

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 471**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2012 E 12745348 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2673281**

54 Título: **Inhibidores polibásicos de la bomba de flujo de salida bacteriana que contienen boro y usos terapéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

07.02.2011 US 201161440311 P

19.04.2011 US 201161477129 P

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

13.09.2016

73 Titular/es:

REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
11535 Sorrento Valley Road
San Diego, CA 92121-1309, US

72 Inventor/es:

GLINKA, TOMASZ;
HIGUCHI, ROBERT;
HECKER, SCOTT;
EASTMAN, BRIAN y
RODNY, OLGA

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 582 471 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores polibásicos de la bomba de flujo de salida bacteriana que contienen boro y usos terapéuticos de los mismos

5

Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/440.311, presentada el 7 de febrero de 2011, y de la solicitud provisional estadounidense n.º 61/477.129, presentada el 19 de abril de 2011.

10

Antecedentes de la invenciónCampo de la invención

Esta invención se refiere a los campos de la química y la medicina. Más específicamente, se refiere a compuestos inhibidores de la bomba de flujo de salida (EPI) que van a administrarse conjuntamente con agentes antimicrobianos para el tratamiento de infecciones provocadas por patógenos bacterianos. Algunas realizaciones incluyen compuestos novedosos útiles como inhibidores de la bomba de flujo de salida, composiciones y dispositivos que incluyen tales inhibidores de la bomba de flujo de salida, y tales compuestos para uso terapéutico.

20

Descripción de la técnica relacionada

Los antibióticos han sido herramientas eficaces en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Desde el desarrollo de la terapia con antibióticos hasta finales de la década de 1980 había un control casi absoluto sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, se han extendido múltiples mecanismos de resistencia y amenazan la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de cepas resistentes a antibióticos ha sido particularmente común en grandes hospitales y centros de atención sanitaria. Las consecuencias del aumento de cepas resistentes incluyen morbilidad superior, hospitalización de pacientes más prolongada y un aumento de los costes de tratamiento.

30

Las bacterias han desarrollado varios mecanismos diferentes para superar la acción de los antibióticos. Estos mecanismos de resistencia pueden ser específicos para una molécula o una familia de antibióticos, o pueden no ser específicos y participar en la resistencia a antibióticos no relacionados. Pueden existir varios mecanismos de resistencia en una única cepa bacteriana, y esos mecanismos pueden actuar independientemente o pueden actuar sinérgicamente para superar la acción de un antibiótico o una combinación de antibióticos. Los mecanismos específicos incluyen degradación del fármaco, inactivación del fármaco por modificación enzimática y alteración de la diana farmacológica. Sin embargo, hay mecanismos más generales de resistencia a fármacos, en los que el acceso del antibiótico a la diana se impide o se reduce disminuyendo el transporte del antibiótico al interior de la célula o aumentando el flujo de salida del fármaco desde la célula hasta el medio exterior. Ambos mecanismos pueden reducir la concentración de fármaco en el sitio objetivo y permitir la supervivencia bacteriana en presencia de uno o más antibióticos que de lo contrario inhibirían o matarían las células bacterianas. Algunas bacterias utilizan ambos mecanismos, combinando una permeabilidad baja de la pared celular (incluyendo las membranas) con un flujo de salida activo de antibióticos.

35

40

Algunas bombas de flujo de salida extruyen selectivamente antibióticos específicos. Los ejemplos de tales bombas incluyen los transportadores Tet o CmlA, que puede extruir tetraciclina o cloramfenicol, respectivamente. Otras bombas de flujo de salida, llamadas bombas de resistencia a múltiples fármacos (MDR), extruyen una variedad de compuestos estructuralmente diversos. En este último caso, un único sistema de flujo de salida puede conferir resistencia a múltiples antibióticos con diferentes modos de acción. En este caso, las bombas de MDR bacterianas son similares a transportadores de MDR de mamíferos. De hecho, una bomba de este tipo, P-glicoproteína, la primera bomba de MDR descubierta, confiere resistencia a múltiples fármacos en células cancerosas y se considera como uno de los motivos principales de que los tumores sean resistentes a la terapia contra el cáncer. Un ejemplo típico de bomba de MDR bacteriana es MexAB-OprM de *Pseudomonas aeruginosa*. Se ha demostrado que esta bomba afecta a la susceptibilidad del organismo a casi todas las clases de antibióticos incluyendo fluoroquinolonas, β -lactamas, macrólidos, fenicoles, tetraciclinas y oxazolidinonas.

50

55

El documento US 2008/0076741 A1 da a conocer compuestos inhibidores de la bomba de flujo de salida (EPI) para aumentar la potencia y disminuir la resistencia bacteriana del antibiótico tigeciclina. Estos compuestos están constituidos por una lisina y un péptido de paratriluorometilfenilalanina con una quinolona unida.

