



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

(21) BR 112021002311-9 A2



(22) Data do Depósito: 08/08/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 04/05/2021

(54) Título: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO

(51) Int. Cl.: C07D 471/08; A61K 31/439; A61P 31/04.

(30) Prioridade Unionista: 09/08/2018 EP 18290093.6; 18/12/2018 EP 18213635.8.

(71) Depositante(es): ANTABIO SAS.

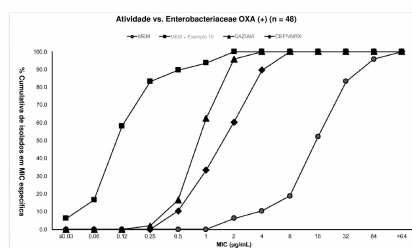
(72) Inventor(es): SIMON LEIRIS; DAVID THOMAS DAVIES.

(86) Pedido PCT: PCT EP2019071370 de 08/08/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/030761 de 13/02/2020

(85) Data da Fase Nacional: 08/02/2021

(57) Resumo: A invenção se refere a um composto que é uma diazabiciclooctanona de Fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma: em que R é conforme definido aqui. Os compostos são úteis no tratamento de infecções bacterianas, em particular eles são úteis na redução da resistência bacteriana aos antibióticos. Eles também são úteis no tratamento de bactérias que expressam enzimas serina-β-lactamase, em combinação com antibióticos.



“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO”

CAMPO DA INVENÇÃO

[001] A invenção se refere a compostos que são inibidores de enzimas serina beta lactamase e composições contendo os compostos. Os compostos são úteis no tratamento de infecção bacteriana. A invenção também se refere a combinações dos compostos com outros agentes ativos úteis no tratamento de infecção bacteriana.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] A resistência a antibióticos em bactérias patogênicas é uma enorme ameaça à saúde pública em todo o mundo. A resistência de bactérias aos antibióticos β -lactâmicos causada pela hidrólise de antibióticos β -lactâmicos por enzimas β -lactamase é particularmente preocupante. As enzimas efetuam a clivagem hidrolítica do anel β -lactâmico, tornando o antibiótico β -lactâmico inativo. As beta-lactamases pertencem a duas famílias de enzimas estruturalmente e mecanicamente não relacionadas: as serina β -lactamases (SBLs; classes A, C e D) que usam uma serina ativa para clivar o β -lactama em um mecanismo covalente e as metalo β -lactamases (MBLs; classe B) que usam catálise de íons metálicos para hidrolisar diretamente a β -lactama sem a formação de um intermediário covalente.

[003] Para combater a ameaça de resistência emergente, em 1981, o produto natural ácido clavulânico de *Streptomyces clavuligerus* (um inibidor de SBL: ver Esquema 1 na seção Metodologia Geral de Síntese abaixo), foi introduzido como parte de uma combinação junto com o antibiótico β -lactâmico amoxicilina (como Augmentin) (ver De Koning, GA *et al*, 1981, J. Antimicrobial Chemotherapy 8, 81-82). Mais recentemente, houve um interesse renovado no campo da descoberta de inibidor de β -lactamase a fim de combater a ameaça de β -lactamases mais novas que não são inibidas pelo ácido clavulânico, tal como as β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e carbapenemases. Isso levou ao desenvolvimento de novas classes de inibidores sintéticos, tais como os diazabicyclooctanos (DBOs),

como exemplificado pelo avibactam que está em uso clínico em combinação com ceftazidima (Mawal, Y. *et al*, 2015, *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 8, (6), 691-707).

[004] Os carbapenems, tais como meropenem e imipenem, são amplamente considerados como os medicamentos de escolha para o tratamento de infecções graves causadas por Enterobacteriaceae e *Acinetobacter baumannii* produtores de ESBL. Embora o avibactam seja um bom inibidor nanomolar de muitos dos SBLs clinicamente relevantes que hidrolisam carbapenems, é fraco contra (i) variantes da família OXA que estão entre as carbapenemases mais prevalentes na Europa e no Oriente Médio; e especificamente (ii) *Acinetobacter baumannii* produtor de OXA (declarado como um patógeno de alta prioridade pela Organização Mundial da Saúde) (Cantón R *et al*, *European Network on Carbapenemases*, (2012), *Rapid evolution and spread of carbapenemases between Enterobacteriaceae in Europe*. *Clin Microbiol Infect* 18: 413-431; e Nordmann P *et al*, 2011, *Global spread of carbapenemase-production Enterobacteriaceae*. *Emerg Infect Dis* 17: 1791-1798).

[005] Existe, portanto, a necessidade de fornecer novos inibidores de SBL, em particular inibidores capazes de inibir a família OXA de β -lactamases. Há também a necessidade de fornecer inibidores de amplo espectro capazes de inibir uma variedade de SBLs, incluindo as β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e carbapenemases. Existe ainda a necessidade de fornecer inibidores capazes de inibir SBLs produzidos por *Acinetobacter baumannii*. A presente invenção visa abordar algumas ou todas essas questões.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

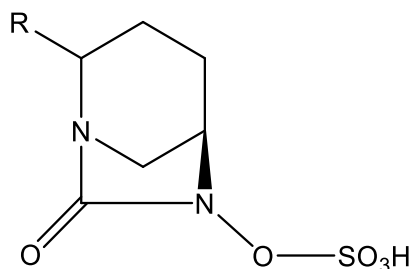
[006] Os presentes inventores verificaram surpreendentemente que novos análogos no campo DBO têm atividade inesperada contra enzimas SBL, incluindo as variantes OXA. Como tal, espera-se que estes compostos sejam úteis como adjuvantes para carbapenems no tratamento de doenças infecciosas.

[007] Consequentemente, a invenção fornece um composto

conforme estabelecido no aspecto [1]. Os compostos são úteis no tratamento de infecção bacteriana, em particular eles são úteis na remoção ou redução de resistência bacteriana derivada de SBL a antibióticos. Eles são, portanto, úteis no tratamento de infecções causadas por bactérias produtoras de SBL, por exemplo, em combinação com antibióticos. Assim, o tratamento ou prevenção de bactérias é tipicamente realizado por administração do composto da invenção em combinação com um agente antibiótico. Os compostos também são úteis em combinação com inibidores de metalo- β -lactamase (MBL), em particular quando a infecção bacteriana é causada por bactérias produtoras de SBL e MBL.

[008] A presente invenção, em particular, fornece:

1. Composto que é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (I) ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma:



[FÓRMULA (I)]

em que:

- R é selecionado a partir de halogênio, $C(O)R^1$, alquila C_{1-4} e L-X- R^1 , em que o grupo alquila C_{1-4} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R^2 ;

- R^1 é alquila C_{1-4} que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um ou dois substituintes R^2 ;

- cada R^2 é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi

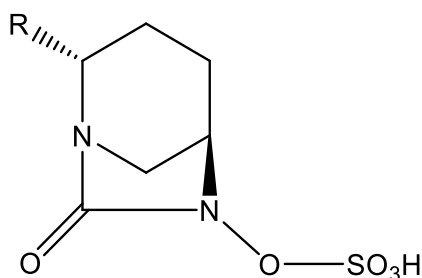
C₁₋₄ que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ e grupos alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio;

- R³ é alquila C₁₋₄ que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio;

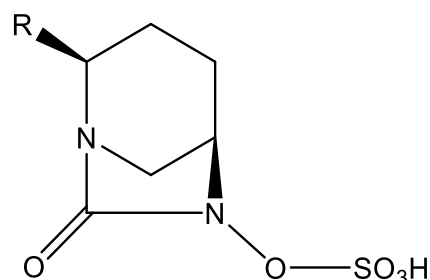
- L é uma ligação ou é um grupo alquileo C₁₋₂ que é não substituído ou é substituído com pelo menos um átomo de halogênio; e

- X é O ou S(O)_z em que z é 0, 1 ou 2.

[009] 2. Um composto, de acordo com o aspecto 1, em que o referido composto é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma ou de Fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



Fórmula (II)



Fórmula (III)

em que R é halogênio.

[010] 3. Um composto, de acordo com o aspecto 1 ou aspecto 2, em que R é flúor ou cloro.

[011] 4. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 3, em que o composto é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e em que R

é flúor ou cloro.

[012] 5. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 3, em que o composto é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e em que R é flúor ou cloro.

[013] 6. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 3, em que o referido composto é selecionado a partir de:

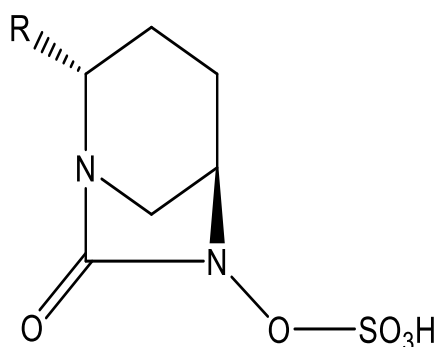
- hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

- hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

- hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

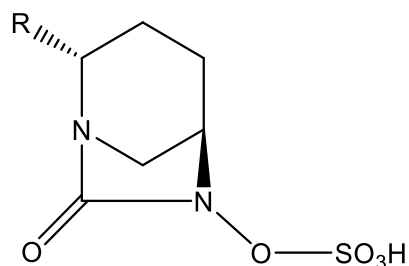
[014] 7. Um composto, de acordo com o aspecto 1, que é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



[FÓRMULA (II)]

em que R é conforme definido no aspecto 1.

[015] 8. Um composto, de acordo com o aspecto 1, que é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



[FÓRMULA (II)]

em que:

- R é selecionado a partir de $C(O)R^1$ e alquila C_{1-4} , em que o grupo alquila C_{1-4} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R^2 ;

- R^1 é alquila C_{1-4} que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um ou dois substituintes R^2 ;

- cada R^2 é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C_{1-4} que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ e grupos alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4} que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio; e

- R^3 é alquila C_{1-4} que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio.

[016] 9. Um composto, de acordo com o aspecto 8, em que R é selecionado a partir de $C(O)R^1$ e alquila C_{1-4} , em que o grupo alquila C_{1-4} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R^2 .

[017] 10. Um composto, de acordo com o aspecto 8, em que R^1 é

alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um substituinte selecionado a partir de OH e alcóxi C₁₋₄ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio.

[018] 11. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 8 a 10, em que R¹ é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro.

[019] 12. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 8 a 11, em que cada R² é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₂ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)OR³, em que R³ é alquila C₁₋₂ não substituída; e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros.

[020] 13. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 8 a 12, em que cada R² é independentemente selecionado a partir de OH; OMe; C(O)OMe; e tiazolila não substituída.

[021] 14. Um composto, de acordo com o aspecto 8, em que:

- R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R²;

- R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um substituinte selecionado a partir de OH e alcóxi C₁₋₄, o grupo alquila C₁₋₄ sendo não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; e

- R² é selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₂ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)OR³, em que R³ é alquila C₁₋₂ não substituída; e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros.

[022] 15. Um composto, de acordo com o aspecto 8, em que:

- R é selecionado a partir de $C(O)R^1$ e alquila C_{1-4} , preferencialmente alquila C_{1-2} , em que o grupo alquila é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R^2 ;

- R^1 é alquila C_{1-2} , em que o grupo alquila C_{1-2} é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor ou cloro; e

- R^2 é selecionado a partir de OH; OMe; $C(O)OMe$; e tiazolila não substituída.

[023] 16. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 8 a 15, em que R é alquila C_{1-2} , em que o grupo alquila C_{1-2} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R^2 .

[024] 17. Um composto, de acordo com o aspecto 8, em que R é selecionado a partir de CF_3 , CHF_2 , $CHCl_2$, CCl_3 , CH_2F , CF_2CH_3 , $CF_2CH_2CO_2Me$, $COCF_3$, CF_2 -tiazolila, $CF_2CH_2OCH_3$, $CF_2CH_2CH_2OH$, $CH(OH)CF_3$, CH_2CF_3 e CF_2 -oxetanila.

[025] 18. Um composto, de acordo com o aspecto 8, em que R é selecionado a partir de CF_3 , CHF_2 e $CHCl_2$.

[026] 19. Um composto, de acordo com o aspecto 7, em que R é $-L-X-R^1$, em que:

- L é uma ligação ou é um grupo alquilenos C_1 não substituído;

- X é O ou S;

- R^1 é um grupo alquila C_1 substituído por 1, 2 ou 3 grupos halogênio;

em que, preferencialmente, R é selecionado a partir de $-CH_2-O-CF_3$ e $-S-CF_3$.

[027] 20. Um composto, de acordo com qualquer um dos

aspectos anteriores, cujo composto é um sal de sódio de um composto de Fórmula (I).

[028] 21. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 2 a 20, cujo composto é um sal de sódio de um composto de Fórmula (II) ou Fórmula (III), preferencialmente o composto é um sal de sódio de um composto de Fórmula (II).

[029] 22. Uma composição farmacêutica que compreende um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos anteriores, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, compreende ainda (i) um agente antibiótico e/ou (ii) um inibidor de metalo- β -lactamase.

[030] 23. Uma combinação de um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 21, e um ou mais dentre (i) um agente antibiótico e (ii) um inibidor de metalo- β -lactamase.

[031] 24. Um composto, de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 21, para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com um agente antibiótico e/ou um inibidor de metalo- β -lactamase.

[032] 25. Um agente antibiótico para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com um composto de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 21 e, opcionalmente, um inibidor de metalo- β -lactamase.

[033] 26. Inibidor de metalo- β -lactamase para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com um composto de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 21 e, opcionalmente, um agente antibiótico.

[034] 27. Uma composição de acordo com o aspecto 22, uma combinação de acordo com o aspecto 23 ou um composto, agente antibiótico ou inibidor de metalo- β -lactamase para uso, de acordo com qualquer um dos

aspectos 24 a 26, em que o agente antibiótico é um antibiótico β -lactâmico, de preferência um antibiótico β -lactâmico selecionado a partir de carbapenems, penicilinas, cefalosporinas e penems.

[035] 28. Uma composição, combinação ou composto, agente antibiótico ou inibidor de metalo- β -lactamase para uso de acordo com o aspecto 27, em que o agente antibiótico é um antibiótico carbapenem, preferencialmente o agente antibiótico é meropenem.

[036] 29. Um composto de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 21, ou uma composição ou combinação de acordo com qualquer um dos aspectos 22, 23, 27 ou 28 para uso na remoção ou redução de resistência a antibióticos em bactérias Gram-negativas.

[037] 30. Um composto de acordo com qualquer um dos aspectos 1 a 21, ou uma composição ou combinação de acordo com qualquer um dos aspectos 22, 23, 27 ou 28 para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana.

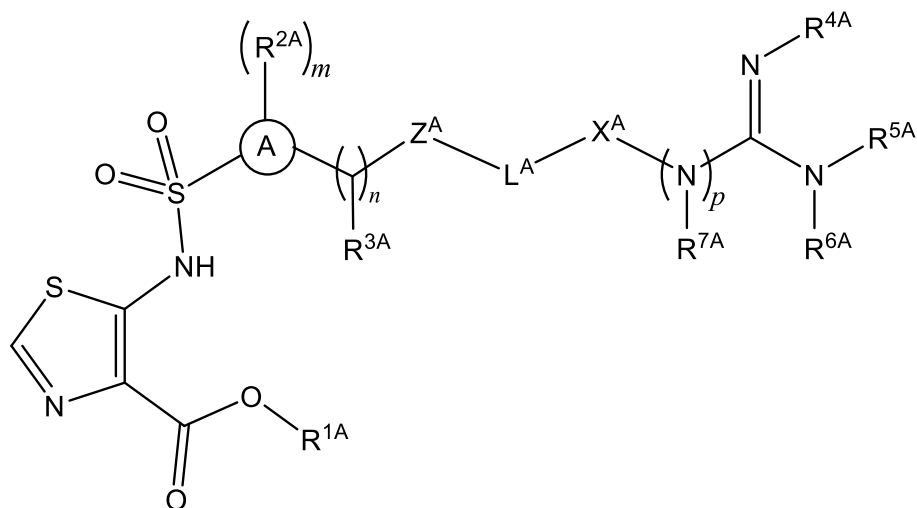
[038] 31. Um composto, agente antibiótico, inibidor de metalo- β -lactamase, composição ou combinação para uso de acordo com qualquer um dos aspectos 24 a 30, em que as bactérias Gram-negativas são selecionadas a partir de Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e Moraxellaceae, ou a infecção bacteriana é causada por bactérias selecionadas a partir de Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e Moraxellaceae.

[039] 32. Um composto, agente antibiótico, inibidor de metalo- β -lactamase, composição ou combinação para uso de acordo com o aspecto 31, em que as bactérias selecionadas a partir de Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e Moraxellaceae são selecionadas a partir de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Acinetobacter baumannii*.

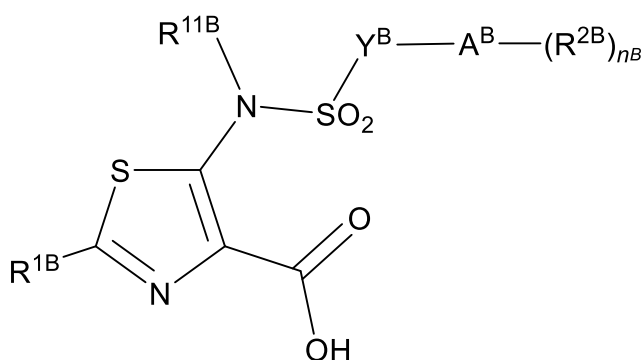
[040] 33. Um composto, agente antibiótico, inibidor de metalo- β -

lactamase, composição ou combinação para uso de acordo com o aspecto 31, em que a infecção bacteriana é causada por Enterobacteriaceae resistente a carbapenem.

[041] 34. Uma composição, combinação ou composto, agente antibiótico ou inibidor de metalo- β -lactamase para uso de acordo com qualquer um dos aspectos 22 a 33, em que o inibidor de metalo- β -lactamase é um composto de Fórmula (A) ou Fórmula (B) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo:



[FÓRMULA (A)]



[FÓRMULA (B)]

em que R^{1A} , \textcircled{A} , m , R^{2A} , n , R^{3A} , Z^A , L^A , X^A , p , R^{4A} , R^{5A} , R^{6A} , R^{7A} , R^{1B} , R^{11B} , Y^B , A^B , R^{2B} e nB são como aqui definidos;

em que, de preferência, o inibidor de metalo- β -lactamase é um composto de Fórmula (A) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

[042] 35. Uma composição, combinação ou composto, agente antibiótico ou inibidor de metalo- β -lactamase para uso de acordo com o aspecto 34, em que o inibidor de metalo- β -lactamase é um composto de Fórmula (A) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que:

- R^{1A} é selecionado a partir de H, R^{1b} e $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{1b}$, em que R^{1b} é selecionado a partir de um grupo alquila C_1 a C_4 não substituído e fenila;

- \textcircled{A} é um grupo cíclico selecionado a partir de arila C_6 a C_{10} , heteroarila de 5 a 10 membros e grupos carbocíclicos e heterocíclicos de 4 a 10 membros;

- cada R^{2A} é independentemente selecionado a partir de:

(i) halo ou R^8 ;

(ii) alquila C_{1-3} , $\text{O}(\text{alquila } C_{1-3})$, $\text{S}(\text{alquila } C_{1-3})$, $\text{SO}(\text{alquila } C_{1-3})$ ou $\text{SO}_2(\text{alquila } C_{1-3})$, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes halo e/ou um substituinte R^8 ; e

(iii) $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})R^c$ e $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^bR^c$, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e alquila C_{1-2} não substituída e cada R^c é alquila C_{1-2} não substituída;

e

cada R^8 é independentemente selecionado a partir de CN, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^fR^g$, $-\text{NR}^fR^g$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})R^{12}$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}R^{12}$ e $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}R^{13}$; em que cada um dentre R^f e R^g é independentemente H ou alquila C_{1-2} não substituída;

- m é 0, 1, 2 ou 3;

- R^{3A} é selecionado a partir de hidrogênio e um grupo alquila C_1 a C_3 que é não substituído ou é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-\text{OR}^{10}$ e $-\text{NR}^{10}R^{11}$;

- n é 0 ou 1;

- Z^A é uma ligação ou é selecionado a partir de $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$, -

$C(O)NR^{10}$ -, $-NR^{10}C(O)NR^{11}$ -, $-NR^{10}C(O)O$ -, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S$ -, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})$ -, $-C(NR^{10})NR^{11}$ -, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}$ -, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})$ -, $-C(N+R^{10}R^{11})NR^{12}$ -, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})NR^{13}$ -, $-NR^{10}C(NR^{11})O$ -, $-OC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})O$ -, $-OC(N+R^{10}R^{11})NR^{12}$ -, $-NR^{10}C(NR^{11})S$ -, $-SC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})S$ -, $-SC(N+R^{10}R^{11})NR^{12}$ -, $-C(O)NR^{15}$ -, $-NR^{10}C(O)NR^{15}$ -, $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}$ -, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}$ -, $-C(N+R^{10}R^{11})NR^{15}$ -, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})NR^{15}$ -, $-OC(NR^{10})NR^{15}$, $-OC(N+R^{10}R^{11})NR^{15}$ -, $-SC(NR^{10})NR^{15}$ e $-SC(N+R^{10}R^{11})NR^{15}$ -;

- L^A é uma ligação ou é selecionado a partir de alquilenos C_{1-4} , alquilenos C_{2-4} , alquilenos C_{2-4} , alquilenos C_{1-3} -(cicloalquilenos C_{3-6})-alquilenos C_{1-3} , alquilenos C_{1-4} -(cicloalquilenos C_{3-6}) e (cicloalquilenos C_{3-6})-alquilenos C_{1-4} , em que L é não substituído ou é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-OR^{10}$ e $-NR^{10}R^{11}$; ou L é $-C(R^{10})=N$ -;

- X^A é uma ligação ou, quando L é diferente de uma ligação ou $-C(R^{10})=N$ -, X é uma ligação ou é selecionado a partir de $-NR^{10}$ -, $-O$ -, $-NR^{10}C(NR^{11})$ -, e $-C(NR^{10})$ -;

- p é 0 ou 1;

- R^{4A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C_1 a C_3 que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e -CN;

ou R^{4A} é unido com R^{5A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C_1 a C_2 não substituída, halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e -CN;

- R^{5A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C_1 a C_3 que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de

halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{5A} é unido com R^{4A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{5A} é unido com R⁶ para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{6A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{6A} é unido com R^{5A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{6A} é unido com R^{7A}, se presente, para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{7A}, se presente, é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{7A} é unido com R^{6A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ é independentemente H ou metila;

- cada R¹⁵ é, independentemente, alquila C₁ a C₄ substituída ou alquila C₂ a C₄ não substituída, em que quando R¹⁵ é um grupo alquila substituído, o grupo alquila é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, CN, OR¹⁰ e -NR¹⁰R¹¹.

[043] 36. Uma composição, combinação ou composto, agente antibiótico ou inibidor de metalo-β-lactamase para uso de acordo com o aspecto 35, em que o inibidor de metalo-β-lactamase é um composto de Fórmula (A) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, em que:

• R^{1A} é H;

• \textcircled{A} é selecionado a partir de fenila, ciclohexano, piperidina, piridazina, piridina e tiazol;

• *m* é 1 ou 2;

• cada R^{2A} é independentemente selecionado a partir de:

- halo, CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^g; em que cada um dentre R^f e R^g é independentemente H ou metila; e

- alquila C₁₋₂, O(alquila C₁₋₂), S(alquila C₁₋₂), SO(alquila C₁₋₂), qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, OH;

- n é 0;
- Z^A é selecionado a partir de $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ e $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$;
- L^A é uma ligação ou é selecionado a partir de alquilenos C_{1-3} e alquilenos C_{2-3} ;
- X^A é uma ligação;
- p é 0; ou p é 1 e R^{7A} é H;
- R^{4A} é H;
- R^{5A} é selecionado a partir de H, $-CN$ e alquila C_1 a C_2 que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes halo e/ou um substituinte $-NR^{10}R^{11}$ H; e
- R^{6A} é H.

[044] 37. Uma composição, combinação ou composto, agente antibiótico ou inibidor de metalo- β -lactamase para uso de acordo com qualquer um dos aspectos 34 a 36, em que o inibidor de metalo- β -lactamase é selecionado a partir de:

- ácido 5-[[4-[(2-guanidinoacetil)amino]-3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-guanidinoacetil)amino]metil]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-(guanidinometil)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-(2-guanidinoetilsulfanilcarbonilamino)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[2-[(2-amino-2-imino-etil)amino]-2-oxo-etil]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-carbamoil-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-ciano-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-(2-guanidinoetoxicarbonilamino)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-guanidinofenil)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[2-(2-carbamimidoil-hidrazino)-2-oxo-etil]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-cloro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-guanidinoacetil)amino]-3-metoxi-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[[2-(2-carbamimidoil-hidrazino)acetil]amino]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[[2-(2-carbamimidoil-hidrazono)acetil]amino]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[[2-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilamino)acetil]amino]-3,5-difluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[6-[(2-guanidinoacetil)amino]piridazin-3-il]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-amino-2-imino-etil)carbamoilamino]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3,5-difluoro-4-(guanidinocarbamoilamino)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoil)amino]-3,5-difluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[[3-(dimetilamino)-3-imino-propanoil]amino]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinooxiacetil)amino]fenil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[3-imino-3-(metilamino)propanoil]amino]fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[3-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)propanoilamino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-[(2-guanidinoacetil)amino]tiazol-5-il]sulfonilamino]

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-[(N-cianocarbamimidoil)amino]acetil]amino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-(guanidinocarbamoilamino)fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-(morfolina-4-carboximidoilamino)acetil]

amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(3-amino-3-imino-2-metil-propanoil)amino]-3-fluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)acetil]amino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-(carbamimidoilcarbamoilamino)-3-fluoro-fenil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-guanidinopropanoil]amino]fenil]sulfonilamino]

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3,5-difluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(4-amino-4-imino-butanoil)amino]-3-fluoro-fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilamino)acetil]amino] -

2,5-difluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2,5-difluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-[(N-metilcarbamimidoil)amino]acetil]

amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acetil]amino]

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-[carbamimidoil(metil)amino]acetil]amino]-3-fluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-[[N-(2-aminoetil)carbamimidoil]amino]acetil]amino]

-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[5-fluoro-6-[(2-guanidinoacetil)amino]-3-piridil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-(3-guanidinopropanoilamino)fenil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoil)amino]-3-fluoro-fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3,5-difluoro-4-(guanidinocarbamoilamino)fenil]sulfonil

amino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]

tiazol-4-carboxílico; e

- ácido 5-[[4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-benzenossulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3,5-diclorofenil]metil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-(trifluorometil)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-(fenilmetilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(3-metoxifenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-feniletilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(tiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-(metilfenil)metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-nitrofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-(bromofenil)metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(5-clorotiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(5-feniltiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(tiofeno-3-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-aminofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-acetamidofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-benzamidofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido (E)-5-((2-estirilfenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido (E)-5-((2-(3-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-([1,1'-bifenil]-2-ilmetilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-(trifluorometoxi)fenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((3-bromofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((3-cianofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-clorofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-nitrofenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({5-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofen-2-il} sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(1-benzotiofeno-2-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(5-metiltiofen-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(1-benzotiofeno-3-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[(2-clorofenil)metil]sulfamoil}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}sulfamoil}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3-bromotiofen-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-iodofenil)metil]sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-3-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2,3-diclorofenil]metil]sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3,4-diclorofenil]metil]sulfonamido)-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-benzilsulfonamido-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-metil-5-(quinolina-8-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-benzenossulfonamido-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3,5-diclorofenil)metil]sulfonamido-2-metil-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[(2-clorofenil)sulfonamido]-2-metil-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 2-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonamido]-2-metil-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[(2-bromofenil)metil]sulfonamido-2-metil-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-benzenossulfonamido-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-benzenossulfonamido-2-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-feniletil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[(2-fenoxietil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-2-il)etil]

sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-(2-clorofenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-

il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[(2-clorofenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(piridina-3-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2,6-diclorofenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(ciclohexilmetil)sulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-fenilpropil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(4-metoxifenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(piperidina-1-sulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(fenilsulfamoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[benzil(metil)sulfamoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-acetamidofenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-metoxifenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(ciclopropilmetil)sulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-metoxifenil)metil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-metoxifenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(3-metoxifenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(3-clorofenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-metanossulfonilfenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[metil(fenil)sulfamoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(morfolin-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-cianofenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(piridina-2-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-clorofenil]metil]sulfonamido}-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-cianofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[1-[(benziloxi)carbonil]piperidin-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3-fenilpropil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-clorofenil]metil]sulfonamido}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,3-di-hidro-1H-indeno-1-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)etil]sulfonamido]-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-(N-fenilacetamido)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]sulfonamido]-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[oxan-4-ilmetil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[{1-[(benziloxi)carbonil]piperidin-4-il}metil]sulfonamido]-

1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il}

sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[1-fenil-1H-pirazol-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[4-(piperidin-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[4-propanamidofenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{4-(2-hidroxiacetamido)fenil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({4-[(metilcarbamoil)amino]fenil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2,4-diclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2,3-difluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{4-(2-metoxiacetamido)fenil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2,5-diclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2,6-diclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2-cloro-6-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2-cloro-4-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({4-[(dimetilamino)metil]fenil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2,3,5-triclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{{(2,3-dicloro-6-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2,3-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonamido)-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-bromo-2-clorofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-({2-[metil(fenil)amino]etil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[[4-nitrofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[6-(metilamino)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-

4-carboxílico;

- ácido 5-(6-acetamidopiridin-3-ilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]fenilsulfonamido}-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(6-aminopiridin-3-ilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[(6-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)metilsulfonamido]-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-cloro-6-nitrofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-(quinolina-6-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[(2,3-dihidroindol-1-sulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-(4-metanossulfonilfenilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-

4-carboxílico;

- ácido 5-[3-(2H-pirazol-3-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[2-(piridin-3-il)etilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[3-(3-oxomorfolin-4-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(6-{[2-(dimetilamino)etil]amino}piridin-3-ilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-acetamidofenil)metilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[4-(pirrolidin-3-iloxi)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(3-aminoazetidín-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-

4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(piperidin-4-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[6-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-ilsulfonamido]-

1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-{6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]piridin-3-

ilsulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[1-(2-clorofenil)etilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[1-(2-clorofenil)etilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(3-piridilmetilsulfonilamino)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(isoindolin-5-ilmetilsulfonilamino)tiazol-4-carboxílico;

• ácido R-5-[[4-[1-(2-amino-2-fenil-acetil)-4-piperidil]fenil]sulfonil amino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido S-5-[[4-[1-(2-amino-2-fenil-acetil)-4-piperidil]fenil]sulfonil amino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido 5-[[4-[(2-aminoacetil)amino]fenilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido 5-[(4-acetamido-3-fluoro-fenil)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido 5-[[4-[(2-hidroxi-2-metil-propanoil)amino]fenil]sulfonil amino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido 5-[[4-[(2-hidroxi-2-fenil-acetil)amino]fenil]sulfonil amino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido 5-[[4-[(2-hidroxi-3-fenil-propanoil)amino]fenil]sulfonil amino]tiazol-4-carboxílico;

• ácido 5-[[2-(2-hidroxietilamino)pirimidin-5-il]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[(2-metilpirimidin-5-il)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-(4-piridil)pirimidin-5-il]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(6-metil-3-piridil)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-cloro-3-nitro-fenil)metilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[045] A Figura 1 mostra dados de MIC (descritos nos Exemplos) mostrando a atividade de vários inibidores contra dois painéis (Figuras 1A e 1B) de cepas clínicas de enterobacteriaceae OXA positiva que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima. Os dados são mostrados para (i) meropenem sozinho (“MEM”), (ii) a combinação clínica do inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima (“CEF/VNRX”); (iii) a combinação clínica do inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima (“CAZ/AVI”); e (iv) o composto do Exemplo 10 e o antibiótico meropenem (“MEM+Exemplo 10”).

