob uma atmosfera de argônio à temperatura ambiente. Após o resfriamento até -20°C , Et_3N (2.0 mL) foi adicionado em uma porção. O vaso de reação foi coberto com lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura da reação foi agitada por 6 horas a -20°C e tratada com anidrido acético (1,04 mL) em uma porção. A mistura da reação foi aquecida até 0°C e agitada por 15 horas a 0°C . A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução aquosa de ácido cítrico a 5%, hidrogeno carbonato de sódio saturado e salmoura. A camada orgânica foi seca (MgSO_4) e filtrada através de uma almofada de Celite. A almofada foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. O resíduo foi aplicado a uma coluna de sílica gel, depois, a coluna foi eluída com acetato de etila:hexano (1:1). As frações coletadas foram concentradas sob pressão reduzida e a mistura de diastereômeros foi adotada na próxima etapa. Sólido amorfo amarelo pálido; Rendimento: 400 mg, 62%; pf: 78°C ; M+H 636.

25 Preparação de ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio:

Dissolveram-se 4-nitrobenzil (5R)-6-[(acetilóxi)

(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b][1,3]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-il)]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxilato (500 mg, 0,79 mmol) em THF (20 mL) e acetonitrila (10 mL). O pó de Zn recém-ativado (5,2 g) foi rapidamente adicionado com tampão de fosfato 0,5 M (pH 6,5, 28 mL). O vaso de reação foi coberto com lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura de reação foi vigorosamente agitada durante 2 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi filtrada, resfriada até 3°C e NaOH 0,1 N foi adicionado para ajustar o pH em 8,5. O filtrado foi lavado com acetato de etila e a camada aquosa foi separada. A camada aquosa foi concentrada sob alto vácuo a 35°C para fornecer um precipitado amarelo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de fase reversa de resina HP21. Inicialmente, a coluna foi eluída com água desionizada (2 L) e, depois, com acetonitrila:água a 10%. As frações contendo o produto foram coletadas e concentradas sob pressão reduzida à temperatura ambiente. O sólido amarelo foi lavado com acetona, filtrado e seco. Rendimento: 85 mg, 30%; como cristais amarelos; pf 205°C; (M+H+Na) 383. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,8 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 4,6 (s, 2H), 6,4 (s, 1H), 6,5 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 8,1 (s, 1H).

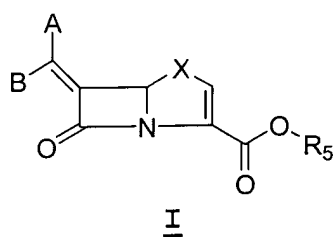
Muito embora as modalidades particulares da presente invenção tenham sido ilustradas e descritas, fica óbvio aos versados na técnica que diversas outras alterações e modificações podem ser feitas sem divergir do escopo e espírito da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações em anexo todas essas alterações e modifica-

ções que estejam no escopo desta invenção.

REIVINDICAÇÕES ALTERADAS

REIVINDICAÇÕES

1. Método para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender fornecer a um paciente, que necessita deste tratamento, uma
5 quantidade eficaz de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta e um composto da fórmula I:



ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo

onde:

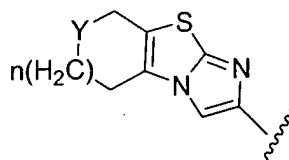
10 um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B denota um grupo heteroarila tricíclico fundido opcionalmente substituído;

X é S ou O;

15 R₅ é H, C₁-C₆alquila, C₅-C₆cicloalquila, ou CHR₃OCO C₁-C₆alquila; e

R₃ é hidrogênio, C₁-C₆alquila, C₅-C₆cicloalquila, arila opcionalmente substituída, ou heteroarila opcionalmente substituída.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1,
20 **CARACTERIZADO** pelo fato de o grupo heteroarila tricíclico ter a fórmula 16-A:

16-A

onde Y é O ou CH₂ ; e

n é 0 ou 1.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de Y ser O e n ser 1.

5 4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de Y ser CH₂ e n ser 0.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de o composto de fórmula I ser sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico; ou sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

15 6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender co-administrar cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo.