60

Está claro que, en muchos casos, un efecto drástico sobre la susceptibilidad de patógenos problemáticos aumentaría enormemente si se anulara la resistencia mediada por el flujo de salida. Pueden preverse dos enfoques para combatir los efectos adversos del flujo de salida sobre la eficacia de agentes antimicrobianos: identificación de derivados de antibióticos conocidos que no experimentan flujo de salida y desarrollo de agentes terapéuticos que inhiben la actividad de transporte de bombas de flujo de salida y podrían usarse en combinación con antibióticos existentes para aumentar su potencia.

65

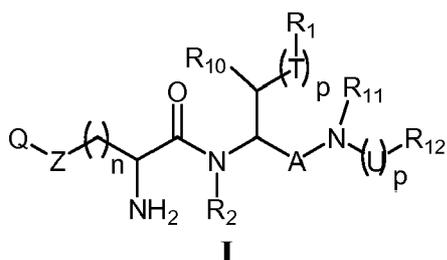
Hay varios ejemplos de cuando el primer enfoque se ha llevado con éxito a la práctica. Estos ejemplos incluyen nuevas fluoroquinolonas, que no se ven afectadas por bombas de resistencia a múltiples fármacos en *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pneumoniae* o tetraciclina y derivados de macrólidos nuevos, que no son reconocidos por las bombas específicas de antibióticos correspondientes. Sin embargo, este enfoque parece ser mucho menos satisfactorio en el caso de bombas de resistencia a múltiples fármacos de bacterias Gram-negativas. En bacterias Gram-negativas, se imponen restricciones particulares en la estructura de fármacos satisfactorios: deben ser anfífilos para atravesar ambas membranas. Es esta misma propiedad la que hace de los antibióticos buenos sustratos de bombas de flujo de salida de resistencia a múltiples fármacos de bacterias Gram-negativas. En el caso de estas bacterias, el enfoque inhibitor de la bomba de flujo de salida se convierte en la estrategia principal para mejorar la eficacia clínica de terapias antibacterias existentes.

Por tanto, hay la necesidad de nuevos inhibidores de la bomba de flujo de salida para su uso en el tratamiento de infecciones bacterianas, particularmente infecciones que son resistentes o susceptibles de desarrollar resistencia.

Sumario de la invención

Algunas realizaciones dadas a conocer en el presente documento incluyen inhibidores polibásicos de la bomba de flujo de salida bacteriana que contienen funcionalidad ácido borónico. Otras realizaciones dadas a conocer en el presente documento incluyen composiciones farmacéuticas y estos compuestos para su uso en métodos de tratamiento.

Una realización dada a conocer en el presente documento incluye un compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde;

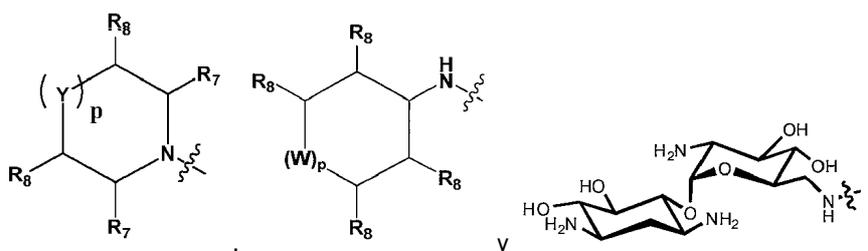
R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, carbociclilo C₃-C₇, -OR₂, -SR₂, -SO₂R₂, -SO₂NHR₂, -N(R₂)₂, -CN y -CO₂-alquilo C₁-C₄;

cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

A es -C(O)- o CH₂;

Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(O)NH- y S(O)₂NH-;

Q se selecciona del grupo que consiste en -NR₃R₄, -CHR₃R₄,



R₃ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂[CH(R₅)]_pCH(R₆)NH₂, -CH(CHR₆NH₂)₂ y -CH₂C(OH)(CH₂NH₂)₂;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en H y -CH₂[CH(R₅)]_pCH(R₆)NH₂;

cada R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, - halógeno y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o halógeno;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o halógeno;

5 cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o NH₂; opcionalmente, dos R_7 pueden unirse mediante $-(CH_2)_m-$ para formar un anillo bicíclico, donde m es un número entero de 1 a 3;

cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -NH₂, -CH₂NH₂, -OH y -CH₂OH;

10 Y se selecciona del grupo que consiste en CHR₉, O, S, SO₂ y NR₂;

W es CHR₈;

15 R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, -NH₂, -OH y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o NH₂;

T se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, S y NR₂;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en H y OH, con la limitación de que cuando R_{10} es OH, T es CH₂;

20 R_{11} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, en el que cuando R_{11} es alquilo C₁-C₆, se une opcionalmente a R_{12} para formar un anillo;