[046] A Figura 2 mostra dados de MIC (descritos nos Exemplos) mostrando a atividade de vários inibidores contra um painel de cepas clínicas de enterobacteriaceae KPC positiva que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima. Os dados são mostrados para (i) meropenem sozinho (“MEM”), (ii) a combinação clínica do inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima (“CEF/VNRX”); (iii) a combinação clínica do inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima (“CAZ/AVI”); e (iv) o composto do Exemplo 10 e o antibiótico meropenem (“MEM+Exemplo 10”).

[047] A Figura 3 mostra dados de MIC (descritos nos Exemplos) mostrando a atividade de vários inibidores contra *Acinetobacter baumannii*. Os dados são mostrados para (i) meropenem sozinho (“MEM”), (ii) a combinação clínica do inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima (“CEF/VNRX”); (iii) a

combinação clínica do inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima (“CAZ/AVI”); e (iv) o composto do Exemplo 10 e o antibiótico meropenem (“MEM+Exemplo 10”).

[048] A Figura 4 mostra diagramas de dispersão mostrando cargas na coxa de camundongo (ufc/g) após infecção com (A) *K. pneumoniae* NR-48977 KPC-positivo; (B) *K. pneumoniae* AC00783 OXA-positivo; ou (C) *A. baumannii* AC00445 OXA-positivo; cada um por 9 horas; e tratamento com meropenem sozinho ou em combinação com o Exemplo 10, como indicado no eixo x. A carga média geométrica de cada tratamento é indicada pela barra horizontal e a redução da carga na coxa (em Log10) versus meropenem sozinho é indicada entre colchetes. A significância estatística é determinada em relação ao tratamento com meropenem sozinho (** P <0,01; *** P <0,001).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES

[049] Conforme usado neste documento, um grupo alquila C₁ a C₆ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 1 a 6 átomos de carbono. Um grupo alquila C₁ a C₄ é um grupo alquila linear ou ramificado contendo de 1 a 4 átomos de carbono. Um grupo alquila C₁ a C₄ é frequentemente um grupo alquila C₁ a C₃ ou um grupo alquila C₁ a C₂. Exemplos de grupos alquila C₁ a C₄ incluem metila, etila, n-propila, iso-propila, n-butila, iso-butila, sec-butila e terc-butila. Um grupo alquila C₁ a C₂ é metila ou etila, tipicamente metila. Para evitar dúvidas, onde dois grupos alquila estão presentes, os grupos alquila podem ser iguais ou diferentes.

[050] Conforme usado neste documento, um grupo alquilenos C₁ a C₂ é uma porção bidentada não substituída ou substituída obtida pela remoção de dois átomos de hidrogênio de um alcano C₁ a C₂. Os átomos de hidrogênio podem ser removidos do mesmo átomo de carbono ou de diferentes átomos de carbono. Um grupo alquilenos C₁ a C₂ é metileno ou etileno,

tipicamente metileno.

[051] Conforme usado neste documento, um alcóxi C_{1-4} é um grupo alquila C_{1-4} como definido acima unido a um átomo de oxigênio.

[052] Conforme usado neste documento, um grupo alquenila C_{2-4} é um grupo alquenila linear ou ramificado contendo de 2 a 4 átomos de carbono e tendo uma ou mais, por exemplo, uma ou duas, normalmente uma ligação dupla. Normalmente, um grupo alquenila C_{2-4} é um grupo alquenila C_{2-3} . Exemplos de grupos alquenila C_{2-4} incluem etenila, propenila e butenila. Um grupo alquenileno C_{2-4} é uma porção bidentada não substituída ou substituída obtida pela remoção de dois átomos de hidrogênio de um alqueno C_{2-4} . Normalmente, um grupo alquenileno C_{2-4} é um grupo alquenileno C_{2-3} , por exemplo, etenileno, propenileno ou butenileno.

[053] Conforme usado neste documento, um grupo alquinila C_{2-4} é um grupo alquinila linear ou ramificado contendo de 2 a 4 átomos de carbono e tendo uma ou mais, por exemplo, uma ou duas, normalmente uma ligação tripla. Normalmente, um grupo alquenila C_{2-4} é um grupo alquenila C_{2-3} , por exemplo, etinila, propinila ou butinila. Um grupo alquinileno C_{2-4} é uma porção bidentada não substituída ou substituída obtida pela remoção de dois átomos de hidrogênio de um alquino C_{2-4} . Normalmente, um grupo alquinileno C_{2-4} é um grupo alquinileno C_{2-3} , por exemplo, etinileno, propinileno ou butinileno.

[054] Um grupo alquila, alquileno, alcóxi, alquenila, alquinila ou alquinileno, conforme usado neste documento, pode ser não substituído ou substituído. A menos que indicado de outra forma, os grupos alquila, alquileno, alcóxi, alquenila, alquenileno, alquinila ou alquinileno substituídos possuem tipicamente um ou mais, por exemplo, 1, 2, 3 ou 4, tal como um, dois ou três, por exemplo, dois ou três substituintes. Substituintes preferidos são átomos de halogênio. Onde indicado, um grupo alquila também pode ser substituído com um ou dois grupos R^2 como definido neste documento. Os substituintes em um

grupo alquila ou alcóxi substituído são tipicamente, eles próprios, não substituídos, a menos que indicado de outra forma. Onde mais de um substituinte está presente, estes podem ser iguais ou diferentes.

[055] Conforme usado neste documento, um halogênio é tipicamente cloro, flúor, bromo ou iodo e é, preferencialmente, cloro, bromo ou flúor, especialmente cloro ou flúor, e mais especialmente flúor. Quando um grupo ou porção é substituído com um ou mais átomos de halogênio, preferencialmente contém um, dois, três ou quatro átomos de halogênio, preferencialmente dois ou três átomos de halogênio. Quando um grupo ou porção é substituído com dois ou mais átomos de halogênio, os átomos de halogênio podem ser iguais ou diferentes. Normalmente, os átomos de halogênio são iguais.

[056] Conforme usado neste documento, um grupo arila de 6 a 10 membros é um grupo aromático policíclico, monocíclico ou fundido, substituído ou não substituído, contendo de 6 a 10 átomos de carbono na porção do anel. Os exemplos incluem grupos monocíclicos, tais como fenila e grupos bicíclicos fundidos, tais como naftila e indenila. A fenila (benzeno) é preferida.

[057] Conforme usado neste documento, um grupo heteroarila de 5 a 10 membros é um grupo aromático monocíclico substituído ou não substituído contendo de 5 a 10 átomos na porção do anel, incluindo pelo menos um heteroátomo, por exemplo 1, 2 ou 3 heteroátomos, tipicamente selecionados a partir de O, S e N; e é tipicamente um grupo heteroarila de 5 a 6 membros que é um grupo aromático monocíclico substituído ou não substituído contendo 5 ou 6 átomos na porção do anel, incluindo pelo menos um heteroátomo, por exemplo 1, 2 ou 3 heteroátomos, tipicamente selecionados a partir de O, S e N. Exemplos de grupos heteroarila de 5 e 6 membros incluem pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, piridina,

piridazina, pirimidina e pirazina.

[058] Conforme usado neste documento, um grupo heterociclila de 3 a 10 membros é um grupo cíclico contendo de 3 a 10 átomos selecionados a partir de C, O, N e S no anel, incluindo pelo menos um heteroátomo e, tipicamente, um ou dois heteroátomos; e é tipicamente um grupo heterociclila de 3 a 8 membros, tipicamente um grupo heterociclila de 4 a 6 membros que é um grupo cíclico contendo de 4 a 6 átomos selecionados a partir de C, O, N e S no anel, incluindo pelo menos um heteroátomo, e normalmente um ou dois heteroátomos. O heteroátomo ou heteroátomos são tipicamente selecionados a partir de O, N e S. Um grupo heterocíclico pode ser saturado ou parcialmente insaturado. Um grupo heterocíclico parcialmente insaturado de 4 a 6 membros é um grupo cíclico contendo de 4 a 6 átomos selecionados a partir de C, O, N e S no anel e contendo 1 ou 2, por exemplo, 1 ligação dupla.

[059] Um grupo carbociclila de 3 a 10 membros é um hidrocarboneto cíclico contendo de 3 a 10 átomos de carbono. Um grupo carbociclila pode ser saturado ou parcialmente insaturado, mas é tipicamente saturado. Um grupo carbociclila parcialmente insaturado de 3 a 10 membros é um hidrocarboneto cíclico contendo de 3 a 10 átomos de carbono e contendo 1 ou 2, por exemplo, 1 ligação dupla. Um grupo carbociclila de 3 a 10 membros é tipicamente um grupo carbociclila de 4 a 10 membros, por exemplo, grupo carbociclila de 3 a 8 membros, tal como um grupo carbocíclico de 3 a 6, 4 a 6 membros ou 5 a 6 membros. Exemplos de grupos carbocíclicos saturados de 3 a 6 membros incluem grupos ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila e ciclohexila.

[060] Exemplos de grupos heterocíclicos saturados de 4 a 6 membros incluem oxetano, azetidina, piperazina, piperidina, morfolina, pirrolidina, imidazolidina e oxazolidina. Exemplos de grupos heterocíclicos parcialmente insaturados de 4 a 6 membros incluem tetrahidropirazina,

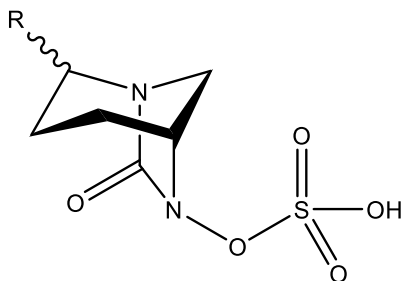
tetrahidropiridina, dihidro-1,4-oxazina, tetrahidropirimidina, dihidro-1,3-oxazina, dihidropirrol, dihidroimidazol e dihidrooxazol.

[061] Um grupo arila, heterociclila ou heteroarila pode ser não substituído ou substituído conforme descrito neste documento. Por exemplo, um grupo arila, heterociclila ou heteroarila pode ser não substituído ou substituído com 1, 2 ou 3, tipicamente 1 ou 2, tal como, por exemplo, 1 substituinte. Substituintes adequados incluem halogênio, OH, C(O)alquila C₁₋₄, C(O)OH, C(O)Oalquila C₁₋₄, alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄, em que os grupos e porções alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio.

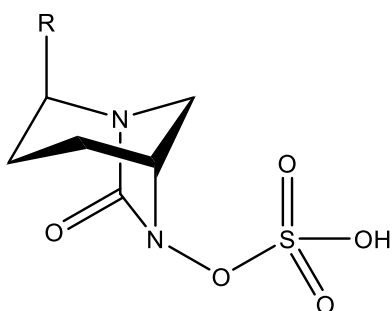
[062] Conforme usado neste documento, um sal farmaceuticamente aceitável é um sal com um ácido ou base farmaceuticamente aceitável. Os ácidos farmaceuticamente aceitáveis incluem os ácidos inorgânicos, tais como o ácido clorídrico, sulfúrico, fosfórico, difosfórico, bromídrico ou nítrico e os ácidos orgânicos, tais como o ácido oxálico, cítrico, fumárico, maleico, málico, ascórbico, succínico, tartárico, benzóico, acético, metanossulfônico, etanossulfônico, benzenossulfônico ou *p*-toluenossulfônico. As bases farmaceuticamente aceitáveis incluem hidróxidos de metais alcalinos (por exemplo, sódio ou potássio) e metais alcalino-terrosos (por exemplo, cálcio ou magnésio) e bases orgânicas, tais como alquilaminas, aralquilaminas e aminas heterocíclicas. Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos são sais formados no grupo SO₃H com bases farmaceuticamente aceitáveis, em particular sais de amônio quaternário, por exemplo, sais de tetrabutlamônio ou sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio ou potássio, mais preferencialmente sais de sódio.

[063] Na Fórmula (I), o anel bicíclico adota a estereoquímica representada. Assim, quando o anel bicíclico é representado na forma de “cadeira” (como abaixo), o grupo R está na posição axial “para cima” ou na

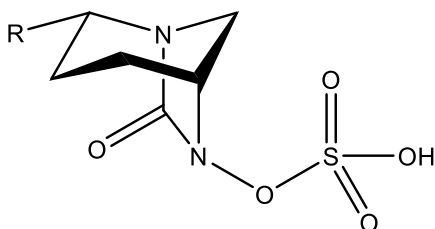
posição equatorial “para baixo”, enquanto o segundo anel carregando o substituinte OSO_3H está na posição axial “para baixo”:



[064] Na Fórmula (II), o anel bicíclico adota a estereoquímica representada. Assim, quando o anel bicíclico é representado na forma de “cadeira” (como abaixo), o grupo R está na posição axial “para cima”, enquanto o segundo anel carregando o substituinte OSO_3H está na posição axial “para baixo”:



[065] Na Fórmula (III), o anel bicíclico adota a estereoquímica representada. Assim, quando o anel bicíclico é representado na forma de “cadeira” (como abaixo), o grupo R está na posição equatorial “para baixo”, enquanto o segundo anel carregando o substituinte OSO_3H está na posição axial “para baixo”:



[066] Normalmente, um composto ou composição aqui descrito contém pelo menos 50%, de preferência pelo menos 60%, 75%, 90% ou 95% de um composto de Fórmula (I) tendo a estereoquímica no anel bicíclico (ou

seja, nos dois centros quirais no anel bicíclico) como representada acima. De preferência, o composto é substancialmente diastereomericamente puro nos dois centros quirais representados acima.

[067] Normalmente, quando um composto ou composição aqui descrito compreende um composto de Fórmula (II), pelo menos 50%, de preferência pelo menos 60%, 75%, 90% ou 95% do referido composto tem a estereoquímica no anel bicíclico (ou seja, nos dois centros quirais no anel bicíclico) conforme ilustrado acima. De preferência, o composto é substancialmente diastereomericamente puro nos dois centros quirais representados acima.

[068] Normalmente, quando um composto ou composição aqui descrito compreende um composto de Fórmula (III), pelo menos 50%, de preferência pelo menos 60%, 75%, 90% ou 95% do referido composto tem a estereoquímica no anel bicíclico (ou seja, nos dois centros quirais no anel bicíclico) conforme ilustrado acima. De preferência, o composto é substancialmente diastereomericamente puro nos dois centros quirais representados acima.

[069] Na Fórmula (I), (II) ou (III), um ou mais centros quirais adicionais podem estar presentes no grupo R. Nestes centros quirais, a estereoquímica não é limitada e os compostos podem ser usados na forma diastereomericamente pura ou como uma mistura de isômeros. Normalmente, um composto ou composição aqui descrito contém pelo menos 50%, de preferência pelo menos 60, 75%, 90% ou 95% de um composto de acordo com a Fórmula (I), (II) ou (III) que é diastereomericamente puro em relação a um centro quiral no grupo R. Normalmente, um composto ou composição da invenção compreende, em peso, pelo menos 60%, tal como pelo menos 75%, 90% ou 95% de um único diastereômero. De preferência, o composto é substancialmente opticamente puro.

[070] Normalmente, um composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II).

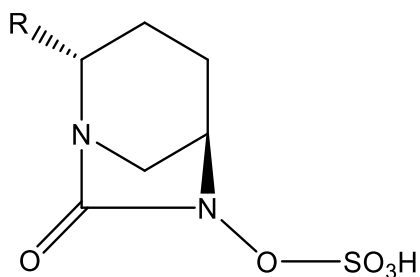
[071] Além disso, para evitar dúvidas, os compostos da invenção podem ser usados em qualquer forma tautomérica.

[072] Conforme usado neste documento, “remover ou reduzir a resistência” a antibióticos ou “remover ou reduzir a resistência” em bactérias, significa que o mecanismo de resistência bacteriana, por exemplo, a degradação de um composto antibiótico pela SBL é evitada ou inibida. Portanto, os efeitos da resistência bacteriana (isto é, a ineficácia de antibióticos) são removidos ou reduzidos. Em outras palavras, os compostos da invenção são úteis na inibição ou prevenção da hidrólise de um anel β -lactama, ou seja, na inibição ou prevenção da hidrólise de um composto antibiótico. Portanto, melhoram a eficácia de antibióticos quando usados para tratar infecções causadas por bactérias produtoras de SBL.

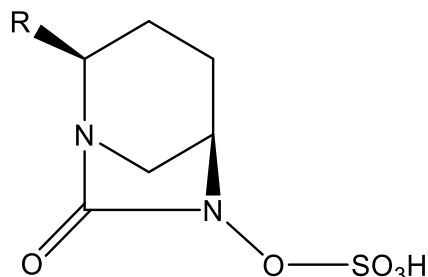
COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[073] Em alguns compostos preferidos de Fórmula (I), R é halogênio. De preferência, quando R é halogênio, R é flúor ou cloro. Mais preferencialmente, quando R é halogênio, R é flúor.

[074] Quando R é halogênio, o composto de Fórmula (I) pode ser um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um composto de Fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



Fórmula (II)



Fórmula (III)

em que R é halogênio.

[075] De preferência, quando R é halogênio, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[076] De preferência, portanto, o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo ou um composto de Fórmula (III) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e R é flúor ou cloro. Mais preferencialmente, o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e R é flúor ou cloro. Mais preferencialmente, o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e R é flúor.

[077] De preferência, na invenção, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

[078] Em outros compostos preferidos, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que:

- R é selecionado a partir de $C(O)R^1$, alquila C_{1-4} e $L-X-R^1$, em que o grupo alquila C_{1-4} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R^2 ;

- R^1 é alquila C_{1-4} que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um ou dois substituintes R^2 ;

- cada R^2 é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C_{1-4} que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; $C(O)R^3$; $C(O)OH$; $C(O)OR^3$; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou

três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ e grupos alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio;

- R³ é alquila C₁₋₄ que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio;

- L é uma ligação ou é um grupo alquilenos C₁₋₂ que é não substituído ou é substituído com pelo menos um átomo de halogênio; e

- X é O ou S(O)_z em que z é 0, 1 ou 2.

[079] Quando R é L-X-R¹, L é preferencialmente uma ligação ou um grupo alquilenos C₁₋₂ não substituído. Mais preferencialmente, L é uma ligação ou é um grupo alquilenos C₁ (metileno) não substituído. X é selecionado a partir de O e S(O)_z em que z é 0, 1 ou 2; ou seja, X é selecionado a partir de O, S, S(O) e S(O)₂. De preferência, X é selecionado a partir de O e S.

[080] Os grupos L-X-R¹ preferidos incluem -CH₂-O-R¹, -S-R¹ e -SO₂-R¹, em que R¹ é como aqui definido. Os grupos L-X-R¹ mais preferidos incluem -CH₂-O-R¹ e -S-R¹, em que R¹ é como aqui definido. Por exemplo, em tais grupos, R¹ é preferencialmente um grupo alquila C₁ ou C₂, preferencialmente um grupo alquila C₁. O grupo R¹ é preferencialmente substituído por 1, 2 ou 3 grupos halogênio, por exemplo, por três grupos halogênio; por exemplo, o grupo R¹ é, de preferência, CF₃. Os grupos L-C-R¹ mais preferidos incluem, portanto, grupos -L-X-CF₃, tais como -CH₂-O-CF₃ e -S-CF₃.

[081] Em outros compostos preferidos, o composto de Fórmula (I) é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; em que:

- R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R²;

- R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um ou dois substituintes R²;

- cada R² é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₄ que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ e grupos alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio; e

- R³ é alquila C₁₋₄ que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio.

[082] De preferência, R é alquila C₁₋₄, em que o grupo R alquila C₁₋₄ é como aqui definido.

[083] Normalmente, em tais compostos, R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R². De preferência, R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R².

[084] Em um aspecto preferido da invenção, o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e R é alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois, por exemplo, um, substituinte R². De preferência, o grupo alquila é substituído com pelo menos dois, por exemplo, dois ou três

átomos de halogênio. Os átomos de halogênio são preferencialmente selecionados a partir de flúor e cloro. De preferência, R é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R². Mais preferencialmente, R é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro. Mais preferivelmente, R é um grupo metila que é substituído com dois ou três átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro, por exemplo, CF₃, CCl₃, CHF₂ e CHCl₂.

[085] Onde R representa C(O)R¹, tipicamente R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituída com um substituinte selecionado a partir de OH e alcóxi C₁₋₄ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro). Preferencialmente, R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um, mais preferencialmente pelo menos dois (por exemplo, dois ou três), átomos de halogênio. Os átomos de halogênio são preferencialmente selecionados a partir de flúor e cloro. Mais preferencialmente, R¹ é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro. Mais preferencialmente, R¹ é um grupo metila que é substituído com dois ou três átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro, por exemplo, CF₃.

[086] Quando R² representa arila de 6 a 10 membros, ele é tipicamente fenila. Quando R² representa heteroarila de 5 a 6 membros, ele é tipicamente uma heteroarila de 5 membros selecionada a partir de tiazolila, pirrolila, furanila, tiofenila, imidazolila e oxazolila, preferencialmente tiazolila. Quando R² representa heterociclila de 4 a 6 membros, ele é tipicamente um grupo heterociclila de 4 ou 5 membros

selecionado a partir de oxetanila, azetidínila, tetra-hidrofuranila, pirrolidinila e tetra-hidrotiofenila. De preferência, é um grupo heterociclila de 4 membros selecionado a partir de oxetanila e azetidínila, mais preferencialmente oxetanila.

[087] Quando R^2 representa um grupo arila, heteroarila ou heterociclila, ele é não substituído ou substituído com um, dois ou três (por exemplo, um ou dois) substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, $C(O)R^3$, $C(O)OH$, $C(O)OR^3$ e grupos alquila C_{1-4} e alcóxi C_{1-4} que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio. Os substituintes preferidos são halogênio; OH; e grupos alquila C_{1-2} e alcóxi C_{1-2} que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio. Substituintes mais preferidos são halogênio, OH, Me e OMe. Mais preferencialmente, quando R^2 representa um grupo arila, heteroarila ou heterociclila, ele é não substituído.

[088] Cada R^2 é tipicamente selecionado independentemente a partir de OH; alcóxi C_{1-2} que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; $C(O)OR^3$, em que R^3 é alquila C_{1-2} não substituída; e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros. De preferência, cada R^2 é independentemente selecionado a partir de OH; OMe; $C(O)OMe$; e tiazolila não substituída.

[089] R^3 é tipicamente alquila C_{1-2} não substituída, preferencialmente metila.

[090] Em alguns compostos preferidos da invenção, o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e

- R é alquila C_{1-4} , em que o grupo alquila C_{1-4} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R^2 ; em que preferencialmente R é

alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R²;

- cada R² é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₄ que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ e grupos alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio; em que preferencialmente cada R² é selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₂ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)OR³ e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros; e

- R³ é alquila C₁₋₄ que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio; preferencialmente R³ é alquila C₁₋₂ não substituída.

[091] Outros compostos preferidos da invenção são aqueles em que o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e em que:

- R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R²;

- R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte selecionado a partir de OH e alcóxi C₁₋₄

que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro); e

- R² é selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₂ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)OR³, em que R³ é alquila C₁₋₂ não substituída; e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros.

[092] Os compostos mais preferidos da invenção são aqueles em que o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e em que:

- R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em particular alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R²;

- R¹ é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro; e

- R² é selecionado a partir de OH; OMe; C(O)OMe; e tiazolila não substituída.

[093] Compostos ainda mais preferidos da invenção são aqueles em que o composto é um composto de Fórmula (II) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e em que R é COCF₃ ou alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio (por exemplo, flúor ou cloro) e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R², em que R² é selecionado a partir de OH; OMe; C(O)OMe; e tiazolila não substituída. Mais preferencialmente, R é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor ou cloro. Mais preferivelmente, R é um grupo metila que é substituído com dois ou três

átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro, por exemplo, CF₃, CCl₃, CHF₂ e CHCl₂.

[094] Exemplos preferidos de grupos R incluem CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂CH₂CO₂Me, COCF₃, CF₂-tiazolila, CF₂CH₂OCH₃, CF₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CF₃, CH₂CF₃, CF₂-oxetanila, em particular, CF₃, CHF₂ e CHCl₂.

[095] Os compostos preferidos da invenção incluem:

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(triclorometil)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(fluorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(triclorometil)-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(1,1-difluoroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

3,3-difluoro-3-((2S,5R)-7-oxo-6-(sulfooxi)-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-2-il)propanoato de metila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-[difluoro(1,3-tiazol-2-il)metil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-7-

oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-[difluoro(oxetan-3-il)metil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(clorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometil)sulfanil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometoxi)metil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

e

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[096] Os sais farmacêuticamente aceitáveis preferidos destes compostos são os sais do grupo SO_3H , em particular os sais de amônio quaternário, por exemplo, sais de tetrabutilamônio e sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio e potássio. Os sais de sódio, conforme estabelecido abaixo, são os mais preferidos:

(2S,5R)-7-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(triclorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(fluorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(triclorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(1,1-difluoroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-3,3-difluoro-3-(7-oxo-6-{{(sodiooxi)sulfonil}oxi}-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-2-il)propanoato de metila;

(2S,5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroacetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-[difluoro(1,3-tiazol-2-il)metil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(1,1-difluoro-2-metoxietil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-[difluoro(oxetan-3-il)metil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(clorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2R,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometil)sulfanil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometoxi)metil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila sulfato de sódio;

(2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio; e

(2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio.

[097] Os compostos mais preferidos são:

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(fluorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(1,1-difluoroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-[difluoro(1,3-tiazol-2-il)metil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(clorometil)-7-oxo-1,6-

diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometil)sulfanil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometoxi)metil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila; e

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[098] Os sais farmacêuticamente aceitáveis preferidos destes compostos são os sais do grupo SO_3H , em particular os sais de amônio quaternário, por exemplo, sais de tetrabutilamônio e sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio e potássio. Os sais de sódio, conforme estabelecido abaixo, são os mais preferidos:

(2S,5R)-7-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(fluorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(1,1-difluoroetil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-[difluoro(1,3-tiazol-2-il)metil]-7-oxo-1,6-diazabicyclo

[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-(clorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2R,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometil)sulfanil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometoxi)metil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio; e

(2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio.

[099] Os compostos mais preferidos em que R não é halogênio são:

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-7-oxo-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila; e

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0100] Os sais farmaceuticamente aceitáveis preferidos destes compostos são os sais do grupo SO₃H, em particular os sais de amônio quaternário, por exemplo, sais de tetrabutilamônio e sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio e potássio. Os sais de sódio, conforme estabelecido abaixo, são os mais preferidos:

(2S,5R)-7-oxo-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-

ila sulfato de sódio;

(2S,5R)-7-oxo-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-

ila sulfato de sódio; e

(2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila

sulfato de sódio.

[0101]Os compostos mais preferidos em que R é halogênio são:

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

Hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1] octan-6-ila;

e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0102]Os sais farmacologicamente aceitáveis preferidos destes compostos são os sais do grupo SO₃H, em particular os sais de amônio quaternário, por exemplo, sais de tetrabutilamônio e sais de metais alcalinos, por exemplo, sais de sódio e potássio. Os sais de sódio, conforme estabelecido abaixo, são os mais preferidos:

(2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio;

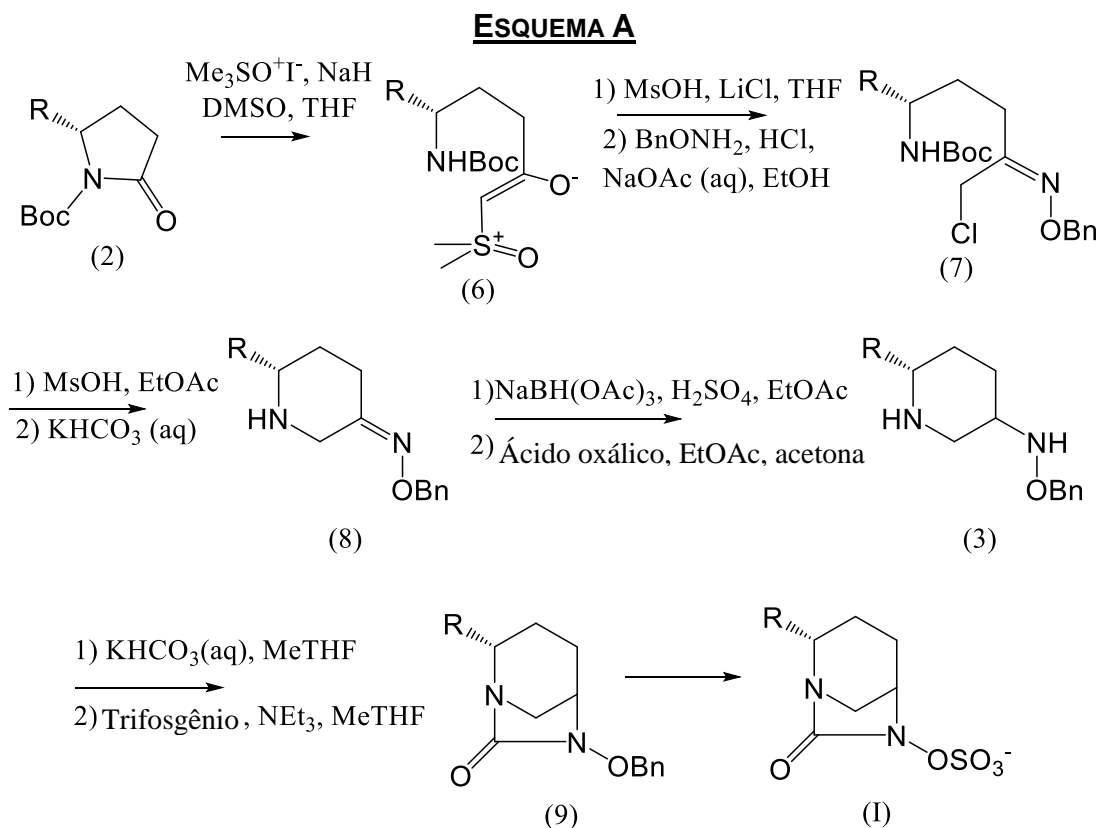
(2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio; e

(2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio.

