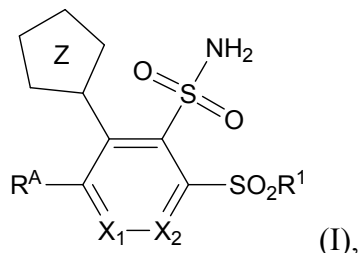


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en la que:
 X^1 es N o CH;

X^2 es N o CH;

10 Z es tetrazolilo, en la que Z está unido a través de un enlace carbono a carbono al anillo núcleo de seis miembros que tiene X_1 y X_2 ;

R^A es $-(CH_2)_n$ -AryA1, $-(CH_2)_n$ -HetA1, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₄-C₆ o $-(CH_2)_n$ -cicloalquenilo C₄-C₆, donde dicho $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₄-C₆ y $-(CH_2)_n$ -cicloalquenilo C₄-C₆ están opcionalmente
15 sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-NH_2$, $-OH$, $-F$ y $-NR^aC(O)$ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre $-F$, $-CF_3$, $-NR^aR^b$ y $-OR^a$;

R^1 es

- 1) $-NH_2$;
- 20 2) $-NR^a$ -alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente entre: $-F$, $-CF_3$, alquilo C₁-C₆, $-CH(NH_2)C(O)NH_2$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}NH_2$, $-NR^a(CH_2)_{2-3}NH_2$, $-NR^aR^b$, $-N^+R^aR^bCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-OR^a$ y $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
- 3) $-NR^aC(O)$ alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes
25 seleccionados independientemente entre: $-F$, $-CF_3$, $-C(O)NR^aR^b$, $-C(O)OH$, $-NR^aR^b$, $-N^+R^aR^bCH_3$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-OR^a$ y $-O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
- 4) $-NR^a(CH_2)_n$ -cicloalquilo C₃-C₆, donde el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con $-CH_2OH$ o $-NH_2$;
- 5) un heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros unido a nitrógeno con 0, 1 o
30 2 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, o un heterocicloalquilo bicíclico de 6 a 10 miembros unido a nitrógeno con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos adicionales en el anillo seleccionados entre N, O y S donde el anillo bicíclico puede estar puenteado, fusionado o ser espirocíclico, donde el heterocicloalquilo monocíclico de 4 a 6 miembros y el heterocicloalquilo

bicíclico de 6 a 10 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre: $-F$, $-NR^aR^b$, oxo , $-(CH_2)_{1-2}OH$, $-CH_2NH_2$, $-SO_2CH_3$ y alquilo C_1-C_6 y donde un átomo de azufre del anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos oxo ;

- 5 6) $-NR^a-(alquilo\ C_1-C_3)_n-AryB1$, donde el alquilo C_1-C_3 está opcionalmente sustituido con $-NH_2$; y
- 7) $-NR^a-(alquilo\ C_1-C_3)_n-HetB1$;

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

- 10 1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0, 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre:
- 15 a) halógeno,
- b) $-alquilo\ C_1-C_6$,
- c) $-CN$,
- d) $-CH_2OH$,
- e) $-C(O)NR^aR^b$,
- f) $-C(O)NH(CH_2)_{2-4}NH_2$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-NR^aR^b$ y $-(CH_2)_nOR^a$,
- 20 g) $-C(O)OR^a$,
- h) $-(CH_2)_pNHR^a$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-NR^aR^b$ o $-OR^a$,
- i) $-(CH_2)_pNR^aC(=NH)NH_2$,
- j) $-NR^aC(O)alquilo\ C_1-C_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-NR^aR^b$ o $-OR^a$,
- 25 k) $-NR^aSO_2-alquilo\ C_1-C_6$,
- l) $-NR^aSO_2-ciclopropilo$,
- m) $-OR^a$,
- n) oxo ,
- 30 o) $-Salquilo\ C_1-C_6$ opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre $-NR^aR^b$ o $-OR^a$;
- p) $-SO_2R^a$,
- q) $-SO_2NR^aR^b$,
- r) $-SO_2NH-ciclopropilo$,
- 35 s) $-AryA2$,
- t) $-(CH_2)_nNR^aAryA2$,
- u) $-C(O)NR^aHetA2$ y
- v) $-HetA2$, y