25 U se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, C=O, carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico y heterociclilo espirocíclico de 3-7 miembros;

R_{12} es $-(X)_p-V-B(OH)(OR_{13})$;

X es CH₂;

30 V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, halógeno, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y -CN;

35 R_{13} se selecciona del grupo que consiste en H; $(CR_{19}R_{20})_p$ -carbociclil C₃-C₇ espirocíclico- $(CR_{21}R_{22})_p$ -; $-(CR_{19}R_{20})_p$ -heterociclil espirocíclico de tres a siete miembros- $(CR_{21}R_{22})_p$ - opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆; y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y oxo; en el que cuando R_{13} es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, $-(CR_{19}R_{20})_p$ -carbociclil C₃-C₇ espirocíclico- $(CR_{21}R_{22})_p$ - o $-(CR_{19}R_{20})_p$ -heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros- $(CR_{21}R_{22})_p$ - opcionalmente sustituido con C₁₋₆ alquilo, se une a X o V para formar un anillo;

u opcionalmente, R_{13} es un enlace unido directamente a X para formar un anillo;

45 R_{19} y R_{20} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

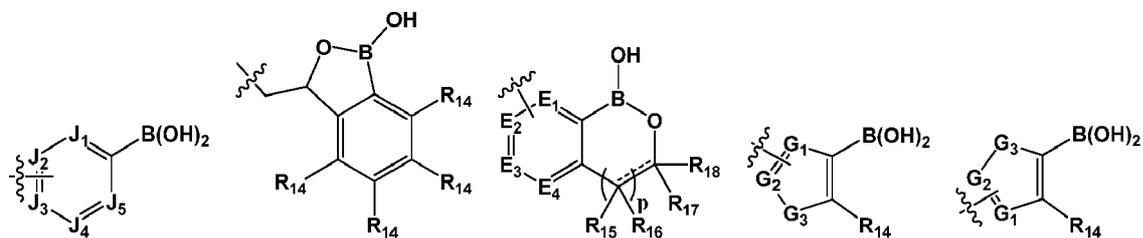
R_{21} y R_{22} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o juntos son oxo;

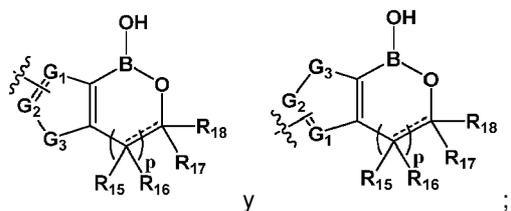
50

n es igual a 1, 2 ó 3; y

cada p es independientemente igual a 0 o 1.

55 En algunas realizaciones de la fórmula I, R_{12} se selecciona del grupo que consiste en:





un J₁, J₂, J₃, J₄ y J₅ es

5



y es el punto de unión al resto de la molécula y el J₁, J₂, J₃, J₄ y J₅ restante se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR₁₄ y N;

10

uno de E₁, E₂, E₃ y E₄ es



15 y es el punto de unión al resto de la molécula y los E₁, E₂, E₃ y E₄ restantes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR₁₄ y N;

G₁ y G₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y



20

que es el punto de unión al resto de la molécula;

G₃ es el grupo que consiste en O, -S y NR₂;

25

cada R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃ y -CN;

30

R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o juntos son oxo, o juntos forman un carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico o un heterociclilo de tres a siete miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o NR₂;

35

R₁₇ y R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o juntos forman un carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico o un heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o NR₂; y

40

los enlaces indicados por una línea discontinua y continua se seleccionan de un enlace sencillo y un doble enlace, en el que cuando el enlace es un doble enlace, R₁₆ y R₁₇ están ausentes.

También se dan a conocer en el presente documento métodos para inhibir una bomba de flujo de salida bacteriana administrando a un sujeto infectado con bacterias un compuesto según la fórmula I.

45

También se da a conocer en el presente documento un método para tratar o prevenir una infección bacteriana administrando conjuntamente a un sujeto infectado con bacterias o en riesgo de infección con bacterias un compuesto según la fórmula I otro agente antibacteriano.

50

Otra realización dada a conocer en el presente documento incluye una composición farmacéutica que tiene un compuesto según la fórmula I y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la infección bacteriana incluye una infección provocada por bacterias seleccionadas de una o más de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas*

alcaligenes, Pseudomonas putida, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia, Aeromonas hydrophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Francisella tularensis, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Providencia alcalifaciens, Providencia rettgeri, Providencia stuartii, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Bordetella bronchiseptica, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Haemophilus ducreyi, Pasteurella multocida, Pasteurella haemolytica, Branhamella catarrhalis, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Borrelia burgdorferi, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Kingella, Moraxella, Gardnerella vaginalis, Bacteroides fragilis, Bacteroides distasonis, grupo de homología 3452A de Bacteroides, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, Bacteroides splanchnicus, Clostridium difficile, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis y Staphylococcus saccharolyticus.

