



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

(21) **PI0613927-2 A2**

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



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/424
A61K 31/429
A61K 31/546
A61K 31/43
A61P 31/04

(54) Título: **USO DE CEFEPIMA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA E UM COMPOSTO DA FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER DESTE HIDROLISÁVEL IN VIVO; COMPOSIÇÃO; EMBALAGEM; E PRODUTO**

(57) Resumo: USO DE CEFEPIMA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA E UM COMPOSTO DA FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER DESTE HIDROLISÁVEL IN VIVO; COMPOSIÇÃO; EMBALAGEM; E PRODUTO. A presente invenção fornece um antibiótico β - lactam tal como cefepima e um composto da fórmula I, composições farmacêuticas e o seu uso para o tratamento de infecção ou doença bacteriana em um paciente que necessita deste.

(30) Prioridade Unionista: 27/07/2005 US 60/702,809

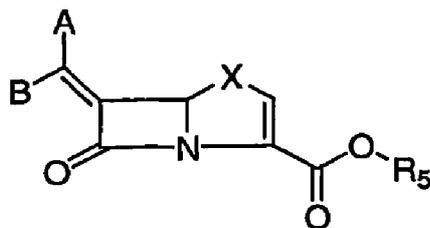
(73) Titular(es): WYETH

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

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

(86) Pedido Internacional: PCT US2006028948 de 26/07/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/016134 de 08/02/2007



(I)

"USO DE CEFEPIMA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA E UM COMPOSTO DA FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER DESTE HIDROLISÁVEL *IN VIVO*; COMPOSIÇÃO; EMBALAGEM; E PRODUTO"

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

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

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção diz respeito a certo penens 6-alquilideno bicíclico que age como inibidores β -lactamase de espectro amplo, quando combinados com um antibiótico β -lactam, incluindo uma "quarta-geração" de antibiótico de cefalosporina, tal como cefepima, um antibiótico de penicilina, ou um antibiótico carbapenem. β -Lactamases hidrolisam antibióticos β -lactam, e como tal servem como a causa principal da resistência bacteriana. Os compostos da presente

invenção, quando combinados com um antibiótico β -lactam tal como cefepima, fornecem um tratamento efetivo contra infecções bacterianas que colocam a vida em risco.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

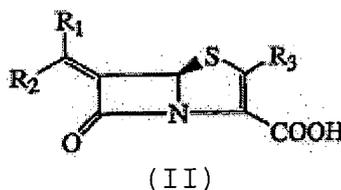
5 Penicilinas e cefalosporinas são os antibióticos β -lactam mais ampla e freqüentemente usados na clínica. Entretanto, o desenvolvimento de resistência aos antibióticos β -lactam por diferentes patógenos tem tido um efeito prejudicial na manutenção do tratamento efetivo de infecções
10 bacterianas. (Coleman, K. *Expert Opin. Invest. Drugs* 1995, 4, 693; Sutherland, R. *Infection* 1995, 23 (4) 191; Bush, K, *Cur. Farm. Design* 1999, 5, 839-845). O mecanismo mais significativo conhecido relacionado ao desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos β -lactam é a produção
15 serina β -lactamases de Classe-A, Classe-B e Classe-C. Estas enzimas degradam os antibióticos β -lactam, resultando na perda de atividade antibacteriana. Enzimas Classe-A hidrolisam preferencialmente penicilinas, ao passo que lactamases Classe-C tem um perfil de substrato, favorecendo hidrólise
20 de cefalosporina. (Bush, K.; Jacoby, G.A.; Medeiros, A.A. *Antimicrob. Agentes Chemother.* 1995, 39, 1211). Até hoje, mais de 250 diferentes β -lactamases foram reportados (Payne, D.J.,: Du, W and Bateson, J.H. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000, 247) e existe uma necessidade para uma nova geração de
25 espectro amplo inibidores de β -lactamase. Resistência bacteriana a estes antibióticos pode ser bastante reduzida, administrando o antibiótico β -lactam na combinação com um composto que inibe estas enzimas.

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

Os inibidores de β -lactamase comercialmente disponíveis tais como ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam são todos efetivos contra patógenos de produção de Classe-A. Ácido clavulânico é clinicamente usado em combinação com amoxicilina e ticarcilina; similarmente, sulbactam com ampicilina e tazobactam com piperacilina. Entretanto, estes compostos são ineficazes contra organismos produtores de Classe-C. O mecanismo de inativação de Classe-A β -lactamases (tal como PCI e TEM-1) foi elucidado. (Bush, K.; *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993, 37, 851; Yang, Y.; Janota, K.; Tabei, K.; Huang, N.; Seigal, M.M.; Lin, Y.I.; Rasmussen, B.A. and Shlaes, D.M. *J. Biol. Chem.* 2000, 35, 26674-26682).

Recentemente, foi mostrado que derivados de 6-

metilideno da fórmula geral (II) são inibidores de β -lactamase efetivos de espectro amplo quando combinados com antibióticos β -lactam. WO 03/093280 A1, WO 03/093279 A1, WO 03/093277 A1 e US 2004 132708 A1.



5 Entretanto, continua a existir uma necessidade de tratamentos efetivos contra infecções bacterianas que colocam a vida em risco. A presente invenção é direcionada para estas e outras finalidades importantes.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

10 A presente invenção diz respeito a compostos β -lactam de espectro amplo de baixo peso molecular e, em particular, a uma classe de 6-alkilideno penens substituído por heteroarila bicíclico que tem propriedades inibitórias de β -lactamase quando combinados com um antibiótico β -
15 lactam, incluindo uma "quarta-geração" de antibiótico de cefalosporina tal como cefepima, um antibiótico de penicilina, ou um antibiótico carbapenem.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a um método para tratar uma infecção ou doença bacteriana,
20 compreendendo fornecer a um paciente que necessita deste uma quantidade efetiva de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta e um composto da fórmula geral I, da maneira aqui definida, ou sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo*. Em uma modalidade, o

composto da fórmula geral I é ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-bi-ciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio; ou ácido (5R), (6Z)-6-(5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilme-tileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxí-lico, sal de sódio.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a uma composição compreendendo um carreador farmacêutica-mente aceitável; cefepima ou um sal farmacêuticamente aceitável destas; e um composto da fórmula geral I, da maneira aqui definida, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo*. Em uma modalidade, o composto da fórmula geral I é ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-bicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio; ou ácido (5R), (6Z)-6-(5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito ao uso de uma composição compreendendo cefepima ou um sal farmacêuticamente aceitável destas; e um composto da fórmula geral I, da maneira aqui definida, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo* para a fabricação de um medicamento para tratar uma infecção ou doença bacteriana.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a compostos da fórmula geral I, da maneira aqui definida, ou sais farmacêuticamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis

destes *in vivo*, quando combinados com cefepima, que são usados no tratamento de infecções antibacterianas em um paciente.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a compostos da fórmula geral I, da maneira aqui definida, ou sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo*, quando combinados com um antibiótico β -lactam, incluindo um antibiótico cefalosporina, um antibiótico de penicilina, ou um antibiótico carbapenem, que são usados no tratamento de infecções antibacterianas em um paciente.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a uma embalagem compreendendo um carreador farmacologicamente aceitável, cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável destas, um composto da fórmula I, da maneira aqui definida, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*; e instruções, em que as instruções compreendem instruções para tratar uma infecção ou doença bacteriana.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito a um produto compreendendo cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta e um composto da fórmula I, da maneira aqui definida, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*, como uma preparação combinada para administração separada, simultânea ou seqüencial para tratar uma infecção ou doença bacteriana.

Em uma modalidade, a presente invenção diz respeito ao uso de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável

desta e um composto da fórmula I, da maneira aqui definida, ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*, na preparação de um medicamento para tratar uma infecção ou doença bacteriana.

5 Em uma outra modalidade, a presente invenção de um composto da fórmula I e um antibiótico β -lactam é adicionalmente combinado com outros compostos, incluindo, mas sem limitações, um inibidor deidropeptidase (DHP), por exemplo, cilastatina, que é usado no tratamento de infecções antibac-

10 terianas em um paciente.

Definições químicas

Da maneira aqui usada, R_1 é H, alquila C_1 -opcionalmente substituído, -arila opcionalmente substituído, -heteroarila opcionalmente substituído ou heterociclos mono

15 ou bicíclico saturados, cicloalquila C_3 - C_7 opcionalmente substituído, alquênica C_3 - C_6 opcionalmente substituído, alquinila C_3 - C_6 opcionalmente substituído com a condição de que tanto a ligação dupla quanto a ligação tripla não devem

20 estar presentes no átomo de carbono que é diretamente ligado ao N; - per flúor alquila C_1 - C_6 opcionalmente substituído, $-S(O)_p$ alquila ou arila opcionalmente substituído onde p é 2, $-C=O$ heteroarila opcionalmente substituído, $C=O$ arila opcionalmente substituído, $-C=O$ alquila (C_1 - C_6) opcionalmente substituído, $C=O$ cicloalquila, (C_3 - C_6)

25 opcionalmente substituído, $C=O$ heterociclos mono ou bicíclico saturados opcionalmente substituído, alquil C_1 - C_6 arila opcionalmente substituído, alquil C_1 - C_6 heteroarila opcionalmente substituído, aril- C_1 - C_6 alquila opcionalmente

substituído, heteroaril-alquila C_1-C_6 opcionalmente
 substituído, heterociclos mono ou bicíclico saturados
 alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído, arilalquenila
 opcionalmente substituído de 8 a 16 átomos de carbono, -
 5 $CONR_6R_7$, $-SO_2NR_6R_7$, arilalquioxialquila opcionalmente
 substituído, opcional-mente substituído -alquil-O-alquil-
 arila, -alquil-O-alquil-heteroarila opcionalmente
 substituído, ariloxialquila opcio-nalmente substituído,
 heteroariloxialquila opcionalmente substituído, ariloxiarila
 10 opcionalmente substituído, ariloxieteroarila opcionalmente
 substituído, alquil C_1-C_6 ariloxiarila opcionalmente
 substituído, alquil C_1-C_6 ariloxieteroarila opcionalmente
 substituído, alquil arilóxi alquilaminas opcionalmente
 substituído, alcóxi carbonila opcionalmente substituído,
 15 arilóxi carbonila opcionalmente substituído, heteroarilóxi
 carbonila opcionalmente substi-tuído. Em uma modalidade, R_1
 é H, alquila opcionalmente substituído, arila opcionalmente
 substituído, $-C=O$ alquila (C_1-C_6), alquenila C_3-C_6 , alquinila
 C_3-C_6 , cicloalquila opcionalmente substituído, SO_2 alquila,
 20 SO_2 arila, heterociclos opcionalmente substituídos, $-CONR_6R_7$,
 e heteroarila opcio-nalmente substituído.

R_2 é hidrogênio, alquila C_1-C_6 opcionalmente
 substituído, alquenila C_2-C_6 opcionalmente substituído tendo
 1 a 2 ligações duplas, opcionalmente substituído alquinila
 25 C_2-C_6 tendo 1 a 2 ligações triplas, halogênio, ciano, $N-R_6R_7$,
 alcóxi C_1-C_6 opcionalmente substituído, hidróxi; arila
 opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substi-
 tuído, $COOR_6$, alquil arilóxi alquilaminas opcionalmente

substituído, arilóxi opcionalmente substituído, hetero-
 arilóxi opcionalmente substituído, alquenilóxi C₃-C₆ opcio-
 nalmente substituído, alquinilóxi C₃-C₆ opcionalmente
 substituído, alquilamino C₁-C₆-alcóxi C₁-C₆, alquilenos dióxi,
 5 arilóxi C₁-C₆ alquil amina, opcionalmente substituído
 perflúor alquila C₁-C₆, S(O)_q- alquila C₁-C₆ opcionalmente
 substituído, S(O)_q- arila opcionalmente substituído onde q é
 0, 1 ou 2, CONR₆R₇, guanidino ou guanidino cíclico, alquila-
 rila C₁-C₆ opcionalmente substituído, arilalquila opcional-
 10 mente substituído, alquileteroarila C₁-C₆ opcionalmente
 substituído, heteroaril-alquila C₁-C₆ opcionalmente substi-
 tuído, heterociclos mono ou bicíclico saturados alquila C₁-
 C₆ opcionalmente substituído, arilalquenila opcionalmente
 substituído de 8 a 16 átomos de carbono, SO₂NR₆R₇, arilalqui-
 15 loxialquila opcionalmente substituído, ariloxialquila opcio-
 nalmente substituído, heteroariloxialquila opcionalmente
 substituído, ariloxiarila opcionalmente substituído, arilo-
 xieteroarila opcionalmente substituído, heteroariloxiarila
 substituído, alquil C₁-C₆ ariloxiarila opcionalmente subs-
 20 tituído, alquilariloxieteroarila C₁-C₆ opcionalmente
 substituído, ariloxialquila opcionalmente substituído,
 heteroariloxialquila opcionalmente substituído, alquilarilo-
 xialquilaminas opcionalmente substituído. Em uma modalidade,
 R₂ é H, alquila opcionalmente substituído, alcóxi opcio-
 25 nalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído,
 halogênio, CN, hidróxi, heterociclo opcionalmente substi-
 tuído, -CONR₆R₇, COOR₆, arila opcionalmente substituído,
 S(O)_q-alquila, e S(O)_q-arila.