- 2) un anillo bicíclico de 8 a 10 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S tiene opcionalmente uno o dos sustituyentes oxo y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes

5 seleccionados independientemente entre

- a) halógeno;
b) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente entre -NR^aR^b, -F y -OR^a;

c) -(CH₂)_nCF₃;

10 d) -C(=NH)NH₂;

e) -CN;

f) -C(O)CF₃;

g) -C(O)NR^aR^b;

h) -C(O)NHCH₂C(O)OR^a;

15 i) -C(O)NH-alquilo C₂-C₄-NH₂,

j) -C(O)OR^a;

k) -NR^aR^b;

l) -NHCH₂SO₃H;

m) -(CH₂)_nNHC(=NH)NH₂;

20 n) -NHC(O)alquilo C₁-C₆;

o) -NHC(O)NH₂;

p) -NHC(O)OR^a;

q) -NHSO₂CH₃;

r) -OR^a;

25 s) oxo;

t) -SO₂R^a,

u) -CH₂-fenil-OCH₃; y

v) -HetA2;

30 HetA1 es dihidrotiopiraniolo o tetrahidropiraniolo;

AryA2 es un anillo monocíclico, aromático, de 5 a 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, N en forma de una sal cuaternaria, y S, o 4 átomos de N del anillo, opcionalmente sustituido con -CH₂OH, -COOH, -CONH₂, -

35 C(O)Oalquilo C₁-C₆ y -(CH₂)_pNHR^a opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -NR^aR^b y -OR^a;

HetA2 es un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde el S está opcionalmente sustituido con

dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₆, -CN, -OH y oxo;

AryB1 es un anillo aromático seleccionado entre:

- 1) un anillo aromático, monocíclico, de 5 a 6 miembros, con 0, 1, 2 o 3 átomos de N en el anillo, opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre -CF₃, alquilo C₁-C₆, -(CH₂)_nNH₂ y -OCH₃; o
- 2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 átomos de N en el anillo;

HetB1 es un anillo saturado seleccionado entre:

- 1) un anillo monocíclico, saturado, de 4 a 6 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N, O y S, donde un átomo de N en el anillo está opcionalmente en forma de una amina cuaternaria, donde el S está sustituido con dos grupos oxo, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -F, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, -C(O)OR^a, -(CH₂)_kNR^aR^b, -OR^a y oxo; o
- 2) un anillo bicíclico, de 6 a 10 miembros, con 1 o 2 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente entre N y O, opcionalmente sustituido con -OH o -NH₂, donde el anillo bicíclico está enlazado o fusionado;

R^a y R^b son independientemente H o alquilo C₁-C₆;

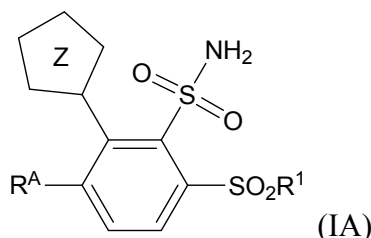
k es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada n es independientemente 0 o 1; y

cada p es independientemente 0, 1, 2 o 3.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X¹ y X² son CH.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IA



en la que:

R^A es AryA1, cicloalquilo C₄-C₆ o cicloalqueno C₄-C₆, donde dichos cicloalquilo C₄-C₆ y cicloalqueno C₄-C₆ están opcionalmente sustituidos con -NH₂ o NHC(O)(CH₂)₁₋₃NH₂;

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

- 1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0, 1 o 2 heteroátomos del anillo