En realizaciones particulares, las bacterias se seleccionan de una o más de *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila, Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii y Bacteroides splanchnicus.*

Tiene que entenderse que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son a modo de ejemplo y explicativas únicamente y no son restrictivas de la invención tal como se reivindica.

Descripción detallada

En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente contradigan la divulgación contenida en la memoria descriptiva, se pretende que la memoria descriptiva sustituya y/o tenga precedencia sobre cualquier material contradictorio de este tipo.

Serían de enorme beneficio composiciones y métodos para inhibir la resistencia intrínseca a fármacos y/o prevenir la resistencia adquirida a fármacos en microbios. Determinadas realizaciones proporcionan tales composiciones y métodos.

Algunas realizaciones se refieren a un método para tratar una infección microbiana cuyo microbio causante emplea un mecanismo de resistencia de bomba de flujo de salida, que incluye poner en contacto la célula microbiana con un inhibidor de la bomba de flujo de salida en combinación con un agente antimicrobiano. Los inhibidores de la bomba de flujo de salida de realizaciones preferidas pueden incluir estructuras polibásicas, tal como se da a conocer en el presente documento.

Algunas realizaciones incluyen un método para el tratamiento profiláctico de un mamífero. En este método, se administra un inhibidor de la bomba de flujo de salida a un mamífero en riesgo de una infección microbiana, por ejemplo, una infección bacteriana. En algunas realizaciones, se administra un agente antimicrobiano en combinación con o administrado conjuntamente con el inhibidor de la bomba de flujo de salida. Tal administración puede reducir la probabilidad de que el mamífero desarrolle una infección microbiana.

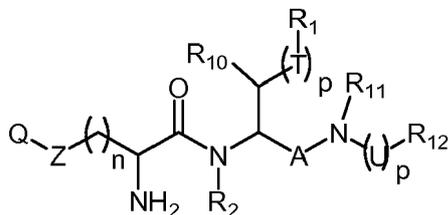
Algunas realizaciones también incluyen un método de potenciación de la actividad antimicrobiana de un agente antimicrobiano contra un microbio, en el que tal microbio se pone en contacto con un inhibidor de la bomba de flujo de salida y un agente antibacteriano.

En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones farmacéuticas que son eficaces para el tratamiento de una infección de un animal, por ejemplo, un mamífero, por un microbio, tal como una bacteria o un hongo. La composición incluye un portador farmacéuticamente aceptable y un inhibidor de la bomba de flujo de salida tal como se describe en el presente documento. Algunas realizaciones proporcionan formulaciones antimicrobianas que incluyen un agente antimicrobiano, un inhibidor de la bomba de flujo de salida y un portador. En algunas

realizaciones, el agente antimicrobiano es un agente antibacteriano.

Algunas realizaciones de la presente invención incluyen compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5



I

En algunas realizaciones, R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, carbociclilo C₃-C₇, -OR₂, -SR₂, -SO₂R₂, -SO₂NHR₂, -N(R₂)₂, -CN y -CO₂-alquilo C₁-C₄.

10

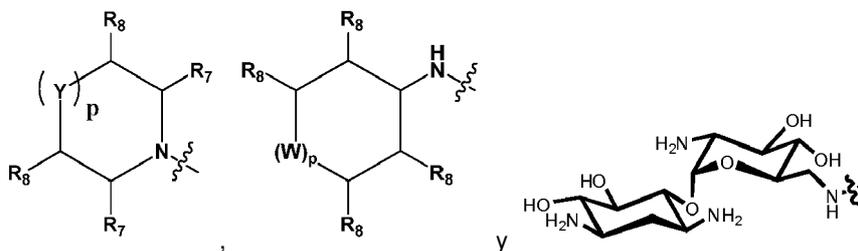
En algunas realizaciones, cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

15

En algunas realizaciones, Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(O)NH- y S(O)₂NH-;

En algunas realizaciones, Q se selecciona del grupo que consiste en -NR₃R₄, -CHR₃R₄,

20



En algunas realizaciones, R₃ se selecciona del grupo que consiste en -CH₂[CH(R₅)]_pCH(R₆)NH₂, -CH(CHR₆NH₂)₂ y -CH₂C(OH)(CH₂NH₂)₂.

25

En algunas realizaciones, R₄ se selecciona del grupo que consiste en H y -CH₂[CH(R₅)]_pCH(R₆)NH₂.

En algunas realizaciones, cada R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, halógeno y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o halógeno.

30

En algunas realizaciones, cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o halógeno.

35

En algunas realizaciones, cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o NH₂.

En algunas realizaciones, dos R₇ pueden unirse mediante -(CH₂)_m- para formar un anillo bicíclico, donde m es un número entero de 1 a 3.