R_3 é hidrogênio, alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_5-C_6 , arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído; em uma modalidade, R_3 é H ou alquila C_1-C_6 ;

R_4 é H, alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído, um de R_4 é OH, alcóxi C_1-C_6 , -S-alquila C_1-C_6 , $COOR_6$, $-NR_6R_7$, $-CONR_6R_7$; ou R_4R_4 podem juntos ser =O ou R_4R_4 juntamente com o carbono ao qual eles são anexados podem formar um sistema spiro de cinco a oito membros com ou sem a presença de heteroátomos selecionados N, O, $S=(O)_n$ (onde $n = 0$ a 2), $N-R_1$; em uma modalidade, R_4 é H, alquila C_1-C_6 , NR_6R_7 ou R_4R_4 juntamente com o carbono ao qual eles são anexados podem formar um sistema spiro de cinco a oito membros com ou sem a presença de heteroátomos;

R_6 e R_7 são independentemente H, alquila C_1-C_6 opcionalmente substituído, arila opcionalmente substituído, heteroarila opcionalmente substituído, alquil C_1-C_6 arila opcionalmente substituído, arilalquila opcionalmente substituído, heteroarilalquila opcionalmente substituído, alquila C_1-C_6 heteroarila opcionalmente substituído, R_6 e R_7 podem ser agrupados para formar um sistema de anel saturado de 3 a 7 membros opcionalmente tendo um ou dois heteroátomos tal como $N-R_1$, O, $S=(O)_n$ $n = 0-2$. Em uma modalidade, R_6 e R_7 são cada qual independentemente H, alquila C_1-C_6 , arilalquila, heteroarilalquila ou R_6 e R_7 juntos formam um sistema de anel saturado de 3 a 7 membros opcionalmente tendo um ou dois heteroátomos.

O termo alquila refere-se tanto a frações alquila de cadeia reta quanto ramificada de 1-12 carbonos, a menos

que de outra forma especificado; em uma modalidade, de 1-8 átomos de carbono; em uma modalidade, de 1-6 átomos de carbono; e em uma modalidade, de 1-4 átomos de carbono. Grupos alquila (C₁-C₆)- representativos incluem, mas sem
5 limitações, metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, terc-butila, pentila, isopentila, neopentila, hexila, isoexila, e neoexila.

O termo cicloalquila refere-se a um grupo hidrocarboneto cíclico tendo 3-7 átomos de carbono a menos que de
10 outra forma especificado; em uma modalidade, 7 átomos de carbono; em uma modalidade, 6 átomos de carbono; em uma modalidade, 5 átomos de carbono; em uma modalidade, 4 átomos de carbono; e em uma modalidade, 3 átomos de carbono.

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

20 Heteroarila refere-se um sistema de anel heterocíclico aromático (monocíclico ou bicíclico), por exemplo, tendo 5-10 membros de anel e 1-3 heteroátomos selecionados de O, N e S, por exemplo, onde as frações heteroarila são selecionadas de: (1) furano, tiofeno, indol, azaindol,
25 oxazol, tiazol, isoxazol, isotiazol, imidazol, N-metilimidazol, piridina, pirimidina, pirazina, pirrol, N-metilpirrol, pirazol, N-metilpirazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1-metil-1,2,4-triazol, 1H-tetrazol, 1-

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

O termo grupo heteroarila bicíclico fundido refere-se um grupo compreendendo dois anéis fundidos em que um tem caractere aromático [isto é, regra de Huckel $(4n+2)$] e o outro anel é não aromático. O grupo heteroarila bicíclico fundido contém um a seis heteroátomos selecionados do grupo que consiste em O, S, N e N-R₁. O grupo heteroarila bicíclico fundido pode ser ligado ao restante da molécula por meio de um átomo de carbono no anel aromático. O anel aromático do grupo heteroarila bicíclico fundido contém

cinco ou seis átomos do anel (incluindo átomos cabeça de ponte) selecionados de CR_2 , N, O, S ou $N-R_1$. O anel aromático do grupo heteroarila bicíclico fundido contém 0 a 3 hetero-átomos selecionados do grupo O, S, N e $N-R_1$. O anel não aromático do grupo heteroarila bicíclico fundido contém cinco a oito átomos do anel (incluindo átomos cabeça de ponte) selecionados de CR_4R_4 , N, $N-R_1$, O, $S(O)_n$ onde $n=0-2$. O anel não aromático do grupo heteroarila bicíclico fundido contém 0 a 4 heteroátomos selecionados de N, $N-R_1$, O ou $S(O)_n$ onde $n = 0$ a 2.

Um grupo heteroarila bicíclico fundido inclui sistemas de anel opcionalmente substituído tal como frações (6,7-diidro-5*H*-pirrol[1,2-*a*]imidazol e (5,6-diidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazina.

Se qualquer grupo é considerado 'opcionalmente substituído' tal como, por exemplo, arila ou heteroarila, então um ou dois dos seguintes substituintes são possíveis (o mesmo ou diferente): nitro, -arila, -heteroarila, alcoxi-carbonila-, -alcóxi, -alcóxi-alquila, alquil-O- alquil C_2-C_4 -O-, -ciano, -halogênio, -hidróxi, $-N-R_6R_7$, -trifluormetila, -trifluormetóxi, arilalquila, alquilarila, R_6R_7N -alquil-, HO- alquila C_1-C_6 -, alcoxialquila-, alquil-S-, $-SO_2N-R_6R_7$, $-SO_2NHR_6$, $-CO_2H$, $CONR_6R_7$, aril-O-, heteroaril-O-, $-S(O)_s$ -arila (onde $s = 0-2$), -alquil-O-alquil- NR_6R_7 , -alquil-aril-O-alquila $N-R_6R_7$, alquila C_1-C_6 , alquenila, alquinila, cicloalquila, alcóxi-alquil-O-, R_6R_7N -alquil-, e $-S(O)_s$ -heteroarila (onde $s = 0-2$). Em uma modalidade, substituintes, por exemplo, para

arila e heteroarila incluem: alquila, halogênio, $-N-R_6R_7$, trifluormetila, -trifluormetóxi, arilalquila, e alquilarila.

Arilalquila refere-se a alquil C_1-C_6 arila---; frações arilalquila incluem benzila, 1-feniletila, 2-
5 feniletila, 3-fenilpropila, 2-fenilpropila e similares. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração alquila ou arila da maneira definida anteriormente.

Alquilarila refere-se a alquil C_1-C_6 arila. O termo
10 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração arila ou alquila da maneira definida anteriormente.

Heteroaril- C_1-C_6 alquila refere-se a uma fração alquila substituída por heteroarila em que a cadeia alquila
15 é 1-6 átomos de carbono (reto ou ramificado). Frações alquil heteroarila incluem heteroaril- $(CH_2)_{1-6}$ -- e similares. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes na fração alquila ou heteroarila da maneira definida anteriormente;

20 Alquileteroarila C_1-C_6 refere-se a uma cadeia alquila de 1-6 átomos de carbono (reto ou ramificado) anexado a uma fração heteroarila, que é ligada ao resto da molécula. Por exemplo, alquil C_1-C_6 -heteroarila--. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou
25 substituído com 1 ou 2 substituintes na fração alquila ou heteroarila da maneira definida anteriormente;

Grupos heterociclos saturados ou parcialmente saturados referem-se a anéis heterocíclicos selecionados das

frações; aziridinila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexaidro-
azepinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, morfo-
linila, tiomorfolinila, diidrobenzimidazolila, diidrobenco-
furanila, diidrobenzotienila, diidrobenzoxazolila, diidro-
5 furanila, diidroimidazolila, diidroindolila, diidroisooxa-
zolila, diidroisotiazolila, diidrooxadiazolila, diidrooxa-
zolila, diidropirazinila, diidropirazolila, diidropiridi-
nila, diidropirimidinila, diidropirrolila, diidroquinoli-
nila, diidrotetrazolila, diidrotiadiazolila, diidrotiazolila,
10 diidrotienila, diidrotriazolila, diidroazetidinila, diidro-
1,4-dioxanila, tetraidrofuranila, tetraidrotienila, tetrai-
droquinolinila, e tetraidroisoquinolinila. Em uma modali-
dade, heterociclos saturados ou parcialmente saturados
incluem: aziridinila, azetidinila, 1,4-dioxanila, hexaidro-
15 azepinila, piperazinila, piperidinila, pirrolidinila, morfo-
linila, tiomorfolinila, tetraidroquinolinila, tetraidroiso-
quinolinila, diidroimidazolila e diidroisooxazolila.

Heterociclos mono ou bicíclicos saturados ou
parcialmente saturados alquila C₁-C₆ referem-se a um grupo
20 alquila (reto ou ramificado) de C₁-C₆ anexado a um
heterociclo (que é definido antes) através de um átomo de
carbono ou um átomo de nitrogênio e a outra extremidade da
cadeia alquila anexado ao resto da molécula. O termo
'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou
25 substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na alquila ou
porção heterocíclica da molécula, da maneira definida
anteriormente;

Arilalquiloalquila refere-se a aril- alquila C₆

C₁-O- alquila C₁-C₆---. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes nas porções alquila e/ou arila da maneira definida anteriormente;

5 Alquiloalquila refere-se alquila C₁-C₆-O- alquila C₁-C₆---. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila da maneira definida anteriormente;

10 Ariloxialquila é definido como aril-O-alquila C₁-C₆---. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila ou arila da maneira definida anteriormente;

15 Heteroarilalquiloalquila refere-se heteroarilalquil C₁-C₆-O-alquila C₁-C₆---. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila ou heteroarila da maneira definida anteriormente;

20 Ariloxiarila refere-se a aril-O-arila---. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração arila da maneira definida anteriormente;

25 Ariloxiheteroarila refere-se a aril-O-heteroarila- ou -aril-O-heteroarila; nesta definição tanto a fração arila quanto a fração heteroarila podem ser anexadas à porção restante da molécula. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2

substituintes presentes na fração arila ou na fração heteroarila da maneira definida anteriormente;

Alquila ariloxiarila refere-se a aril-O-aril-
alquila C_1-C_6 ----. O termo 'opcionalmente substituído'
5 refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2
substituintes presentes na fração arila da maneira definida
anteriormente;

Alquilariloxieteroarila refere-se a heteroaril-O-
aril alquila C_1-C_6 --. O termo 'opcionalmente substituído'
10 refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2
substituintes presentes na fração arila ou na fração
heteroarila da maneira definida anteriormente;

Alquilariloxialquilamina refere-se a R_6R_7N - alquila
 C_1-C_6 -O-aril- alquila C_1-C_6 ---. Os termos 'opcionalmente
15 substituído' referem-se a insubstituído ou substituído com 1
ou 2 substituintes presentes na fração alquila ou arila da
maneira definida anteriormente; R_6 e R_7 da maneira definida
anteriormente;

Alcoxicarbonila refere-se alquila $C_1-C_6-O-C=O$ --. O
20 termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído
ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na porção
alquila da fração alcóxi da maneira definida anteriormente;

Ariloxicarbonila refere-se a aril-O-C=O--. O termo
'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou
25 substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração
arila da maneira definida anteriormente;

Heteroarilóxi carbonila refere-se heteroaril-O-
C=O--. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a

insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração heteroarila da maneira definida anteriormente;

Alcóxi refere-se a alquila C_1-C_6-O-- . Os termos
5 'opcionalmente substituído' referem-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila da maneira definida anteriormente;

Arilóxi refere-se aril- $O--$. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1
10 ou 2 substituintes presentes na fração arila da maneira definida anteriormente;

Heteroarilóxi refere-se a heteroaril- $O--$. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração
15 heteroarila da maneira definida anteriormente;

Alquenilóxi refere-se a alqueno C_3-C_6-O-- ; Exemplo alil- $O--$, but-2-eno- O ou frações semelhantes. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração
20 alqueno da maneira definida anteriormente, com a condição de que nenhum heteroátomo tal como O, S ou N- R_1 esteja presente no átomo de carbono, que é anexado a uma ligação dupla;

Alquinilóxi refere-se a alqueno C_3-C_6-O-- ; Exemplo $CH\equiv C-CH_2-O-$, ou frações semelhantes. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1
25 ou 2 substituintes presentes na fração alquino da maneira definida anteriormente, com a condição de que nenhum heteroátomo tal como O, S ou N- R_1 esteja presente em um

átomo de carbono que é anexado a uma ligação dupla ou tripla;

Alquilaminoalcóxi refere-se a R_6R_7N- alquila C_1-C_6- $-O-$ alquila C_1-C_6- ---, onde o grupo alquila terminal
 5 anexado ao oxigênio é conectado ao resto da molécula. Os termos R_6 e R_7 são definidos anteriormente. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alquila da maneira definida anteriormente;