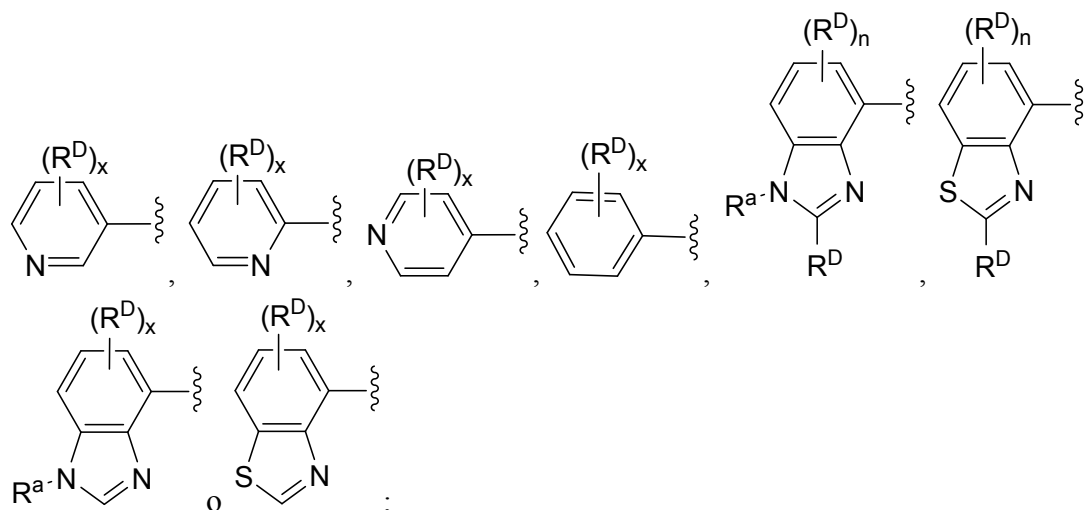
seleccionados independientemente entre N y S, opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre:

- a) F,
 - b) -alquilo C₁-C₆,
 - 5 c) -CN,
 - d) -CH₂OH,
 - e) -C(O)NR^aR^b,
 - f) -C(O)NH(CH₂)₂₋₄NH₂,
 - 10 g) -C(O)OR^a,
 - h) -(CH₂)_nNHR^a,
 - i) -NHC(=NH)NH₂;
 - j) -NHC(O)CH₃;
 - k) -NR^aSO₂-alquilo C₁-C₆,
 - 15 l) -NHSO₂-ciclopropilo,
 - m) -OR^a,
 - n) -SO₂NR^aR^b,
 - o) -Salquilo C₁-C₆,
 - p) -SO₂NH-ciclopropilo,
 - q) -AryA2,
 - 20 r) -(CH₂)_nNR^aAryA2,
 - s) -C(O)NR^aHetA2 y
 - t) -HetA2, y
- 2) un anillo bicíclico, de 8 a 10 miembros, con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos del anillo seleccionados entre N, O y S, donde un átomo de S está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes oxo y un átomo de N está opcionalmente en forma de un N-óxido, y donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo C₁-C₆, -CH₂CF₃, -CF₂CH₂NH₂, -CF₃, -C(=NH)NH₂, -CH(NH₂)CH₃, -CN, -C(O)CF₃, -C(O)NR^aR^b, -C(O)NHCH₂C(O)OR^a, -C(O)OR^a, -(CH₂)₀₋₂NR^aR^b, -NHC(O)CH₃, -NHC(O)NH₂, -NHC(O)OR^a, -NHCH₂SO₃H, -NHSO₂CH₃, -OR^a, oxo, -CH₂-fenil-OCH₃ y -HetA2; y

todas las demás variables son como se han definido en la reivindicación 1.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A es AryA1.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^A es:



donde:

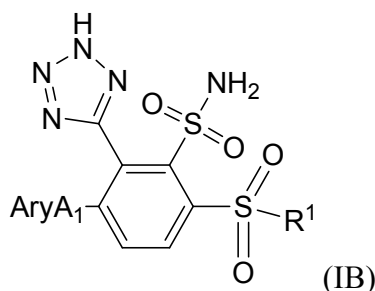
⋯ indica el punto de unión con el resto del compuesto, y