SÍNTESE

[0103]Os compostos da invenção (especialmente compostos de Fórmula (I), Fórmula (II) ou Fórmula (III) em que R não é halogênio)

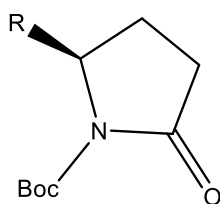
podem ser sintetizados de acordo com o seguinte Esquema A:



[0104] A BOC-pirrolidinona (2) pode ser reagida com um reagente de ílideo sulfoxônio para dar *in situ* o novo ílideo de anel aberto (6). A protonação gera uma espécie de sulfoxônio carregada positivamente que é atacada nucleofilicamente pelo ânion cloreto, resultando na perda de DMSO e gerando a clorometilcetona que condensa com O-benzil hidroxilamina para dar oxima (7). Isso não precisa ser isolado, mas pode ser tratado com ácido para remover o grupo protetor BOC e na basificação a ciclização espontânea ocorre com perda formal de HCl para dar o anel expandido (8). Mais uma vez, isso não precisa ser isolado, mas a redução estereosseletiva da ligação dupla da oxima seguida pela formação de sal com ácido oxálico facilita o isolamento da piperidina (3). A ciclização usando trifosgênio como fonte de fosgênio gera a ureia bicíclica (9), depois a desbenzilação e a sulfonação produzem o composto de fórmula (I). O grupo R pode ser protegido usando meios de

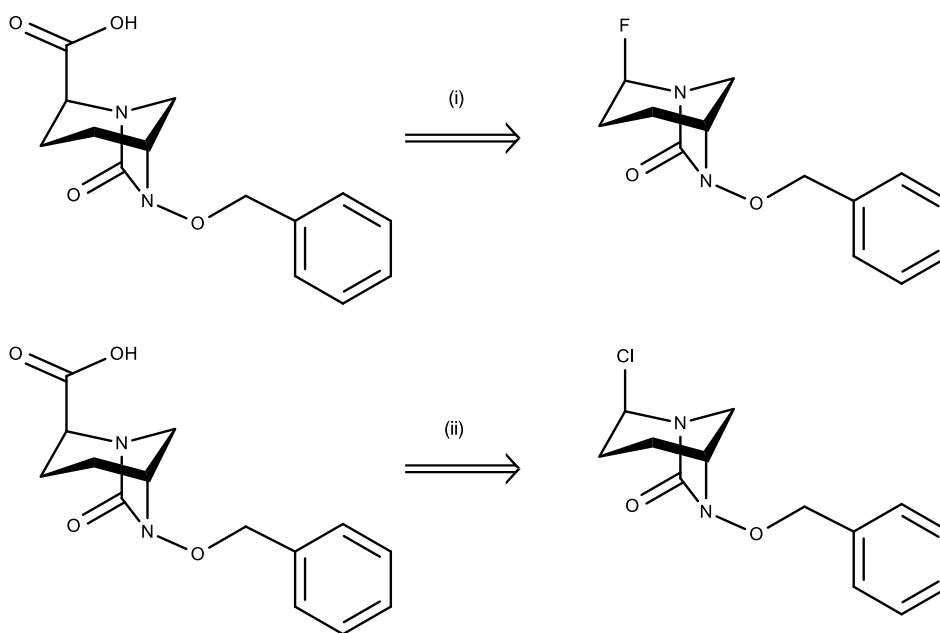
proteção adequados, conforme necessário. Detalhes adicionais sobre rotas sintéticas e esquemas de síntese alternativos para fornecer os compostos da invenção são apresentados na seção de metodologia geral de síntese abaixo.

[0105] O Esquema A mostra as rotas sintéticas para os compostos da invenção de Fórmula (II). Os compostos da invenção de Fórmula (III) podem ser feitos usando química semelhante, mas a partir do diastereoisômero de (2), isto é (2A):



(2A)

[0106] Os compostos de Fórmula (II) e Fórmula (III) em que R é halogênio podem ser sintetizados a partir do precursor de ácido carboxílico de acordo com o seguinte Esquema B (mostrado para compostos de Fórmula (II)):

ESQUEMA B

(i) AgF, Selectfluor

(ii) Pb(OAc)₄, LiCl

[0107] O material de partida no Esquema B corresponde ao composto (9) no Esquema A e pode ser sintetizado de acordo com o Esquema A, partindo de um composto funcionalizado com carboxila (2). Os compostos halo mostrados no Esquema B podem ser convertidos da forma -OBn para a forma -OSO₃⁻ por meio de desbenzilação e sulfonação, como descrito acima e nos Exemplos. Os compostos correspondentes de Fórmula (III) podem ser preparados partindo do estereoisômero do material de partida.

[0108] Os inventores desenvolveram a rota química mostrada no Esquema B para fornecer os compostos halo da invenção. Embora a conversão descarboxilativa de ácidos aril ou alquil carboxílicos nos haletos de arila ou alquila correspondentes seja conhecida há muitos anos (por exemplo, ver Hunsdiecker e Hunsdiecker (1942, Chem. Ber., 75, 291)), foi apenas nos últimos anos que o conceito original de reagir um ácido carboxílico com um sal de prata e bromo se desenvolveu. Por exemplo, Li *et al* (2012, JACS, 134, 10401) relataram condições muito suaves para a conversão de ácidos alquila em fluoretos de alquila usando nitrato de prata catalítico e Selectfluor™. Li inclui um exemplo da funcionalidade F-CH₂-N-CO muito rara, mas isso está em uma situação especial onde há dois grupos carbonila no nitrogênio único, removendo efetivamente o par de nitrogênio solitário por meio de deslocalização extensa para os oxigênios dos grupos carbonila. Existem poucos exemplos dessa funcionalidade com apenas um grupo carbonila no nitrogênio, e mesmo eles são restritos a intermediários reativos para reações do tipo glicosilação, procedendo através da formação de imínio seguida pela supressão do íon imínio com álcool (2016, Organic Letters, 18, 9890). Os inventores verificaram que a propensão de uma molécula para se fragmentar e se decompor pode ser superada organizando a funcionalidade de modo que o controle estereoquímico possa superar a tendência natural para a reatividade. No caso da estabilidade dos compostos da invenção, a estabilização pode ser

introduzida pela via de decomposição através da espécie de imínio passando por uma “ligação dupla de cabeça de ponte”. A impossibilidade de formar uma ligação dupla de cabeça de ponte foi observada pela primeira vez por Bredt (1902, “Ueber isomere Dehydrocamphersäuren, Lauronolsäuren und Bihydro-lauro-Lactone”, Ber. Deutsch. Chem. Ges., 35, 1286-1292) e posteriormente racionalizado usando a teoria do orbital molecular que requer uma boa sobreposição espacial dos orbitais p para formar uma ligação dupla. Tal situação existe com os compostos halogenados da invenção. O substituinte cloro é preparado de forma semelhante por uma halogenação descarboxilativa usando as condições de reação de Kochi padrão de tetraacetato de chumbo e cloreto de lítio (J.K. Kochi, 1965, JACS, 87, 2500).

COMPOSIÇÕES E COMBINAÇÕES

[0109] Os compostos da invenção podem ser fornecidos em uma composição farmacêutica, a composição farmacêutica compreendendo um composto da invenção juntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável. Normalmente, a composição contém até 85% em peso de um composto da invenção. Mais tipicamente, contém até 50% em peso de um composto da invenção. As composições farmacêuticas preferidas são estéreis e apirogênicas. Além disso, quando as composições farmacêuticas fornecidas pela invenção contêm um composto da invenção que é opticamente ativo, o composto da invenção é tipicamente um isômero óptico substancialmente puro.

[0110] Como explicado acima, os compostos da invenção são úteis no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana. Em particular, eles são inibidores de enzimas SBL e, portanto, úteis para remover ou reduzir a resistência de bactérias Gram-negativas a antibióticos. Os compostos podem ser usados sozinhos ou podem ser usados em terapias de combinação com agentes antibióticos, para aumentar a ação do agente antibiótico. Os

compostos também podem ser usados em combinação com inibidores de MBL, em particular quando as bactérias que causam a infecção são resistentes ao tratamento por um agente antibiótico sozinho e a resistência é, ou se suspeita que seja, causada pelo menos em parte por enzimas metalo- β -lactamase.

[0111] A presente invenção, portanto, também fornece uma combinação de (i) um composto da invenção; e um ou mais dentre (ii) um inibidor de metalo- β -lactamase (MBL); e (iii) um agente antibiótico. As combinações também podem compreender outros agentes ativos, se desejado.

[0112] Nas combinações da invenção, os agentes ativos podem ser fornecidos, cada um, em uma única formulação ou um ou mais deles podem ser formulados separadamente. Quando formulados separadamente, os dois ou mais agentes podem ser administrados simultaneamente ou separadamente. Os agentes ativos que são formulados separadamente podem ser fornecidos na forma de um kit, opcionalmente em conjunto com instruções para sua administração. Por exemplo, o kit pode compreender (i) uma composição compreendendo um composto da invenção; e um ou ambos de (ii) uma composição compreendendo um agente antibiótico e (iii) uma composição compreendendo um inibidor de MBL, opcionalmente juntamente com instruções para seu uso. Onde dois ou mais agentes ativos são formulados juntos, os dois ou mais agentes ativos podem ser fornecidos como uma composição farmacêutica. A composição farmacêutica pode, portanto, compreender (i) um composto da invenção, como aqui descrito; (ii) um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável; e opcionalmente um ou ambos de (iii) um agente antibiótico; e (iv) um inibidor de metalo- β -lactamase (MBL).

[0113] Assim, o composto da invenção e o agente antibiótico podem ser formulados em conjunto ou separadamente. Além disso, o composto da invenção e o inibidor de MBL podem ser formulados em conjunto ou separadamente. Quando todos os três agentes ativos estão presentes, o

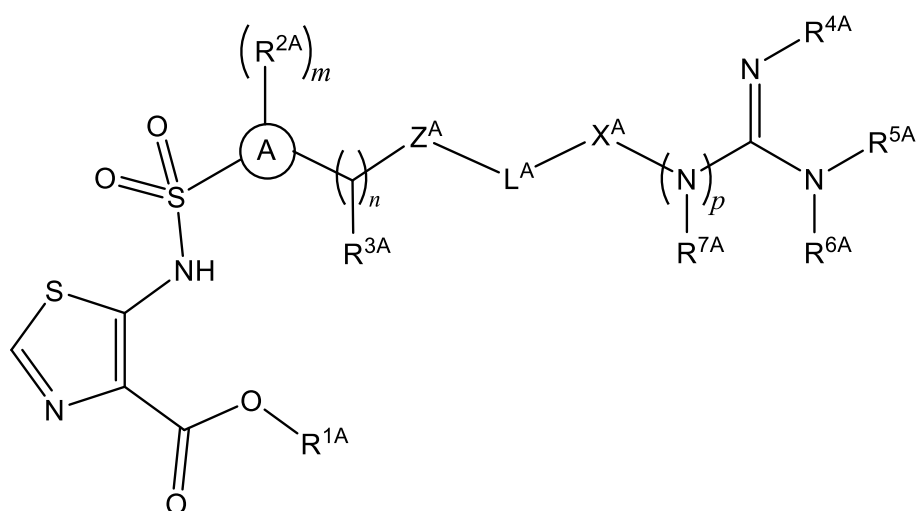
composto da invenção, o inibidor de MBL e o agente antibiótico podem ser fornecidos, cada um, em uma única formulação ou podem ser formulados separadamente. Alternativamente, dois dos componentes podem ser fornecidos em uma única formulação e o componente restante pode ser fornecido separadamente. Em outras palavras, o composto da invenção pode ser formulado com o inibidor de MBL e o agente antibiótico; ou o composto da invenção pode ser formulado com o inibidor de MBL enquanto o agente antibiótico é fornecido separadamente; ou o composto da invenção pode ser formulado com o agente antibiótico enquanto o inibidor de MBL é fornecido separadamente; ou o inibidor de MBL pode ser formulado com o agente antibiótico enquanto o composto da invenção é fornecido separadamente; ou o composto da invenção, o inibidor de MBL e o agente antibiótico podem ser formulados separadamente.

[0114] De preferência, o agente antibiótico que é administrado com o composto da invenção, ou usado nas combinações ou composições da invenção, é um antibiótico β -lactâmico. Mais preferencialmente, o agente antibiótico é um antibiótico β -lactâmico selecionado a partir de carbapenems, penicilinas, cefalosporinas e penems; ou o agente antibiótico é aztreonam. Exemplos de antibióticos carbapenem incluem Benapenem, Imipenem, Meropenem, Ertapenem, Doripenem e Biapenem. Exemplos de penicilinas incluem Amoxicilina, Ampicilina, Ticarcilina, Piperacilina e Cloxacilina. Exemplos de cefalosporinas incluem Cefepima, Cefazolina, Ceftriaxona, Ceftazidina e Ceftobiprole. Exemplos de penems incluem Faropenem. Outros agentes antibióticos incluem tobramicina, neomicina, estreptomicina, gentamicina, tazobactam, rifampicina, ciprofloxacina, amicacina, colistina, aztreonam e levofloxacina. De preferência, o antibiótico β -lactâmico é aztreonam ou um antibiótico carbapenem, mais preferencialmente biapenem, imipenem ou meropenem. Em um aspecto, o biapenem é um antibiótico

carbapenem preferido. Em outro aspecto, meropenem é um antibiótico carbapenem preferido. Em outro aspecto preferido, o antibiótico β -lactâmico é um antibiótico carbapenem, mais preferencialmente imipenem ou meropenem, mais preferencialmente meropenem.

[0115] Quando um inibidor de MBL está presente nas combinações ou composições da invenção, ou é administrado com um composto da invenção, o inibidor de MBL é, de preferência, um composto como descrito em WO 2014/198849, GB 2533136, PCT/EP2018/069827 (publicado como WO 2019/016393) ou EP 18290056.3.

[0116] De preferência, o inibidor de MBL é um composto de Fórmula (A), ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo,



[FÓRMULA (A)]

em que:

- R^{1A} é selecionado a partir de H, R^{1b} e $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{1b}$, em que R^{1b} é selecionado a partir de um grupo alquila C_1 a C_4 não substituído e fenila;
- \textcircled{A} é um grupo cíclico selecionado a partir de arila C_6 a C_{10} , heteroarila de 5 a 10 membros e grupos carbocíclicos e heterocíclicos de 4 a 10 membros;
- cada R^{2A} é independentemente selecionado a partir de:
 - (i) halo ou R^8 ;

(ii) alquila C₁₋₃, O(alquila C₁₋₃), S(alquila C₁₋₃), SO(alquila C₁₋₃) ou SO₂(alquila C₁₋₃), qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes halo e/ou um substituinte R⁸; e

(iii) NR^aC(O)R^c e NR^aC(O)NR^bR^c, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e alquila C₁₋₂ não substituída e cada R^c é alquila C₁₋₂ não substituída;

e

- cada R⁸ é independentemente selecionado a partir de CN, OH, -C(O)NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR¹⁰C(NR¹¹)R¹², -C(NR¹⁰)NR¹¹R¹² e -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²R¹³; em que cada um dentre R^f e R^g é independentemente H ou alquila C₁₋₂ não substituída;

- *m* é 0, 1, 2 ou 3;

- R^{3A} é selecionado a partir de hidrogênio e um grupo alquila C₁ a C₃ que é não substituído ou é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰ e -NR¹⁰R¹¹;

- *n* é 0 ou 1;

- Z^A é uma ligação ou é selecionado a partir de -NR¹⁰C(O)-, -C(O)NR¹⁰-, -NR¹⁰C(O)NR¹¹-, -NR¹⁰C(O)O-, -OC(O)NR¹⁰, -NR¹⁰C(O)S-, -SC(O)NR¹⁰, -NR¹⁰C(NR¹¹)-, -C(NR¹⁰)NR¹¹-, -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)-, -C(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)NR¹³-, -NR¹⁰C(NR¹¹)O-, -OC(NR¹⁰)NR¹¹, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)O-, -OC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -NR¹⁰C(NR¹¹)S-, -SC(NR¹⁰)NR¹¹, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)S-, -SC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹²-, -C(O)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(O)NR¹⁵-, -OC(O)NR¹⁵, -SC(O)NR¹⁵, -C(NR¹⁰)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(NR¹¹)NR¹⁵-, -C(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-, -NR¹⁰C(N⁺R¹¹R¹²)NR¹⁵-, -OC(NR¹⁰)NR¹⁵, -OC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-, -SC(NR¹⁰)NR¹⁵ e -SC(N⁺R¹⁰R¹¹)NR¹⁵-;

- L^A é uma ligação ou é selecionado a partir de alquilenos C₁₋₄, alquenileno C₂₋₄, alquinileno C₂₋₄, alquilenos C₁₋₃-(cicloalquilenos C₃₋₆)-alquilenos C₁₋₃, alquilenos C₁₋₄-(cicloalquilenos C₃₋₆) e (cicloalquilenos C₃₋₆)-alquilenos C₁₋₄, em

que L é não substituído ou é substituído com 1 ou 2 substituintes selecionado a partir de halogênio, $-OR^{10}$ e $-NR^{10}R^{11}$; ou L é $-C(R^{10})=N-$;

- X^A é uma ligação ou, quando L é diferente de uma ligação ou $-C(R^{10})=N-$, X é uma ligação ou é selecionado a partir de $-NR^{10}-$, $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, e $-C(NR^{10})-$;

- p é 0 ou 1;

- R^{4A} é selecionado a partir de H, $-CN$ e alquila C_1 a C_3 que é não substituído ou substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e $-CN$;

ou R^{4A} é unido com R^{5A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C_1 a C_2 não substituída, halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e $-CN$;

- R^{5A} é selecionado a partir de H, $-CN$ e alquila C_1 a C_3 que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e $-CN$;

ou R^{5A} é unido com R^{4A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C_1 a C_2 não substituída, halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e $-CN$;

ou R^{5A} é unido com R^6 para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2

substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{6A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{6A} é unido com R^{5A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{6A} é unido com R^{7A}, se presente, para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{7A}, se presente, é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{7A} é unido com R^{6A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ é, independentemente, H ou metila;

e

- cada R^{15} é, independentemente, alquila C_1 a C_4 substituída ou alquila C_2 a C_4 não substituída, em que quando R^{15} é um grupo alquila substituído, o grupo alquila é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, CN, OR^{10} e $-NR^{10}R^{11}$.

[0117] Mais preferencialmente, o inibidor de MBL é um composto de Fórmula (A), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em que:

- R^{1A} é H;
- \textcircled{A} é selecionado a partir de fenila, ciclohexano, piperidina, piridazina, piridina e tiazol;
- m é 1 ou 2;
- cada R^{2A} é independentemente selecionado a partir de:
 - halo, CN, OH, $-C(O)NR^fR^g$, $-NR^fR^g$; em que cada um dentre R^f e R^g é independentemente H ou metila; e
 - alquila C_{1-2} , O(alquila C_{1-2}), S(alquila C_{1-2}), SO(alquila C_{1-2}), qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halo, CN, OH;
- n é 0;
- Z^A é selecionado a partir de $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$ e $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$;
- L^A é uma ligação ou é selecionado a partir de alquilenos C_{1-3} e alquenileno C_{2-3} ;
- X^A é uma ligação;
- p é 0; ou p é 1 e R^{7A} é H;
- R^{4A} é H;
- R^{5A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C_1 a C_2 que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes halo e/ou um substituinte $-NR^{10}R^{11}$ H; e
- R^{6A} é H.

[0118] Ainda mais preferencialmente, o inibidor de MBL é um composto de Fórmula (A) selecionado a partir de:

- ácido 5-[[4-[(2-guanidinoacetil)amino]-3-(trifluorometoxi)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]metil]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-(guanidinometil)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-(2-guanidinoetilsulfanilcarbonilamino)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[2-[(2-amino-2-imino-etil)amino]-2-oxo-etil]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-carbamoil-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-ciano-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-fluoro-4-(2-guanidinoetoxicarbonilamino)fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-guanidinofenil)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[2-(2-carbamimidoil-hidrazino)-2-oxo-etil]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3-cloro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-guanidinoacetil)amino]-3-metoxi-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[[2-(2-carbamimidoil-hidrazino)acetil]amino]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[[2E)-2-(carbamimidoil-hidrazono)acetil]amino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilamino)acetil]amino]-

3,5-difluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[6-[(2-guanidinoacetil)amino]piridazin-3-il]sulfonilamino]

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(2-amino-2-imino-etil)carbamoilamino]-3-fluoro-fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3,5-difluoro-4-(guanidinocarbamoilamino)fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoil)amino]-3,5-difluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[3-(dimetilamino)-3-imino-propanoil]amino]-3-fluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinooxiacetil)amino]fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[3-imino-3-(metilamino)propanoil]amino]fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[3-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)propanoilamino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-[(2-guanidinoacetil)amino]tiazol-5-il]sulfonilamino]

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-[(N-cianocarbamimidoil)amino]acetil]amino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-(guanidinocarbamoilamino)fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-(morfolina-4-carboximidoilamino)acetil]

amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(3-amino-3-imino-2-metil-propanoil)amino]-3-fluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-il)acetil]amino]-3-

fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-(carbamimidoilcarbamoilamino)-3-fluoro-fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-(2R)-2-guanidinopropanoil]amino]fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3,5-difluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(4-amino-4-imino-butanoil)amino]-3-fluoro-fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-(4,5-di-hidro-1H-imidazol-2-ilamino)acetil]amino]-

2,5-difluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2,5-difluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-[(N-metilcarbamimidoil)amino]acetil]

amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[[2-(2-iminoimidazolidin-1-il)acetil]amino]

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-[carbamimidoil(metil)amino]acetil]amino]-3-fluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[[2-[[N-(2-aminoetil)carbamimidoil]amino]acetil]

amino]-3-fluoro-fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[5-fluoro-6-[(2-guanidinoacetil)amino]-3-piridil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-(3-guanidinopropanoilamino)fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-[(3-amino-3-imino-propanoil)amino]-3-fluoro-

fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3,5-difluoro-4-(guanidinocarbamoilamino)fenil]

sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[3-fluoro-4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]

tiazol-4-carboxílico; e

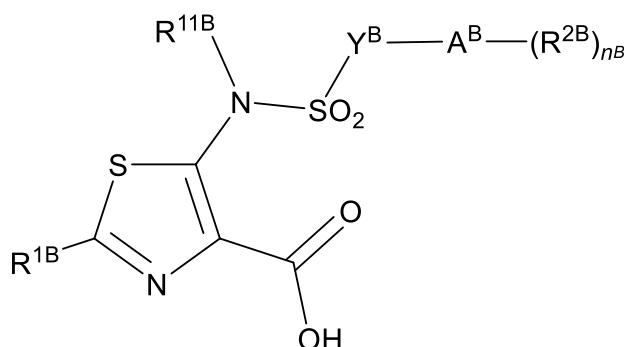
- ácido 5-[[4-[(2-guanidinoacetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-

carboxílico;

e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0119] Os compostos de Fórmula (A) e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos são descritos em WO 2019/016393.

[0120] Alternativamente, o inibidor de MBL pode ser preferencialmente um composto de Fórmula (B), ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo,



[Fórmula (B)]

em que

- R^{1B} é hidrogênio, halo, CN, R^{12B}, OR^{12B}, SR^{12B} ou NR^{12B}R^{13B};

- em que R^{12B} é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{aB}; fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R^{bB}; ou cicloalquila de 3 a 6 membros ou heterociclila de 3 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R^{cB};

- cada R^{aB} é independentemente halo, CN, OH ou O-alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- cada R^{bB} é independentemente halo, CN, OH ou alquila C_{1-4} ou O-alquila C_{1-4} , qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- cada R^{cB} é independentemente halo, CN, OH, oxo ou alquila C_{1-4} ou O-alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- R^{13B} é hidrogênio ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^a conforme definido acima;

- Y^B é uma ligação simples, -alquilenos C_{1-4} - ou -alquenileno C_{2-4} -, qualquer um dos quais pode ser substituído com um grupo R^{17B} ; ou

- alquilenos C_{1-4} -O-; -alquilenos C_{1-4} -N(R^{8B})-; -N(R^{8B})-; -alquilenos C_{1-4} -C(O)N(R^{8B})-; -alquilenos C_{1-4} -N(R^{8B})C(O)- ou -N(R^{8B})alquilenos C_{1-4} -; em que

- R^{17B} é OR^{1B} , $NR^{1B}R^{mB}$, $NR^{1B}C(O)R^{mB}$, $C(O)NR^{1B}R^{mB}$, $C(O)OR^{mB}$;

- cada R^{1B} e R^{mB} é independentemente H ou alquila C_{1-4} ; e

- R^{8B} é hidrogênio ou alquila C_{1-6} ou -C(O)alquila C_{1-6} , qualquer um dos quais é opcionalmente substituído por um ou mais substituintes R^{dB} ; e

- as cadeias de alquilenos C_{1-4} podem ser opcionalmente substituídas com um ou mais substituintes R^{eB} ;

- cada R^{dB} e R^{eB} é independentemente halo, CN, OH ou O-alquila C_{1-4} opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- A^B representa um grupo cíclico selecionado a partir de um grupo arila de 6 a 10 membros, heteroarila de 5 a 10 membros ou carbociclila de 3 a 10 membros ou heterociclila;

- nB é 0 a 4;

• cada R^{2B} é independentemente selecionado a partir de R^{3B} ; ou alquila C_{1-4} , alquenila C_{2-4} , O(alquila C_{1-4}), S(alquila C_{1-4}), SO(alquila C_{1-4}) ou SO_2 (alquila C_{1-4}), qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R^{3B} ; ou

$C(O)OR^{6B}$; $C(O)R^{6B}$; OR^{5B} , $NR^{4B}R^{5B}$; $NR^{4B}C(O)R^{6B}$, $NR^{4B}C(O)NR^{5B}R^{6B}$ ou $SO_2NR^{21B}R^{22B}$;

ou quando A^B é saturado ou parcialmente saturado, R^{2B} também pode ser oxo;

• cada R^{3B} é independentemente halo, nitro, CN, OH; ou

$-C(O)OR^{14B}$, $-C(O)NR^{14B}R^{15B}$ ou $-NR^{14B}R^{15B}$; ou

fenila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{7B} ; ou naftila opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{7B} ; ou heteroarila de 5 a 10 membros opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{7B} ; ou carbociclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um ou mais substituintes R^{7B} ; ou heterociclila de 3 a 8 membros opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir de oxo e R^{7B} ;

- cada um dentre R^{14B} e R^{15B} é independentemente H, ou alquila C_{1-6} opcionalmente substituída com um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- cada R^{7B} é independentemente halo, CN, OH; ou alquila C_{1-4} ou O-alquila C_{1-4} , qualquer um dos quais pode ser, opcionalmente, substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH; ou $NR^{jB}R^{kB}$, em que cada R^{jB} e R^{kB} é independentemente H ou alquila C_{1-4} ;

- cada um dentre R^{21B} e R^{22B} é hidrogênio ou alquila C_{1-4} ou R^{21B} e R^{22B} , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, podem formar um anel heterocíclico de 5 ou 6 membros, opcionalmente contendo um outro heteroátomo selecionado a partir de N, O e S e opcionalmente substituído

com alquila C₁₋₄ ou halo;

- R^{4B} é hidrogênio ou alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com halo, CN, OH, NR^{jB}R^{kB}; ou O-alquila C₁₋₄ que pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH; em que cada R^{jB} e R^{kB} é independentemente H ou alquila C₁₋₄;

- R^{5B} é hidrogênio, fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, carbociclila de 3 a 8 membros ou heterociclila de 3 a 8 membros; ou

alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com fenila, heteroarila de 5 a 6 membros, carbociclila de 3 a 8 membros ou heterociclila de 3 a 8 membros;

em que os grupos fenila e heteroarila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{fB} e os grupos carbociclila e heterociclila são opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes R^{gB} e em que:

- cada R^{fB} é independentemente halo, CN, OH ou alquila C₁₋₄ ou O-alquila C₁₋₄, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- cada R^{gB} é independentemente halo, CN, OH, oxo ou alquila C₁₋₄ ou O-alquila C₁₋₄ opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- R^{6B} é alquila C₁₋₆ opcionalmente substituída com um ou mais R^{hB}, ou fenila ou heteroarila de 5 a 6 membros, qualquer um dos quais é opcionalmente substituído com um ou mais substituintes R^{iB};

- cada R^{hB} é independentemente halo, CN, OH, NH₂, fenila, piridila, COOH ou O-alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH;

- cada R^{iB} é independentemente halo, CN, OH, NH₂ ou alquila C₁₋₄ ou O-alquila C₁₋₄, qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes selecionados a partir de halo e OH; e

- R^{11B} é hidrogênio, alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída por halo, ou benzila opcionalmente substituída por halo.