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

Ariloxialquilamina refere-se a R_6R_7N- alquila C_1-C_6- $-O-Aril--$, onde o arila é anexado ao resto da molécula. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na
 15 fração alquila ou arila da maneira definida anteriormente;

Arilalquenila refere-se a aril- alqueno C_2-C_8 --, com a condição de que no heteroátomo tal como O, S ou N- R_1 sejam presentes no átomo de carbono, que é anexado a uma
 20 ligação dupla. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração alqueno ou arila da maneira definida anteriormente;

Heteroariloxialquila refere-se a heteroaril- $O-$ alquila C_1-C_6--- . O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração heteroarila da maneira definida anteriormente;

Heteroariloxiarila refere-se a heteroaril-O-aril---, onde a fração arila é anexada ao resto da molécula. O termo 'opcionalmente substituído' refere-se a insubstituído ou substituído com 1 ou 2 substituintes presentes na fração
5 heteroarila ou na fração arila da maneira definida anteriormente;

Alcóxi, alcoxialquila, alcoxialquilóxi e alquiltioalquilóxi refere-se a frações em que a cadeia alquila é 1-6 átomos de carbono (reto ou ramificado). Arilóxi,
10 heteroarilóxi, ariltio e heteroariltio são frações em que os grupos arila e heteroarila são da maneira anteriormente aqui definida. Arilalquilóxi, heteroarilalquilóxi, arilalquiltio e heteroarilalquiltio são frações em que os grupos arila e heteroarila são da maneira anteriormente aqui definida e em
15 que a cadeia alquila é 1-6 carbonos (reto ou ramificado). Ariloxialquila, heteroariloxialquila, ariloxialquilóxi e heteroariloxialquilóxi são substituintes em que o radical alquila é 1-6 átomos de carbono. Os termos monoalquilamino e dialquilamino referem-se às frações com um ou dois grupo
20 alquilas em que a cadeia alquila é 1-6 carbonos e o grupos podem ser os mesmos ou diferentes. Os termos monoalquilaminoalquila e dialquilaminoalquila referem-se às frações monoalquilamino e dialquilamino com um ou dois grupo alquilas (os mesmos ou diferentes) ligados ao átomo de
25 nitrogênio que é anexado a um grupo alquila de 1-3 átomos de carbono.

Sais farmacologicamente aceitáveis são os sais que podem ser administrados ou fornecidos a um animal de sangue

quente, incluindo sais de metal alcalino terroso sódio, potássio ou cálcio.

O termo paciente da maneira aqui usada inclui, sem limitações, um humano, camundongo, rato, porquinho da índia, 5 cão, gato, cavalo, vaca, porco, macaco, chimpanzé, babuíno, ou reso. Em uma modalidade, o paciente é um animal de sangue quente. Em uma outra modalidade, o paciente é um ser humano.

O termo quantidade efetiva da maneira aqui usada refere-se a uma quantidade de um composto ou sal farmaceuticamente aceitável de um composto que, quando administrada 10 a um paciente, é efetiva para prevenir, para melhorar pelo menos parcialmente, ou para curar uma condição da qual o paciente sofre ou é suspeito de sofrer.

O termo substancialmente sem o seu enantiômero 15 oposto correspondente da maneira aqui usada significa que o composto contém não mais que cerca de 10% por peso de seu enantiômero oposto correspondente. Em outras modalidades, o composto que é substancialmente sem o seu enantiômero oposto correspondente contém não mais que cerca de 5%, não mais que 20 cerca de 1%, não mais que cerca de 0,5%, ou não mais que cerca de 0,1% por peso de seu enantiômero oposto correspondente. Um enantiômero que é substancialmente sem o seu enantiômero oposto correspondente inclui um composto que foi isolado e purificado ou foi preparado substancialmente sem o 25 seu enantiômero oposto correspondente.

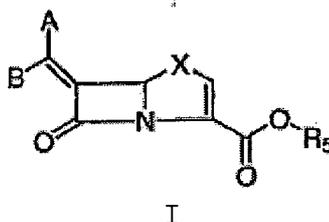
O termo isolado e purificado da maneira aqui usada refere-se a um componente isolado que é separado dos outros de uma mistura da reação ou uma origem natural. Em certas

modalidades, o isolado contém pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou pelo menos cerca de 98% do composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto por peso do isolado.

O termo tautômero da maneira aqui usada refere-se a compostos produzidos pelo fenômeno em que um próton de um átomo de uma molécula muda para um outro átomo. Ver, Jerry March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structures*, Fourth Edition, John Wiley & Sons 1992, 69-74.

Compostos da fórmula I

Compostos usados na presente invenção incluem compostos da fórmula I e sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo*:



ou sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo*:

em que:

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

X é S ou O;

R_5 é hidrogênio, um hidrolisável éster *in vivo* tal como alquila C_1-C_6 , cicloalquila C_5-C_6 , CHR_3OCO alquila C_1-C_6 ou um sal tal como Na, K, Ca; e

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

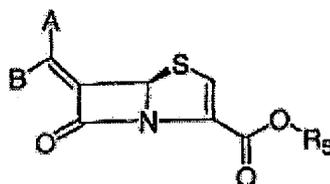
Em uma modalidade, X é S.

Em uma modalidade, R_5 é hidrogênio ou um sal.

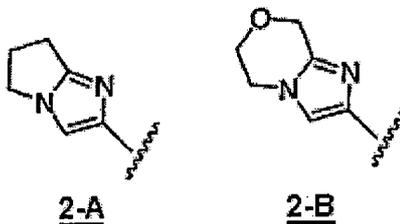
Em uma modalidade, R_3 é hidrogênio ou alquila C_1-C_6 .

10 Em uma modalidade, A denota um grupo heteroarila bicíclico opcionalmente substituído e B denota hidrogênio.

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



15 Exemplos não limitantes de um grupo heteroarila bicíclico incluem 2-A e 2-B:



Da maneira aqui usada, por exemplo, na fórmula 2-A e 2-B, o "~~~~" designa o ponto de anexação do grupo heteroarila bicíclico ao resto da molécula.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é:

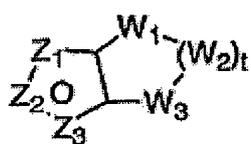
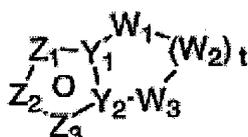
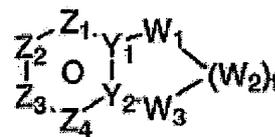
ácido (5*R*), (6*Z*)-6-(6,7-diidro-5*H*-pirrol[1,2-*a*]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é: ou
5 ácido (5*R*), (6*Z*)-6-(5,6-diidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é:
10 ácido (5*R*), (6*Z*)-6-(6,7-diidro-5*H*-pirrol[1,2-*a*]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Em uma modalidade, o composto da fórmula I é:
15 ácido (5*R*), (6*Z*)-6-(5,6-diidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico.

Exemplos adicionais de grupo heteroarila bicíclico opcionalmente substituído A e B incluem o seguinte:

1-A1-B1-C

Na fórmula 1-A Z1, Z2 e Z3 são independentemente CR₂, N, O, S ou N-R₁ e um de Z1-Z3 é carbono e é ligado ao
20 restante da molécula como apresentado na fórmula I. Quando um de Z's é CR₂ os outros dois Zs podem ser tanto dois N quanto um N e O, S, N-R₁ em quaisquer combinações sem quebrar a aromaticidade; quando dois Zs = CR₂ o outro Z pode ser opcionalmente selecionados de um N, O, S ou N-R₁ em

qualquer combinação sem quebrar a aromaticidade; W_1 , W_2 e W_3 são independentemente CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, N- R_1 , C=O; com a condição de que nenhuma formação de ligação S-S ou O-O ou S-O possa ocorrer para formar o sistema de anel saturado; $t= 1$ a 4.

Na fórmula 1-B Z_1 , Z_2 e Z_3 são independentemente CR_2 , N, O, S ou N- R_1 e um de $Z_1 -Z_3$ é carbono e é ligado ao restante da molécula como apresentado na fórmula I.

Quando um de $Z's = CR_2$, então os outros dois $Z's$ podem ser independentemente CR_2 , N, O, S ou N- R_1 em quaisquer combinações sem quebrar a aromaticidade.

Quando dois $Z's =N$, então o outro carbono no anel é ligado à porção penem da molécula como apresentado na fórmula I.

W_1 , W_2 e W_3 são independentemente CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, N- R_1 , $t= 1$ a 4;

Y_1 e $Y_2 = N$ ou C; com a condição de que quando o heterociclo aromático for imidazol, o anel saturado não possa conter um S adjacente ao carbono da cabeça de ponte.

Na fórmula 1-C Z_1 , Z_2 , Z_3 e Z_4 são independentemente CR_2 ou N e um de $Z_1 -Z_4$ é carbono e é ligado ao restante da molécula.

W_1 , W_2 e W_3 são independentemente CR_4R_4 , S, SO, SO_2 , O, ou N- R_1 ; com a condição de que nenhuma formação de ligação S-S ou O-O ou S-O possa ocorrer para formar o sistema de anel saturado; $t= 1$ a 4.

Y_1 e Y_2 são independentemente C ou N.

Exemplos adicionais de grupo heteroarila bicíclico

opcionalmente substituído A e B são apresentados em WO 03/093279 A1, WO 03/093277 A1, e US 2004 132708 A1.

Compostos usados na presente invenção incluem sais farmacologicamente aceitáveis ou ésteres hidrolisáveis destes *in vivo*, e como tal, o termo "composto" da maneira aqui usada inclui um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*. Uma fórmula estrutural do composto também inclui quaisquer tautômeros, quaisquer estereoisômeros (exceto onde estereoquímica é claramente notada) e quaisquer formas cristalinas.

Os compostos da fórmula I podem conter um átomo de carbono assimétrico e alguns dos compostos da fórmula I podem conter um ou mais centros assimétricos, e podem assim dar origem a isômeros e diastereômeros óticos. Embora em alguns casos representados sem ser em relação a estereoquímica nos compostos da fórmula I, a presente invenção inclui tais isômeros e diastereômeros óticos, bem como estereoisômeros R e S enantiomericamente puros racêmicos e resolvidos, e também outras misturas dos estereoisômeros R e S e sais farmacologicamente aceitáveis destes. Onde um estereoisômero é fornecido, ele pode em algumas modalidades ser fornecido substancialmente sem o seu enantiômero oposto correspondente.

Além disso, os compostos da fórmula I podem existir como tautômeros. Tais tautômeros podem ser transitórios ou isoláveis como um produto estável. Estes tautômeros estão no escopo da presente invenção.

Promedicamentos dos compostos da fórmula I estão

também no escopo da presente invenção.

Métodos de fabricar Compostos da fórmula I

Os compostos da fórmula I podem ser preparados usando uma variedade de métodos começando de compostos comercialmente disponíveis, compostos conhecidos, ou compostos preparados por métodos conhecidos. Vias sintéticas gerais para muitos dos compostos são incluídos nos esquemas seguintes. Versados na tecnologia entendem que etapas de proteção e desproteção não mostrados nos Esquemas podem ser necessários por esta síntese, e que a ordem das etapas podem ser mudadas para acomodar funcionalidade na molécula alvo.

Por exemplo, compostos da fórmula I podem ser sintetizados de acordo com os procedimentos esboçados em WO 03/093279 A1, WO 03/093277 A1 e US 2004 132708 A1.

15

Administração terapêutica

Em uma modalidade, um composto da fórmula I tem propriedades inibitórias de β -lactamase e antibacterianas e é usado para o tratamento de infecções em um paciente quando combinado com cefepima. Em uma modalidade da presente invenção, um composto da fórmula I em combinação com cefepima fornece um tratamento efetivo de uma infecção ou doença bacteriana.

Em uma modalidade, um composto da fórmula I tem propriedades inibitórias de β -lactamase e antibacterianas e é usado para o tratamento de infecções em um paciente quando combinado com um antibiótico β -lactam. Em uma modalidade da presente invenção, um composto da fórmula I em combinação com um antibiótico β -lactam fornece um tratamento efetivo de

uma infecção ou doença bacteriana.

Antibióticos β -lactam da maneira aqui usada incluem antibióticos de penicilina, antibióticos de cefalosporina, e antibióticos de carbapenem. Por exemplo, antibióticos de
5 penicilina tal como carbenicilina, azlocilina, mezlocilina, mecilinam, nafcilina, e oxacilina; antibióticos de cefalosporina tal como cefaclor, cefamandol, cefdinir, cefditoren, cefatamet, cefixima, cefmetazol, cefotaxima, cefotetano, cefoxitina, cefpodoxima, ceftibuten, ceftizoxima, e cefu-
10 roxima; e antibiótico de carbapenens tais como loracarbef, imipenem, meropenem, e ertapenem; são usados para o tratamento de infecções em um paciente quando combinados com um composto da fórmula I.