40

En algunas realizaciones, cada R₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -NH₂, -CH₂NH₂, -OH y -CH₂OH.

En algunas realizaciones, Y se selecciona del grupo que consiste en CHR₉, O, S, SO₂ y NR₂.

45

En algunas realizaciones, W es CHR₈.

En algunas realizaciones, R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, -NH₂, -OH y alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más -OH o NH₂.

En algunas realizaciones, T se selecciona del grupo que consiste en CH₂, O, S y NR₂.

En algunas realizaciones, R₁₀ se selecciona del grupo que consiste en H y OH, con la limitación de que cuando R₁₀ es OH, T es CH₂.

5 En algunas realizaciones, R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆. En algunas realizaciones, cuando R₁₁ es alquilo C₁-C₆, se une opcionalmente a R₁₂ para formar un anillo.

10 En algunas realizaciones, U se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, C=O, carbociclilo C₃-C₇ dirradical unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión del mismo átomo de anillo, y heterociclilo dirradical de 3-7 miembros unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión del mismo átomo de anillo.

En algunas realizaciones, R₁₂ es -(X)_p-V-B(OH)(OR₁₃).

15 En algunas realizaciones, X es CH₂.

En algunas realizaciones, V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, halógeno, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o -CN.

20 En algunas realizaciones, R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en H; (CR₁₉R₂₀)_p-carbociclil C₃-C₇ espirocíclico-(CR₂₁R₂₂)_p-; -(CR₁₉R₂₀)_p-heterociclil espirocíclico de tres a siete miembros-(CR₂₁R₂₂)_p- opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y oxo; en el
25 que cuando R₁₃ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -(CR₁₉R₂₀)_p-carbociclil C₃-C₇ espirocíclico-(CR₂₁R₂₂)_p- o -(CR₁₉R₂₀)_p-heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros-(CR₂₁R₂₂)_p- opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, se une a X o V para formar un anillo.

En algunas realizaciones, R₁₃ es un enlace unido directamente a X para formar un anillo.

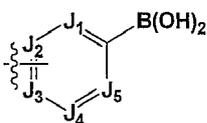
30 En algunas realizaciones, R₁₉ y R₂₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

35 En algunas realizaciones, R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o juntos son oxo.

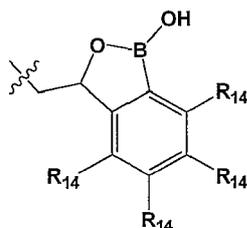
En algunas realizaciones, n es igual a 1, 2 ó 3.

40 En algunas realizaciones, cada p es independientemente igual a 0 ó 1.

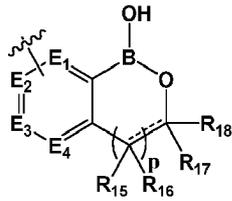
En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es



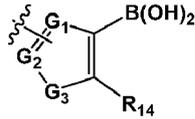
En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es



En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es

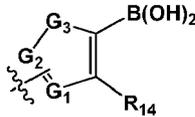


En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es



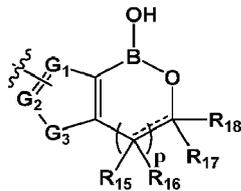
5

En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es



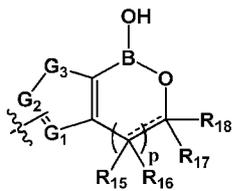
10

En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es



15

En algunas realizaciones de la fórmula I, R₁₂ es



20

En algunas realizaciones, un J₁, J₂, J₃, J₄ y J₅ es



y es el punto de unión al resto de la molécula y el J₁, J₂, J₃, J₄ y J₅ restante se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR₁₄ y N.

25

En algunas realizaciones, uno de E₁, E₂, E₃ y E₄ es



30

y es el punto de unión al resto de la molécula y los E₁, E₂, E₃ y E₄ restantes se seleccionan independientemente del grupo que consiste en CR₁₄ y N.

En algunas realizaciones, G₁ y G₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N y



que es el punto de unión al resto de la molécula.

5

En algunas realizaciones, G₃ se selecciona del grupo que consiste en O, -S y NR₂.

En algunas realizaciones, cada R₁₄ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃ y -CN.

10

En algunas realizaciones, R₁₅ y R₁₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o juntos son oxo, o juntos forman un carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico.