[0121] Mais preferencialmente, quando o inibidor de MBL é um composto de Fórmula (B), ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:

- R^{1b} é hidrogênio;
- Y^B é uma ligação simples ou -alquilenos C₁₋₄;
- A^B representa um grupo cíclico selecionado a partir de fenila, piridila, pirazolila, tiofenila ou benzotiofenila;

- n_B é 0 a 3;
- cada R^{2B} é independentemente selecionado a partir de:
 - halo, ou quando A é saturado ou parcialmente saturado, oxo; ou
 - alquila C₁₋₄; ou
 - NR^{4B}R^{5B} em que R^{4B} é hidrogênio ou alquila C₁₋₄ e R^{5B} é hidrogênio; ou

- NR^{4B}C(O)R^{6B} em que R^{4B} é hidrogênio ou metila, e R^{6B} é alquila C₁₋₄ opcionalmente substituída com um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir de OH, NH₂ e O-alquila C₁₋₄; e

- R^{11B} é hidrogênio.

[0122] Quando o inibidor de MBL é um composto de Fórmula (B), o inibidor de MBL é preferencialmente selecionado a partir de:

- ácido 5-benzenossulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3,5-diclorofenil)metil]sulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,4,6-trimetilfenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3-(trifluorometil)fenil]sulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(fenilmetilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-metoxifenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(2-feniletilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(tiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4,5-diclorotiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,5-diclorotiofeno-3-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2-cloro-5-(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3,5-bis(trifluorometil)fenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-metilfenil]metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-nitrofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[2-bromofenil]metil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(5-clorotiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(5-feniltiofeno-2-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(tiofeno-3-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,5-dimetiltiofeno-3-sulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-([1,1'-bifenil]-2-ilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-aminofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-acetamidofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-benzamidofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido (E)-5-((2-estirilfenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido (E)-5-((2-(3-(dimetilamino)-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-([1,1'-bifenil]-2-ilmetilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-((2-(trifluorometoxi)fenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((3-(trifluorometil)fenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((3-bromofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((3-cianofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-((2-clorofenil)metilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-nitrofenilsulfonamido)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({5-[5-(trifluorometil)-1,2-oxazol-3-il]tiofen-2-il}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(1-benzotiofeno-2-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(5-metiltiofen-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(5-bromotiofen-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(1-benzotiofeno-3-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-bromo-2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[(2-clorofenil)metil]sulfamoil}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({[3-(trifluorometil)fenil]metil}sulfamoil}amino)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3-bromotiofen-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-iodofenil)metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-fenil-5-(trifluorometil)tiofen-3-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2,3-diclorofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[3,4-diclorofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-benzilsulfonamido-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-metil-5-(quinolina-8-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-benzenossulfonamido-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3,5-diclorofenil)metil]sulfonamido}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-clorofenil)sulfonamido]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 2-metil-5-[(2,4,6-trimetilfenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2,5-diclorotiofen-3-il)sulfonamido]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-bromofenil)metil]sulfonamido}-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-benzenossulfonamido-2-fenil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-benzenossulfonamido-2-etil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-feniletil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[6-(trifluorometil)piridin-3-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-fenoxietil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(1,3-dioxo-2,3-di-hidro-1H-isoindol-2-il)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-clorofenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[1-[5-(trifluorometil)piridin-2-il]-1H-pirazol-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-clorofenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(piridina-3-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2,6-diclorofenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(ciclohexilmetil)sulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[(4-metil-3,4-di-hidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-fenilpropil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(4-metoxifenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-[3-(trifluorometil)fenil]etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(4-clorofenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(piperidina-1-sulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(fenilsulfamoil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[benzil(metil)sulfamoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-acetamidofenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-metoxifenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(1,2,3,4-tetra-hidronaftaleno-1-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(ciclopropilmetil)sulfonamido-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-metoxifenil)metil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-metoxifenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(3-metoxifenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(3-clorofenil)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-metanossulfonilfenil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[metil(fenil)sulfamoil]amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[4-(morfolin-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[4-cianofenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(piridina-2-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-metil-1H-imidazol-2-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(6-metoxipiridin-3-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[4-(1H-pirazol-1-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-etil-5-metil-1H-pirazol-4-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-clorofenil)metil]sulfonamido]-2-(trifluorometil)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-cianofenil)metil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(1-metil-1H-pirazol-5-il)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({1-[(benziloxi)carbonil]piperidin-4-il}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(3-fenilpropil)sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-clorofenil)metil]sulfonamido]-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(2,3-di-hidro-1H-indeno-1-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[2-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-il)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(N-fenilacetamido)etil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[1,2-dimetil-1H-imidazol-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[oxan-4-ilmetil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[{1-[(benziloxi)carbonil]piperidin-4-il}metil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[{1-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]-1H-pirazol-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(1,3-oxazol-5-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(1H-pirazol-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[1-fenil-1H-pirazol-4-il]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(piperidin-4-il)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(propanamidofenil) sulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-(2-hidroxiacetamido)fenil]sulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-({4-[(metilcarbamoil)amino]fenil}sulfonamido)-1,3-tiazol-

4-carboxílico;

- ácido 5-{{(2,4-diclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-{{(2,3-difluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{4-(2-metoxiacetamido)fenil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2,5-diclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2,6-diclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2-cloro-6-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2-cloro-4-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-({[2-cloro-5-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonamido)-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-({4-[(dimetilamino)metil]fenil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2,3,5-triclorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{(2,3-dicloro-6-fluorofenil)metil}sulfonamido}-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-{{[2,3-dicloro-6-(trifluorometil)fenil]metil}sulfonamido)-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[[4-bromo-2-clorofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-({2-[metil(fenil)amino]etil}sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-nitrofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(piperidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(metilamino)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(6-acetamidopiridin-3-ilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]fenilsulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(6-aminopiridin-3-ilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(6-cloro-2H-1,3-benzodioxol-5-il)metilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-cloro-6-nitrofenil]metil]sulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(quinolina-6-sulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2,3-dihidroindol-1-sulfonil)amino]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(4-metanossulfonilfenilsulfonamido)-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[3-(2H-pirazol-3-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[2-(piridin-3-il)etilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;

carboxílico;

- ácido 5-[3-(3-oxomorfolin-4-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[3-(2-oxopirrolidin-1-il)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(piperidin-4-ilamino)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-

1,3-tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-(6-{[2-(dimetilamino)etil]amino}piridin-3-ilsulfonamido)-

carboxílico;

- ácido 5-[(4-acetamidofenil)metilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[6-(piperazin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(4-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(3-aminopirrolidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-

carboxílico;

- ácido 5-[6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

tiazol-4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(3-aminopiperidin-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-

carboxílico;

- ácido 5-[6-(1,4-diazepan-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[4-(pirrolidin-3-iloxi)fenilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-

4-carboxílico;

- ácido 5-[6-(3-aminoazetidín-1-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-

- ácido 5-[6-(piperidin-4-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[6-(1,2,3,6-tetra-hidropiridin-4-il)piridin-3-ilsulfonamido]-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-{6-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]piridin-3-ilsulfonamido}-1,3-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[1-(2-clorofenil)etilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[1-(2-clorofenil)etilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(3-piridilmetilsulfonilamino)tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-(isoindolin-5-ilmetilsulfonilamino)tiazol-4-carboxílico;
- ácido R-5-[[4-[1-(2-amino-2-fenil-acetil)-4-piperidil]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido S-5-[[4-[1-(2-amino-2-fenil-acetil)-4-piperidil]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-aminoacetil)amino]fenilsulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(4-acetamido-3-fluoro-fenil)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-hidroxi-2-metil-propanoil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-hidroxi-2-fenil-acetil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[4-[(2-hidroxi-3-fenil-propanoil)amino]fenil]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(2-hidroxietilamino)pirimidin-5-il]sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-metilpirimidin-5-il)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[[2-(4-piridil)pirimidin-5-il]sulfonilamino]tiazol-4-

carboxílico;

- ácido 5-[(6-metil-3-piridil)sulfonilamino]tiazol-4-carboxílico;
- ácido 5-[(2-cloro-3-nitro-fenil)metilsulfonilamino]tiazol-4-

carboxílico;

e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0123] Os compostos de Fórmula (B) e sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos são descritos em WO 2014/198849.

[0124] A invenção, portanto, fornece uma combinação de um composto da invenção, como aqui descrito, por exemplo, um composto de Fórmula (I), (II) ou (III), em que R é conforme definido neste documento, de preferência em que R é halogênio e um inibidor de MBL de Fórmula (A) ou Fórmula (B), como aqui definido, em que o inibidor de MBL é, de preferência, da Fórmula (A). A combinação pode compreender ainda um agente antibiótico como aqui descrito. A combinação pode estar na forma de uma composição farmacêutica compreendendo ainda um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

[0125] Os compostos, composições ou combinações aqui descritos podem ser administrados em uma variedade de formas de dosagem. Assim, eles podem ser administrados por via oral, por exemplo, como comprimidos, pastilhas, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pós dispersíveis ou grânulos. Eles também podem ser administrados por via parenteral, seja por via subcutânea, intravenosa, intramuscular, intra-esternal, transdérmica ou por técnicas de infusão. O composto, composição ou combinação também pode ser administrado como um supositório. De preferência, o composto, composição ou combinação é administrado por via parentérica, em particular por via intravenosa.

[0126] Os compostos, composições ou combinações aqui descritos são tipicamente formulados para administração com um veículo ou

diluyente farmacologicamente aceitável. Por exemplo, as formas orais sólidas podem conter, juntamente com o composto ativo, diluentes, por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, celulose, amido de milho ou amido de batata; lubrificantes, por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, estearato de magnésio ou cálcio e/ou polietilenoglicóis; aglutinantes; por exemplo, amidos, gomas arábicas, gelatina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou polivinilpirrolidona; agentes desagregantes, por exemplo, amido, ácido algínico, alginatos ou glicolato de amido sódico; misturas efervescentes; corantes; adoçantes; agentes umectantes, tais como lecitina, polissorbatos, laurilsulfatos; e, em geral, substâncias atóxicas e farmacologicamente inativas utilizadas em formulações farmacêuticas. Tais preparações farmacêuticas podem ser fabricadas de maneira conhecida, por exemplo, por meio de processos de mistura, granulação, compressão, revestimento com açúcar ou revestimento com filme.

[0127] As dispersões líquidas para administração oral podem ser xaropes, emulsões e suspensões. Os xaropes podem conter como veículos, por exemplo, sacarose ou sacarose com glicerina e/ou manitol e/ou sorbitol.

[0128] As suspensões e emulsões podem conter como veículo, por exemplo, uma goma natural, ágar, alginato de sódio, pectina, metilcelulose, carboximetilcelulose ou álcool polivinílico. As suspensões ou soluções para injeções intramusculares podem conter, juntamente com o composto ativo, um veículo farmacologicamente aceitável, por exemplo, água estéril, azeite de oliva, oleato de etila, glicóis, por exemplo, propilenoglicol e, se desejado, uma quantidade adequada de cloridrato de lidocaína.

[0129] As soluções para injeção podem conter como veículo, por exemplo, água estéril ou, de preferência, podem estar na forma de soluções salinas estéreis, aquosas e isotônicas. As composições para injeção (por exemplo, administração i.v.) podem conter excipientes para aumentar a

solubilidade dos compostos componentes (por exemplo, compostos da invenção). Os excipientes adequados incluem ciclodextrinas tais como o captisol. Também podem ser utilizadas composições farmacêuticas adequadas para administração por injeção sem agulha, por exemplo, transdermicamente.

EFICÁCIA TERAPÊUTICA

[0130] Os compostos da presente invenção são terapeuticamente úteis. A presente invenção, portanto, fornece compostos, composições e combinações, como aqui descrito, para uso em medicina. A presente invenção fornece compostos como aqui descritos, para uso no tratamento do corpo humano ou animal. Para evitar dúvidas, o composto da invenção pode ser administrado na forma de um solvato.

[0131] Os compostos, composições e combinações da invenção são úteis no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana. A presente invenção, portanto, fornece um composto, composição ou combinação da invenção para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana. A invenção também fornece o uso de um composto, composição ou combinação da invenção na fabricação de um medicamento para uso na prevenção ou tratamento de infecção bacteriana. A invenção também fornece um método de tratamento ou prevenção de infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade do mesmo, cujo método compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um composto, composição ou combinação, como aqui descrito.

[0132] Os compostos da invenção podem ser usados como agentes terapêuticos autônomos. Por exemplo, os compostos da invenção podem ser usados como adjuvantes autônomos em terapia antibacteriana, por exemplo, em regimes de quimioterapia. Alternativamente, eles podem ser usados em combinação com agentes antibióticos e, opcionalmente, com inibidores de MBL, para aumentar a ação do agente antibiótico. Os compostos

da invenção podem encontrar uso particular no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana causada por bactérias que são resistentes ao tratamento com agentes antibióticos quando administrados isoladamente, particularmente quando a resistência é causada pela presença de enzimas SBL. O tratamento ou prevenção de tal infecção apenas com antibióticos β -lactâmicos pode não ter sucesso. Os compostos são, portanto, úteis na remoção ou redução da resistência a antibióticos, em particular em bactérias Gram-negativas. Em particular, os compostos são úteis na remoção ou redução de resistência causada por enzimas SBL.

[0133] A invenção também fornece um composto da invenção para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com (i) um agente antibiótico e/ou (ii) um inibidor de MBL. Também é fornecido um agente antibiótico para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com (i) um composto da invenção e, opcionalmente, (ii) um inibidor de MBL. Também é fornecido um inibidor de MBL para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com (i) um composto da invenção e, opcionalmente, (ii) um agente antibiótico.

[0134] Também é fornecido o uso de um composto da invenção na fabricação de um medicamento para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com (i) um agente antibiótico e/ou (ii) um inibidor de MBL. Também é fornecido o uso de um agente antibiótico na fabricação de um medicamento para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com (i) um composto da invenção e, opcionalmente, (ii) um inibidor de MBL. Também é fornecido o uso de um inibidor de MBL na fabricação de um medicamento para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com (i) um composto da invenção e, opcionalmente, (ii) um agente antibiótico.

[0135] Também é fornecido um método de tratamento ou prevenção de infecção bacteriana em um indivíduo em necessidade do mesmo, cujo método compreende coadministrar um composto da invenção com (i) um agente antibiótico e/ou (ii) um inibidor de MBL.

[0136] Em um aspecto, o indivíduo a ser tratado é um mamífero, em particular um humano. No entanto, pode ser não humano. Animais não humanos preferidos incluem, mas não estão limitados a, primatas, tais como saguis ou macacos, animais de criação comercial, tais como cavalos, vacas, ovelhas ou porcos, e animais de estimação, tais como cães, gatos, camundongos, ratos, porquinhos-da-índia, furões, gerbos ou hamsters. O indivíduo pode ser qualquer animal capaz de ser infectado por uma bactéria.

[0137] Os compostos, composições e combinações aqui descritos são úteis no tratamento de infecção bacteriana que ocorre após uma recaída após um tratamento com antibiótico. Os compostos, composições e combinações podem, portanto, ser usados no tratamento de um paciente que recebeu anteriormente tratamento com antibióticos para o (mesmo episódio de) infecção bacteriana.

[0138] A bactéria que causa a infecção pode ser qualquer bactéria que expressa uma enzima SBL ou um análogo da mesma. Normalmente, a bactéria que causa a infecção expressa uma enzima SBL. A bactéria é geralmente Gram-negativa. A bactéria pode, em particular, ser uma bactéria patogênica. Tipicamente, a infecção bacteriana a ser tratada usando os compostos da invenção é resistente ao tratamento com um antibiótico convencional quando o antibiótico convencional é usado sozinho ou em combinação com outro parceiro. Por exemplo, a infecção bacteriana a ser tratada usando os compostos da invenção pode ser resistente ao tratamento quando o antibiótico convencional é usado apenas em combinação com um inibidor de MBL.

[0139] As bactérias Gram-negativas das quais a resistência a antibióticos pode ser removida usando os compostos de fórmula geral (I) são bactérias que produzem serina- β -lactamases, que podem ser serina- β -lactamases das subclasses A, C ou D. Em particular, as bactérias podem ser aquelas que produzem β -lactamases de espectro estendido (ESBLs) e/ou carbapenemases, em particular as classes OXA e/ou KPC de carbapenemases, de preferência a classe OXA de carbapenemases.

[0140] A infecção bacteriana pode ser causada por bactérias das famílias Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e/ou Moraxellaceae, mais tipicamente a infecção bacteriana é causada por bactérias das famílias Enterobacteriaceae e/ou Pseudomonadaceae, e mais tipicamente a infecção bacteriana é causada por bactérias da família Enterobacteriaceae. A infecção bacteriana pode ser causada por *Pseudomonas* (por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae* ou *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Acinetobacter* ou *Burkholderia*. De preferência, a infecção bacteriana pode ser causada por *Pseudomonas* (por exemplo, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas oryzae* ou *Pseudomonas plecoglossicida*), *Klebsiella*, *Escherichia*, *Enterobacter* ou *Acinetobacter*. Mais preferencialmente, a infecção bacteriana é causada por *Acinetobacter* ou *Klebsiella*, mais preferencialmente *Acinetobacter*. Por exemplo, a infecção bacteriana pode ser causada por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* ou *Acinetobacter baumannii*. De preferência, a infecção bacteriana pode ser causada por *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa* ou *Acinetobacter baumannii*. Mais preferencialmente, a infecção bacteriana é causada por *Acinetobacter baumannii* ou *Klebsiella pneumoniae*, mais preferencialmente *Acinetobacter baumannii*. A bactéria pode ser um patógeno oportunista.

[0141] O composto, composição ou combinação da invenção pode ser usado para tratar ou prevenir infecções e condições causadas por qualquer uma ou uma combinação das bactérias acima mencionadas. Em particular, o composto, composição ou combinação da invenção pode ser usado no tratamento ou prevenção de pneumonia. O composto, composição ou combinação também pode ser usado no tratamento de choque séptico, infecção do trato urinário e infecções do trato gastrointestinal, pele ou tecido mole.

[0142] O composto, composição ou combinação da invenção pode ser usado para tratar pacientes com Enterobacteriaceae resistente a carbapenem (CRE). CRE pode ser encontrado na comunidade ou em hospitais e outras instituições que são comumente associadas a doentes crônicos e aqueles que estão passando por intervenções médicas significativas, tais como são comumente atendidos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI).

[0143] Um composto, composição ou combinação da invenção pode ser administrado ao indivíduo a fim de prevenir o início ou reincidência de um ou mais sintomas da infecção bacteriana. Isso é profilaxia. Nesta forma de realização, o indivíduo pode ser assintomático. O indivíduo é normalmente aquele que foi exposto à bactéria. Uma quantidade profilaticamente eficaz do agente ou formulação é administrada a esse indivíduo. Uma quantidade profilaticamente eficaz é uma quantidade que evita o surgimento de um ou mais sintomas da infecção bacteriana.

[0144] Um composto, composição ou combinação da invenção pode ser administrado ao indivíduo a fim de tratar um ou mais sintomas da infecção bacteriana. Nesta forma de realização, o indivíduo é tipicamente sintomático. Uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente ou formulação é administrada a esse indivíduo. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é uma quantidade eficaz para melhorar um ou mais

sintomas do distúrbio.

[0145]Uma quantidade terapeuticamente ou profilaticamente eficaz do composto da invenção é administrada a um indivíduo. A dose pode ser determinada de acordo com vários parâmetros, especialmente de acordo com o composto utilizado; a idade, peso e condição do indivíduo a ser tratado; a via de administração; e o regime necessário. Um médico será capaz de determinar a via de administração e dosagem necessárias para qualquer indivíduo em particular. Uma dose diária típica é de cerca de 0,01 a 100 mg por kg, de preferência de cerca de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, por exemplo, de cerca de 1 a 10 mg/kg de peso corporal, de acordo com a atividade do inibidor específico, a idade, o peso e as condições do indivíduo a ser tratado, o tipo e gravidade da doença e a frequência e via de administração. De preferência, os níveis de dosagem diária são de 70 mg a 3,5 g. Às vezes, são necessárias dosagens mais altas, tais como de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por kg, por exemplo, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, por exemplo, de cerca de 1 a cerca de 150 mg/kg de peso corporal, de acordo com a atividade do inibidor específico, a idade, o peso e as condições do indivíduo a ser tratado, o tipo e gravidade da doença e a frequência e via de administração. Esses níveis de dosagem diária preferidos podem ser, por exemplo, de 70 mg a 8 g. Doses mais elevadas podem ser particularmente adequadas se o composto da invenção for administrado ao indivíduo várias vezes por dia, tal como 2, 3 ou 4 vezes por dia, por exemplo, 4 vezes ao dia. Uma dosagem diária adequada pode ser de 70 mg a 8 g por dia administrada em 2, 3 ou 4 dosagens separadas.

[0146]Quando o composto da invenção é administrado a um indivíduo em combinação com outro agente ativo (por exemplo, na forma de uma combinação farmacêutica compreendendo um agente antibiótico e, opcionalmente, um inibidor de MBL), a dose do outro agente ativo (por

exemplo, inibidor de MBL e/ou agente antibiótico) pode ser determinada conforme descrito acima. A dose pode ser determinada de acordo com vários parâmetros, especialmente de acordo com o agente utilizado; a idade, peso e condição do indivíduo a ser tratado; a via de administração; e o regime necessário. Mais uma vez, o médico será capaz de determinar a via de administração e dosagem necessária para qualquer indivíduo em particular. Uma dose diária típica é de cerca de 0,01 a 100 mg por kg, de preferência de cerca de 0,1 mg/kg a 50 mg/kg, por exemplo, de cerca de 1 a 10 mg/kg de peso corporal, de acordo com a atividade do inibidor específico, a idade, o peso e as condições do indivíduo a ser tratado, o tipo e gravidade da doença e a frequência e via de administração. De preferência, os níveis de dosagem diária são de 70 mg a 3,5 g. Às vezes, são necessárias dosagens mais altas, tais como de cerca de 0,01 a cerca de 250 mg por kg, por exemplo, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 200 mg/kg, por exemplo, de cerca de 1 a cerca de 150 mg/kg de peso corporal, de acordo com a atividade do inibidor específico, a idade, o peso e as condições do indivíduo a ser tratado, o tipo e gravidade da doença e a frequência e via de administração. Esses níveis de dosagem diária preferidos podem ser, por exemplo, de 70 mg a 8 g. Doses mais elevadas podem ser particularmente adequadas se a combinação ou composição da invenção for administrada ao indivíduo várias vezes por dia, tal como 2, 3 ou 4 vezes por dia, por exemplo, 4 vezes ao dia. Uma dosagem diária adequada pode ser de 70 mg a 8 g por dia administrada em 2, 3 ou 4 dosagens separadas.

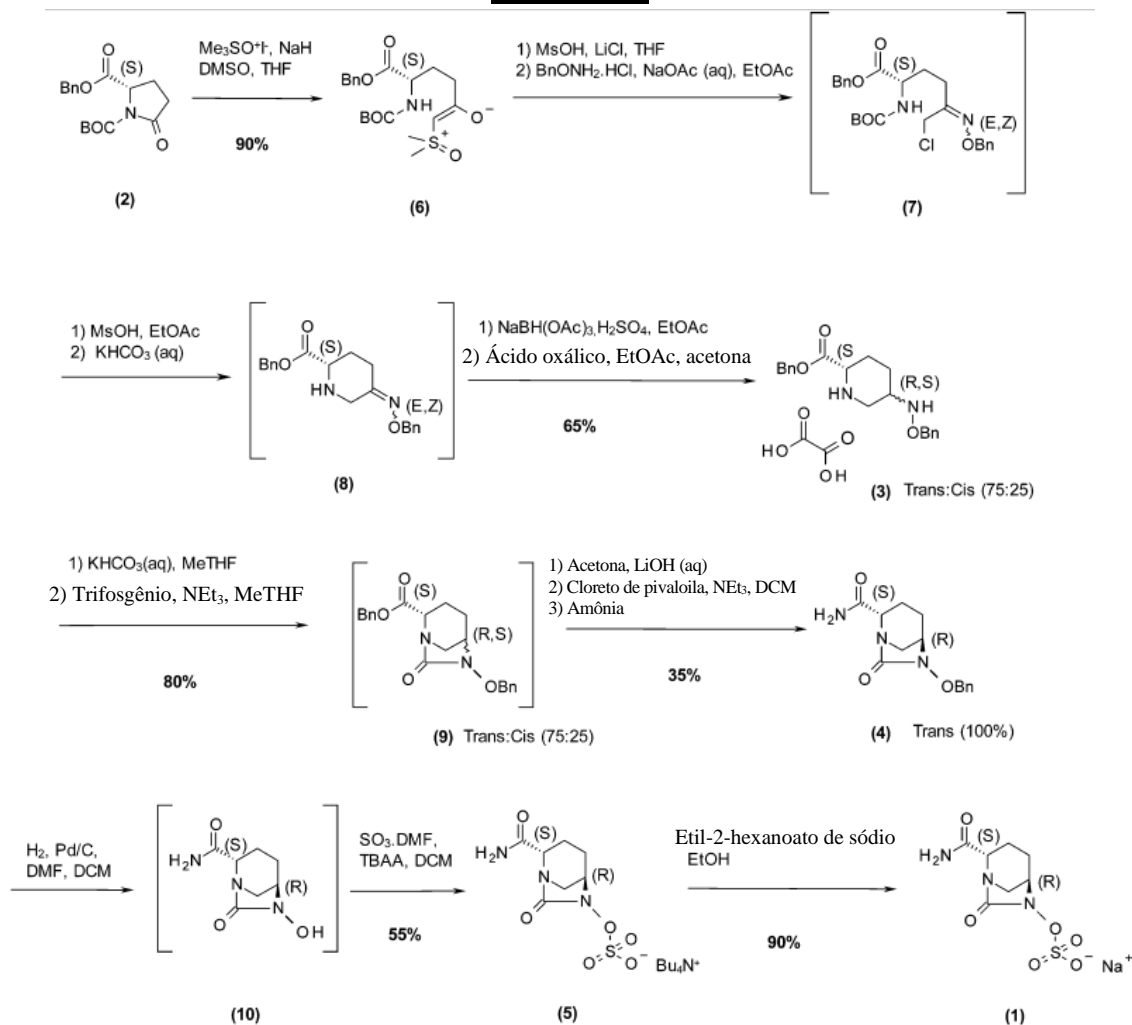
[0147]Os exemplos a seguir ilustram a invenção. No entanto, eles não limitam a invenção de forma alguma. A este respeito, é importante compreender que o ensaio particular usado na seção de Exemplos é projetado apenas para fornecer uma indicação de atividade biológica. Existem muitos ensaios disponíveis para determinar a atividade biológica, e

um resultado negativo em qualquer ensaio específico, portanto, não é determinante.

DETALHES EXPERIMENTAIS

METODOLOGIA GERAL DE SÍNTESE

ESQUEMA 1



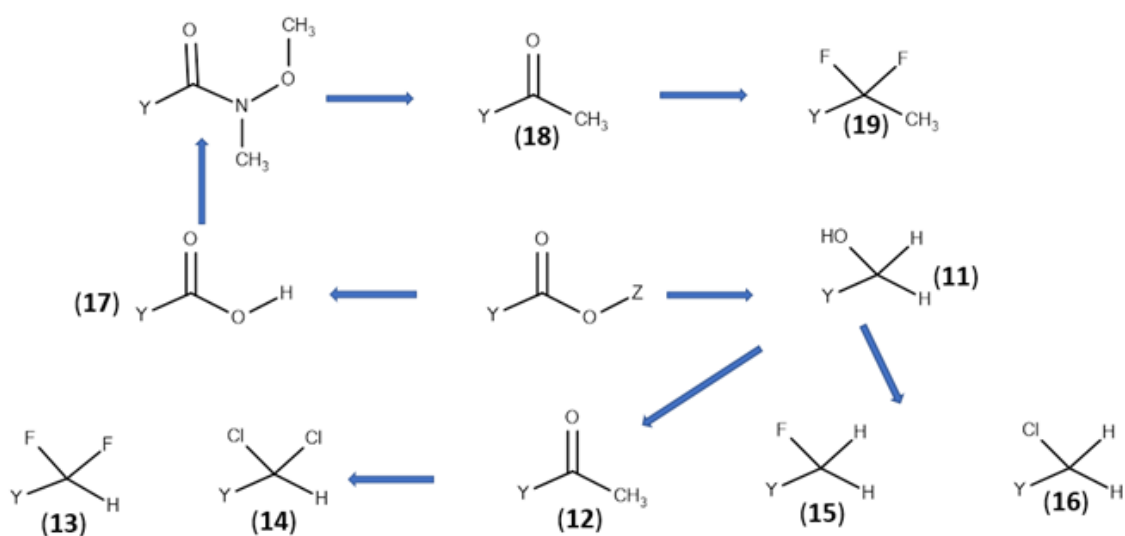
[0148] Existem várias abordagens para a síntese de avibactam

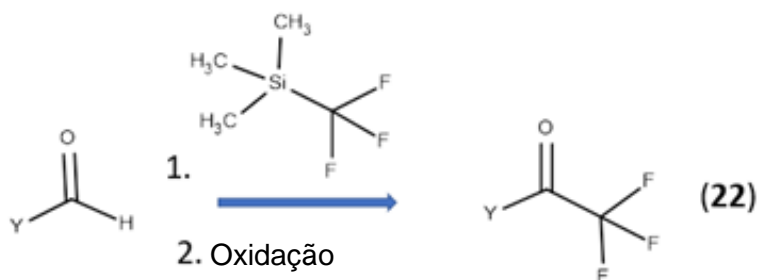
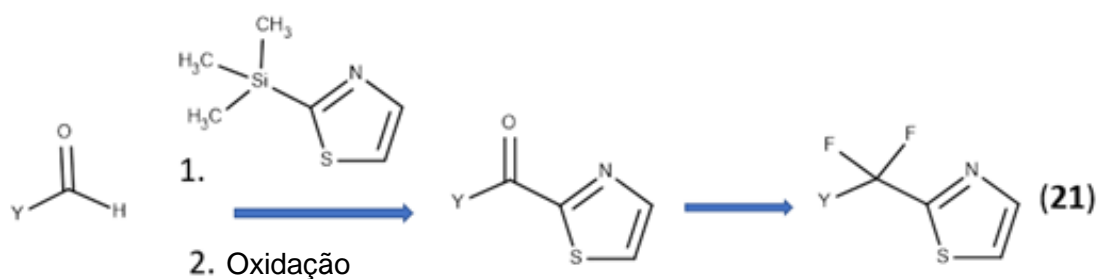
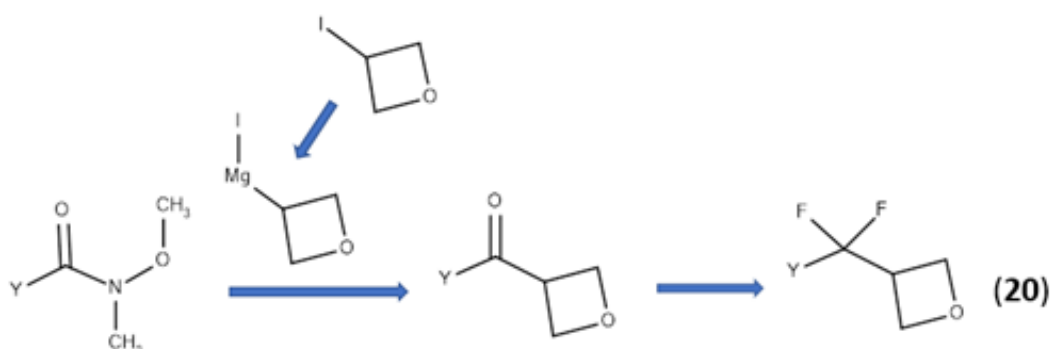
(1). Uma das principais rotas é mostrada no Esquema 1, reproduzido de Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799. A BOC-pirrolidinona (2) reage com o reagente de ílideo sulfoxônio para dar *in situ* o novo ílideo de anel aberto (6). A protonação gera uma espécie de sulfoxônio carregada positivamente que é atacada nucleofílicamente pelo ânion cloreto, resultando na perda de DMSO e gerando a clorometilcetona que condensa

com O-benzil hidroxilamina para dar oxima (7). Novamente, isso não é isolado, mas tratado com ácido para remover o grupo protetor BOC e na basificação a ciclização espontânea ocorre com perda formal de HCl para dar o anel expandido (8). Mais uma vez, isso não é isolado, mas a redução estereosseletiva da ligação dupla da oxima seguida pela formação de sal com ácido oxálico facilita o isolamento da piperidina (3). A ciclização usando trifosgênio como fonte de foscênio gera a ureia bicíclica (9), em seguida, a hidrólise do éster e a formação da amida geram a carboxamida primária de avibactam como em (4). Finalmente, a desbenzilação e a sulfonação produzem avibactam (1).