Em uma modalidade, um composto da fórmula I,
15 quando usado em combinação com cefepima, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-A. Em uma modalidade, um composto da fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito
20 sinérgico) contra um organismo que produz Classe-B. Em uma modalidade, um composto da fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-C. Em uma modalidade, um composto da fórmula
25 I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-D. Em uma outra modalidade, um composto da fórmula I, quando usado em combinação com

cefepima, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-A e Classe-C. Ainda em uma outra modalidade, um composto da fórmula I, quando usado em combinação com cefepima, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz da Classe-A, Classe-C, e Classe-D.

Em uma modalidade, um composto da, fórmula I quando usado em combinação com um antibiótico β -lactam, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-A. Em uma modalidade, um composto da, fórmula I quando usado em combinação com um antibiótico β -lactam, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-B. Em uma modalidade, um composto da fórmula I quando usado em combinação com um β -lactam antibiótico resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra Classe-C organismo que produz. Em uma modalidade, um composto da, fórmula I quando usado em combinação com um antibiótico β -lactam, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-D. Em uma outra modalidade, um composto da fórmula I, quando usado em combinação com um antibiótico β -lactam, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um organismo que produz Classe-A e Classe-C. Ainda em uma outra modalidade, um composto da fórmula I, quando usado em combinação com um antibiótico β -lactam, resulta em maior atividade antibacteriana (efeito sinérgico) contra um

organismo que produz Classe-A, Classe-C, e Classe-D.

Em uma modalidade, administração dos compostos da fórmula I é fornecida em conjunto com a administração anterior, simultânea ou subsequente de cefepima ("co-administração"). "Fornecidos" inclui administração direta bem como, por exemplo, promedicamentos *in vivo*. Quando os compostos da fórmula I são co-administrados com cefepima, o razão da quantidade do composto para a quantidade de cefepima pode variar em uma ampla faixa. A razão de cefepima para o composto da fórmula I pode variar de 1:1 a 100:1 (p/p). Em uma modalidade, a razão de cefepima para o composto da fórmula I é menor que 10:1 (p/p).

Em uma modalidade, administração dos compostos da fórmula I é fornecida em conjunto com administração anterior, simultânea ou subsequente de um antibiótico β -lactam ("co-administração"). Quando os compostos da fórmula I são co-administrados com um antibiótico β -lactam, a razão da quantidade do composto para a quantidade de cefepima pode variar em uma ampla faixa. A razão de um antibiótico β -lactam para o composto da fórmula I pode variar de 1:1 a 100:1 (p/p). Em uma modalidade, a razão de um antibiótico β -lactam para o composto da fórmula I é menor que 10:1 (p/p).

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

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

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

10 Em uma outra modalidade, um composto da fórmula I e cefepima agem sinergisticamente e são administrados em doses que são menores que as doses normalmente empregadas quando tais agentes são usados individualmente para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

15 Em uma outra modalidade, um composto da fórmula I e um antibiótico β -lactam agem sinergisticamente e são administrados em doses que são menores que as doses normalmente empregadas quando tais agentes são usados individualmente para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

20 Da maneira aqui usada, cefepima inclui um sal farmacologicamente aceitável destes.

25 Cefepima pode ser administrado a um paciente em uma dosagem variando de cerca de 250 mg a cerca de 2 g por administração. Em uma modalidade, a dosagem de cefepima é cerca de 300 mg, cerca de 350 mg, cerca de 400 mg, cerca de 450 mg, cerca de 500 mg, cerca de 550 mg, cerca de 600 mg, cerca de 650 mg, cerca de 700 mg, cerca de 750 mg, cerca de 800 mg, cerca de 850 mg, cerca de 900 mg, cerca de 950 mg,

cerca de 1 g, cerca de 1,1 g, cerca de 1,2 g, cerca de 1,25 g, cerca de 1,3 g, cerca de 1,4 g, cerca de 1,5 g, cerca de 1,6 g, cerca de 1,7 g, cerca de 1,75 g, cerca de 1,8 g, ou cerca de 1,9 g. Cefepima pode ser administrado em um tempo variando de cada 8 horas a cada 48 horas. Em uma modalidade, cefepima é administrada a cada 12 horas, a cada 16 horas, a cada 20 horas, a cada 24 horas, a cada 28 horas, a cada 32 horas, a cada 36 horas, a cada 40, ou a cada 44 horas. Cefepima pode ser administrado para uma duração variando de cerca de 7 dias a cerca de 10 dias. Em uma modalidade específica, cefepima é administrada por cerca de 8 dias ou cerca de 9 dias.

Da maneira aqui usada, um antibiótico β -lactam inclui um sal farmacologicamente aceitável deste.

Quando administrado a um paciente, um composto (por exemplo, um composto da fórmula I, cefepima, ou um antibiótico β -lactam) pode ser administrado puro ou como um componente de uma composição que compreende um carreador ou veículo fisiologicamente aceitável. A composição da invenção pode ser preparada usando um método compreendendo misturar o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto e um carreador, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável. A mistura pode ser realizada usando métodos bem conhecidos para misturar um composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto e um carreador, excipiente, ou diluente fisiologicamente aceitável.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição compreendendo cefepima ou um sal farmacologicamente

aceitável desta e um composto da fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*. Em uma outra modalidade, a invenção fornece uma composição compreendendo um composto da fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*, e uma composição compreendendo cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável destas.

Em uma modalidade, a invenção fornece uma composição compreendendo um antibiótico β -lactam ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um composto da fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*. Em uma outra modalidade, a invenção fornece uma composição compreendendo um composto da fórmula I ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*, e uma composição compreendendo um antibiótico β -lactam ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

As presentes composições, compreendendo compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis de compostos, podem ser administradas oralmente. As composições da invenção podem também ser administradas por qualquer outra via conveniente, por exemplo, por infusão contínua ou injeção de bolo, por absorção através de revestimentos epiteliais ou mucocutâneos (por exemplo, oral, retal, vaginal, e mucosa intestinal, etc.) e podem ser administradas juntamente com um outro agente terapêutico. Administração pode ser sistêmica ou local. Vários sistemas de distribuição conhecidos, incluindo encapsulação em lipossomos, micropartículas, microcápsulas,

e cápsulas, podem ser usados.

Métodos de administração incluem, mas sem limitações, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutânea, intranasal, epidural, oral, sublingual, 5 intracerebral, intravaginal, transdérmica, retal, por inalação, ou tópica, particularmente pelos ouvidos, nariz, olhos, ou pele. Em alguns casos, a administração resultará na liberação do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto na corrente sanguínea. O modo de 10 administração fica a critério do médico.

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I é administrado oralmente.

Em uma modalidade, cefepima é administrada oralmente. 15

Em uma modalidade, o antibiótico β -lactam é administrado oralmente.

Em uma outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I é 20 administrado intravenosamente.

Em uma modalidade, cefepima é administrada intravenosamente.

Em uma modalidade, o antibiótico β -lactam é administrado intravenosamente.

Em uma outra modalidade, pode-se desejar administrar o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I localmente. Isto pode ser obtido, por exemplo, por infusão local durante cirurgia, aplicação 25

tópica, por exemplo, em conjunto com um curativo na ferida após a cirurgia, por injeção, por meio de um cateter, por meio de um supositório ou edema, ou por meio de um implante, o dito implante sendo de um material poroso, não poroso, ou
5 gelatinoso, incluindo membranas, tais como membranas sialásticas, ou fibras.

Em certas modalidades, pode ser desejável introduzir o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I no sistema nervoso central, sistema
10 circulatório ou trato gastrointestinal por qualquer via adequada, incluindo intraventricular, injeção intratecal, injeção paraespinal, injeção epidural, enema, e por injeção adjacente ao nervo periférico. Injeção intraventricular pode ser facilitada por um cateter intraventricular,
15 por exemplo, anexado a um reservatório, tal como um reservatório Ommaya.

Administração pulmonar pode também ser empregada, por exemplo, pelo uso de um inalador ou nebulizador, e formulação com um agente aerossol, ou por meio de perfusão
20 em um fluorcarbono ou agente tensoativo pulmonar sintético. Em certas modalidades, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I pode ser formulado como um supositório, com ligantes e excipientes tradicionais tais como triglicerídeos.

25 Em uma outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I pode ser distribuído em uma vesícula, em particular um lipossomo (ver Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533 and Treat et al.,

Lipossomos in the Therapy of Infectious Disease and Cancer 1989, 317-327 and 353-365).

Ainda em uma outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I pode ser distribuído em um sistema liberação controlada ou sistema de liberação prolongada (ver, por exemplo, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Liberation*, vol. 2, 1984, 115-138). Outros sistemas de liberação controlada ou prolongada discutidos na revisão por Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533 podem ser usados. Em uma modalidade, uma bomba pode ser usada (Langer, *Science* 1990, 249, 1527-1533; Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 1987, 14, 201; Buchwald et al., *Cirurgia* 1980, 88, 507; and Saudek et al., *N. Engl. J Med.* 1989, 321, 574). Em uma outra modalidade, materiais poliméricos podem ser usados (ver *Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); Ranger and Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 1983 2, 61; Levy et al., *Science* 1935, 228, 190; During et al., *Ann. Neural.* 1989, 25, 351; and Howard et al., *J. Neurosurg.* 1989, 71, 105).

Ainda em uma outra modalidade, um sistema de liberação controlada ou prolongada pode ser colocado na proximidade de um alvo do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I, requerendo assim somente uma fração da dose sistêmica.

As presentes composições podem opcionalmente compreender uma quantidade adequada de um excipiente fisio-

logicamente aceitável.

Tais excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser líquidos, tais como água e óleos, incluindo os de origem de petróleo, animal, vegetal, ou sintético, tais como óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de gergelim e similares. Os excipientes fisiologicamente aceitáveis podem ser salina, goma de acácia, gelatina, pasta de amido, talco, queratina, sílica coloidal, uréia e similares. Além disso, agentes auxiliares, estabilizantes, espessantes, lubrificantes, e colorantes podem ser usados. Em uma modalidade, os excipientes fisiologicamente aceitáveis são estéreis quando administrados a um paciente. O excipiente fisiologicamente aceitável pode ser estável nas condições de fabricação e armazenamento e pode ser preservado contra a ação contaminante de microorganismos. Água é um excipiente particularmente usado quando o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto é administrado intravenosamente. Soluções de salinas e dextrose aquosa e soluções de glicerol podem também ser empregadas como excipientes líquidos, particularmente para soluções injetáveis. Excipientes fisiologicamente aceitáveis adequados também incluem amido, glicose, lactose, sacarose, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica gel, estearato de sódio, monostearato de glicerol, talco, cloreto de sódio, leite em pó desnatado, glicerol, propileno, glicol, água, etanol e similares. As presentes composições, se desejado, podem também conter quantidades menores de agentes umectantes ou emulsificantes, ou agentes de tamponamento do pH.

Carreadores líquidos podem ser usados na preparação de soluções, suspensões, emulsões, xaropes, e elixires. O composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I podem ser dissolvidos ou suspensos em um carreador líquido farmacologicamente aceitável tais como água, um solvente orgânico, uma mistura de ambos, ou óleos ou gordura farmacologicamente aceitáveis. O carreador líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados incluindo agentes solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, umectantes, flavorizantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, cores, reguladores de viscosidade, estabilizantes, ou osmoreguladores. Exemplos de carreadores líquidos adequados para administração oral e parenteral incluem água (particular contendo aditivos como anteriormente, por exemplo, derivados de celulose, incluindo solução de carboximetil celulose de sódio), álcoois (incluindo álcoois monoídricos e álcoois poliídricos, por exemplo, glicóis) e seus derivados, e óleos (por exemplo, fracionados óleo de coco e óleo arachis). Para administração parenteral o carreador pode também ser um éster oleoso tais como oleato de etila e miristato de isopropila. Carreadores líquidos estéreis são usados em composições de forma líquida estéreis para administração parenteral. O carreador líquido para composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propelente farmacologicamente aceitável.

As presentes composições podem tomar a forma de soluções, suspensões, emulsão, comprimidos, pílulas, pelotas, cápsulas, cápsulas contendo líquidos, pós, formulações de

liberação prolongada, supositórios, emulsões, aerossóis, aspersiones, suspensões, ou qualquer outra forma adequada para o uso. Em uma modalidade, a composição é na forma de uma cápsula. Outros exemplos de excipientes fisiologicamente
5 aceitáveis adequados são descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* 1447 1676 (Alfonso R. Gennaro, ed., 19th ed. 1995).

Em uma modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I é formulado
10 de acordo com procedimentos de rotina como uma composição adaptada para administração oral para humanos. Composições para distribuição oral podem ser na forma de comprimidos, tabletes, formas bucais, pílulas, suspensões aquosas ou oleosas ou soluções, granules, pós, emulsões, cápsulas,
15 xaropes, ou elixires por exemplo. Composições administradas oralmente podem conter um ou mais agentes, por exemplo, agentes umectantes tais como frutose, aspartame ou sacarina; agentes flavorizantes tais como hortelã, óleo de gualtéria, ou cereja; agentes colorantes; e agentes conservantes, para
20 fornecer uma preparação farmacologicamente aceitável. Em pós, o carreador pode ser um sólido finamente dividido, que é uma mistura com o composto ou sal farmacologicamente aceitável finamente dividido do composto. Em comprimidos, o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto é misturado
25 com um carreador tendo as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e compactadas no formato e tamanho desejado. Os pós e comprimidos podem conter até cerca de 99% do composto ou sal farmacologicamente aceitável

do composto.