15

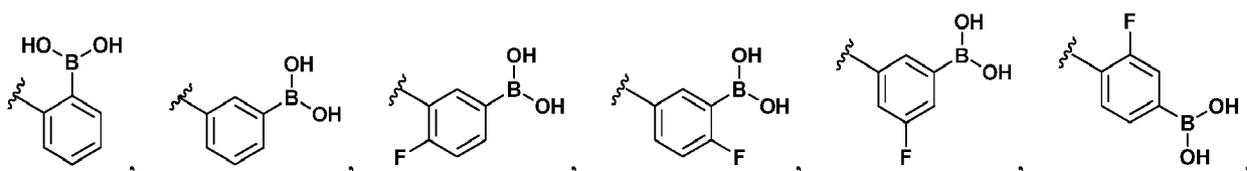
En algunas realizaciones, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ y alcoxilo C₁-C₄, o juntos forman un carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico o un heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, S o NR₂;

20

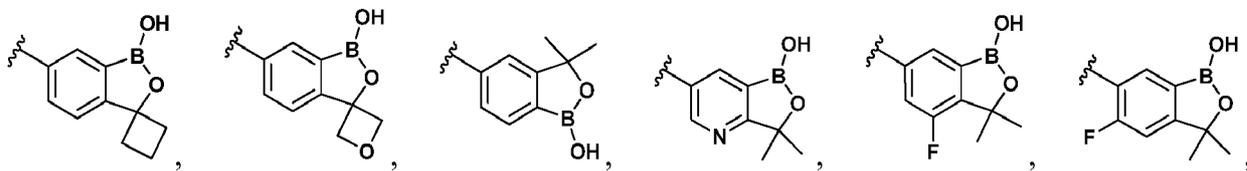
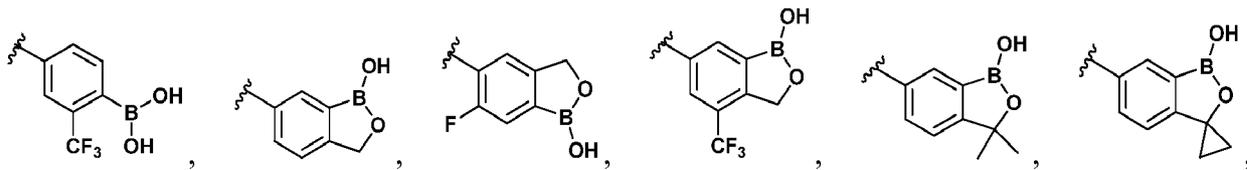
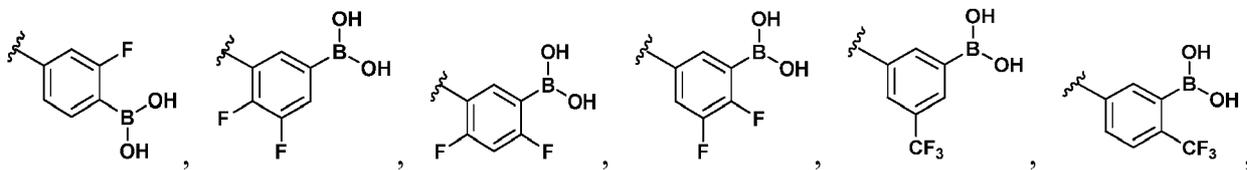
En algunas realizaciones, los enlaces indicados por una línea discontinua y continua se seleccionan de un enlace sencillo y un doble enlace, en el que cuando el enlace es un doble enlace, R₁₆ y R₁₇ están ausentes.

En más realizaciones específicas de la fórmula I, R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en:

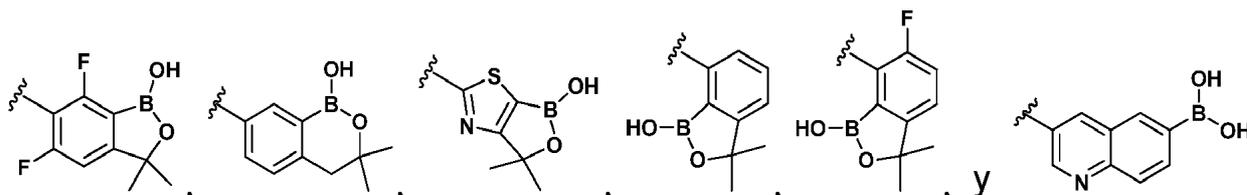
25



30

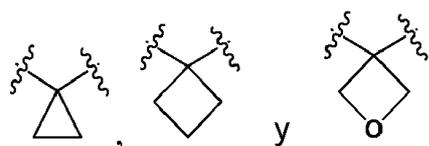


35



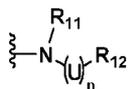
En más realizaciones específicas de la fórmula I, U se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -C(CH₃)₂, C=O,