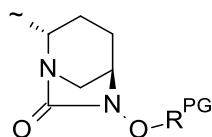
[0149] O uso de substituintes diferentes de éster na pirrolidinona de partida pode acessar análogos alternativos de avibactam. Além disso, o intermediário (3) está agora disponível comercialmente (por exemplo, de Shanghai Habo Chemical Technology Company ou Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>), de modo que uma variedade de substituintes pode ser acessada a partir deste estágio posterior intermediário. Os exemplos são mostrados nos esquemas 2a e b abaixo.

ESQUEMA 2A



ESQUEMA 2B

[0150] Nos Esquemas 2a e 2b, Z representa um substituinte éster adequado, tal como o grupo benzila em (9) do Esquema 1. Y representa o grupo:



onde R^{PG} representa um grupo protetor, por exemplo, um grupo benzila ou $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$. Este grupo protetor pode ser removido após a síntese do restante do composto, e o grupo SO_3H ou SO_3^- fornecido, de um modo semelhante ao representado no Esquema 1 acima.

[0151] Conforme representado no Esquema 2a, a funcionalidade éster, tal como (9) no Esquema 1, pode ser reduzida a um álcool (11) que pode ser oxidado a um aldeído (12). O aldeído pode ser transformado em um substituinte difluorometila (13) ou um substituinte diclorometila (14) usando DAST (trifluoreto de dietilaminoenxofre, ver Xu, Y., Prestwich, GD, *Journal of Organic Chemistry*, 2002, 67, 20, 7158-7161) ou PCI5 (Gauthier, J. *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2008, 18, 923-928) ou reagentes semelhantes, química que é bem conhecida dos técnicos no assunto. Da mesma forma, o álcool pode ser transformado em fluorometila (15) com DAST (Liu, Y. *et al.*, *Organic Letters*, 2004, 6, 209-212) e clorometila (16) com cloreto de tionila (Gudipati, V. *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, 2006, 71, 3599-3607). Além disso, o ácido (17) pode ser convertido em metil cetona (18) usando a química de amida de Weinreb padrão que pode ser convertida de forma semelhante no substituinte difluoroetila (19) com DAST.

[0152] Uma ampla variedade de substituintes pode ser acessada usando a química de amida de Weinreb como mostrado no Esquema 2b. Por exemplo, o Grignard derivado de 3-iodooxetano (comercialmente disponível na Sigma Aldrich) pode, em princípio, reagir com o reagente Weinreb acima mencionado para produzir a cetona análoga que pode ser convertida no análogo difluoro (20) usando o reagente DAST usual. Esta química também pode ser aplicada a substituintes alquildifluorometileno de cadeia mais longa, bem como substituintes arildifluorometileno.

[0153] Para certos heterociclos específicos, pode ser usada química alternativa. Por exemplo, 2-trimetiltiazol pode reagir com aldeídos seguido por clivagem de éter TMS e oxidação do álcool para gerar a 2-tiazolil cetona (21) (para um exemplo desta química, ver Dondoni, A. *et al.*, *JOC*2004, 69, 5023), que pode ser transformada no difluorometileno usando o reagente DAST. A química do silício relacionada pode ser usada para gerar, por

exemplo, o substituinte trifluorometil cetona, uma vez que (trifluorometil) trimetilsilano pode reagir com aldeídos para dar o carbinol correspondente (Cheng, H., *et al* Tet. Lett., 2013, 54, 4483). A oxidação padrão então acessa a trifluorometil cetona (22).

EXEMPLOS

TÉCNICAS GERAIS

[0154] Os espectros de RMN de ^1H são relatados a 300 ou 400 MHz em soluções de DMSO- d_6 (δ em ppm), usando clorofórmio como padrão de referência (7,25 ppm). Quando multiplicidades de pico são relatadas, as seguintes abreviações são usadas: s (singleto), d (duplete), t (tripleto), m (multiplete), bs (singleto alargado), dd (duplo duplete), dt (duplo tripleto), q (quarteto). As constantes de acoplamento, quando fornecidas, são relatadas em hertz (Hz).

[0155] Todas as reações foram realizadas sob uma atmosfera inerte de nitrogênio ou argônio, a menos que estipulado (por exemplo, reações de hidrogenação).

ABREVIÇÕES

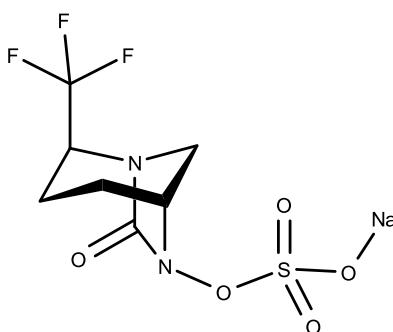
ACN	Acetonitrila
DAST	Trifluoreto de dietilaminoenxofre
DCM	Diclorometano
DIPEA	N,N-Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
h	Horas
HMBC	Correlação de ligações múltiplas heteronucleares
psi	Libras por polegada quadrada
SO ₃ :pyr	Complexo piridina-trióxido de enxofre
TEA	Trietilamina

TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-il)oxila
 THF Tetrahidrofurano

EXEMPLO 1

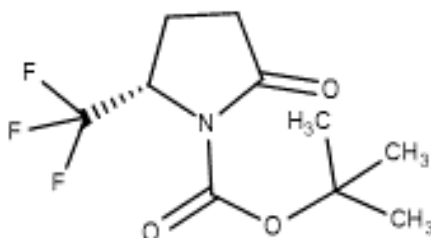
(2S,5R)-7-OXO-2-(TRIFLUOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO

DE SÓDIO



[0156] Este foi preparado usando essencialmente a mesma metodologia relatada para avibactam (Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799), exceto iniciando a partir de (5S)-5-(trifluorometil)-2-pirrolidinona.

A. (5S)-2-OXO-5-(TRIFLUOROMETIL)PIRROLIDINA-1-CARBOXILATO DE TERC-BUTILA

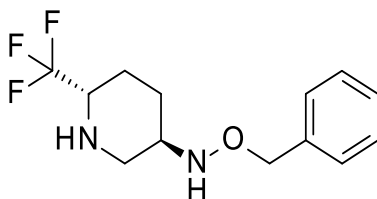


[0157] Uma solução de (5S)-5-(trifluorometil)-2-pirrolidinona (comercialmente disponível na Manchester Organics) (5 g, 32,7 mmol) em DCM (60 ml) a 0 °C foi tratada com trietilamina (5,5 ml, 4,0 g, 39,2 mmol) e DMAP (0,4 g, 0,1 mmol), em seguida, uma solução de dicarbonato de di-terc butila (8,6 g, 39,2 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionada, gota a gota, ao longo de 10 minutos. Após 0,5 horas, a mistura foi particionada entre DCM e ácido cítrico aquoso a 10% e o extrato orgânico foi lavado com água, seco (Na₂SO₄)

e evaporado proporcionando um óleo (9,4 g) que foi cromatografado em sílica eluindo com 0-25% de acetato de etila em tolueno proporcionando um óleo (7,9 g, 96%).

[0158] M/z 276 (M+Na)⁺.

B. (3R,6S)-N-(BENZOXI)-6-(TRIFLUOROMETIL)PIPERIDIN-3-AMINA



[0159] Para obter uma explicação detalhada dessa sequência de reação, consulte (Ball, M. *et al*, Organic Process Research and Development, 2016, 20, 1799).

[0160] DMSO (10 ml) foi adicionado a uma mistura de iodeto de trimetilsulfoxônio (1,6 g, 7,3 mmol) e t-butóxido de potássio (0,72 g, 6,4 mmol) em THF (7 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 hora, em seguida, resfriada a -12 °C (temperatura interna). Uma solução de (5S)-2-oxo-5-(trifluorometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butila (1,5 g, 5,8 mmol) em THF (4 ml) foi adicionada, gota a gota, durante 5 minutos e a mistura foi agitada a -12 °C por 1 hora. A mistura reacional foi tratada com cloreto de amônio aquoso a 20% (13 ml) e a mistura agitada foi deixada aquecer até à temperatura ambiente e depois extraída duas vezes com acetato de etila. Os extratos combinados foram lavados com solução aquosa de cloreto de sódio a 10% e, em seguida, foram concentrados para aproximadamente uma solução de 20 ml que foi usada diretamente na etapa seguinte.

[0161] (A espectroscopia de massa da solução foi consistente com a formação de (1Z,5S)-5-[[[(tert-butoxi)carbonil]amino]-1-[dimetil(oxo)-lambda-6-sulfaniliumil]-6,6,6-trifluorohex-1-en-2-olato).

[0162] A solução de acetato de etila acima (20 ml) foi tratada com cloridrato de O-benzilhidroxilamina e a mistura foi aquecida a 60 °C por 2,75 horas, em seguida, deixada resfriar até a temperatura ambiente antes da lavagem com solução aquosa de cloreto de sódio a 10%. Esta solução foi reduzida em volume para aproximadamente 10 ml e usada diretamente na próxima etapa.

[0163] (A espectroscopia de massa da solução foi consistente com a formação de N-[(2S,5E/Z)-5-[(benziloxi)imino]-6-cloro-1,1,1-trifluorohexan-2-il] carbamato de terc-butila).

[0164] A solução de acetato de etila acima (10 ml) foi tratada com ácido metanossulfônico (1,1 ml, 1,7 g, 17,4 mmol) e a mistura foi aquecida a 45 °C durante 1 hora, em seguida, deixada resfriar até a temperatura ambiente. Esta foi adicionada a uma solução de bicarbonato de potássio (2,9 g, 29 mmol) em água (10 ml) e agitada a 45 °C por 3 horas. Após arrefecimento, as fases foram separadas e a fase de acetato de etila foi lavada com solução aquosa de cloreto de sódio a 10%. A solução de acetato de etila foi usada como tal na fase seguinte.

[0165] (A espectroscopia de massa da solução foi consistente com a formação de (3E/Z,6S)-N-(benziloxi)-6-(trifluorometil)piperidin-3-imina).

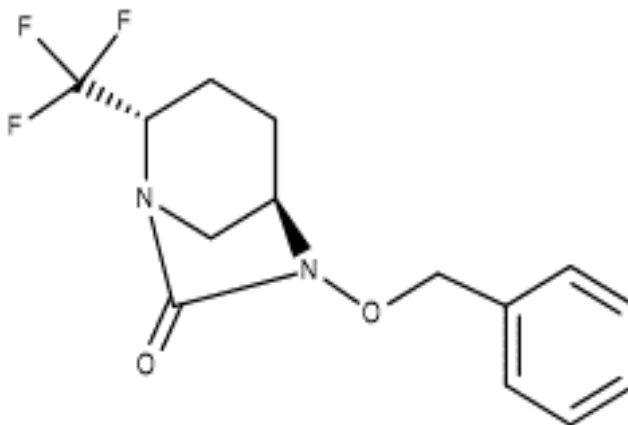
[0166] A solução de acetato de etila acima foi resfriada a -15 °C e ácido sulfúrico concentrado (0,6 g, 0,3 ml, 6 mmol) foi adicionado. Em seguida, triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,5 g, 2,4 mmol) foi adicionado em porções, permitindo que a temperatura subisse de -15 °C para -5 °C ao longo de 1 hora. Água foi adicionada seguida por amônia aquosa concentrada (1 ml). A mistura foi extraída com acetato de etila e o extrato orgânico foi lavado com solução salina, seco e evaporado produzindo um óleo que foi cromatografado em sílica eluindo com 15-40% de acetato de etila em DCM proporcionando (3R,6S)-N-(benziloxi)-6-(trifluorometil)piperidin-3-amina como

um óleo (184 mg, 12% em 4 estágios).

[0167] M/z 275 (M+H)⁺.

C. (2S,5R)-6-(BENZOXI)-2-(TRIFLUOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-

ONA



[0168] Uma mistura de (3R,6S)-N-(benziloxi)-6-(trifluorometil) piperidin-3-amina (0,18 g, 0,67 mmol) e carbonato de potássio (0,53 g, 3,82 mmol) em DCM (20 ml) foi tratada com trifosgênio (0,2 g, 0,67 mmol) a -10 °C. Após 30 minutos DMAP (3 mg, 0,03 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente de um dia para outro, em seguida, lavada com água, seca (Na₂SO₄) e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com um gradiente de acetato de etila-DCM produzindo um sólido incolor (0,16 g, 81%).

[0169] M/z 301,4 (M+H)⁺.

D. (2S,5R)-7-OXO-2-(TRIFLUOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA

SULFATO DE SÓDIO

[0170] Uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-2-(trifluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (163 mg, 0,54 mmol) em iso-propanol (5 ml) foi tratado com complexo de trióxido de enxofre e trimetilamina (85 mg, 0,61 mmol), trietilamina (11 mg, 0,11 mmol), paládio a 10% em carvão (10 mg) e água (0,6 ml). A mistura foi hidrogenada sob pressão de balão durante

4,5 horas, em seguida, foi adicionado mais complexo de trióxido de enxofre e trimetilamina (82 mg, 0,3 mmol). A mistura foi agitada sob nitrogênio durante 2 horas, em seguida, filtrada e concentrada a aproximadamente 1,5 ml. Esta foi diluída com água e tratada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (3 ml). A mistura foi carregada em um cartucho C18 de fase reversa (tamanho de 10 g) e eluída com 0-40% de ACN em água. A evaporação das frações contendo o produto deu um sólido branco que foi redissolvido em água e recromatografado usando as mesmas condições de cromatografia. A evaporação das frações contendo o produto deu um sólido branco que foi redissolvido em água e recromatografado usando as condições de cromatografia semelhantes, exceto que THF foi usado no lugar de ACN. A evaporação deu o composto do título como um sólido branco (86 mg, 51%).

[0171]RMN de ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 4,09-4,06 (1H, m), 3,89-3,78 (1H, m), 3,24 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 3,13-3,08 (1H, m), 1,92-1,74 (4H, m).

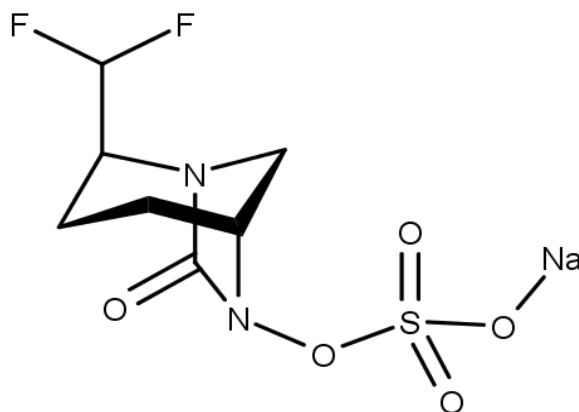
[0172]RMN de ^{19}F (376,4 MHz, d_6 -DMSO) δ -74,7.

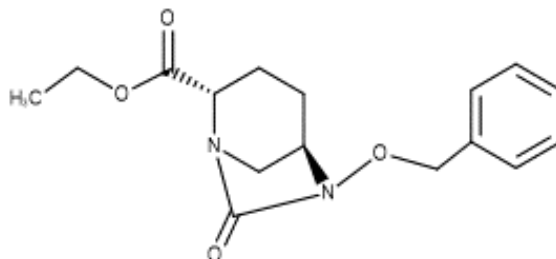
[0173]LCMS (ESI $[\text{M}-\text{Na}]^-$)289,1, (97,2%).

EXEMPLO 2

(2S,5R)-7-OXO-2-(DIFLUOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO

DE SÓDIO

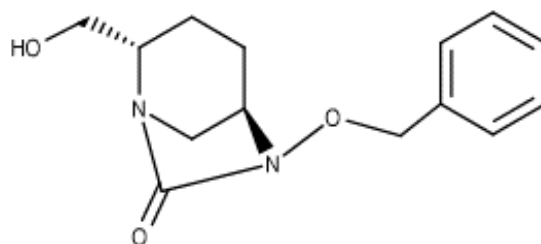


A. (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato**DE ETILA**

[0174] Uma suspensão de sal oxalato de (2S,5R)-5-[(benziloxi)amino]piperidina-2-carboxilato de etila (15,0 g, 40,7 mmol; adquirido da Frapps Chemicals Co, Zhejiang, China, <http://www.frappschem.com>) em THF (150 ml) a 0 °C foi tratada com uma solução de hidrogenocarbonato de potássio (16,3 g, 163 mmol) em água (150 ml). Após 1 hora, a mistura foi extraída com acetato de etila e os extratos combinados foram lavados com água e, em seguida, solução salina, secos (Na₂SO₄) e evaporados, proporcionando (2S,5R)-5-[(benziloxi)amino]piperidina-2-carboxilato de etila como um óleo marrom (10,0 g, 88%).

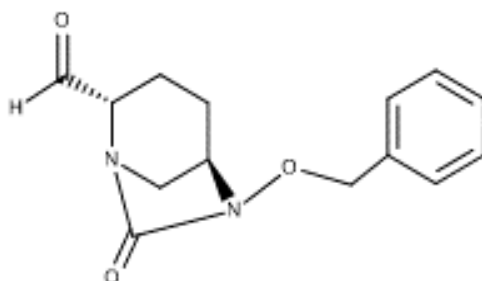
[0175] Uma solução de (2S,5R)-5-[(benziloxi)amino]piperidina-2-carboxilato de etila (5,0 g, 18 mmol) em DCM (100 ml) a 0 °C foi tratada com DIPEA (12,5 ml, 72 mmol) seguido pela adição de uma solução de trifosgênio (2,6 g, 9 mmol) em DCM (10 ml). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 16 horas, em seguida, foi adicionada solução aquosa saturada de bicarbonato de potássio (100 ml). Após 1 hora, as fases foram separadas e a fase de DCM foi lavada com água, em seguida, solução salina, seca (Na₂SO₄) e evaporada produzindo um óleo marrom (5,0 g, 92%) com dados espectroscópicos consistentes com (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etila e que foi usado diretamente sem purificação.

[0176] M/z 305,4 (M+H)⁺.

B. (2S,5R)-6-(BENZOLOXI)-2-(HIDROXIMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA

[0177] Uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etila em bruto (5,0 g, 16,4 mmol) em THF (75 ml) e etanol (75 ml) foi tratada a 0 °C com uma solução de boro-hidreto de lítio em THF (4M; 24 ml, 96 mmol). Após 1 hora à temperatura ambiente, a mistura foi resfriada novamente a 0 °C e uma porção adicional de uma solução de boro-hidreto de lítio em THF (4M; 12 ml, 48 mmol) foi adicionada. Após mais 16 horas à temperatura ambiente, a mistura foi tratada com fosfato monopotássico aquoso saturado (200 ml) e a mistura foi extraída várias vezes com DCM. Os extratos de DCM combinados foram lavados com água e, em seguida, solução salina, secos (Na₂SO₄) e evaporados, proporcionando um óleo marrom (5 g). Este foi cromatografado em sílica eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano proporcionando um óleo incolor (2,2 g, 47% em 2 etapas).

[0178] M/z 263,3 (M+H)⁺.

C. (2S,5R)-6-(BENZOLOXI)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTANO-2-CARBALDEÍDO

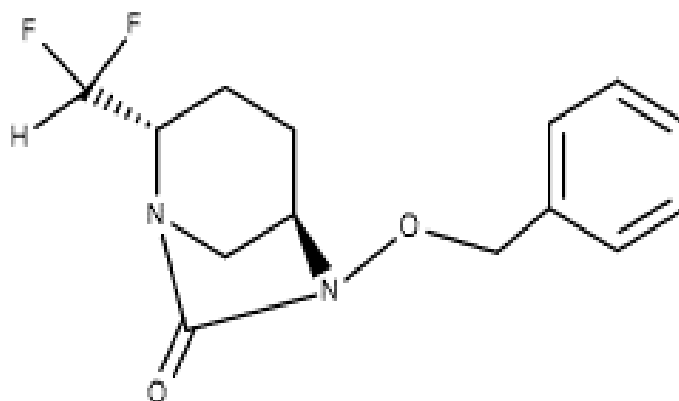
[0179] Uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-2-(hidroximetil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (1,5 g, 5,7 mmol) em DCM (50 ml) foi

tratada a 0 °C com ácido tricloroisocianúrico (1,9 g, 8,6 mmol) e TEMPO (90 mg, 0,6 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas, em seguida, filtrada através de celite, lavando com DCM. Os filtrados de DCM combinados foram lavados com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução salina, secos (Na₂SO₄) e evaporados para produzir um óleo (1,5 g, 100%) que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0180]M/z 261,4 (M+H)⁺.

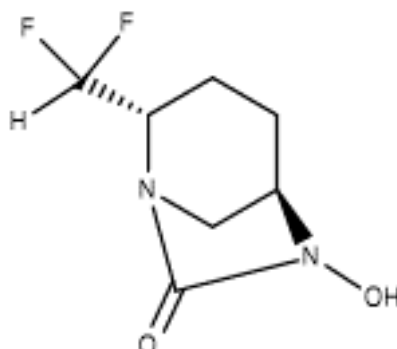
D. (2S,5R)-6-(BENZOLOXI)-2-(DIFLUOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-

ONA



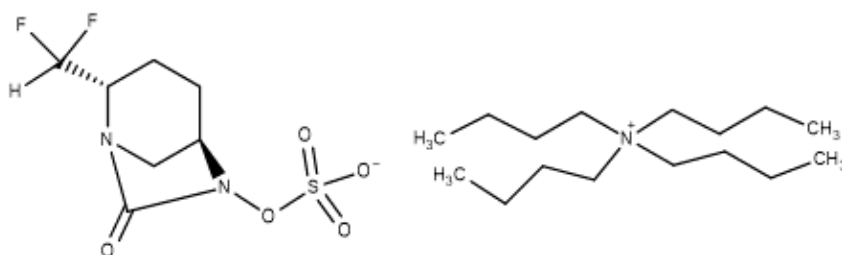
[0181]Uma solução de (2S,5R)-6-(benzoyloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbaldeído (1,5 g, 5,7 mmol) em DCM (30 ml) a 0 °C foi tratada com DAST (1,5 ml, 12 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e depois o solvente foi removido por purga com nitrogênio. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e adicionado a água gelada. A fase orgânica foi separada, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio, solução salina, seca (Na₂SO₄) e evaporada proporcionando um óleo. Este foi cromatografado em sílica eluindo com 20% de acetato de etila em hexano proporcionando um óleo amarelo (0,7 g, 44% em 2 etapas).

[0182]M/z 283,3 (M+H)⁺.

E. (2S,5R)-2-(DIFLUOROMETIL)-6-HIDROXI-1,6-DIAZABICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA

[0183] Uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-2-(difluorometil)-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (0,60 g, 2,1 mmol) em metanol (15 ml) foi hidrogenada sobre paládio a 10% em carvão (0,60 g) a 100 psi em uma bomba de aço. Após 4 horas, a mistura foi filtrada através de celite, lavada com metanol e os filtrados combinados foram evaporados para dar um sólido branco (0,4 g, 100%) que foi usado diretamente na próxima etapa.

[0184] M/z 193,3 (M+H)⁺.

F. (2S,5R)-2-(DIFLUOROMETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA**SULFATO DE TETRABUTILAMÔNIO**

[0185] Uma solução de (2S,5R)-2-(difluorometil)-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (0,40 g, 2,1 mmol) em DCM (30 ml) a 0 °C foi tratado com TEA (1,1 ml, 8,3 mmol), em seguida, foi adicionado complexo de trióxido de enxofre e piridina (0,67 g, 4,2 mmol). Após 4 horas à temperatura ambiente, foi adicionada uma solução de acetato de n-tetrabutylamônio (0,94 g, 3,1 mmol) em água (20 ml). Após 2 horas, mais DCM foi adicionado e as fases foram separadas. A fase de DCM foi lavada com água, seca (Na₂SO₄) e

evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano seguido por 4% de metanol em DCM, proporcionando um óleo incolor (0,45 g, 42% em 2 etapas).

[0186] M/z 271,4 (M)⁻.

G. (2S,5R)-7-OXO-2-(DIFLUOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA

SULFATO DE SÓDIO

[0187] Uma solução de (2S,5R)-2-(difluorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutilamônio (0,45 g, 0,88 mmol) em água (10 ml) foi tratada com resina Dowex™ Na (1 g). Após 1 hora, a mistura foi filtrada através de um leito de resina Dowex™ Na. Os filtrados combinados foram passados através de um segundo leito de resina Dowex™ Na, lavando com água (5 ml), em seguida, os filtrados combinados foram liofilizados para obter o composto do título como um sólido branco (202 mg, 78%).

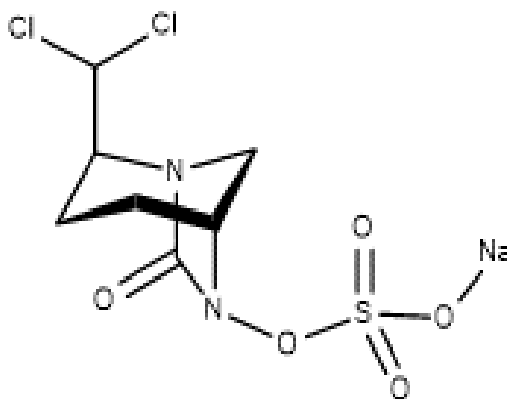
[0188] RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,24 (1H, t, J = 4,4 Hz, CH_F2), 4,06 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,05 (1H, m), 1,95-1,75 (4H, m).

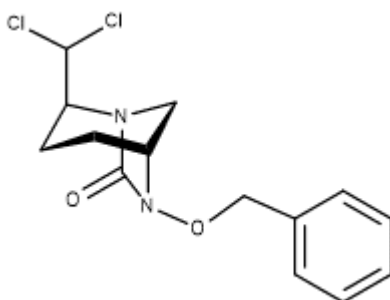
[0189] LCMS (ESI [M-Na]⁻) 271,1.

EXEMPLO 3

(2S,5R)-2-(DICLOROMETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO

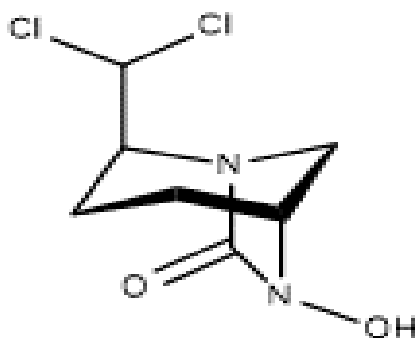
DE SÓDIO



A. (2S,5R)-6-(BENZOXI)-2-(DICLOROMETIL)-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA

[0190] Uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carbaldeído (2,2 g, 8,4 mmol) em DCM (100 ml) foi tratada com pentacloreto de fósforo (3,5 g, 16,9 mmol). Após 16 horas, a mistura foi diluída com DCM e lavada com água gelada, solução salina, seca (Na_2SO_4) e evaporada. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com 0-20% de acetato de etila proporcionando 3 frações separadas. As frações 1 e 3 não continham o composto desejado, mas a Fração 2 (TLC; R_f 0,4 em 20% de acetato de etila/ hexano), um sólido branco (130 mg, 5%), mostrou dados espectroscópicos consistentes com o composto desejado. Em particular, os estudos de HMBC RMN mostraram uma estreita proximidade espacial entre o carbono carbonila e o próton C2-H, definindo assim o substituinte $-\text{CCl}_2\text{H}$ como axial e a quiralidade C2 como S, como no diagrama.