Cápsulas podem conter misturas dos compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos com cargas e/ou diluentes inertes tais como amidos farmacologicamente aceitável (por exemplo, milho, batata, ou amido de tapioca), açúcares, agentes umectantes artificiais, celuloses pulverizadas (tal como celuloses cristalinas e microcristalinas), farinhas, gelatinas, gomas, etc.

Formulações de comprimido podem ser feitas por métodos de compressão convencional, granulação úmida, ou granulação seca e utilizam diluentes farmacologicamente aceitáveis, agentes de ligação, lubrificantes, desintegrantes, agentes de modificação superficial (incluindo agentes tensoativos), agentes de suspensão ou estabilizantes (incluindo, mas sem limitações, estearato de magnésio, ácido esteárico, lauril sulfato de sódio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amidos, gelatina, celulose, metil celulose, celulose microcristalina, carboximetil celulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, polivinilpirrolidona, ácido algínico, goma de acácia, goma xantano, citrato de sódio, silicatos complexos, carbonato de cálcio, glicina, sacarose, sorbitol, fosfato de dicálcio, sulfato de cálcio, lactose, caulim, manitol, cloreto de sódio, ceras de baixo ponto de fusão, e resinas de troca iônica. Agentes de modificação superficiais incluem agentes não iônicos e aniônicos de modificação superficial. Exemplos representativos de agentes de modificação superficial incluem, mas sem limitações, poloxâmero 188, cloreto de benzalcônio,

estearato de cálcio, álcool cetosteárico, cera emulsificante cetomacrogol, ésteres sorbitano, dióxido de silicato coloidal, fosfatos, dodecilsulfato de sódio, silicato de magnésio e alumínio, e trietanolamina.

5 Além disso, quando em forma de um comprimido ou pílula, as composições podem ser revestidas para atrasar desintegração e absorção em o trato gastrintestinal, fornecendo assim uma ação prolongada por um período de tempo prolongado. Membranas seletivamente permeáveis envolvendo um
10 composto de acionamento osmoticamente ativo ou um sal farmacologicamente aceitável do composto são também adequados para composições administradas oralmente. Nesta última plataforma, fluido do ambiente envolvendo a cápsula pode ser embutido pelo composto de ativação, que intumescce para
15 deslocar o agente ou composição do agente através um abertura. Estas plataformas de distribuição podem fornecer um perfil de distribuição essencialmente de ordem zero, oposto aos perfis pontudos de formulações de liberação imediata. Um material de atraso no tempo tais como
20 monostearato de glicerol ou estearato de glicerol pode também ser usado. Composições orais podem incluir excipientes padrões tais como manitol, lactose, amidos, estearato de magnésio, sacarina sódica, celulose, e carbonato de magnésio. Em uma modalidade os excipientes são de grau
25 farmacêutico.

Em uma outra modalidade, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I pode ser formulado para administração intravenosa. Tipicamente,

composições para administração intravenosa compreendem tampão aquoso isotônico estéril. Onde necessário, as composições podem também incluir um agente solubilizante. Composições para administração intravenosa podem opcionalmente

5 incluir um anestésico local tal como lidocaína para diminuir a dor no local da injeção. De uma maneira geral, os ingredientes são fornecidos tanto separadamente quanto misturados em forma de dosagem única, por exemplo, como um pó liofilizado seco ou concentrado sem água em um recipiente

10 hermeticamente selado tal como um ampola ou saquete indicando a quantidade de agente ativo. Onde composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I é para ser administrado por infusão, ele pode ser dispensado, por exemplo, com uma garrafa de infusão contendo grau

15 farmacêutico estéril de água ou salina. Onde composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado por injeção, uma ampola de água estéril para injeção ou salina pode ser fornecida de maneira que os ingredientes possam ser misturados antes da administração.

20 Em uma outra modalidade, o composto ou sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I pode ser administrado transdermicamente pelo uso de um aplicador transdérmico. Administrações transdérmicas incluem administrações através da superfície do corpo e dos revestimentos

25 internos das passagens corpóreas incluindo tecidos epiteliais e mucosais. Tais administrações podem ser realizadas usando os presentes compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis dos compostos, em loções, cremes, espumas,

apliques, suspensões, soluções, e supositórios (por exemplo, retal ou vaginal).

Administração transdérmica pode ser realizada pelo uso de um aplicador transdérmico contendo o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto e um carreador que é inerte ao composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto, é não tóxico para a pele, e permite distribuição do agente para absorção sistêmica na corrente sanguínea através da pele. O carreador pode ter qualquer número de formas tais como cremes ou unguentos, pastas, géis, ou dispositivos oclusivos. Os cremes ou unguentos podem ser emulsões líquidas viscosas ou semi-sólidas tanto do tipo óleo-em-água quanto água-em-óleo. Pastas compreendidas de pós absorventes dispersos em petróleo ou petróleo hidrofílico contendo o ingrediente ativo podem também ser adequadas. Uma variedade de dispositivos oclusivos pode ser usada para liberação do composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto na corrente sanguínea, tal como uma membrana semipermeável cobrindo um reservatório contendo o composto ou sal farmacologicamente aceitável do composto com ou sem um carreador, ou uma matriz contendo o ingrediente ativo.

Os compostos ou sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos da fórmula I podem ser administrados retalmente ou vaginalmente na forma de um supositório convencional. Formulações de supositório podem ser feitas de materiais tradicionais, incluindo manteiga de cacau, com ou sem a adição de ceras para alterar o ponto de fusão do supositório, e glicerina. Bases de supositório solúvel em

água, tal como polietileno glicóis de vários pesos moleculares, podem também ser usados.

O composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I podem ser administrados por meio de liberação controlada ou de liberação prolongada, ou por dispositivos de distribuição que são conhecidos pelos versados na tecnologia. Tais formas de dosagem podem ser usadas para fornecer liberação controlada ou prolongada de um ou mais ingredientes ativo usando, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose, outras matrizes de polímero, géis, membranas permeáveis, sistemas osmóticos, revestimentos de multicamada, micropartículas, lipossomos, microesferas, ou uma combinação destes para fornecer o perfil liberação desejado em variadas proporções. Formulações de liberação controlada ou prolongada adequadas conhecidas pelos versados na tecnologia, incluindo as aqui descritas, podem ser facilmente selecionadas para o uso com os ingredientes ativos da invenção. A invenção engloba assim formas simples de dosagem única adequadas para administração oral tais como, mas sem limitações, comprimidos, cápsulas, cápsulas em gel, e comprimidos em forma de cápsulas que são adaptados para liberação controlada ou prolongada.

Em uma modalidade uma composição de liberação controlada ou prolongada compreende uma quantidade mínima do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I para tratar ou prevenir uma infecção ou doença bacteriana em uma quantidade mínima de tempo. Vantagens de composições de liberação controlada ou prolongada incluem

atividade prolongada do medicamento, frequência reduzida de dosagem, e maior conformidade pelo paciente que está sendo tratado. Além disso, composições de liberação controlada ou prolongada podem afetar favoravelmente o tempo de início de
5 ação da ação ou outras características, tal como níveis sanguíneos do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto, e podem assim reduzir a ocorrência de efeitos colaterais adversos.

Composições de liberação controlada ou prolongada
10 podem inicialmente liberar uma quantidade do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I que produz imediatamente o efeito terapêutico ou profilático desejado, e que gradualmente e continuamente libera outras quantidades do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto de forma a manter este nível de efeito
15 terapêutico ou profilático por um período de tempo prolongado. Para manter um nível constante do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I no corpo, o composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I pode ser liberado da forma de dosagem
20 em uma taxa que substituirá a quantidade do composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto que está sendo metabolizado e expelido do corpo. Liberação controlada ou prolongada de um ingrediente ativo pode ser estimulada por
25 várias condições, incluindo mas sem limitações, mudanças no pH, mudanças na temperatura, concentração ou disponibilidade de enzimas, concentração ou disponibilidade de água, ou outras condições fisiológicas ou compostos.

Em certas modalidades, a presente invenção é direcionada para promedicamentos dos compostos ou sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos da fórmula I. Várias formas de promedicamentos são conhecidas na tecnologia, por exemplo, como discutido em Bundgaard (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier 1985; Widder et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press 1985; Krogsgaard-Larsen et al. (ed.); "Design and Application of Prodrugs", *Textbook of Drug Design and Development*, 1991, Chapter 5, 113-191; Bundgaard et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 1992, 8, 1-38; Bundgaard et al., *J. Pharmaceutical Sciences*, 1988, 77, 285 et seq.; and Higuchi and Stella (eds.), *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

15 A quantidade do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I é uma quantidade que é efetiva para tratar uma infecção ou doença bacteriana. Além disso, ensaios *in vitro* ou *in vivo* podem opcionalmente ser empregados para ajudar a identificar a faixa de dosagem ideal. A dose precisa a ser empregada pode também depender da via de administração, da condição, da severidade da condição que está sendo tratada, bem como de vários fatores físicos relacionados ao indivíduo que está sendo tratado, e podem ser decididos de acordo com o julgamento de um médico de cuidado da saúde. Dosagens equivalentes podem ser administradas por vários períodos de tempo incluindo, mas sem limitações, cerca de a cada 2 horas, cerca de a cada 6 horas, cerca de a cada 8 horas, cerca de a cada 12 horas,

cerca de a cada 24 horas, cerca de a cada 36 horas, cerca de a cada 48 horas, cerca de a cada 72 horas, cerca de cada semana, cerca de a cada duas semanas, cerca de a cada três semanas, cerca de a cada mês, e cerca de a cada dois meses.

5 O número e frequência de dosagens correspondentes a um curso completo de terapia serão determinados de acordo com o julgamento de um médico de cuidado da saúde. As quantidades de dosagem efetivas aqui descritas referem-se às quantidades totais administradas; isto é, se mais que um composto ou um
10 sal farmacêuticamente aceitável do composto é administrado, as quantidades de dosagem efetivas correspondem à quantidade total administrada.

A quantidade do composto ou um sal farmacêuticamente aceitável do composto da fórmula I que é efetiva
15 para tratar uma infecção ou doença bacteriana variará tipicamente de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso corpóreo por dia, em uma modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg de peso corpóreo por dia, em uma outra modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 50 mg/kg de
20 peso corpóreo por dia, e em uma outra modalidade, de cerca de 1 mg/kg a cerca de 20 mg/kg de peso corpóreo por dia.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica é em forma de dosagem única, por exemplo, como um comprimido, cápsula, pó, solução, suspensão, emulsão, grânulo, ou
25 supositório. Em tal forma, a composição é subdividida em dose única contendo quantidades apropriadas do ingrediente ativo; a forma de dosagem única pode ser de composições embaladas, por exemplo, pós embalados, frascos, ampolas,

seringas pré-carregadas ou sachês contendo líquidos. A forma de dosagem única pode ser, por exemplo, uma cápsula ou comprimido deles mesmos, ou ela pode ser o número apropriado de quaisquer composições como essa em forma de embalagem.

5 Tal forma de dosagem única pode conter de cerca de 1 mg/kg a cerca de 250 mg/kg, e pode ser dada em uma dose simples ou em duas ou mais doses divididas.

O composto ou um sal farmacologicamente aceitável do composto da fórmula I pode ser ensaiado *in vitro* ou *in vivo* com relação à atividade terapêutica ou profilática desejada antes do uso em humanos. Sistemas de modelo animal podem ser usados para demonstrar segurança e eficácia.

Usos terapêuticos

Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar uma infecção ou doença bacteriana, compreendendo fornecer a um paciente que necessita deste uma quantidade efetiva de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta e um composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*.

20 Em uma modalidade, a invenção fornece um método para tratar uma infecção ou doença bacteriana, compreendendo fornecer a um paciente que necessita deste uma quantidade efetiva de um antibiótico β -lactam ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um composto da fórmula I ou sal
25 farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*.

Em uma outra modalidade, o método para tratar uma infecção ou doença bacteriana compreende co-administrar

cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta e o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*. Por exemplo, o composto da fórmula I pode ser fornecido em conjunto, anteriormente, 5 simultaneamente ou subseqüentemente à cefepima.

Em uma outra modalidade, o método para tratar uma infecção ou doença bacteriana compreende co-administrar um antibiótico β -lactam ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente 10 aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*. Por exemplo, o composto da fórmula I pode ser fornecido em conjunto, anteriormente, simultaneamente ou subseqüentemente ao antibiótico β -lactam.

Em uma modalidade, a razão de cefepima ou sal 15 farmacologicamente desta para o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável de éster deste hidrolisável *in vivo* é de cerca de 1:1 a cerca de 100:1 (p/p).