35

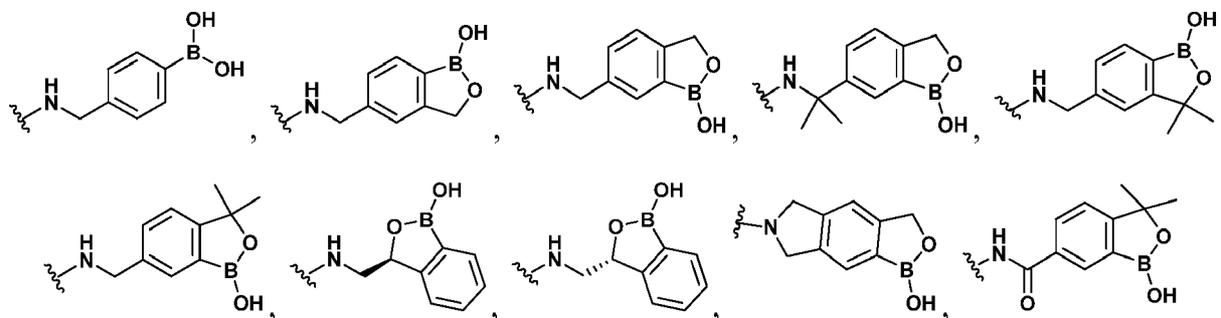


5 En más realizaciones específicas de la fórmula I, V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃ o -CN.

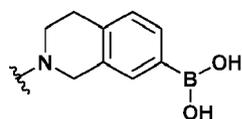
En más realizaciones específicas de la fórmula I,



10 se selecciona del grupo que consiste en:

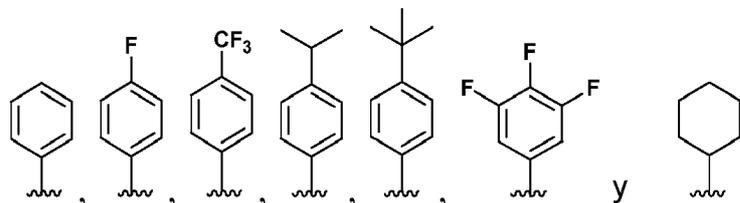


15 y



20 En más realizaciones específicas de la fórmula I, R₁ es carbociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido. En algunas realizaciones, R₁ es carbociclilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₄, -CF₃ y -OCF₃.

25 En más realizaciones específicas de la fórmula I, R₁ se selecciona del grupo que consiste en:



30 En más realizaciones específicas de la fórmula I, R₁ es carbociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, T es CH₂ u O y p de (T)_p es 1.

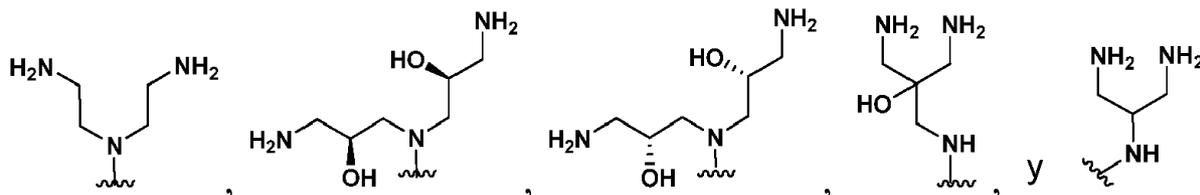
En más realizaciones específicas de la fórmula I, R₁ es carbociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido y p de (T)_p es 0.

35 En más realizaciones específicas de la fórmula I, Z es -CH₂- y n es 2.

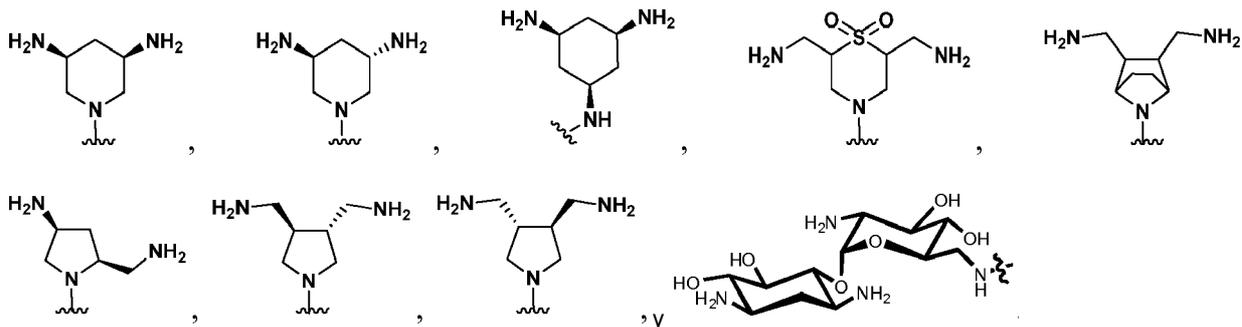
En más realizaciones específicas de la fórmula I, Z es -C(O)- y n es 1.