- 5 R^D es F, -alquilo C_1 - C_6 , -CONH-alquilo C_2 - C_4 - NH_2 , - NHR^a o $-(CH_2)_xNHR^a$,
cada x es independientemente 0, 1 o 2, y
n es 0 o 1.
6. El compuesto de la reivindicación 4, o una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, en el que AryA1 es 1) piridilo opcionalmente sustituido con - NH_2 , 2)
10 benzoimidazolilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, -
 CH_3 y $-(CH_2)_nNH_2$; o 3) benzotiazolilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados
independientemente entre - CH_3 y $-(CH_2)_nNH_2$.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es:
 - 1) - NH_2 ;
 - 2) - NR^a -alquilo C_1 - C_6 opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados
independientemente entre -F, - CF_3 , alquilo C_1 - C_6 , - $CH(NH_2)C(O)NH_2$, - $C(O)NR^aR^b$, -
20 $C(O)OH$, $-(CH_2)_{1-2}NH_2$, - NR^aR^b , - $N^+R^aR^bCH_3$, - $NHCH_2CH_2OCH_3$, - OR^a , - $NR^a(CH_2)_2$ -
 $_3NH_2$, y - $O(CH_2)_{2-3}NH_2$;
 - 3) - $NR^a(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_3 - C_6 , donde el cicloalquilo C_3 - C_6 está opcionalmente
sustituido con - CH_2OH o - NH_2 ;
 - 4) - NR^a -(alquil C_1 - C_3) $_n$ -AryB1, donde el alquilo C_1 - C_3 está opcionalmente sustituido con -
 NH_2 ; y
 - 25 5) - NR^a -(alquil C_1 - C_3) $_n$ -HetB1.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es: - NH_2 , -NH-HetB1 opcionalmente
sustituido con - NH_2 o -NH-alquil C_2 - C_3 - NH_2 , opcionalmente sustituido con - CH_3 , -OH o -

NH₂.

9. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la Fórmula IB:



5 en la que:

AryA1 es un sistema de anillo aromático seleccionado entre:

- 1) un anillo monocíclico de 5 a 6 miembros con 0 o 1 átomo de N en el anillo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo C₁-C₆, -CONH-alquil C₂₋₄-NH₂ o -NHR^a; o
- 10 2) un anillo bicíclico de 9 miembros con 2 heteroátomos del anillo seleccionados entre N y S, donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre F, alquilo C₁-C₆ y -(CH₂)_xNR^aR^b;