Em uma modalidade, a razão de antibiótico β -lactam ou sal farmacologicamente aceitável deste para o composto da 20 fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável de éster deste hidrolisável *in vivo* é de cerca de 1:1 a cerca de 100:1 (p/p).

Em uma modalidade, a razão de cefepima ou sal 25 farmacologicamente aceitável desta para o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável de éster deste hidrolisável *in vivo* é de cerca de 1:1 a cerca de 80:1; 1:1 a cerca de 70:1; 1:1 a cerca de 60:1; de cerca de 1:1 a cerca de 50:1; 1:1 a cerca de 40:1; de cerca de 1:1 a cerca

de 30:1; de cerca de 1:1 a cerca de 20:1; de cerca de 1:1 a
cerca de 15:1; 1:1 a cerca de 14:1; 1:1 a cerca de 13:1; de
cerca de 1:1 a cerca de 12:1; de cerca de 1:1 a cerca de 11:1;
de cerca de 1:1 a cerca de 10:1; de cerca de 1:1 a cerca de
5 9:1; de cerca de 1:1 a cerca de 8:1; de cerca de 1:1 a cerca
de 7:1; de cerca de 1:1 a cerca de 6:1; de cerca de 1:1 a
cerca de 5:1; de cerca de 1:1 a cerca de 4:1; de cerca de 1:1
a cerca de 3:1; ou de cerca de 1:1 a cerca de 2:1 (p/p).

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

Em uma modalidade, a razão do cefepima ou sal
farmacologicamente aceitável desta para o composto da fórmula
25 I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste
hidrolisável *in vivo* é menor que cerca de 10:1 (p/p).

Em uma modalidade, a razão do antibiótico β -lactam
ou sal farmacologicamente aceitável deste para o composto da

fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo* é menor que cerca de 10:1 (p/p).

Em uma modalidade, os métodos compreendem administrar oralmente a um paciente.

5 Em uma outra modalidade, os métodos compreendem administrar intravenosamente a um paciente.

Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são usados para tratar uma infecção ou doença bacteriana que é resistente a cefepima.

10 Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são usados para tratar uma infecção ou doença bacteriana que é resistente ao antibiótico β -lactam.

Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são usados para tratar uma infecção ou doença bacteriana selecionada de uma infecção de pele, uma infecção de estrutura de pele, uma infecção intra-abdominal, uma infecção de pé diabético, pneumonia nosocomial, pneumonia adquirida em hospital, ou neutropenia febril.

20 Em uma modalidade, os métodos da presente invenção são usados para tratar uma infecção ou doença bacteriana causada por bastão gram negativo Enterobacteriaceae, não Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, *stafylococci*, ou *streptococci*.

Exemplos

25 Exemplo 1: Determinação IC₅₀ para o Inibidor Penem

Atividade inibitória β -Lactamase dos inibidores penem foi determinada espectrofotometricamente como descrita por Bush *et al.*, [Bush, K., Macalintal, C., Rasmussen, B. A.,

Lee, V. and Yang, Y. *Antimicrobial Agents and Chemoterapia* 1993, 37, 851]. β -lactamases classe A homogeneamente purificado TEM-1 de *E. coli* e Imi-1 de *Enterobacter cloacae*, enzima Classe B CcrA de *Bacteroides fragilis* e enzima classe C AmpC de *Enterobacter cloacae* foram empregados no ensaio. As concentrações de enzima para TEM-1, Imi-1, CcrA e AmpC foram 4,3, 7,1, 1,2 e 2,1 nM, respectivamente. Uma ampla faixa de concentrações de inibidor foi preparada em 50 mM PO₄, pH 7,0 para incluir os valores IC₅₀ possíveis. O substrato usado para iniciar a reação da enzima foi nitrocefina a 50 μ g/mL no mesmo tampão como o inibidor. Inicialmente a enzima e inibidor (20 μ L cada) foram pré-incubadas por 10 minutos a 25°C antes da adição de 160 μ L do volume de nitrocefina. Taxas iniciais de hidrólise foram monitoradas por 5 minutos a 495 nm usando um dispositivo molecular Spectra Max 250 com protocolo cinético de Programa SoftMax. Leituras do Spectra Max 250 foram exportadas e transferidas para Microsoft Excel. A porcentagem de inibição de cada concentração de inibidor foi calculada baseado na atividade enzima de controle. A concentração de inibidor que causou uma redução de 50% na atividade enzimática (IC₅₀) foi determinada graficamente.

Tabela 1

Dados de inibição de β -Lactamase

Composto	IC ₅₀ (nM)			
	Classe-A		Classe-B	Classe-C
	TEM-1	Imi	Ccr	AmpC
Composto 1	0,4	7,8	66	4,8

Composto 2	0,6	20	230	2,2
------------	-----	----	-----	-----

Exemplo 2: Testes de suscetibilidade antimicrobiana.

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

TABELA 2

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

Método: Diluição do caldo

Meio: MHBII

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

Inoc.: Sistema de inoculação Prompt; diluída em 0,1 + 9,9; 0,05 mL / poço

Inc.: 35°C por 18 horas

	Organismo (enzima)	Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
1	E.coli ATCC 25922 (nenhum)	nenhum	0,03	0,03	0,06	0,06
2	E.coli GC 2804 (imp)	nenhum	0,03	<0,015	<0,015	<0,015
3	E.coli GC 2844 (nenhum)	nenhum	0,06	0,06	0,06	0,06
4	E.coli ATCC 35218 TEM-1	A	0,03	0,03	0,03	0,03
5	E.coli GC 2847 (TEM-1)	A	0,12	0,06	0,06	0,06
6	E.coli LSU 80-8 GC 6265 TEM-1	A	0,06	0,03	0,12	0,06
7	A.baumannii GC 7685 TEM-1	A	>16	16	>16	>16
8	E.coli GC 1684 (TEM-10)	A (ESBL)	>16	0,06	>16	0,06
9	E.coli GC 1995 (TEM-10)	A (ESBL)	8	0,06	16	0,03
10	E.coli GC 2009 (TEM-10)	A (ESBL)	>16	0,12	>16	0,25
11	E.coli GC 2300 (TEM-28)	A (ESBL)	16	0,25	16	0,25
12	E.coli GC 2400 (TEM-43)	A (ESBL)	>16	0,50	>16	0,50
13	E.coli GC 6368 (SHV-7)	A (ESBL)	1	0,03	2	0,06
14	E.coli GC 2017 (TEM-10 + pI 6,3; 8,1)	A (ESBL)	>16	0,12	>16	0,06
15	E.coli GC 2021 (TEM-10+pI 6,3)	A (ESBL)	16	0,12	8	0,12
16	K.pn GC 1510 (TEM-10)	A (ESBL)	0,50	0,06	2	0,03
17	K.pn GC 1516 (TEM-26)	A (ESBL)	>16	0,25	>16	0,25
18	K.pn GC 1827 (TEM-3)	A (ESBL)	2	0,03	4	0,06
19	K.pn GC 1830 (SHV-2)	A (ESBL)	1	0,03	0,50	0,06
20	K.pn GC 1832 (SHV-4)	A (ESBL)	2	0,06	2	0,06

Organismo (enzima)		Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
21	K.pn GC 6639 (SHV-13)	A (ESBL)	>16	0,25	>16	0,12
22	S.typhimurium GC 4197 CTX-M-5	A (ESBL)	>16	1	>16	0,25
23	E.coli GC 1499 (TEM-4 + TEM-1)	A, A (ESBL)	>16	0,50	>16	1
24	E.coli GC 1695 (TEM-1+TEM-10)	A, A (ESBL)	>16	0,03	>16	0,03
25	E.coli GC 2015 (TEM-10+SHV-1)	A, A (ESBL)	>16	0,25	>16	0,12
26	E.coli GC 2146 (TEM-1; SHV-7)	A, A (ESBL)	>16	0,12	>16	0,12
27	E.coli GC 5901 (TEM-1 e SHV-8)	A, A (ESBL)	>16	4	>16	2
28	E.coli GC 6260 (TEM-1 + SHV-5)	A, A (ESBL)	>16	0,03	>16	0,03
29	K.pn GC 1507 (TEM-9 + SHV-1)	A, A (ESBL)	8	0,12	8	0,06
30	K.pn GC 2006 (TEM-10+SHV-1)	A, A (ESBL)	>16	0,12	8	0,25
31	K.pn GC 6657 (TEM-1+SHV-27)	A, A (ESBL)	0,12	0,12	0,12	0,06
32	K.pn GC 6494 (TEM-1+SHV-5)	A, A (ESBL)	4	0,12	2	0,12
33	K.pn GC 3057 (CAZ-R; P/T-R)	A, A (ESBL)	>16	0,12	>16	0,12
34	K.pn GC 1554 (TEM-1+TEM-26 + SHV-1)	A, A (ESBL)	>16	0,25	8	0,12
35	K.pn GC 1963 (TEM-10 + SHV-1 + SHV-ESBL)	A, A (ESBL)	>16	0,12	>16	0,25
36	K.pn GC 6488 (TEM-1 + SHV-5 + SHV-7)	A, A (ESBL)	8	1	4	0,50
37	K.pn GC 6651 (TEM-1 + SHV-1 + SHV-5)	A, A (ESBL)	8	0,12	4	0,12
38	S.typhimurium GC 4198 SHV-1 CTX-M-5	A, A (ESBL)	>16	0,50	>16	0,50
39	E.coli GC 2253 (IRT-2)	A (IRT)	0,03	0,03	0,06	0,03

Organismo (enzima)		Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
40	E.coli GC 2920 (IRT-2)	A (IRT)	0,06	0,06	0,06	0,06
41	E.coli GC 2906 (Imi-1)	A (Cb'ase)	0,50	0,06	0,12	0,06
42	K.oxytoca GC 7627 TEM-1 K1 KPC-2	A, A (Cb'ase)	>16	2	>16	2
43	K.pneumoniae GC 7635 SHV-1, KPC2	A, A (Cb'ase)	>16	8	>16	4
44	K.pneumoniae GC 7632 TEM-1 KPC-2, SHV-7, SHV-12	A, A (Cb'ase), A (ESBL)	>16	16	>16	>16
45	K.pneumoniae GC 7636 TEM-1 KPC-2 SHV-12	A, A (Cb'ase), A (ESBL)	>16	16	>16	>16
46	K.pneumoniae GC 7645 TEM-30 TEM-1 KPC-2 SHV-12	A, A (Cb'ase), A (ESBL), A (IRT)	>16	>16	>16	>16
47	E.coli GC 2805 (CcrA)	B	>16	>16	>16	>16
48	S.maltophilia GC 1712 (L1)	B	>16	16	>16	16
49	A.baumannii GC 7684 AmpC, AmpC	C	16	8	16	8
50	A.baumannii GC 7687 AmpC	C	16	16	16	16
51	C.freundii GC 4164 Induzido por AmpC	C	1	0,06	1	0,12
52	C.freundii GC 4187 Comprimido estavelmente por AmpC	C	2	0,12	1	0,12
53	C.freundii PT 1499 Comprimido estavelmente por AmpC	C	4	0,03	2	0,12
54	E.aerogenes 1697-MP GC 7845 AmpC	C	0,25	0,06	0,25	0,03
55	E.cloacae GC 1475 (P99)	C	2	0,12	2	0,12
56	E.cloacae GC 1477 (AmpC)	C	4	0,25	2	0,25
57	E.cloacae GC 1712 Induzido por AmpC	C	0,12	0,12	0,12	0,12

Organismo (enzima)		Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
58	E.cloacae GC 1713 Constitutivo por AmpC	C	8	0,12	8	0,12
59	E.cloacae GC 4142 (AmpC)	C	>16	0,12	8	0,12
60	E.cloacae GC 6991 (AmpC)	C	0,50	0,50	1	0,50
61	E.cloacae PT 1494 Induzido por AmpC	C	0,25	0,06	0,25	0,06
62	E.cloacae PT 197 Comprimido estavelmente por AmpC	C	1	0,50	1	1
63	E.cloacae PT 967 Induzido por AmpC	C	0,12	0,06	0,12	0,12
64	E.coli GC 2894 (AmpC)	C	2	0,06	4	0,06
65	E.coli GC 2905 (P99)	C	2	0,06	1	0,06
66	E.coli GC 6539 CMY-2	C	2	0,06	2	0,06
67	K.pneumoniae GC 7820 Act 1	C	0,25	0,25	0,50	0,25
68	K.pneumoniae GC 7821 DHA 1	C	0,25	0,03	0,06	0,03
69	K.pneumoniae GC 7822 Act 1	C	>16	0,50	>16	0,50
70	K.pneumoniae GC 7823 Fox 5	C	0,50	0,12	1	0,12
71	K.pneumoniae GC 7824 Fox 5	C	2	0,12	2	0,25
72	S.marcescens GC 4132 (AmpC)	C	0,50	0,12	2	0,12
73	S.marcescens GC 4132 Comprimido estavelmente por AmpC	C	0,50	0,12	0,50	0,12
74	S.marcescens GC 4145 Induzido por AmpC	C	1	0,12	0,50	0,25
75	S.marcescens GC 4150 Comprimido estavelmente por AmpC	C	2	0,25	1	0,25