[0191] M/z 315,4, 317,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

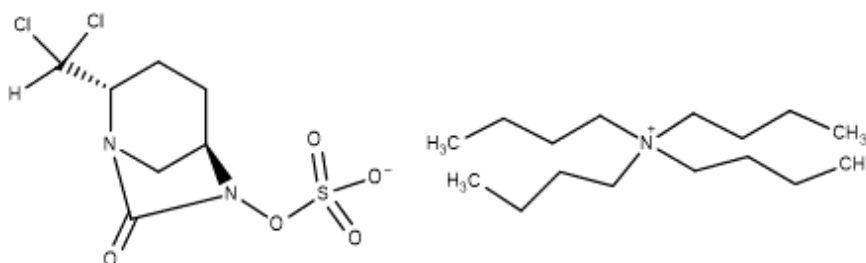
B. (2S,5R)-2-(DICLOROMETIL)-6-HIDROXI-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA

[0192] Uma solução de 6-(benziloxi)-2-(diclorometil)-1,6-

diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (130 mg, 0,4 mmol) em metanol (10 ml) foi tratada com paládio a 10% em carvão (130 mg) e hidrogenada (pressão de balão) por 2 horas. A mistura foi filtrada através de celite, lavando com metanol. Os filtrados combinados foram evaporados para dar um sólido esbranquiçado (85 mg, 92%) que foi usado imediatamente na etapa seguinte.

[0193] M/z 225,4; 227,3 (M+H)⁺.

C. (2S,5R)-2-(DICLOROMETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE TETRABUTILAMÔNIO



[0194] Uma solução de 2-(diclorometil)-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (85 mg, 0,37 mmol) em DCM (10 ml) foi tratada a 0 °C com TEA (0,2 ml, 0,8 mmol) e complexo de trióxido de enxofre e piridina (0,12 g, 0,76 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas e depois evaporada até à secura. O resíduo foi redissolvido em DMF (2 ml) e tratado com TEA (0,4 ml, 1,6 mmol) e mais complexo de trióxido de enxofre e piridina (0,12 g, 0,76 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas, em seguida, foi adicionada uma solução de acetato de n-tetrabutilamônio (0,28 g, 0,8 mmol) em água (10 ml). Após 2 horas, a mistura foi diluída com DCM e o extrato orgânico foi lavado com água e, em seguida, solução salina, seco (Na₂SO₄) e depois evaporado para dar um óleo. Este foi cromatografado em sílica eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano e 6% de metanol em DCM para proporcionar um óleo incolor (68 mg, 33%).

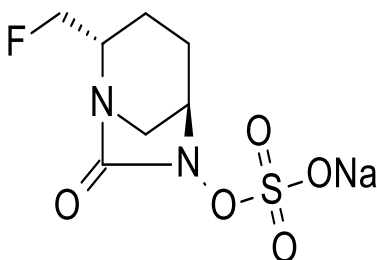
[0195] M/z 304,4, 306,3 (M)⁻.

D. (2S,5R)-2-(DICLOROMETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO**DE SÓDIO**

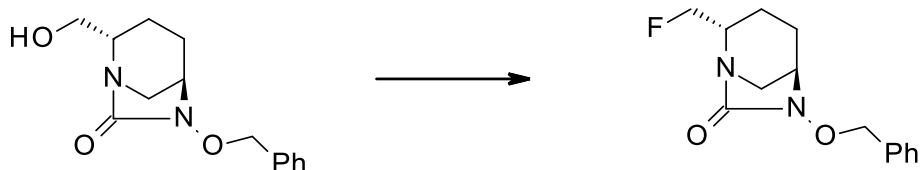
[0196] Uma solução de (2S,5R)-2-(diclorometil)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutilamônio (68 mg, 0,12 mmol) em água (2 ml) e ACN (2 ml) foi tratada com resina Dowex™ Na (0,5 g). Após 1 hora, a mistura foi filtrada através de um leito de resina Dowex™ Na. Os filtrados combinados foram passados através de um segundo leito de resina Dowex™ Na, lavando com água-ACN (1 ml; 1 ml). Os filtrados foram passados através de um segundo leito de resina Dowex™ Na, em seguida, os filtrados combinados foram liofilizados para obter o composto do título como um sólido branco (36 mg, 88%).

[0197] RMN de ¹H (400 MHz, d₆-DMSO) δ 6,25 (1H, d, J = 0,8 Hz, CHCl₂), 4,02 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,22 (1H, d), 2,95 (1H, m), 1,95-1,75 (4H, m).

[0198] LCMS (ESI [M-Na]⁻) 303,4, 305,4.

EXEMPLO 4**(2S,5R)-2-(FLUOROMETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE****DE SÓDIO**

[0199] O Exemplo 4 foi preparado a partir do álcool intermediário chave por conversão no substituinte fluorometila usando tratamento DAST padrão (ver por exemplo Collet, C. *et al*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2017, 25, 5603).



[0200] O restante da síntese (desbenzilação, sulfonação e formação de sal de sódio) seguiu os procedimentos descritos acima.

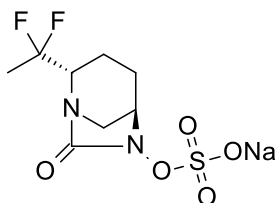
[0201] $M/z = 253,0$ (M-Na)⁻.

[0202] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4,71-4,48 (2H, m, CH₂F₂), 3,98 (1H, m), 3,42 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,92 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,78-1,66 (2H, m), 1,51 (1H, m).

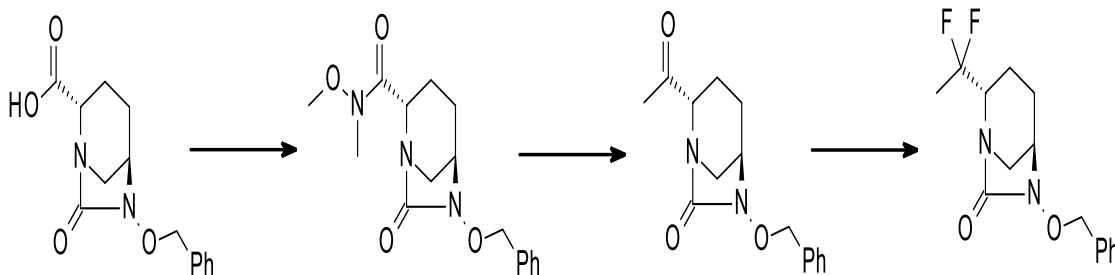
EXEMPLO 5

(2S,5R)-2-(1,1-DIFLUOROETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA

SULFATO DE SÓDIO



[0203] O Exemplo 5 foi preparado por conversão do ácido na amida de Weinreb, formação de metil cetona usando brometo de metil magnésio, em seguida, conversão da metil cetona no substituinte difluoroetila usando DAST (Wityak, J., *et al*, J. Medicinal Chemistry, 2015, 58, 2967).



[0204] O restante da síntese (desbenzilação, sulfonação e formação de sal de sódio) seguiu os procedimentos descritos acima.

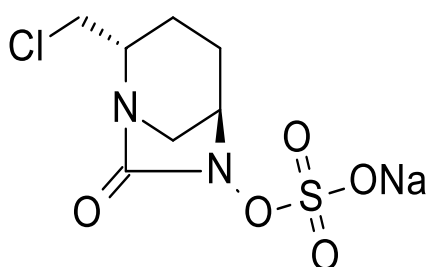
[0205] M/z = 285,0 (M-Na)⁻.

[0206] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4,02 (1H, m), 3,40 (1H, m), 3,18 (1H, m), 3,02 (1H, m), 1,89-1,79 (2H, m), 1,78- 1,65 (2H, m), 1,72 (3H, m), 1,51 (1H, m).

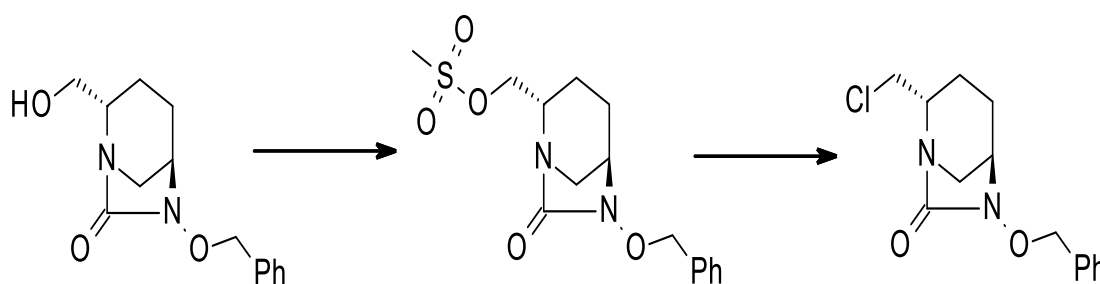
EXEMPLO 6

(2S,5R)-2-(CLOROMETIL)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE

SÓDIO



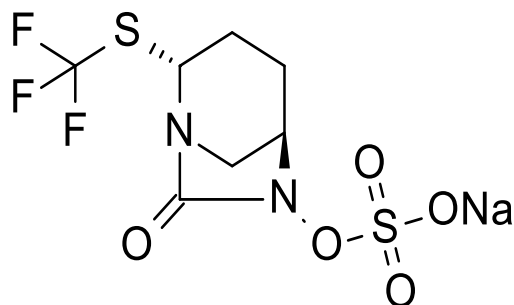
[0207] O Exemplo 6 foi preparado por reação do álcool com cloreto de metanossulfonila na presença de trietilamina para dar o mesilato correspondente, em seguida, deslocamento usando cloreto de tetra-n-butil amônio para dar o intermediário de clorometila.



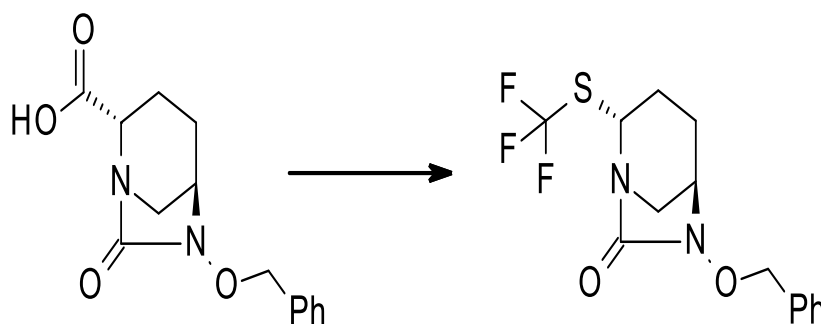
[0208] O restante da síntese (desbenzilação, sulfonação e formação de sal de sódio) seguiu os procedimentos descritos acima.

[0209] M/z = 268,8 (M-Na)⁻.

[0210] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 3,99 (1H, m), 3,88 (1H, m), 3,81 (1H, m), 3,32 (1H, m), 3,19 (1H, m), 2,89 (1H, m), 1,83-1,69 (3H, m), 1,52 (1H, m).

EXEMPLO 7**(2R,5R)-7-OXO-2-[(TRIFLUOROMETIL)SULFANIL]-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-****ILA SULFATO DE SÓDIO**

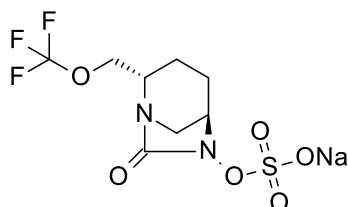
[0211] O Exemplo 7 foi preparado por uma abordagem descarboxilativa, usando metodologia relacionada àquela para a introdução de halogênios, mas usando trifluorometanotiolato de prata (I) seguindo as condições descritas por Liu, C. *et al* (RSC Advances, 2017, 7, 880).



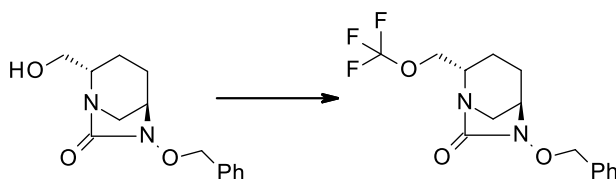
[0212] O restante da síntese (desbenzilação, sulfonação e formação de sal de sódio) seguiu os procedimentos descritos acima com a variação de que o grupo benzila foi removido usando tetracloreto de titânio, uma vez que a hidrogenação não teve sucesso.

[0213] $M/z = 320,9$ ($M-Na$)⁻.

[0214] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,04 (1H, dd, J = 12,5 Hz, J = 4,5 Hz, CHSCF₃), 4,01 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,23 (2H, m), 2,01 (2H, m), 1,89-1,72 (2H, m).

EXEMPLO 8**(2S,5R)-7-oxo-2-[(trifluorometoxi)metil]-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila****Sulfato de Sódio**

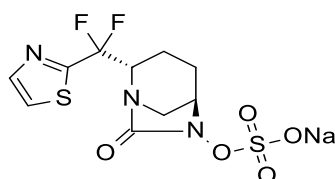
[0215] O Exemplo 8 foi preparado por trifluorometilação do álcool usando trifluorometiltrimetilsilano (TMSCF₃) usando triflato de prata (I) e Selectfluor de acordo com as condições de Liu, J.-B. *et al* (Organic Letters, 2017, 17, 5048).



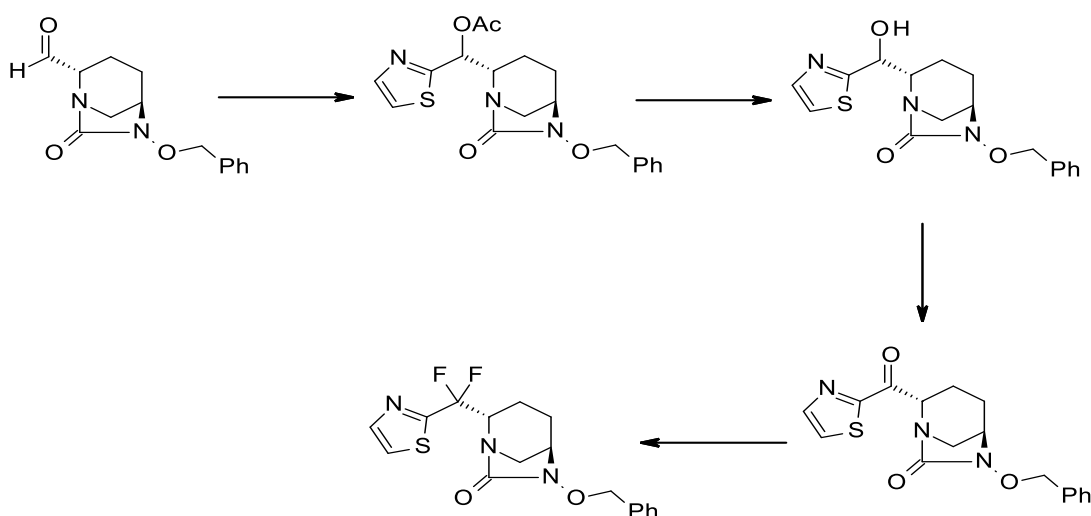
[0216] O restante da síntese (desbenzilação, sulfonação e formação de sal de sódio) seguiu os procedimentos descritos acima.

[0217] M/z = 318,9 (M-Na)⁻.

[0218] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 4,32 (1H, dd, J = 10,5 Hz, J = 9,5 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 10,5 Hz, J = 5,5 Hz), 3,98 (1H, d, J = 3 Hz), 3,45 (1H, m), 3,21 (1H, m), 2,91 (1H, m), 1,85-1,69 (3H, m), 1,48 (1H, m).

EXEMPLO 9**(2S,5R)-2-[difluoro(1,3-tiazol-2-il)metil]-7-oxo-1,6-****diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de sódio**

[0219] O Exemplo 9 foi preparado a partir do aldeído que foi transformado na tiazolil cetona seguindo a metodologia descrita por Dondoni, A., *et al*, (2004, Journal of Organic Chemistry, 69, 5023), nomeadamente geração *in situ* do ânion tiazol e reação com o aldeído; aprisionando com anidrido acético para dar o acetato; hidrólise do acetato seguida por uma oxidação do tipo Swern para gerar a cetona. Esta foi reagido com o DAST da maneira usual para gerar o difluoreto geminal.



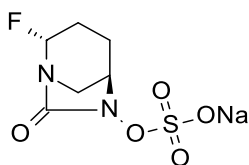
[0220] O restante da síntese (desbenzilação, sulfonação e formação de sal de sódio) seguiu os procedimentos descritos acima com a variação de que o grupo benzila foi removido usando tetracloreto de titânio, uma vez que a hidrogenação não teve sucesso.

[0221] $M/z = 353,9$ ($M-Na$)⁻.

[0222] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 8,04 (2H, s), 4,05-3,97 (2H, m), 3,24 (1H, m), 3,01 (1H, m), 2,03-1,98 (1H, m), 1,88-1,77 (3H, m).

EXEMPLO 10

(2R,5R)-2-FLUORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE SÓDIO

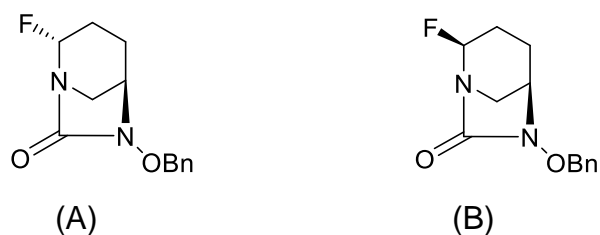


A. ÁCIDO (2S,5R)-6-(BENZILOXI)-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTANO-2-CARBOXÍLICO

[0223] Para uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxilato de etila (7,0 g, 23,0 mmol), disponível comercialmente, em acetona: água (1:1, 120 ml), foi adicionado LiOH.H₂O (0,97 g, 23,0 mmol) a 0 °C. A mistura reacional resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. Em seguida, a mistura reacional foi diluída com água (50 ml) e lavada com EtOAc (2x100 ml). A camada aquosa foi acidificada com HCl 1N (para pH ~ 3) e depois extraída com EtOAc (2x100 ml). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução salina, secas sobre Na₂SO₄ anidro, filtradas e concentradas para obter ácido (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (5g, 79%) como um sólido branco que foi usado na próxima etapa sem purificação.

[0224] M/z = 277,1 (M+H)⁺.

B. (2R,5R)-6-(BENZILOXI)-2-FLUORO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA (A) E (2S,5R)-6-(BENZILOXI)-2-FLUORO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA (B)



[0225] Para uma solução agitada de ácido (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (2,5 g, 9,04 mmol) em acetona: água (4:1, 100 ml), foi adicionado Selectfluor™ (6,4 g, 18,0 mmol) e AgNO₃ (153 mg, 0,90 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional resultante foi aquecida a 50 °C durante 3 horas e depois evaporada. O resíduo resultante foi tratado com EtOAc (100 ml), filtrado através de um chumaço de celite e lavando o chumaço com EtOAc (10 ml). O filtrado foi lavado com solução de NaHCO₃ (50 ml), água (50 ml) e solução salina (50 ml). A camada orgânica foi

seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada para obter um óleo. Este foi cromatografado em gel de sílica eluindo com 10% de EtOAc em hexano como eluente proporcionando (2R,5R)-6-(benziloxi)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (A) (550 mg, 24%) como um óleo viscoso amarelo pálido. A eluição adicional com 50-60% de EtOAc em hexano proporcionou (2S,5R)-6-(benziloxi)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (B) (300 mg, 13 %) como um sólido amarelo pálido.

(2R,5R)-6-(BENZILOXI)-2-FLUORO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA (A)

[0226] M/z = 251,1 (M+H)⁺.

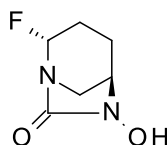
[0227] Os experimentos de RMN mostraram constantes de acoplamento para o átomo H no mesmo carbono que o átomo F de 45,0 Hz (acoplamento a F) e 4,5 Hz (acoplamento ao próton axial no carbono adjacente) estabelecendo assim que este átomo H tem uma disposição equatorial e a molécula tem a estereoquímica mostrada.

(2S,5R)-6-(BENZILOXI)-2-FLUORO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA (B)

[0228] M/z = 251,1 (M+H)⁺.

[0229] Os experimentos de RMN mostraram constantes de acoplamento para o átomo H no mesmo carbono que o átomo F de 44,0 Hz (acoplamento a F) e 10,5 Hz (acoplamento ao próton axial no carbono adjacente) estabelecendo assim que este átomo H tem uma disposição axial e a molécula tem a estereoquímica mostrada.

C. (2R,5R)-2-FLUORO-6-HIDROXI-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA



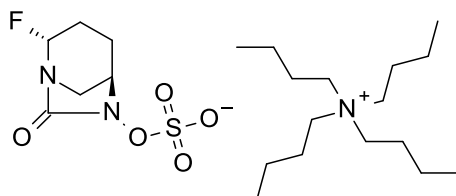
[0230] A uma solução de (2R,5R)-6-(benziloxi)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (300 mg, 1,19 mmol) em metanol (30 ml) foi

adicionado Pd/C a 10% (300 mg). A mistura reacional foi hidrogenada à temperatura ambiente durante 1 hora usando pressão de balão de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de um chumaço de celite lavando com metanol (10 ml). O filtrado foi evaporado para dar (2R,5R)-2-fluoro-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (180 mg, 94%) como um sólido esbranquiçado que foi usado na próxima etapa sem purificação.

[0231] M/z = 161,0 (M+H)⁺.

D. (2R,5R)-2-FLUORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE

TETRABUTILAMÔNIO



[0232] A uma solução de (2R,5R)-2-fluoro-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (180 mg, 1,12 mmol) em DCM (20 ml) foi adicionado TEA (1,5 ml, 11,2 mmol) seguido por complexo SO₃:Py (1,07 g, 6,74 mmol) a 0 °C e agitado à temperatura ambiente durante 4 horas. Em seguida, uma solução de acetato de n-tetrabutylamônio (2,7 g, 8,99 mmol) em água (20 ml) foi adicionada e agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (50 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água (5x25 ml), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano seguido por 5% de metanol em DCM proporcionando (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutylamônio (220 mg, 40% em 2 etapas) como um óleo incolor.

[0233] M/z = 239,0 (M-nBu₄)⁻.

(A) (2R,5R)-2-FLUORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE DE SÓDIO

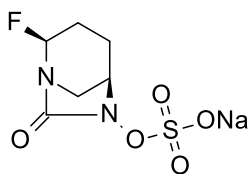
[0234] Uma solução agitada de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutilamônio (220 mg, 0,45 mmol) em água (10 ml) foi tratada com resina Dowex™ Na (1 g). Após 1 hora, a mistura foi filtrada através de um chumaço de resina Dowex™ Na, lavando com H₂O (5 ml). O filtrado combinado foi novamente tratado com resina Dowex™ Na (1 g) durante 1 hora, filtrado através de um leito de resina Dowex™ Na, lavando com H₂O (5 ml). Este processo foi repetido mais 3 vezes. Os filtrados combinados foram liofilizados para obter o composto do título (90 mg, 75%) como um sólido esbranquiçado.

[0235] M/z = 239,0 (M-Na)⁻.

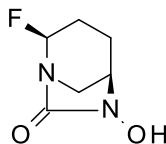
[0236] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,35 (1H, ddd, J = 46 Hz, 5 Hz, 2,5 Hz, CHF), 4,08-4,06 (1H, m), 3,26-3,24 (1H, m), 3,06 -3,04 (1H, m), 1,99-1,68 (4H, m).

EXEMPLO 11

(2S,5R)-2-FLUORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE SÓDIO



A. (2S,5R)-2-FLUORO-6-HIDROXI-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA



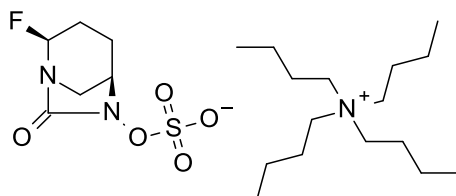
[0237] A uma solução de (2S,5R)-6-(benziloxi)-2-fluoro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (250 mg, 0,99 mmol) (ver (B) do Exemplo 10) em metanol (10 ml), foi adicionado Pd/C a 10% (250 mg). A mistura reacional foi

hidrogenada à temperatura ambiente durante 1 hora usando pressão de balão de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de um chumaço de celite e o chumaço foi lavado com metanol (5 ml). O filtrado foi evaporado para dar (2S,5R)-2-fluoro-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (130 mg, 81%) como um sólido esbranquiçado que foi usado na próxima etapa sem purificação.

[0238] M/z = 161,1 (M+H)⁺.

B. (2S,5R)-2-FLUORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE

TETRABUTILAMÔNIO



[0239] A uma solução de (2S,5R)-2-fluoro-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (130 mg, 0,81 mmol) em DCM (30 ml), foi adicionado TEA (1,14 ml, 8,11 mmol) seguido por complexo SO₃.Py (775 mg, 4,87 mmol) a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 4 horas. Uma solução de acetato de n-tetrabutylamônio (1,9 g, 6,49 mmol) em água (30 ml) foi adicionada e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (50 ml) e a camada orgânica foi separada. A camada de DCM foi lavada com água (5x25 ml), seca sobre Na₂SO₄, filtrada e evaporada. O resíduo resultante foi cromatografado em sílica eluindo com 0-100% de EtOAc em hexano seguido por 5% de metanol em DCM, proporcionando (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutylamônio (60 mg, 15% em 2 etapas) como um óleo incolor.

[0240] M/z = 239,1 (M-nBu₄)⁻.

C. (2S,5R)-2-FLUORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE SÓDIO

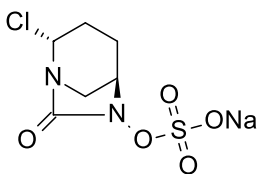
[0241] Um solução agitada de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutylamônio (60 mg, 0,12 mmol) em CH₃CN: H₂O (1:1, 4 ml) foi tratada com resina Dowex™ Na (1 g). Após 1 hora, a mistura foi filtrada através de um leito de resina Dowex™ Na e lavada com CH₃CN: H₂O (1:1, 2 ml). O filtrado combinado foi novamente tratado com resina Dowex™ Na (1 g) durante 30 minutos, filtrado através de um leito de resina Dowex™ Na e lavado com CH₃CN: H₂O (1:1, 2 ml). Este processo foi repetido mais 3 vezes. Os filtrados combinados foram liofilizados para obter o composto do título como um sólido esbranquiçado.

[0242] M/z = 238,9 (M-Na)⁻.

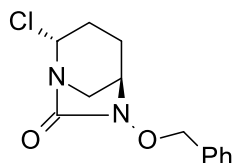
[0243] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,27 (1H, ddd, J = 44 Hz, J = 10,5 Hz, J = 4,5 Hz, CHF), 3,96-3,94 (1H, m), 3,24 - 3,21 (1H, m), 3,01 (1H, J = 12 Hz), 2,06-2,01 (2H, m), 1,73-1,67 (1H, m), 1,61-1,57 (1H, m).

EXEMPLO 12

(2R,5R)-2-CLORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE SÓDIO



A. (2R,5R)-6-(BENZOXI)-2-CLORO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA



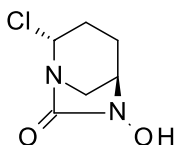
[0244] A uma solução de ácido (2S,5R)-6-(benziloxi)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octano-2-carboxílico (1 g, 3,62 mmol) em DMF (20 ml) e

AcOH (4 ml), foi adicionado N-clorossuccinimida (4,83 g, 36,2 mmol) à temperatura ambiente. A mistura reacional foi purgada com gás nitrogênio durante 5 minutos. Em seguida, Pb(OAc)₄ (2,4 g, 5,43 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi purgada com gás nitrogênio por mais 5 minutos. A reação foi aquecida a 60 °C durante 4 horas e depois tratada com K₂CO₃ saturado à temperatura ambiente. A mistura foi extraída com éter dietílico (2x50 ml), a camada orgânica combinada foi lavada com solução salina (20 ml), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada para obter o produto em bruto. Este foi cromatografado em sílica eluindo com 10% de EtOAc em hexano como eluente proporcionando (2R,5R)-6-(benziloxi)-2-cloro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (270 mg, 28%) como um óleo amarelo claro.

[0245] M/z = 267,0 (M+H)⁺.

[0246] Experimentos de RMN mostraram constantes de acoplamento para o átomo H no mesmo carbono que o Cl de 5,5 Hz (acoplamento ao próton axial no carbono adjacente) estabelecendo assim que este átomo H tem uma disposição equatorial e a molécula tem a estereoquímica mostrada.

B. (2R,5R)-2-CLORO-6-HIDROXI-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-7-ONA



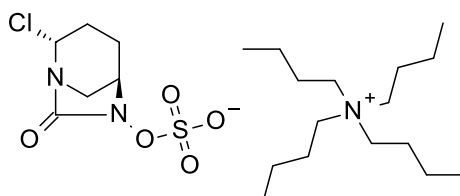
[0247] A uma solução de (2R,5R)-6-(benziloxi)-2-cloro-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (220 mg, 0,824 mmol) em metanol (20 ml), foi adicionado Pd/C a 10% (220 mg). A mistura reacional foi hidrogenada à temperatura ambiente durante 1 hora usando pressão de balão de hidrogênio. A mistura reacional foi filtrada através de um chumaço de celite e o chumaço foi lavado com metanol (10 ml). O filtrado foi evaporado para proporcionar

(2R,5R)-2-cloro-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (150 mg) como um sólido esbranquiçado que foi usado sem purificação.

[0248] M/z = 177,0 (M+H)⁺.

C. (2R,5R)-2-CLORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE

TETRABUTILAMÔNIO



[0249] A uma solução agitada de (2R,5R)-2-cloro-6-hidroxi-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-7-ona (150 mg, 0,849 mmol) em DCM (20 ml), foi adicionado TEA (1,8 ml, 12,7 mmol) seguido por complexo SO₃:Py (1,35 g, 8,49 mmol) a 0 °C e agitado à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, uma solução de acetato de tetra(n-butil)amônio (2,56 g, 8,49 mmol) em água (20 ml) foi adicionada e agitada à temperatura ambiente durante 3 horas. A mistura reacional foi diluída com DCM (50 ml) e as fases foram separadas. O extrato orgânico foi lavado com água (5 x 25 ml), seco sobre Na₂SO₄, filtrado e evaporado. O resíduo foi cromatografado em sílica eluindo com 0-100% de acetato de etila em hexano seguido por 5% de metanol em DCM para se obter (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutílamônio (130 mg, 30% em 2 etapas) como um óleo incolor.