R¹ es

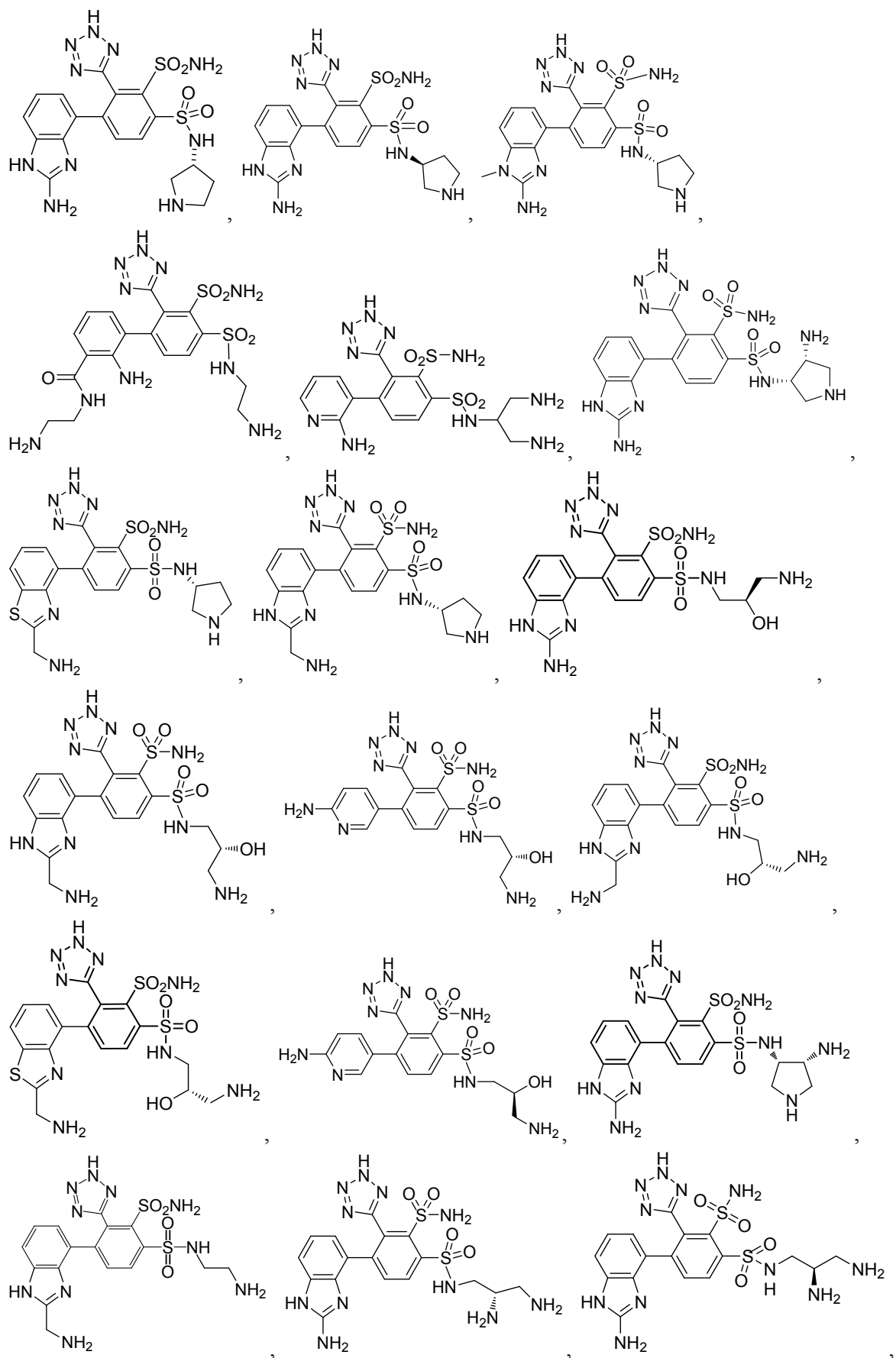
- 1) -NH₂;
- 15 2) -NR^a-alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes F y opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre -CF₃, -CH(NH₂)C(O)NH₂; -C(O)NR^aR^b; -C(O)OH; -NR^a(CH₂)₂₋₃NH₂, -NR^aR^b, -N⁺R^aR^bCH₃, -NHCH₂CH₂OCH₃, -OR^a y -O(CH₂)₂₋₃NH₂;
- 20 3) -NR^a(CH₂)_n-cicloalquilo C₃-C₆, donde el cicloalquilo C₃-C₆ está opcionalmente sustituido con -CH₂OH o -NH₂;
- 4) -NR^a-(alquil C₁-C₃)_n-AryB1; y
- 5) -NR^a-(alquil C₁-C₃)_n-HetB1;