Organismo (enzima)		Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
76	S.marcescens PT 488 Comprimido estavelmente por AmpC	C	1	0,06	2	0,06
77	S.marcescens PT 6003 Comprimido estavelmente por AmpC	C	0,50	0,25	0,25	0,25
78	S.marcescens PT 696 Induzido por AmpC	C	0,25	0,06	0,50	0,06
79	P.aeruginosa ATCC 27853 In-duzido por AmpC	C	2	2	2	2
80	P.aeruginosa GC 1763 Induzido por AmpC	C	2	1	2	2
81	P.aeruginosa GC 1764 (AmpC)	C	8	1	8	1
82	P.aeruginosa GC 1764 Constitutivo por AmpC	C	8	0,50	16	1
83	P.aeruginosa GC 3153 Induzido por AmpC	C	16	8	16	8
84	P.aeruginosa GC 4161 Comprimido estavelmente por AmpC	C	>16	16	>16	16
85	P.aeruginosa PT 8411 PTZ-R*	C (presumido)	16	4	16	4
86	P.aeruginosa PT 8503 PTZ-R	C (presumido)	8	2	8	2
87	P.aeruginosa PT 9025 PTZ-R	C (presumido)	>16	16	>16	16
88	P.aeruginosa PT 9236 PTZ-R	C (presumido)	>16	16	>16	16
89	P.aeruginosa PT 9587 PTZ-R	C (presumido)	4	2	4	2
90	A.baumannii GC 7692 TEM-1,AmpC	A, C	>16	>16	>16	>16
91	C.freundii GC 4171 TEM-1+In-duzido por AmpC	A, C	4	0,06	4	0,06

Organismo (enzima)		Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
92	E.coli GC 2295 TEM-1+AmpC	A, C	0,50	0,12	0,50	0,12
93	K.pn GC 3104 (MIR-1 + TEM-1)	A, C	0,50	0,50	1	0,50
94	K.pn GC 6655 (TEM-1 + ACT-1)	A, C	2	0,12	4	0,12
95	E.aerogenes GC 7036 TEM-24, In- duzido por AmpC	A (ESBL), C	2	0,06	4	0,06
96	E.aerogenes GC 7039 TEM-4, In- duzido por AmpC	A (ESBL), C	16	0,03	>16	0,06
97	E.cloacae GC 7052 SHV-5, In-duzido por AmpC	A (ESBL), C	16	1	16	1
98	E.cloacae GC 7065 TEM-26, SHV-12 Induzido por AmpC	A (ESBL), C	4	0,06	16	0,06
99	M.morganii GC 1617 TEM-10+In- duzido por AmpC	A (ESBL), C	0,25	0,12	0,25	0,12
100	E.coli GC 2149 (ACT-1; TEM-1 + pI 5,6)	A, A (ESBL), C	8	0,50	16	0,50
101	E.coli GC 6197 (TEM-1 + SHV-7 + CMY-2)	A, A (ESBL), C	>16	4	>16	2
102	K.pneumoniae GC 2825 Act 1 + 3 adicionais	A, A (ESBL), C	2	0,12	2	0,12
103	K.pneumoniae GC 2826 Act 1 + 3 adicionais	A, A (ESBL), C	8	1	8	1
104	E.cloacae GC 7055 TEM-1, SHV-12 Induzido por AmpC	A, A (ESBL), C	0,50	0,06	0,50	0,06
105	K.pn GC 2391 (pI 5,4; 5,6; 7,6; 8,7 B-lactamases)	A, A (ESBL), C	16	0,50	4	0,50
106	S.marcescens GC 1781 (Sme-1+AmpC)	A (Cb'ase), C	0,25	0,12	0,06	0,06
107	E.coli GC 1480 OXA-1	D	4	0,06	2	0,06

Organismo (enzima)		Classe de β -lactamase	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 1	Cefepima Controle	Cefepima +4 ug/ml Composto 2
108	E.coli GC 1807 OXA-7	D	0,12	<0,015	0,25	0,03
109	E.coli GC 2883 (OXA-10/PSE-2)	D	0,06	0,06	0,06	0,06
110	E.coli GC 4971 OXA-1,TEM-1	A, D	2	0,12	4	0,12
111	E.coli GAR 6649 TEM, OXA, CTX (por PCR somente)	A, A (ESBL), D	>16	1	>16	1
112	E.coli GAR 5929 TEM, OXA, Act-1, CTX (por PCR somente)	A, C, D	>16	0,06	>16	0,12
113	A.baumannii GC 6660 IMI-R	PBP**	>16	>16	>16	>16
114	A.baumannii GC 6661 IMI-R	PBP	>16	16	>16	16
115	A.baumannii GC 6662 IMI-R	PBP	>16	>16	>16	>16
116	A.baumannii PT 8321 PTZ-R	não determinado	>16	>16	>16	>16
117	A.baumannii PT 9158 PTZ-R	não determinado	>16	16	>16	16
118	A.baumannii PT 9444 PTZ-R	não determinado	>16	16	>16	16

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

**PBP refere-se a proteína de ligação da penicilina

Exemplo 3: Proteção antibacteriana *In vivo*

MATERIAIS:

ANIMAIS:

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

INFECÇÕES:

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

PREPARAÇÃO:

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

10

PROTOCOLO EXPERIMENTAL:

Camundongos são desafiados por injeção de 0,5 mL intraperitonealmente ou 0,05 mL intranasalmente de um inóculo bacteriano predeterminado suspensos em caldos, salina ou mucina gástrica de porco (suplementado com hemoglobina bovina seca por *N. gonorrhoeae*). O inóculo bacteriano é equivalente a 10-100 LD₅₀s da cepa infectada específica e resultará em morte dos animais de controle não tratados dentro de 7 dias: "Virulência bacteriana em Camundongos". Doses antibacterianas (concentração de dose preparada por diluições seriais dobradas do antibiótico) são dissolvidas ou suspensas em 0,2% ágar aquoso ou metocel, solução salina tamponada com fosfato ou um adjuvante são administrados oralmente, subcutaneamente ou intravenosamente da seguinte maneira:

25

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

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

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

ESPÉCIES ANIMAIS

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

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

B) A efetividade do novo composto pode ser

comparada com a de um padrão ou antibiótico de efetividade conhecida. Antibióticos conhecidos ou previamente testados são testados em 5 níveis de dose com 5 camundongos por nível de dose por um via de administração simples, para um total de 25 camundongos/antibiótico. Usualmente 3-6 antibióticos serão testados por experimento. (75-150 camundongos).

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

DETERMINAÇÃO DE EFEITOS PROTETORES DE AGENTES ANTIBACTERIANOS:

Os efeitos protetores dos agentes antibacterianos (s) são medidos pela sobrevivência dos animais não tratados infectados comparado aos tratados. Para esta determinação, animais são observados por 7 dias após o tratamento. Um censo de sobreviventes é feito duas vezes por dia tempo, no qual os animais mortos bem como os moribundos são removidos. A razão sobrevivência no dia 7 de três testes separados são agrupados para estimativa da média de dose efetiva (ED50) por programa computadorizado para análise estatística (Cleeland, R. and E. Squires. 1991. Evaluation of New Antimicrobians in Vitro and in Experimental Animal Infections. In *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3rd. ed., edited by Victor Lorian. Williams and Wilkins Baltimore, Mariland. pp. 752-783). O teste é realizado três vezes ao

dias separados para fornecer um número estatisticamente válido de animais e para minimizar nos resultados do teste em uma base dia-a-dia e teste-a-teste.

Exemplo 4: Síntese de ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio
 5 (Composto 1)

Etapa 1: 6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carbaldeído:

10 Metóxido de sódio 28% (5,26 g) foi adicionado a uma solução de EtOH (250 mL) de cloridrato de 4,5-diidro-3H-pirrol-2-ilamina (3,27 g) à temperatura ambiente. Após agitação por 5 minutos à temperatura ambiente, 2-bromo-3-propóxi-propenal (5,79g) foi adicionado à mistura à temperatura ambiente, em seguida a mistura da reação foi agitada
 15 por 1 hora à temperatura ambiente. A mistura da reação foi tomada até a secura *in vacuo*, e o resíduo foi dissolvido em CHCl₃ (300 mL) e trietilamina (3,8 mL) foi adicionado. A mistura foi aquecida a refluxo por 3 horas. A mistura da
 20 reação foi resfriada até a temperatura ambiente, lavada com K₂CO₃ 50%, seca sobre K₂CO₃ anidro, filtrada, e evaporada sob baixa pressão. O resíduo foi purificado com cromatografia de coluna de sílica gel, eluída com CHCl₃:acetona (2:1), e 6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carbaldeído (41%, 1,51 g)
 25 foi obtido na forma de um sólido amarelo desbotado.

¹H NMR (d, CDCl₃): δ 2,62-2,7 (m, 2H), 2,90-2,94 (m, 2H), 4,07 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 7,59 (s, 1H), 9,80 (s, 1H).

Etapa 2: ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol [1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo [3,2.0] hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio:

6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carbaldeído
5 (1,36 g) foi adicionado a uma solução de acetonitrila seco
(155 mL) de anidro MgBr₂ (5,64 g) sob uma atmosfera de
argônio à temperatura ambiente. Uma solução de THF seca (155
mL) de éster 4-nitro-benzílico do ácido (5R, 6S)-6-bromo-7-
oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico (3,86
10 g) foi adicionado à mistura, resfriada até -20°C, e Et₃N
(4,18 mL) foi adicionado em uma porção. O vaso de reação foi
coberto com lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura
da reação foi agitada por 6 horas a -20°C e tratada com
anidrido acético (1,89 mL) e DMAP (370 mg) em uma porção. A
15 mistura da reação foi aquecida ao morno até 0°C e agitada
por 14,5 horas a 0°C. A mistura foi diluída com acetato de
etila e lavada com solução aquosa de ácido cítrico 1 M,
hidrogenocarbonato de sódio saturado, e salmoura. A camada
orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. A almofada foi lavada
20 com acetato de etila, e o filtrado foi concentrado sob baixa
pressão. O resíduo foi dissolvido em THF (166 mL) e
acetonitrila (77 mL). Pó de Zn recém-ativado (23,2 g) foi
adicionado rapidamente com tampão de fosfato 0,5 M (pH 6,5,
243 mL). O vaso de reação foi coberto com lâmina metálica
25 para eliminar a luz. A mistura da reação foi vigorosamente
agitada por 2 horas à temperatura ambiente, em seguida
filtrada, resfriada até 3°C, e NaOH 1 M foi adicionado para
ajustar o pH até 8. O filtrado foi lavado com acetato de

etila e a camada aquosa foi separada. NaOH 1 M foi adicionado à camada aquosa novamente para ajustar o pH em 8. A mistura resultante foi concentrada sob alto vácuo a 35°C. O concentrado foi aplicado a cromatografia de coluna de resina Diaion HP-21 (20 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Após adsorção, a coluna foi eluída com H₂O:MeCN (1:0 ~ 9:1) para dar as frações ativas purificadas de ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio. As frações combinadas foram concentradas sob alto vácuo a 35°C e liofilizadas para dar o composto título na forma de um sólido amorfo amarelo (681 mg, 24%, pH 7,8).

mp 190°C (dec);

¹H NMR(d, D₂O): δ 2,48-2,56 (m, 2H), 2,74-2,79 (m, 2H), 3,94-3,99 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, J = 0,7 Hz), 6,94 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,36 (s, 1H); (M+H) 291.

Exemplo 5: Preparação de ácido (5R), (6Z)-6-(5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio

20 (Composto 2)

Etapa 1: Morfolin-3-ona

Morfolin-3-ona foi preparado no método de USP 5.349.045.

Etapa 2: Morfolin-3-tiona

25 Uma mistura de morfolin-3-ona (4,7 g) e reagente de Lawesson (10,3 g) em THF seco (94 mL) foi aquecida a refluxo por 1,5 horas. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente e o solvente da reação foi removido

in vacuo. O resíduo foi aplicado a cromatografia de coluna de sílica gel e eluído com CHCl₃:metanol (50:1) para obter um sólido amarelo. A recristalização do produto bruto de hexano : acetato de etila deu o composto título (4,0 g, 5 72,2%) na forma de um pó amarelo.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,45 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 3,91 (t, 2H, *J* = 5,1 Hz), 4,55 (s, 2H).

Etapa 3: 5-metiltio-3,6-diidro-2H-[1,4]oxazina

Uma mistura de morfolin-3-tiona (4,7 g) e iodeto de metila (13 mL) em CH₂Cl₂ seco (140 mL) foi agitada à 10 temperatura ambiente por 15 horas. A mistura da reação foi filtrada e o sólido foi lavado com CH₂Cl₂. O sólido foi dissolvido com solução aquosa de K₂CO₃ 50% (150 mL) e a camada aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (8 x 100 mL). A camada 15 de CH₂Cl₂ combinada foi seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob baixa pressão para fornecer o composto título na forma de um óleo amarelo desbotado (3,6 g, 67,8%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,32 (s, 3H), 3,71-3,74 (m, 4H), 4,14-4,15 (m, 2H).