[0250] M/z = 254,9 (M-nBu₄)⁻.

D. (2R,5R)-2-CLORO-7-OXO-1,6-DIAZABICICLO[3.2.1]OCTAN-6-ILA SULFATO DE

SÓDIO

[0251] Uma solução de (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3.2.1]octan-6-ila sulfato de tetrabutílamônio (130 mg, 0,26 mmol) em CH₃CN: H₂O (1:1, 3 ml) foi tratada com resina Dowex™ Na (1 g). Após 30

minutos, a mistura foi filtrada através de um leito de resina Dowex™ Na e lavada com CH₃CN:H₂O (1:1, 1 ml). O filtrado combinado foi novamente tratado com resina Dowex™ Na (1 g) durante 30 minutos, filtrado através de um leito de resina Dowex™ Na e lavado com CH₃CN:H₂O (1:1, 1 ml). Este processo foi repetido mais 3 vezes. Os filtrados combinados foram liofilizados e o composto resultante foi purificado por HPLC preparativa [X-SELECT-C18 (150*19), 5 µ, Fase móvel: H₂O: MeCN]. As frações coletadas foram liofilizadas para proporcionar o composto do título (5,0 mg, 7%) como um sólido esbranquiçado.

[0252] M/z = 255,0 (M-Na)⁻.

[0253] RMN de ¹H (500 MHz, d₆-DMSO) δ 5,51 (1H, dd, J = 6,0 Hz, J = 2,0 Hz, CHCl), 4,10 (1H, J = 3,0 Hz), 3,51-3,49 (1H, m), 3,07 -3,05 (1H, m), 2,26-2,18 (1H, m), 1,94-1,80 (3H, m).

ATIVIDADE BIOLÓGICA

[0254] Foram realizados experimentos para determinar:

(1) A atividade inibidora dos compostos da invenção contra as enzimas Serina β-lactamase de diferentes classes; e

(2) potenciação de β-lactama pelos compostos contra cepas que expressam enzimas SBL.

[0255] Os detalhes dos protocolos usados para cada um dos conjuntos de experimentos são apresentados a seguir.

INIBIÇÃO ENZIMÁTICA

ENSAIOS DE INIBIÇÃO ENZIMÁTICA *IN VITRO*

[0256] Os ensaios de inibição enzimática foram realizados usando enzimas SBL purificadas de *Enterobacter cloacae* (como TEM-1; AmpC; CTX-M15; KPC-2; OXA-48) em tampão HEPES 10 mM pH 7,5 em placas de microtitulação de 96 poços. Nitrocefina (100 µM para TEM-1, AmpC, KPC-2, OXA-48; e 50 µM para CTX-M15) foi usada como substrato. Sua hidrólise foi seguida, após uma incubação inicial de 10 minutos a 30 °C, a 482 nm durante

12 minutos a cada 30 segundos, usando um leitor de placa de fluorescência UV Perkin Elmer Envision. Os dados da taxa de hidrólise na presença de uma variedade de inibidores foram analisados e o IC₅₀ foi determinado para cada composto usando software de banco de dados Dotmatics.

[0257] A diluição do composto foi realizada em DMSO.

[0258] Os resultados médios de IC₅₀ são mostrados abaixo para a inibição enzimática de um painel selecionado de enzimas SBL. Os dados são agrupados da seguinte maneira: -

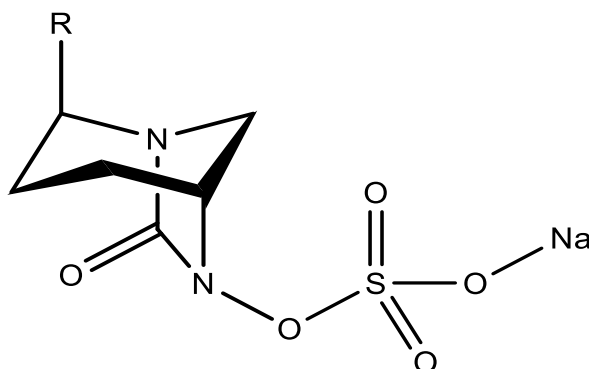
TEM-1: IC₅₀ < 3 nM (A); 3 - 10 nM (B); > 10 nM (C).

KPC-2: IC₅₀ < 10 nM (A); > 10 nM (B).

AmpC: IC₅₀ < 10 nM (A); 10 - 40 nM (B); 40 - 60 nM (C); > 60 nM (D).

OXA-48: IC₅₀ < 20 nM (A); 20 -100 nM (B); 100 – 200 nM (C); 200 – 300 nM (D); >300 nM (E).

CTX-M15: IC₅₀ < 5 nM (A); 5 – 20 nM (B); 20 – 100 nM (C); 100 – 200 nM (D).



Composto	Substituinte R	KPC-2	Amp-C	OXA-48	CTX-M15
Avibactam	CONH ₂	7,8 (A)	8,0 (A)	296,6 (D)	1,4 (A)
Exemplo 1	CF ₃	(A)	(A)	(A)	(B)
Exemplo 2	CHF ₂	(A)	(B)	(B)	(B)
Exemplo 3	CHCl ₂	(A)	(C)	(C)	(C)
Exemplo 4	CH ₂ F	(B)	(A)	(D)	(B)
Exemplo 5	CF ₂ CH ₃	(B)	(C)	(B)	(B)
Exemplo 6	CH ₂ Cl	(B)	(B)	(D)	N/D
Exemplo 7	CF ₃ S	(B)	(C)	(D)	N/D
Exemplo 8	CH ₂ OCF ₃	(A)	(C)	(D)	(D)
Exemplo 9	CF ₂ -2-tiazolila	(A)	(A)	(D)	(C)
Exemplo 10	F (R)	(B)	(B)	(D)	N/D
Exemplo 11	F (S)	(B)	(D)	(E)	N/D
Exemplo 12	Cl	(B)	(A)	(E)	N/D

N/D = não determinado.

Composto	Substituinte R	TEM-1
Avibactam	CONH ₂	4,7 (B)
Exemplo 10	F (R)	(A)
Exemplo 11	F (S)	(C)
Exemplo 12	Cl	(A)

TESTE DE SUSCEPTIBILIDADE ANTIMICROBIANA

ATIVIDADE ANTIBIÓTICA DE UM ANTIBIÓTICO β -LACTÂMICO EM BACTÉRIAS QUE EXPRESSAM SBL/ESBL NA PRESENÇA DOS COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0259] Os experimentos foram realizados utilizando o 'método de microdiluição em caldo' de acordo com os protocolos M07-A8 estabelecidos pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI). Diluições em série do antibiótico β -lactâmico Meropenem foram preparadas em placas de 96 poços em caldo Mueller-Hinton cátion-ajustado (CAMHB); a faixa de concentração foi definida de 0,03 mg/l a 512 mg/l. Um inóculo bacteriano de cada cepa (isolados clínicos) foi ajustado a um padrão de turbidez de 0,5 McFarland em soro fisiológico (NaCl a 0,9%), então diluído 1:100 em CAMHB e adicionado a cada poço para dar um número final de células bacterianas de 5×10^5 UFC/poço. Após incubação por 18-20 horas em câmara de aquecimento a 37 °C, a inibição do crescimento foi avaliada pela ausência de qualquer desenvolvimento bacteriano.

[0260] As concentrações inibitórias mínimas (MICs) são consideradas como a concentração mais baixa de antibiótico na qual o organismo de teste não apresentou crescimento visível; os resultados foram confirmados pela medição da densidade óptica (DO) a 600 nm em um espectrofotômetro.

[0261] Os compostos da invenção foram testados em concentrações de 4 μ g/ml. As cepas clínicas usadas nestes experimentos de potenciação de Meropenem foram NTBC091.1 (cepa de *E. coli* que expressa KPC-2, TEM-1); NTBC093 (cepa de *E. cloacae* que expressa KPC-2, TEM-1); NTBC096.1 (cepa de *K. pneumoniae* que expressa OXA-181 e SHV-11);

NTBC099 (cepa *K. pneumoniae* que expressa KPC-3, SHV-11 e TEM-1);
 NTBC189 (cepa de *K. pneumoniae* que expressa TEM-OSBL(b), CTX-M-14,
 OXA-48(c)).

Número da cepa	Enzima(s) β-lactamase	Classificação	MIC mero, µg/ml, sem inibidor	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 1	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 2
NTBC091.1	KPC-2 +TEM-1	E. coli	4	0,03	0,03
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	E. cloacae	8	0,06	0,06
NTBC096.1	OXA-181 +SHV-11	K. pneumo	32	4	4
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	K. pneumo	256	2	1
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	K. pneumo	32	2	2

[0262] Os dados para outros compostos de acordo com a invenção são apresentados na tabela seguinte. Nesta tabela, os dados são agrupados da seguinte forma (os dados dos Exemplos 1 e 2 são fornecidos para facilidade de referência):

[0263] MIC <1 µg/ml (A); MIC= 1 ou 2 µg/ml (B); MIC= 4 µg/ml (C); MIC= 8 µg/ml (D); MIC > 8 µg/ml (E).

Número da cepa	Enzima(s) β-lactamase	MIC mero, µg/ml, sem inibidor	MIC mero + 4 µg/ml Avibactam	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 1	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 2	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 3	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 4	MIC mero + 4 µg/ml Exemplo 5
NTBC091,1	KPC-2 +TEM-1	4	0,06 (A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	8	0,03 (A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC096,1	OXA-181 +SHV-11	32	1 (B)	(C)	(C)	(E)	(B)	(E)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	256	0,25 (A)	(B)	(B)	(B)	(B)	(B)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	32	0,25 (A)	(B)	(B)	N/D	N/D	N/D

Número da cepa	Enzima(s) β -lactamase	MIC mero + 4 μ g/ml	MIC mero + 4 μ g/ml	MIC mero + 4 μ g/ml	MIC mero + 4 μ g/ml	MIC mero + 4 μ g/ml	MIC mero + 4 μ g/ml	MIC mero + 4 μ g/ml
		Exemplo 6	Exemplo 7	Exemplo 8	Exemplo 9	Exemplo 10	Exemplo 11	Exemplo 12
NTBC091,1	KPC-2 +TEM-1	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)	(A)
NTBC093	KPC-2 +TEM-1	(A)	(B)	(A)	(A)	(A)	(B)	(A)
NTBC096,1	OXA-181 +SHV-11	(E)	(E)	(E)	(E)	(A)	(D)	(D)
NTBC099	KPC-3 + SHV-11 + TEM-1	(B)	(E)	(E)	(D)	(B)	(E)	(E)
NTBC189	TEM-OSBL(b) + CTX-M + OXA-48(c)	N/D	N/D	N/D	N/D	(A)	(C)	(C)

[0264] Os compostos da invenção são altamente ativos. Por exemplo, a combinação de meropenem e o composto do Exemplo 1 tem uma MIC menor do que a combinação de meropenem e avibactam contra a cepa NTBC091.1. A combinação de meropenem e o composto do Exemplo 2 tem uma MIC menor do que a combinação de meropenem e a combinação de meropenem e avibactam contra a cepa NTBC091.1. A combinação de meropenem e o composto do Exemplo 10 tem uma MIC menor do que a combinação de meropenem e avibactam contra as cepas NTBC091.1, NTBC096.1 e NTBC189, e uma MIC semelhante à combinação de meropenem e avibactam contra a cepa NTBC093. A combinação de meropenem e o composto do Exemplo 12 tem uma MIC menor do que a combinação de meropenem e avibactam contra a cepa NTBC091.1.

DADOS DE MIC ADICIONAIS

[0265] O composto do Exemplo 10 foi examinado adicionalmente contra um grande painel de cepas clínicas de Enterobacteriaceae que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima, pois elas produzem variantes OXA ou KPC de enzimas SBL.

[0266] A Figura 1 mostra os dados que mostram o efeito do

composto 10 contra dois painéis de cepas clínicas de Enterobacteriaceae OXA positiva que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima. Os dados são apresentados na Figura 1 na forma de MIC cumulativa padrão.

[0267] A Figura 1A mostra que, por exemplo, 0% das cepas são suscetíveis ao meropenem sozinho (“MEM”) a uma MIC de 1 µg/ml. No entanto, a fração de cepas suscetíveis aos vários antibióticos a 1 µg/ml aumenta para cerca de 33% (combinação clínica do inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima, “CEF/VNRX”); 63% (combinação clínica do inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima, “CAZ/AVI”); acima de 90% (combinação do inibidor Exemplo 10 e antibiótico meropenem).

[0268] Da mesma forma, a Figura 1B, que se refere a um painel maior de cepas clínicas de Enterobacteriaceae OXA positiva que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima, confirma que o meropenem tem atividade fraca ($MIC_{50} = 32 \mu\text{g/ml}$; $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$). A adição de 4 µg/ml do Exemplo 10 restabelece a sensibilidade ao meropenem ($MIC_{50} = 0,12 \mu\text{g/ml}$; $MIC_{90} = 0,5 \mu\text{g/ml}$). Como comparação, a combinação clínica “CEF/VNRX” tem valores de MIC_{50}/MIC_{90} de 1 µg/ml e 2 µg/ml, respectivamente. A combinação clínica “CAZ/AVI” tem valores de MIC_{50}/MIC_{90} de 2 µg/ml e 8 µg/ml, respectivamente.

[0269] A Figura 2 mostra os dados que mostram o efeito do composto 10 contra um painel de cepas clínicas de Enterobacteriaceae KPC positiva que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima. Os dados são apresentados na forma de MIC cumulativa padrão. A Figura 2 mostra que contra Enterobacteriaceae KPC positiva, meropenem também tem atividade fraca ($MIC_{50} > 32 \mu\text{g/ml}$ e $MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$). A adição de 4 µg/ml do Exemplo 10 restabelece a sensibilidade ao meropenem ($MIC_{50} = 0,12 \mu\text{g/ml}$; $MIC_{90} = 2 \mu\text{g/ml}$). Como comparação, a

combinação clínica “CEF/VNRX” (inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima) tem valores de MIC₅₀/MIC₉₀ de 1 µg/ml e 2 µg/ml, respectivamente. A combinação clínica “CAZ/AVI” (inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima) tem valores de MIC₅₀/MIC₉₀ de 1 µg/ml e 4 µg/ml, respectivamente.

[0270] O composto do Exemplo 10 também foi examinado contra um painel de 48 cepas de *A. baumannii* que são resistentes a antibióticos beta-lactâmicos, tais como meropenem, cefepima e ceftazidima, uma vez que produz variantes OXA de enzimas SBL. Os dados são apresentados na Figura 3 na forma de MIC cumulativa padrão. Por exemplo, na presença de 2 µg/ml de cada inibidor, 0% das cepas são suscetíveis a (i) meropenem sozinho (“MEM”), (ii) combinação clínica do inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima, “CEF/VNRX”; ou (iii) combinação clínica do inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima, “CAZ/AVI”. Em contraste, cerca de 50% são susceptíveis ao composto do Exemplo 10 em combinação com o antibiótico meropenem. Da mesma forma, na presença de 16 µg/ml de cada inibidor, menos de 10% das cepas são suscetíveis a (i) meropenem sozinho (“MEM”), (ii) combinação clínica do inibidor VNRX-5133 e antibiótico cefepima, “CEF/VNRX”; ou (iii) combinação clínica do inibidor avibactam e antibiótico ceftazidima, “CAZ/AVI”. Em contraste, perto de 100% das cepas são susceptíveis ao composto do Exemplo 10 em combinação com o antibiótico meropenem nestas condições. Com referência aos valores de MIC, é mostrado que contra este painel, meropenem tem atividade fraca (MIC₅₀ 64µg/ml e MIC₉₀ > 64µg/ml). A adição de 4 µg/ml do Exemplo 10 restabelece a sensibilidade ao meropenem (MIC₅₀ 2 µg/ml e MIC₉₀ 8 µg/ml). Como comparação, a combinação clínica “CEF/VNRX” mostra atividade fraca contra esses isolados clínicos de *Acinetobacter baumannii* OXA positivos, com valores de MIC₅₀/MIC₉₀ de 64 µg/ml e > 64 µg/ml, respectivamente. Da mesma forma, a combinação clínica “CAZ/AVI” também mostra atividade fraca contra esses isolados clínicos de *Acinetobacter*

baumannii OXA positivos, com o inibidor avibactam e o antibiótico ceftazidima) tem valores de MIC₅₀/MIC₉₀ de 64 µg/ml e > 64 µg/ml, respectivamente.

EFICÁCIA IN VIVO DE COMPOSTOS DA INVENÇÃO

[0271] Os compostos da invenção foram ainda examinados em modelos de eficácia animal. Os camundongos foram infectados na coxa com:

(A) uma cepa clínica de *Klebsiella pneumoniae* que expressa KPC (NR-48977) [MIC (meropenem sozinho) = 64 µg/ml; MIC (Meropenem + Exemplo 10 a 4 µg/ml) = 1 µg/ml]; ou

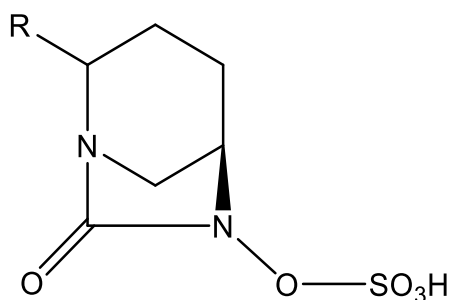
(B) uma cepa clínica de *Klebsiella pneumoniae* que expressa OXA (AC00783) [MIC (meropenem sozinho) = 32 µg/ml; MIC (Meropenem + Exemplo 10 a 4 µg/ml) = 0,25 µg/ml]; ou

(C) uma cepa clínica de *Acinetobacter baumannii* que expressa OXA (AC00445) [MIC (meropenem sozinho) = 64 µg/ml; MIC (Meropenem + Exemplo 10 a 4 µg/ml) = 4 µg/ml].

[0272] O veículo, meropenem sozinho ou meropenem e um composto da invenção (Exemplo 10) foram administrados por via IV 1, 3, 5 e 7 horas após a infecção. 9 horas após a infecção os animais foram sacrificados e o número de unidades formadoras de colônias (UFCs) foi medido a fim de quantificar a carga bacteriana (unidades formadoras de colônias por grama de tecido da coxa, UFC/g). Os resultados desses experimentos, que foram realizados com controles apropriados e análise estatística, são mostrados na Figura 4. Para todas as três cepas bacterianas testadas, uma resposta à dose pode ser vista em relação à carga bacteriana, como menor número de unidades formadoras de colônia (UFCs) ocorrem quando a dose do Exemplo 10 é aumentada, durante a administração de uma dose constante de meropenem.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO, caracterizado por ser uma diazabicyclooctanona de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma:



[FÓRMULA (I)]

em que:

- R é selecionado a partir de halogênio, C(O)R¹, alquila C₁₋₄ e L-X-R¹, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R²;

- R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um ou dois substituintes R²;

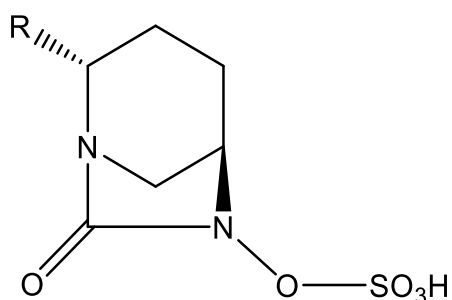
- cada R² é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₄ que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ e grupos alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio;

- R³ é alquila C₁₋₄ que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio;

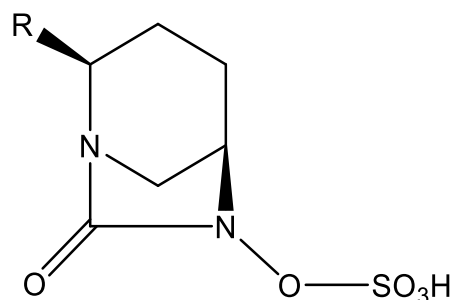
- L é uma ligação ou é um grupo alquilenos C_{1-2} que é não substituído ou é substituído com pelo menos um átomo de halogênio; e

- X é O ou $S(O)_z$ em que z é 0, 1 ou 2.

2. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo referido composto ser uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma ou de Fórmula (III) ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma:



Fórmula (II)



Fórmula (III)

em que R é halogênio.

3. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, caracterizado por R ser flúor ou cloro;

em que, preferencialmente, o referido composto é selecionado a partir de:

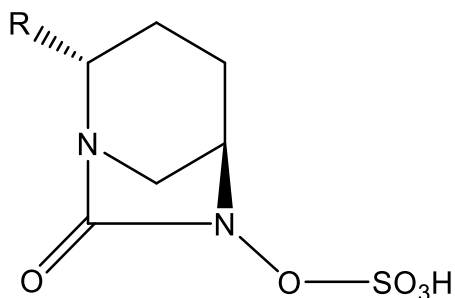
- hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

- hidrogenossulfato de (2S,5R)-2-fluoro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

- hidrogenossulfato de (2R,5R)-2-cloro-7-oxo-1,6-diazabicyclo [3.2.1]octan-6-ila;

e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

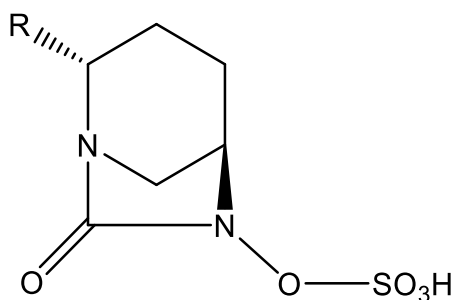
4. COMPOSTO, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por ser uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma:



[FÓRMULA (II)]

em que R é conforme definido na reivindicação 1.

5. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 4, caracterizado por ser uma diazabicyclooctanona de Fórmula (II) ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma:



[FÓRMULA (II)]

em que:

- R é selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um ou dois substituintes R²;

- R¹ é alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um ou dois substituintes R²;

- cada R² é independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C₁₋₄ que é não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; C(O)R³; C(O)OH; C(O)OR³; arila de 6 a 10 membros; heteroarila de 5 a 6 membros; e heterociclila de 4 a 6 membros; em que os grupos arila, heteroarila e heterociclila são não substituídos ou substituídos com um, dois ou

três substituintes selecionados a partir de halogênio, OH, C(O)R³, C(O)OH, C(O)OR³ e grupos alquila C₁₋₄ e alcóxi C₁₋₄ que são, eles próprios, não substituídos ou substituídos com um ou mais átomos de halogênio; e

- R³ é alquila C₁₋₄ que é não substituída ou substituída com um ou mais átomos de halogênio.

6. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 5, caracterizado por:

i) R ser selecionado a partir de C(O)R¹ e alquila C₁₋₄, em que o grupo alquila C₁₋₄ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R²;

ou

ii) R¹ ser alquila C₁₋₄ que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um substituinte selecionado a partir de OH e alcóxi C₁₋₄ que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio;

em que, preferencialmente, R¹ é alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor e cloro;

ou

iii) o composto ser conforme definido na reivindicação 4 e R ser L-X-R, em que;

- L é uma ligação ou é um grupo alquilenos C₁ não substituído;

- X é O ou S; e

- R¹ é um grupo alquila C₁ substituído por 1, 2 ou 3 grupos halogênio;

em que, preferencialmente, R é selecionado a partir de -CH₂-O-CF₃ e -S-CF₃.

7. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 4 a 6, caracterizado por cada R^2 ser independentemente selecionado a partir de OH; alcóxi C_{1-2} que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; $C(O)OR^3$, em que R^3 é alquila C_{1-2} não substituída; e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros; e

preferencialmente, cada R^2 é independentemente selecionado a partir de OH; OMe; $C(O)OMe$; e tiazolila não substituída.

8. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 5, caracterizado por:

A:

- R ser selecionado a partir de $C(O)R^1$ e alquila C_{1-4} , em que o grupo alquila C_{1-4} é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R^2 ;

- R^1 ser alquila C_{1-4} que é substituída com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituída com um substituinte selecionado a partir de OH e alcóxi C_{1-4} , o grupo alquila C_{1-4} sendo não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; e

- R^2 ser selecionado a partir de OH; alcóxi C_{1-2} que é, ele próprio, não substituído ou substituído com um ou mais átomos de halogênio; $C(O)OR^3$, em que R^3 é alquila C_{1-2} não substituída; e heteroarila não substituída de 5 a 6 membros;

ou

B:

- R ser selecionado a partir de $C(O)R^1$ e alquila C_{1-4} , preferencialmente alquila C_{1-2} , em que o grupo alquila é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R^2 ;

- R¹ ser alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos dois átomos de halogênio selecionados a partir de flúor ou cloro; e

- R² ser selecionado a partir de OH; OMe; C(O)OMe; e tiazolila não substituída.

9. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 8, caracterizado por:

i) R ser alquila C₁₋₂, em que o grupo alquila C₁₋₂ é substituído com pelo menos um átomo de halogênio e é opcionalmente ainda substituído com um substituinte R²;

ou

ii) R ser selecionado a partir de CF₃, CHF₂, CHCl₂, CCl₃, CH₂F, CF₂CH₃, CF₂CH₂CO₂Me, COCF₃, CF₂-tiazolila, CF₂CH₂OCH₃, CF₂CH₂CH₂OH, CH(OH)CF₃, CH₂CF₃ e CF₂-oxetanila, de preferência a partir de CF₃, CHF₂ e CHCl₂.

10. COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, caracterizada por compreender um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável e, opcionalmente, compreender ainda (i) um agente antibiótico e/ou (ii) um inibidor de metalo-β-lactamase.

11. COMBINAÇÃO, caracterizada por ser de um composto, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um ou mais dentre (i) um agente antibiótico e (ii) um inibidor de metalo-β-lactamase.

12. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizado por ser para uso no tratamento ou prevenção de infecção bacteriana por coadministração com um agente antibiótico e/ou um inibidor de metalo-β-lactamase.

13. COMPOSIÇÃO, combinação ou composto para uso, de

acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 12, caracterizada pelo agente antibiótico ser um antibiótico carbapenem, de preferência o agente antibiótico é meropenem.

14. COMPOSTO, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, ou uma composição ou combinação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10, 11 ou 13, caracterizado por ser para uso em:

i) remoção ou redução de resistência a antibióticos em bactérias Gram-negativas; e/ou

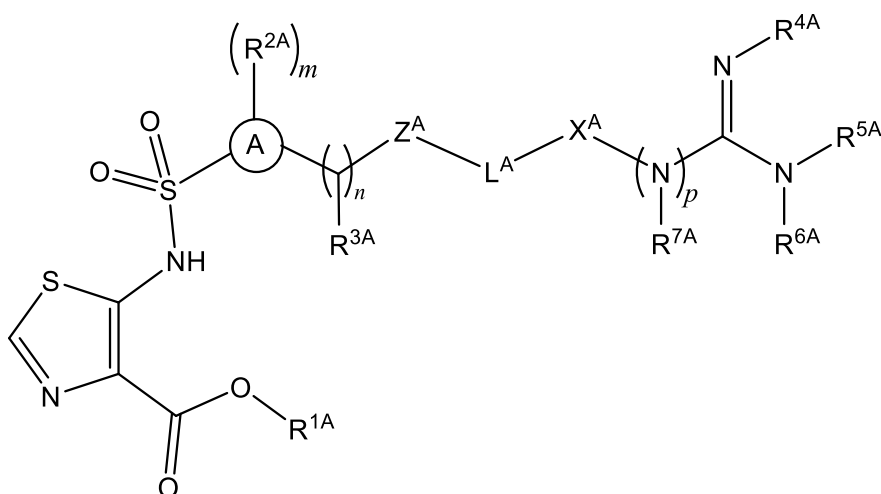
ii) tratamento ou prevenção de infecção bacteriana.

15. COMPOSTO, composição ou combinação para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 12 a 14, caracterizado pelas bactérias Gram-negativas serem selecionadas a partir de Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e Moraxellaceae, ou a infecção bacteriana ser causada por bactérias selecionadas a partir de Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e Moraxellaceae, preferencialmente:

(a) as bactérias selecionadas a partir de Enterobacteriaceae, Pseudomonadaceae e Moraxellaceae são selecionadas a partir de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter Cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* e *Acinetobacter baumannii*; e/ou

(b) a infecção bacteriana é causada por Enterobacteriaceae resistente a carbapenem.