20 7. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de a razão entre a cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo ser de

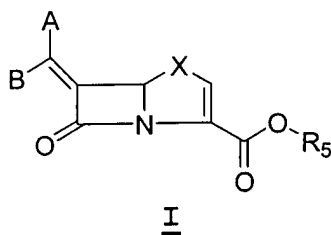
cerca de 1:1 a cerca de 100:1 p/p.

8. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **CARACTERIZADO** pelo fato de a razão entre a cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo ser menor que 10:1 p/p.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender uma administração de modo oral a um paciente.

10. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender uma administração de modo intravenoso a um paciente.

11. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de compreender um veículo farmacologicamente aceitável, cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma, e um composto de fórmula I:



ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo

onde:

um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B denota um grupo heteroarila tricíclico fundido opcionalmente substituído; e

X, R₅ e R₃ são conforme definidos na reivindicação 1.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de o grupo heteroarila tricíclico ter a fórmula 16-A, conforme definida na reivindicação 2.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de Y ser O e n ser 1.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de Y ser CH₂ e n ser 0.

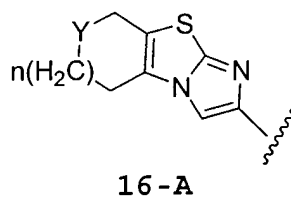
15. Composição, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de o composto de fórmula I ser sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-ciclopenta[d]imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico; ou sal de sódio do ácido (5R), (6Z)-6-(5,8-diidro-6H-imidazo[2,1-b]pirano[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabibiciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 15, **CARACTERIZADA** pelo fato de a razão entre a cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo ser de cerca de 1:1 a cerca de 100:1 p/p.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 16, **CARACTERIZADA** pelo fato de a razão entre a cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e o composto de fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster hidrolisável *in vivo* do mesmo ser menor que cerca de

10:1 p/p.

18. Produto, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender cefepima ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e um composto de fórmula I:



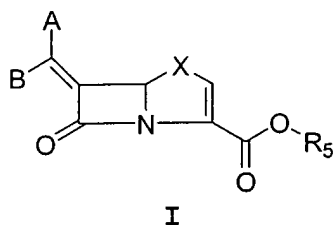
5 ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável in vivo do mesmo,

onde:

um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B denota um grupo heteroarila tricíclico fundido opcionalmente
10 substituído; e

X, R₅, e R₃ são conforme definidos na reivindicação 1; em uma preparação combinada para administração separada, simultânea ou seqüencial para o tratamento de infecção ou doença bacteriana.

15 19. Uso de cefepima ou de um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e um composto de fórmula I:



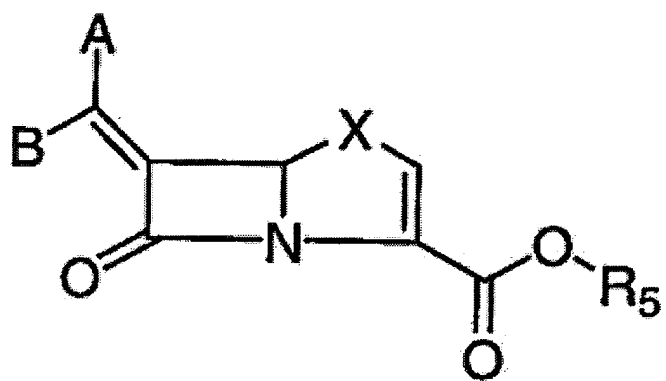
ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster hidrolisável in vivo do mesmo, onde:

um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B

denota um grupo heteroarila tricíclico fundido opcionalmente substituído; e

X, R₅ e R₃ são conforme definidos na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um
5 medicamento para o tratamento de infecção ou doença bacteriana.

PI 0613928-0



(I)

RESUMO

"MÉTODO PARA O TRATAMENTO DE UMA INFECÇÃO OU DOENÇA BACTERIANA; COMPOSIÇÃO; PRODUTO; E USO DE CEFEPIMA OU DE UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DA MESMA E UM COMPOSTO DE FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER HIDROLISÁVEL IN VIVO DO MESMO"

Trata-se de um antibiótico β -lactam, como a cefepima e um composto de fórmula I (I), composições farmacêuticas e o seu uso para o tratamento de infecção ou doença bacteriana em um paciente que necessita deste tratamento.