20 Etapa 4: cloridrato de 3-iminomorfolina

Uma mistura de 5-metiltio-3,6-diidro-2H-[1,4] oxazina (3,6 g) e cloreto de amônio (1,5 g) em etanol seco (136 mL) foi aquecida a refluxo por 1 hora. A mistura da reação foi resfriada até a temperatura ambiente. O solvente 25 da reação foi removido *in vacuo* e o título foi obtido na forma de um sólido marrom desbotado (3,6 g, 97,7%).

¹H NMR (DMSO-d⁶) δ 3,34 (m, 2H), 3,86 (t, 2H, *J* = 5,2 Hz), 4,47 (s, 2H).

Etapa 5: 5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-2-carbaldeído e 5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-3-carbaldeído

Uma mistura de 2-bromo-3-hidroxiopropenal (4,1 g),
5 ácido *p*-toluenossulfônico monoidratado (52 mg) e 2-propanol
(5,2 mL) em *cicloexano* (42 mL) foi azeotropado até a
temperatura do vapor aumentar para 80°C. A mistura da reação
foi concentrada sob baixa pressão. O resíduo foi dissolvido
em etanol seco (50 mL). Uma mistura da solução de etanol
10 seco (200 mL) de cloridrato de 3-iminomorfolina (3,4 g) e
28% solução de metanol de metilato de sódio (4,8 g) foi
adicionado à temperatura ambiente. A mistura da reação foi
agitada à temperatura ambiente por 2 horas e, em seguida, o
solvente da reação foi removido *in vacuo*. O resíduo foi
15 dissolvido em clorofórmio (125 mL) trietilamina (3,5 mL) foi
adicionada, em seguida a mistura da reação foi aquecida a
refluxo por 2 horas. A mistura da reação foi resfriada até a
temperatura ambiente e em seguida concentrada sob baixa
pressão. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (300 mL)
20 e lavado com solução aquosa de K₂CO₃ 50% (2 x 100 mL). A
camada orgânica foi seca (MgSO₄) e filtrada. O filtrado foi
concentrado sob baixa pressão. O resíduo foi aplicado por
cromatografia de coluna de sílica gel e eluído com CHCl₃ :
acetona (4:1) para obter o composto título (sólido laranja
25 desbotado, 1,4 g, 36,3%) e o outro regioisômero. (isômero
laranja desbotado, 609 mg, 16,1%).

Produto desejado: ¹H NMR (CDCl₃) δ 4,08-4,15 (m, 4H), 4,88 (s, 2H), 7,58 (s, 1H), 9,85 (s, 1H).

O regioisômero não desejado: ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,06 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,40 (t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,90 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 9,72 (s, 1H).

Etapa 6: ácido (5R),(6Z)-6-(5,6-diidro-8H-imidazo
5 [2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo
[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio

Uma solução de acetonitrila seca (66 mL) de 5,6-
diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazina-2-carbaldeído (1,2 g)
foi adicionado a uma solução de acetonitrila seca (66 mL) de
10 MgBr_2 (3,6 g) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura
ambiente, em seguida a mistura foi agitada por 10 minutos.
Uma solução de THF seco (132 mL) de *p*-nitrobenzila (5R, 6S)-
6-bromopenem-3-carboxilato (3,4 g) foi adicionada e a
mistura foi resfriada até -20°C , em seguida trietilamina
15 (2,8 mL) foi adicionado em uma porção. O vaso de reação foi
coberto com lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura
da reação foi agitada POR 4 horas a -20°C e tratada com 4-
dimetilamino piridina (100 mg) e anidrido acético (1,5 mL)
em uma porção. A mistura da reação foi aquecida ao morno até
20 0°C e agitada por 18 horas a 0°C . Solução aquosa de ácido
cítrico 10% (1 L) foi adicionada à mistura da reação e a
camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 500
mL). A camada orgânica combinada foi lavada com água,
hidrogenocarbonato de sódio saturado e salmoura, seca
25 (MgSO_4) e filtrada. O filtrado foi concentrado sob baixa
pressão e éster do ácido *p*-nitrobenzílico (5R)-6-[acetóxi-
(5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-il)metil]-6-bromo
-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico bru-

to foi obtido na forma de isômero amorfo marrom.

Pó de Zn recém-ativado (14 g) foi adicionado rapidamente com tampão de fosfato 0,5 mol/L (pH 6,5, 72 mL) à solução de THF (72 mL) de éster do ácido p-nitrobenzílico

5 (5R)-6-[acetóxi-(5,6-diidro-8*H*-imidazo[2,1-*c*][1,4]oxazin-2-il)metil]-6-bromo-7-oxo-4-tia-1-azabicciclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico. O vaso de reação foi coberto com lâmina metálica para eliminar a luz. A mistura da reação foi agitada vigorosamente por 2,5 horas à temperatura ambiente.

10 A solução da reação foi filtrada através de uma almofada de Celite e a almofada foi lavada com água (170 mL) e *n*-butanol (170 mL). A camada aquosa foi separada e em seguida a camada orgânica foi extraída com tampão de fosfato 0,5 mol/L (pH 6,5, 2 x 50 mL). A camada aquosa combinada foi concentrada

15 até 90 g, 1 mol/L NaOH foi adicionado para ajustar o pH até 7,5 e aplicado a cromatografia de coluna de resina Diaion HP-21 (120 mL, Mitsubishi Kasei Co. Ltd.). Após adsorção, a coluna foi eluída com água e em seguida solução aquosa de acetonitrila 5%. As ativas frações combinadas foram

20 concentradas sob alto vácuo a 35°C e liofilizadas para dar o título na forma de um isômero amorfo amarelo (756 mg, 29,1%). Mp 130°C (dec); ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 3,98-4,01 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 2H), 4,74 (AB, 2H, *J* = 15,3, 22,9 Hz), 6,40 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz), 6,55 (s, 1H), 6,95 (d, 1H, *J* = 0,6

25 Hz), 7,54 (s, 1H); IR (KBr) 3412, 1741, 1672, 1592, 1549 cm⁻¹; λ^{max} (H₂O) 304 nm.

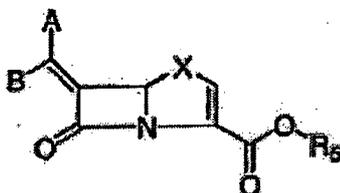
Embora modalidades particulares da presente invenção tenha sido ilustradas e descritas, fica óbvio aos versa-

dos na tecnologia que várias outras mudanças e modificações podem ser feitas sem fugir do espírito e escopo da invenção. Portanto, pretende-se cobrir nas reivindicações anexas todas tais mudanças e modificações que estejam no escopo desta

5 invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso do composto da fórmula



I

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*

5 em que:

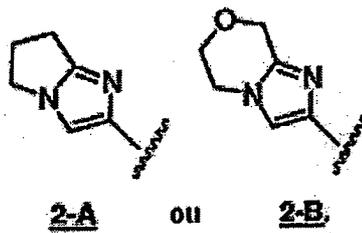
um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B denota um grupo heteroarila bicíclico fundido opcionalmente substituído

X é S ou O

10 R₅ é hidrogênio, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₅-C₆, ou CHR₃OCO alquila C₁-C₆;

R₃ é hidrogênio, alquila C₁-C₆, cicloalquila C₅-C₆, arila opcionalmente substituído, ou heteroarila opcionalmente substituído, junto com uma quantidade eficaz de cefepima ou
15 um sal farmacêuticamente aceitável desta, **CARACTERIZADO** por ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção ou doença bacteriana.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o grupo heteroarila bicíclico
20 tem a fórmula 2-A ou 2-B:



3. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto da fórmula I é ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio; ou ácido (5R), (6Z)-6-(5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio.

4. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende co-administrar cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta e o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*.

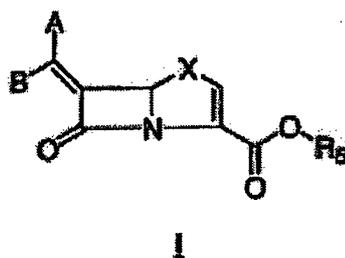
5. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta para o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo* é de cerca de 1:1 p/p a cerca de 100:1 p/p.

6. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta para o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo* é menor que cerca de 10:1 p/p.

7. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar oralmente a um paciente.

8. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar intravenosamente a um paciente.

9. Composição, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um carreador farmacologicamente aceitável, cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta, e um composto da fórmula I



ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*,

em que

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

X, R₅, e R₃ são da maneira definida anteriormente para reivindicação.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o grupo heteroarila bicyclico tem a fórmula 2-A ou 2-B, da maneira definida anteriormente para reivindicação 2.

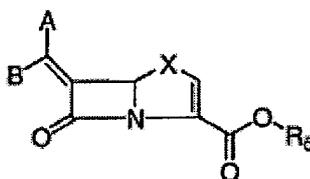
11. Composição, de acordo com a reivindicação 9,

CARACTERIZADA pelo fato de que o composto da fórmula I é ácido (5R), (6Z)-6-(6,7-diidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-aza-biciclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio; ou ácido (5R), (6Z)-6-(5,6-diidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-2-ilmetileno)-7-oxo-4-tia-1-azabicyclo[3,2.0]hept-2-eno-2-carboxílico, sal de sódio.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 11, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta para o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo* é de cerca de 1:1 a cerca de 100:1 p/p.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 9 a 12, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a razão de cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável desta para o composto da fórmula I ou sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo* é menor que cerca de 10:1 p/p.

14. Embalagem, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um veículo farmacologicamente aceitável, cefepima ou um sal farmacologicamente aceitável destas, um composto da fórmula I:



I

ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*,

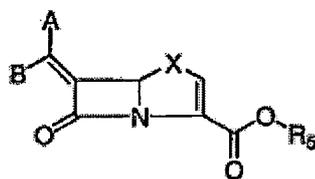
em que:

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

X, R₅, e R₃ são da maneira definida anteriormente para reivindicação 1;

e instruções, em que as instruções compreendem instruções para tratar uma infecção ou doença bacteriana.

15. Produto, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende cefepima ou um sal farmacêuticamente aceitável desta e um composto da fórmula I:



I

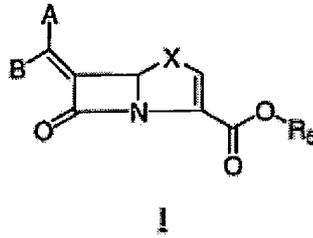
ou um sal farmacêuticamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*,

em que:

um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B denota um grupo heteroarila bicíclico fundido opcionalmente substituído; e X, R₅, e R₃ são da maneira definida anteriormente para a reivindicação 1; como uma preparação combinada para administração separada, simultânea ou seqüencial para tratar uma infecção ou doença bacteriana.

16. Uso de cefepima ou um sal farmacêuticamente

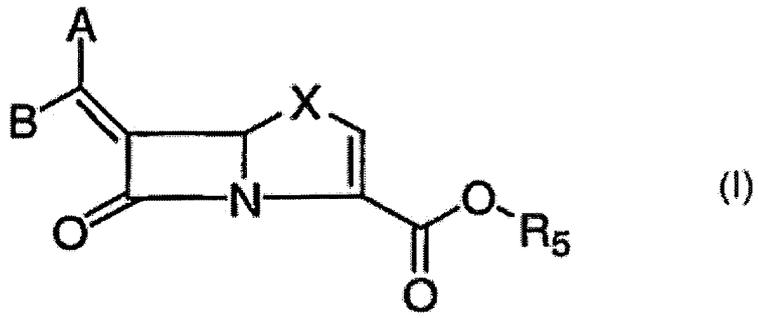
aceitável desta e um composto da fórmula I:



ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster deste hidrolisável *in vivo*,

CARACTERIZADO pelo fato de que:

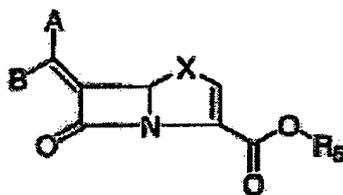
- 5 um de A e B denota hidrogênio e o outro de A e B denota um grupo heteroarila bicíclico fundido opcionalmente substituído; e X, R₅, e R₃ são da maneira definida anteriormente para a reivindicação 1; na preparação de um medicamento para tratar uma infecção ou doença bacteriana.



RESUMO

"USO DE CEFEPIMA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DESTA E UM COMPOSTO DA FÓRMULA I OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL OU ÉSTER DESTE HIDROLISÁVEL *IN VIVO*; COMPOSIÇÃO; EMBALAGEM; E PRODUTO"

A presente invenção fornece um antibiótico β -lactam tal como cefepima e um composto da fórmula I, composições farmacêuticas e o seu uso para o tratamento de infecção ou doença bacteriana em um paciente que necessita deste.



I