16. COMPOSIÇÃO, combinação ou composto para uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 10 a 15, caracterizada pelo inibidor de metalo- β -lactamase ser um composto de Fórmula (A) ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo:



[FÓRMULA (A)]

em que:

- R^{1A} é selecionado a partir de H, R^{1b} e $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})R^{1b}$, em que R^{1b} é selecionado a partir de um grupo alquila C_1 a C_4 não substituído e fenila;

- \textcircled{A} é um grupo cíclico selecionado a partir de arila C_6 a C_{10} , heteroarila de 5 a 10 membros e grupos carbocíclicos e heterocíclicos de 4 a 10 membros;

- cada R^{2A} é independentemente selecionado a partir de:

(i) halo ou R^8 ;

(ii) alquila C_{1-3} , O(alquila C_{1-3}), S(alquila C_{1-3}), SO(alquila C_{1-3}) ou SO_2 (alquila C_{1-3}), qualquer um dos quais pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 substituintes halo e/ou um substituinte R^8 ; e

(iii) $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^c$ e $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, em que cada R^a e R^b é independentemente selecionado a partir de hidrogênio e alquila C_{1-2} não substituída e cada R^c é alquila C_{1-2} não substituída;

e

• cada R^8 é independentemente selecionado a partir de CN, OH, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^f\text{R}^g$, $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ e $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{NR}^{11})\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$; em que cada um dentre R^f e R^g é independentemente H ou alquila C_{1-2} não substituída;

- m é 0, 1, 2 ou 3;

- R^{3A} é selecionado a partir de hidrogênio e um grupo alquila C_1 a C_3 que é não substituído ou é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-OR^{10}$ e $-NR^{10}R^{11}$;

- n é 0 ou 1;

- Z^A é uma ligação ou é selecionado a partir de $-NR^{10}C(O)-$, $-C(O)NR^{10}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{11}-$, $-NR^{10}C(O)O-$, $-OC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(O)S-$, $-SC(O)NR^{10}$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, $-C(NR^{10})NR^{11}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})-$, $-C(N+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})NR^{13}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})O-$, $-OC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})O-$, $-OC(N+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})S-$, $-SC(NR^{10})NR^{11}$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})S-$, $-SC(N+R^{10}R^{11})NR^{12}-$, $-C(O)NR^{15}-$, $-NR^{10}C(O)NR^{15}-$, $-OC(O)NR^{15}$, $-SC(O)NR^{15}$, $-C(NR^{10})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(NR^{11})NR^{15}-$, $-C(N+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-NR^{10}C(N+R^{11}R^{12})NR^{15}-$, $-OC(NR^{10})NR^{15}$, $-OC(N+R^{10}R^{11})NR^{15}-$, $-SC(NR^{10})NR^{15}$ e $-SC(N+R^{10}R^{11})NR^{15}-$;

- L^A é uma ligação ou é selecionado a partir de alquilenos C_{1-4} , alquilenos C_{2-4} , alquilenos C_{2-4} , alquilenos C_{1-3} -(cicloalquilenos C_{3-6})-alquilenos C_{1-3} , alquilenos C_{1-4} -(cicloalquilenos C_{3-6}) e (cicloalquilenos C_{3-6})-alquilenos C_{1-4} , em que L é não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionado a partir de halogênio, $-OR^{10}$ e $-NR^{10}R^{11}$; ou L é $-C(R^{10})=N-$;

- X^A é uma ligação ou, quando L é diferente de uma ligação ou $-C(R^{10})=N-$, X é uma ligação ou é selecionado a partir de $-NR^{10}-$, $-O-$, $-NR^{10}C(NR^{11})-$, e $-C(NR^{10})-$;

- p é 0 ou 1;

- R^{4A} é selecionado a partir de H, $-CN$ e alquila C_1 a C_3 que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, $-OR^{10}$, $-NR^{10}R^{11}$ e $-CN$;

ou R^{4A} é unido com R^{5A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros

compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{5A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{5A} é unido com R^{4A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{5A} é unido com R⁶ para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{6A} é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{6A} é unido com R^{5A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{6A} é unido com R^{7A}, se presente, para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- R^{7A}, se presente, é selecionado a partir de H, -CN e alquila C₁ a C₃ que é não substituída ou é substituída com 1, 2 ou 3 substituintes selecionados a partir de halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

ou R^{7A} é unido com R^{6A} para formar, juntamente com os átomos aos quais eles estão ligados, um grupo heterocíclico de 5 a 6 membros compreendendo pelo menos um átomo de carbono saturado no anel, o referido grupo heterocíclico sendo não substituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes selecionados a partir de alquila C₁ a C₂ não substituída, halogênio, -OR¹⁰, -NR¹⁰R¹¹ e -CN;

- cada R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ e R¹⁴ é independentemente H ou metila;

e

- cada R¹⁵ é, independentemente, alquila C₁ a C₄ substituída ou alquila C₂ a C₄ não substituída, em que quando R¹⁵ é um grupo alquila substituído, o grupo alquila é substituído com 1, 2 ou 3 substituintes independentemente selecionados a partir de halogênio, CN, OR¹⁰ e -NR¹⁰R¹¹.

Figura 1

A

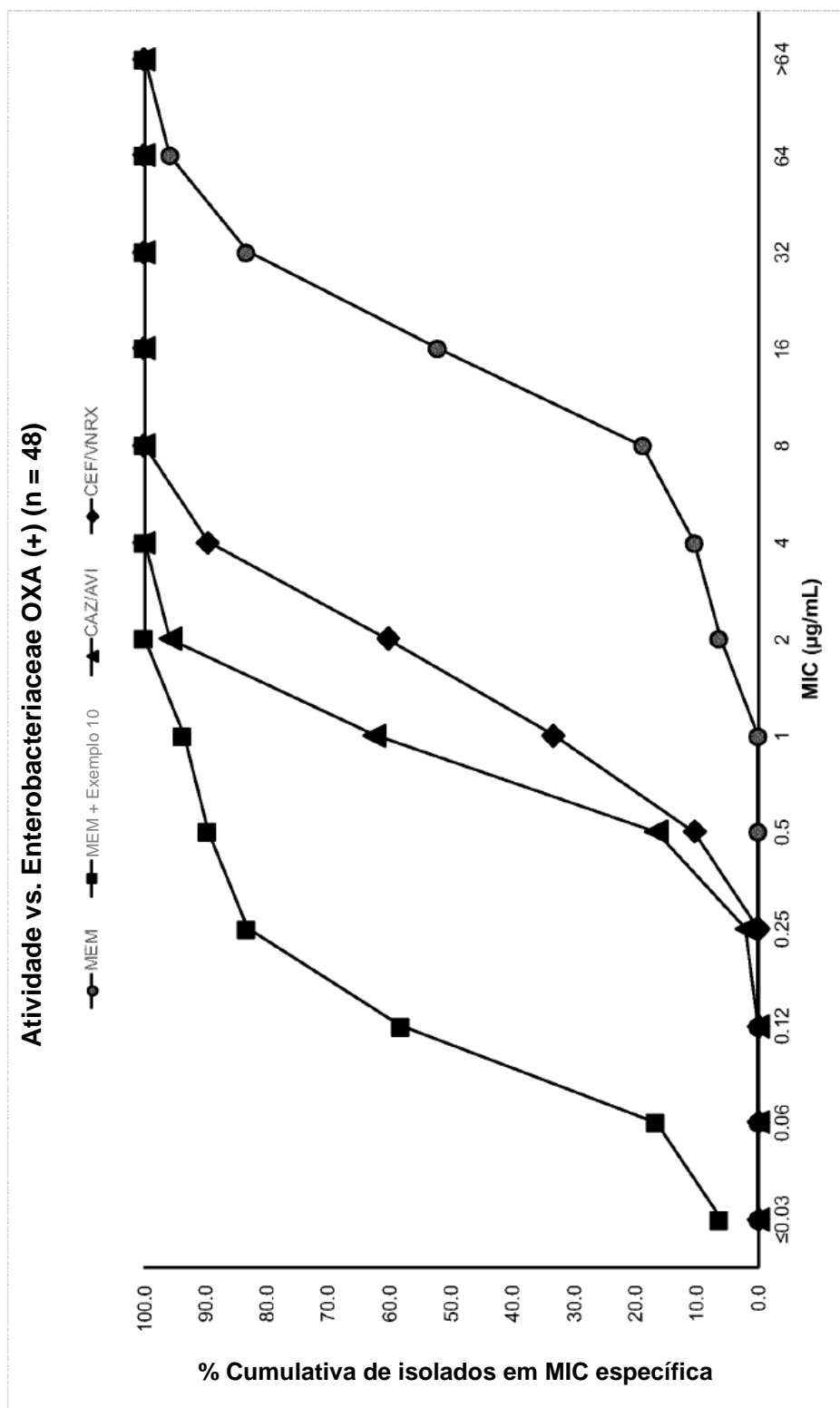


Figura 1 (continuação)

B

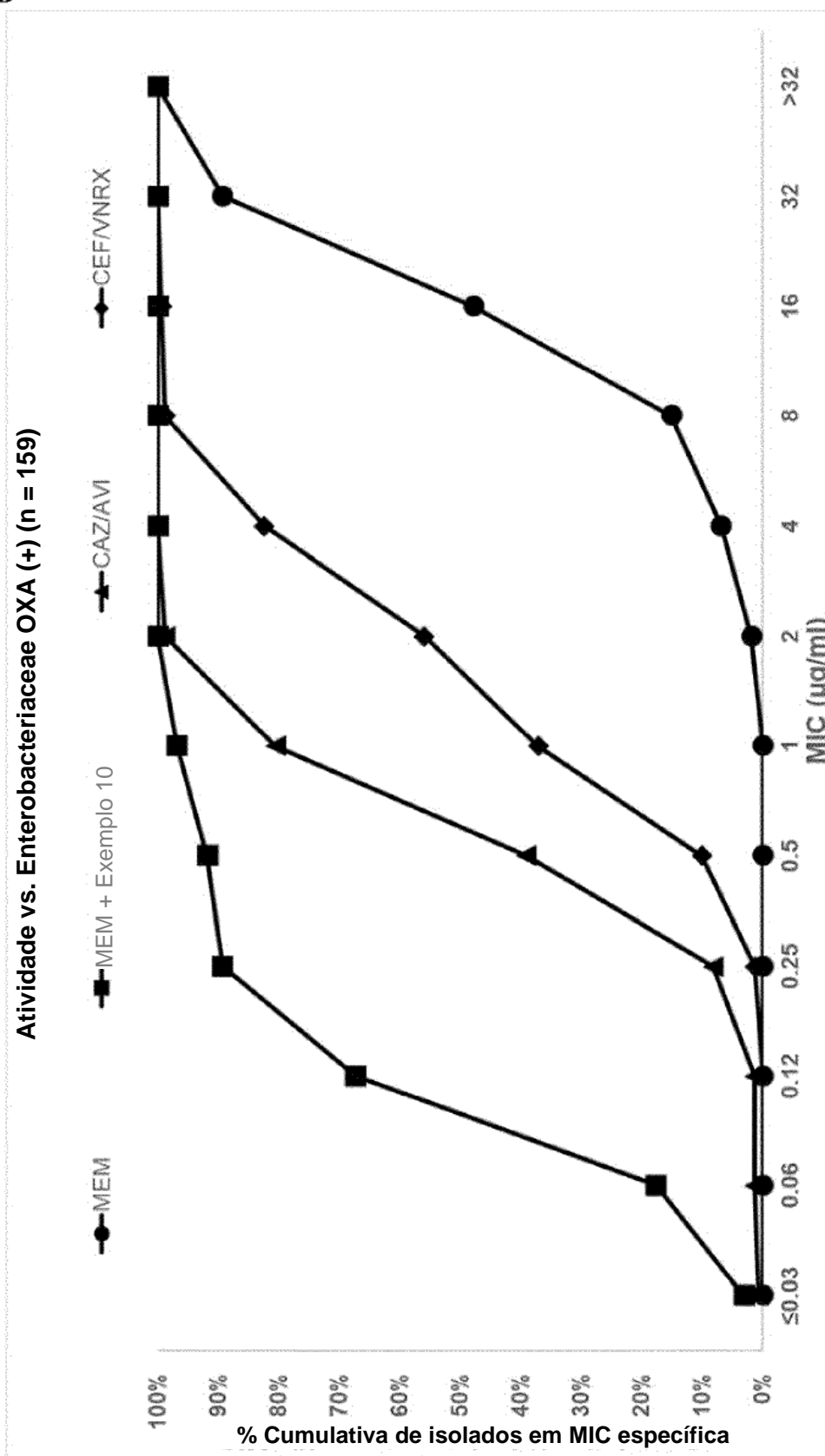


Figura 2

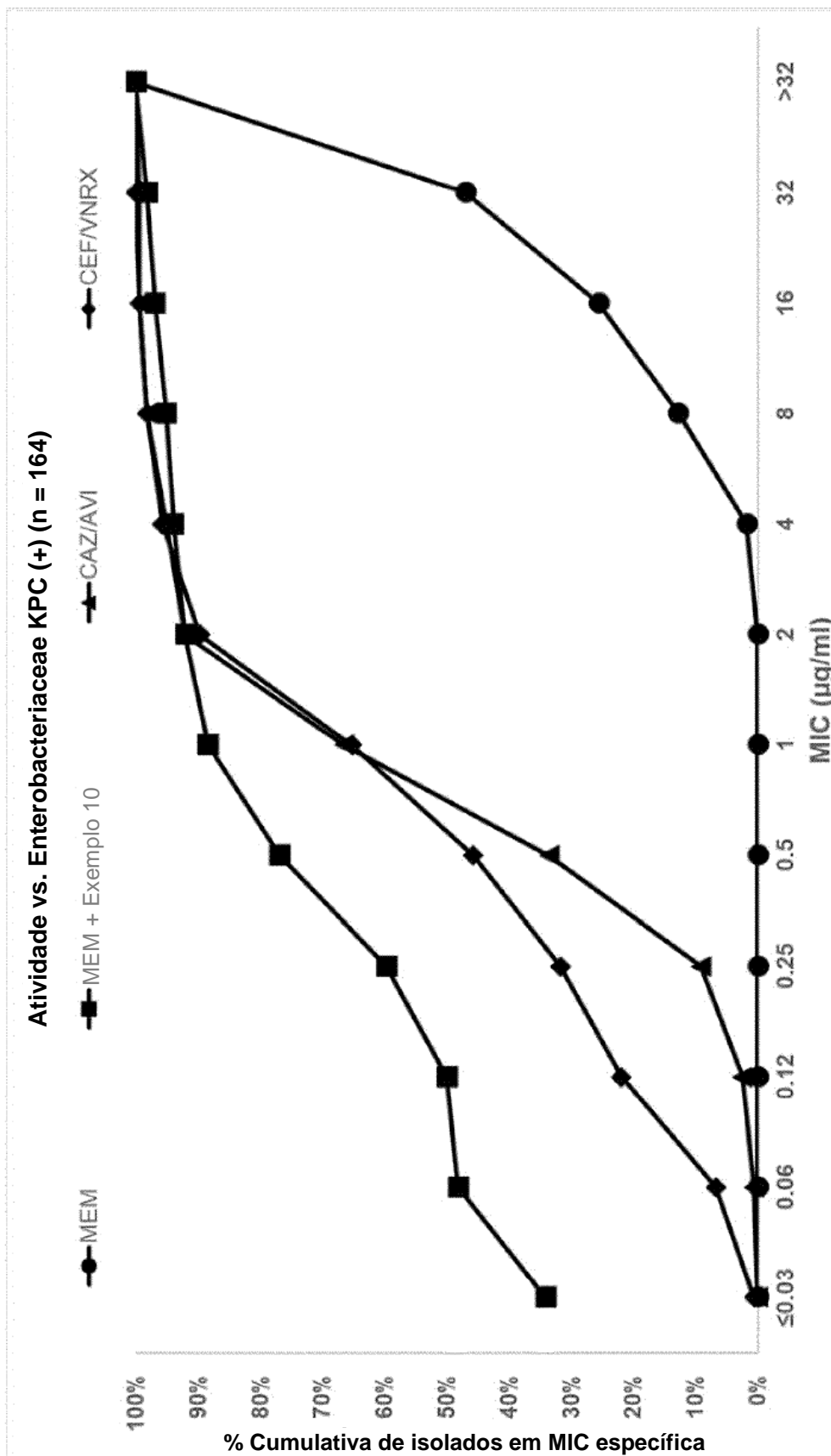


Figura 3

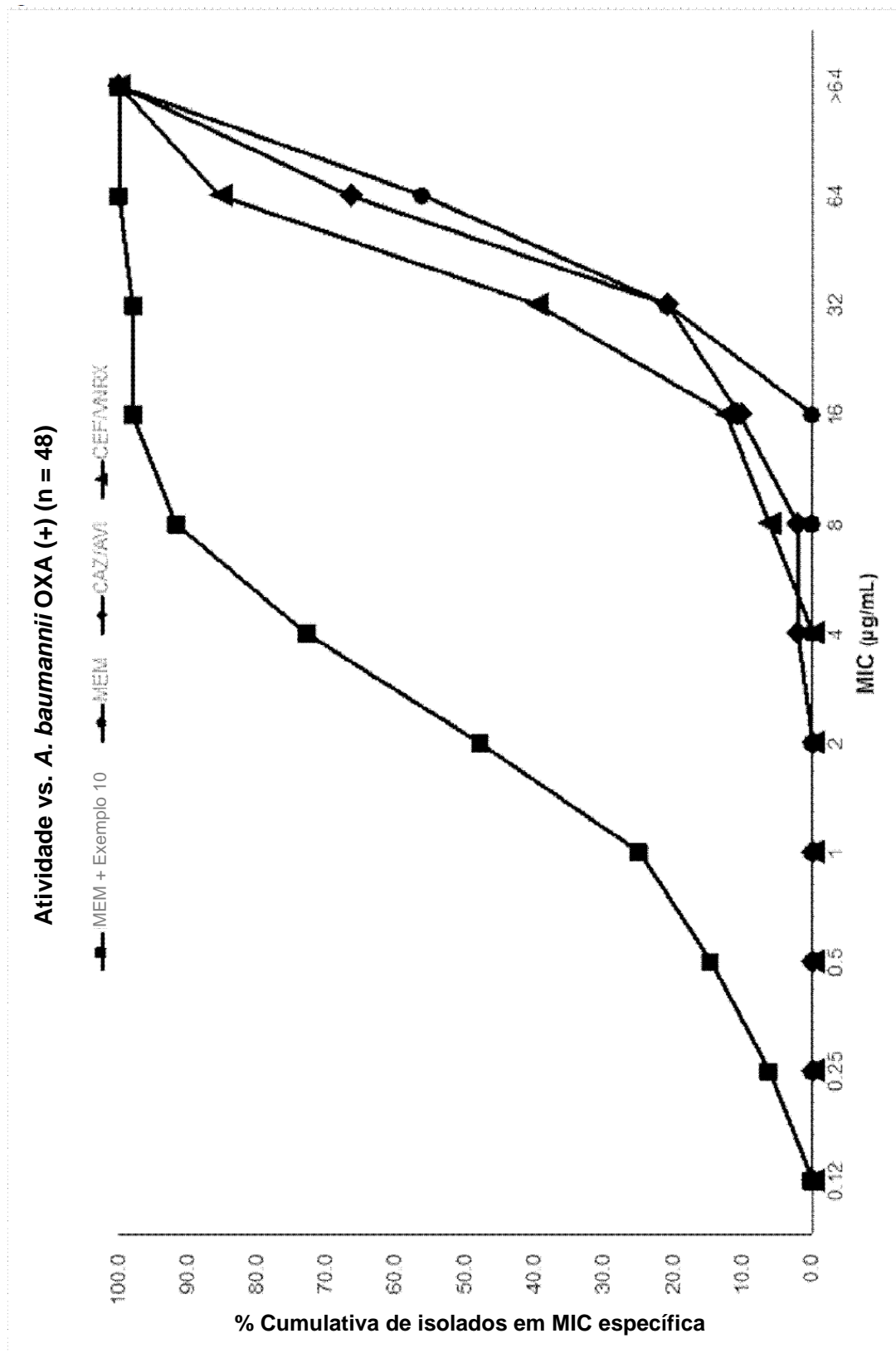


Figura 4A

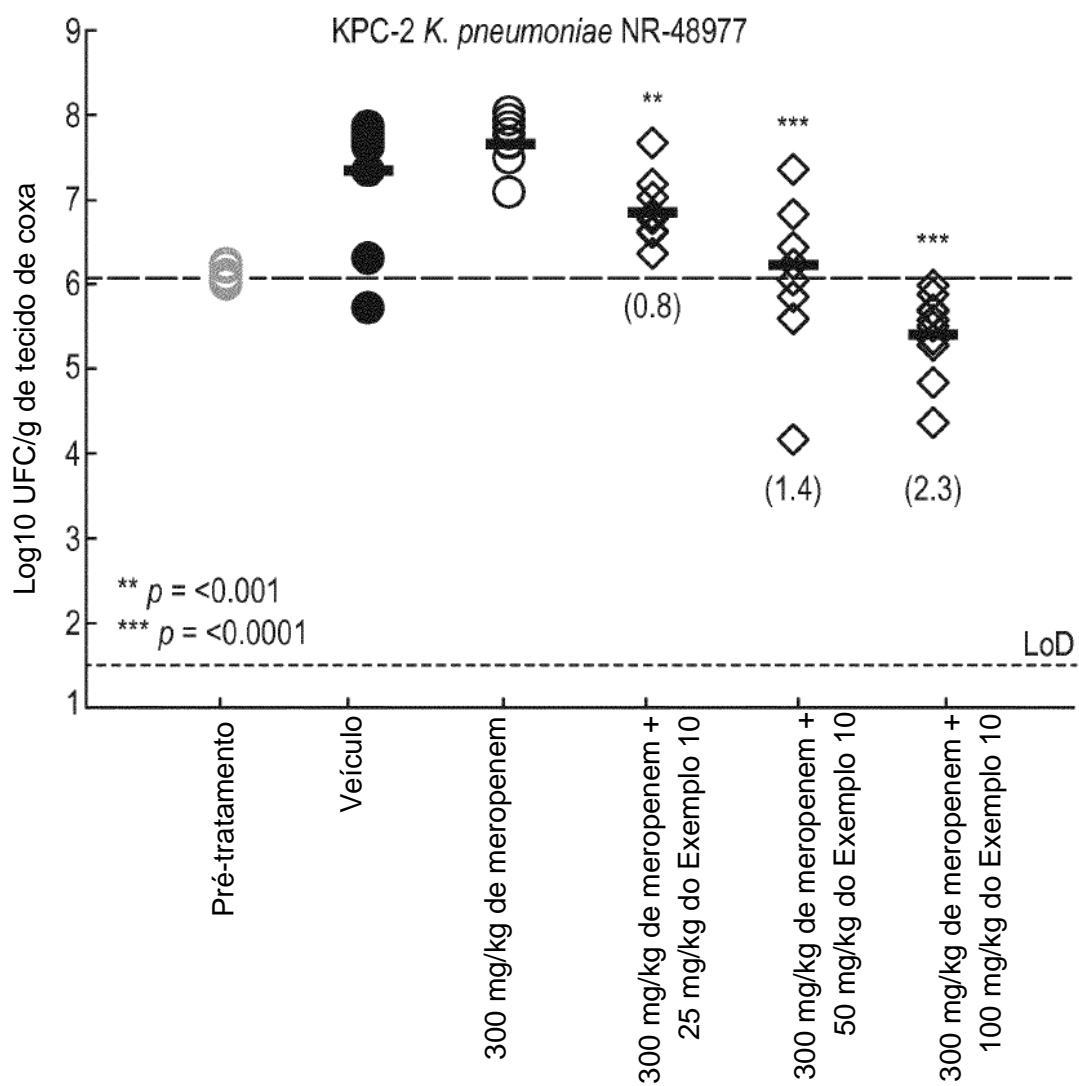


Figura 4B

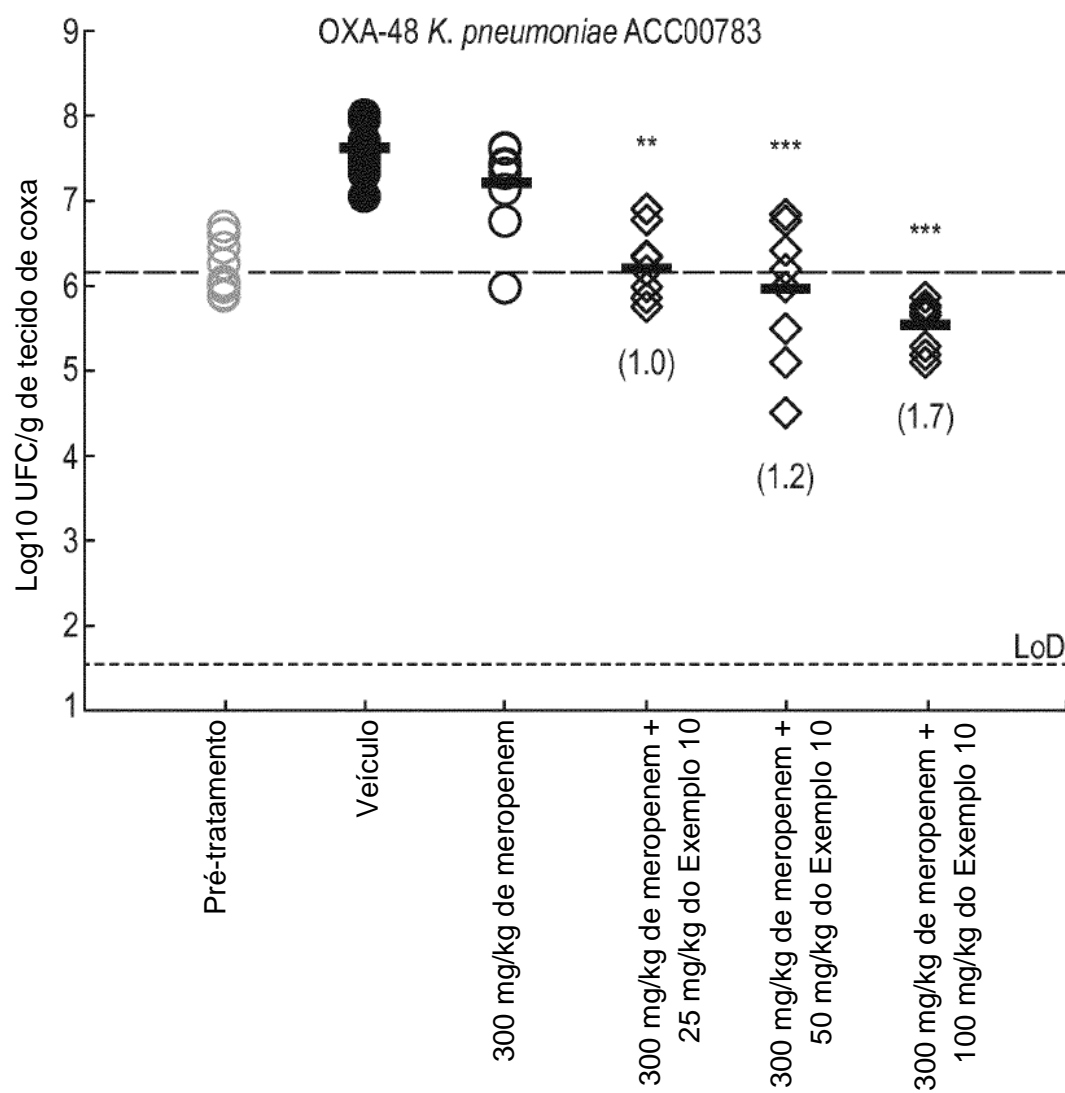
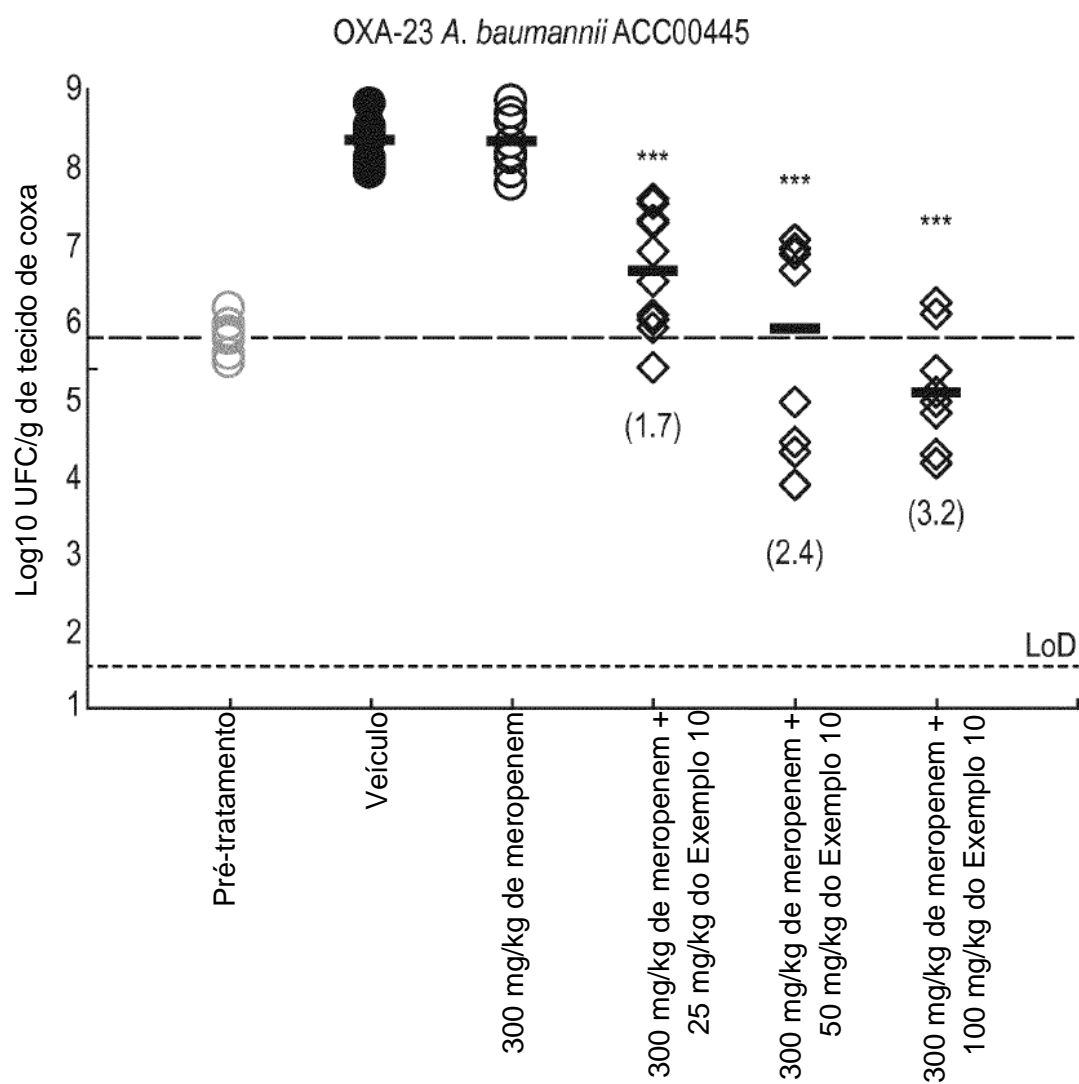


Figura 4C



RESUMO**“COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA E COMBINAÇÃO”**

A invenção se refere a um composto que é uma diazabicyclooctanona de Fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma: em que R é conforme definido aqui. Os compostos são úteis no tratamento de infecções bacterianas, em particular eles são úteis na redução da resistência bacteriana aos antibióticos. Eles também são úteis no tratamento de bactérias que expressam enzimas serina- β -lactamase, em combinação com antibióticos.