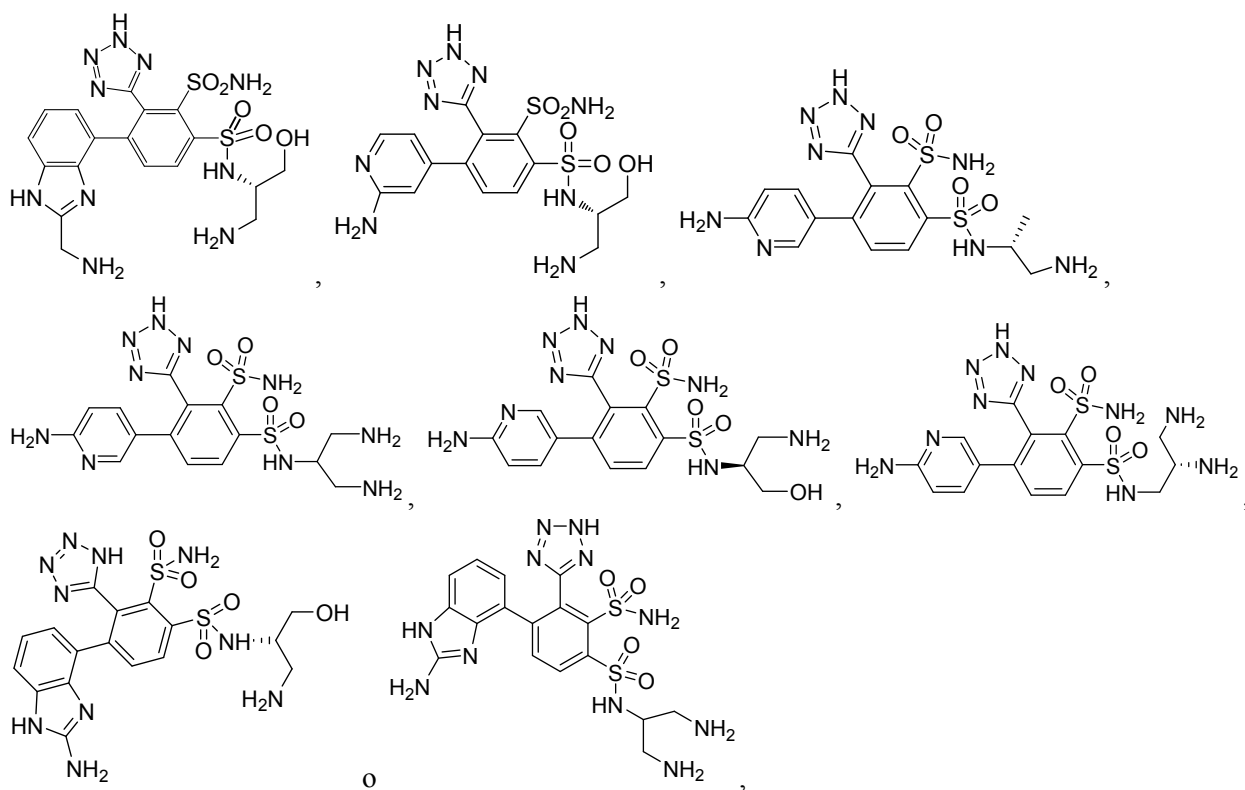
R^a y R^b son H o -CH₃; y

25 x es 0, 1 o 2.

10. Un compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona entre los compuestos numerados 1-500 en la memoria descriptiva anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 11. Un compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 13. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un antibiótico betalactámico.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de uno o más compuestos inhibidores de
15 beta-lactamasa.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, comprendiendo la composición un compuesto inhibidor de beta-lactamasa seleccionado entre el grupo que consiste en: relebactam, avibactam, vaborbactam, tazobactam, sulbactam y ácido
20 clavulánico.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el compuesto inhibidor de beta-lactamasa es tazobactam y el antibiótico betalactámico es ceftolozano.

25 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, en la

que el compuesto inhibidor de beta-lactamasa es relebactam.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en la que el antibiótico betalactámico se selecciona entre el grupo que consiste en imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, cefipima, ceftolozano y ceftazidima.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13-15 y 17-18, en la que el antibiótico betalactámico es imipenem.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, que comprende adicionalmente cilastatina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

21. Un método para inhibir la beta-lactamasa en un sujeto que comprende administrar al sujeto (i) una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente junto con un antibiótico betalactámico o (ii) una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20.

22. Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un antibiótico betalactámico o (ii) una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 20.

23. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para inhibir la actividad de beta-lactamasa, en la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de beta-lactamasa, junto con un antibiótico betalactámico para tratar una infección bacteriana, o junto con un antibiótico betalactámico en la preparación de un medicamento para tratar una infección bacteriana.

24. El método de la reivindicación 21 o 22 o el uso de la reivindicación 23, en el que el antibiótico betalactámico se selecciona entre el grupo que consiste en imipenem, ertapenem, meropenem, doripenem, biapenem, panipenem, ticarcilina, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina, ticarcilina, cefoperazona, cefotaxima, ceftriaxona, cefipima, ceftolozano y ceftazidima.

25. El método de la reivindicación 21 o 22 o el uso de la reivindicación 23, en el que el antibiótico betalactámico es imipenem.

5 26. Un método para tratar una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una cantidad terapéuticamente eficaz de imipenem, cilastatina y relebactam.

10 27. El método de la reivindicación 21, 22 o 24-26 o el uso de la reivindicación 23, en el que la infección bacteriana se debe a *Pseudomonas spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichi spp.*, *Morganella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia, spp.* o *Acinetobacter spp.*