40 En más realizaciones específicas de la fórmula I, Z es -C(O)- y n es 2.

En más realizaciones específicas de la fórmula I, Q se selecciona del grupo que consiste en:



5 En otras más realizaciones específicas de la fórmula I, Q se selecciona del grupo que consiste en:



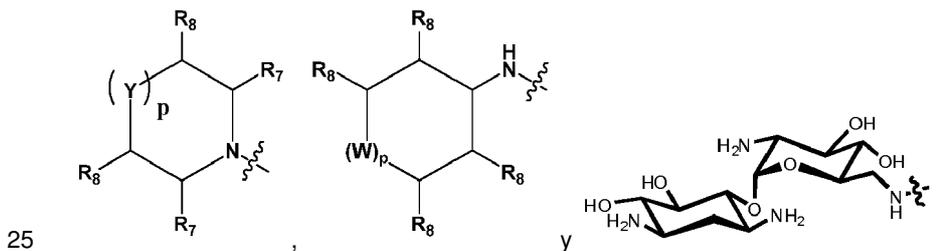
10 En algunas realizaciones de la fórmula I:

R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_7 , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que
15 consiste en un halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_7 , $-OR_2$, $-SR_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NHR_2$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N(R_2)_2$, $-CN$ y $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 ;

cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 ;

20 A es $-C(O)-$;

Z se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)NH-$ y $-S(O)_2NH-$; Q se selecciona del grupo que consiste en $-NR_3R_4$,



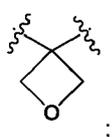
25 cada R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-OH$, $-CH_2OH$, halógeno y $-CH_2F$;

30 cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-CH_2OH$ y $-CH_2F$;

cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2OH$, u opcionalmente, dos R_7 pueden unirse mediante $-(CH_2)_m-$ para formar un anillo bicíclico, en el que m es un número entero de 1 a 3;

R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-OH$ y $-CH_2OH$;

35 U se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2$ y



V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₄, halógeno, alcoxilo C₁-C₄, -CF₃, -OCF₃ o -CN;

5 R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en H; -(CH₂)_p-carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico-(CH₂)_p-; -(CH₂)_p-heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros-(CH₂)_p- opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄; y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₄, alcoxilo C₁-C₄ y oxo;

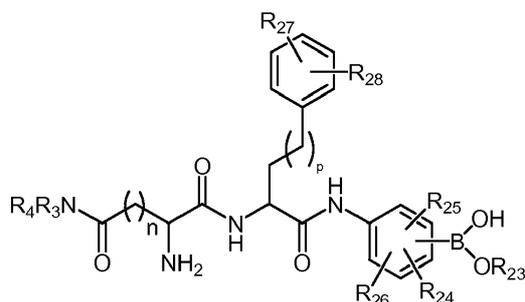
u opcionalmente, R₁₃ es un enlace unido directamente a X para formar un anillo; y

10 n es igual a 1 ó 2;

siempre que cuando Y sea O, S, SO₂, o NR₂, R₈ no sea NH₂ u OH.

Algunas realizaciones de la fórmula I tienen la estructura:

15



en la que:

20 R₂₃ se selecciona del grupo que consiste en H, carbociclilo C₃-C₇ espirocíclico unido al anillo de fenilo al cual se une el boro, heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros unido al anillo de fenilo al cual se une el boro y alquilo C₁-C₄ unido al anillo de fenilo al cual se une el boro;

25 R₂₄, R₂₅ y R₂₆ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, halógeno, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y -CN; y

30 R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, carbociclilo C₃-C₇, -OR₂, -SR₂, -SO₂R₂, -SO₂NHR₂, -N(R₂)₂, -CN y -CO₂-alquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones, se contemplan todos los estereoisómeros posibles de las estructuras mostradas. También se contemplan compuestos de cualquier configuración absoluta y relativa en los estereocentros así como mezclas de enantiómeros y diaestereoisómeros de cualquier estructura dada.

35

Métodos sintéticos

Se reconoce que el experto en la técnica de química orgánica puede llevar a cabo fácilmente manipulaciones sin instrucciones adicionales, es decir, está bien dentro del alcance y la práctica del experto en la técnica el llevar a cabo estas manipulaciones. Éstas incluyen reducción de compuestos de carbonilo a sus correspondientes alcoholes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación y similares. Estas manipulaciones se comentan en textos convencionales tales como March *Advanced Organic Chemistry* (Wiley), Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* y similares.

45 El experto en la técnica apreciará fácilmente que ciertas reacciones se llevan a cabo mejor cuando otra funcionalidad está enmascarada o protegida en la molécula, evitando así cualquier reacción secundaria no deseable y/o aumentando el rendimiento de la reacción. A menudo el experto en la técnica utiliza grupos protectores para conseguir tales rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas. Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están bien dentro del alcance del experto en la técnica. Pueden encontrarse ejemplos de muchas de estas manipulaciones, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4^a Ed., John Wiley & Sons (2007).

50

Los siguientes esquemas de ejemplo se proporcionan como guía para el lector, y representan métodos preferidos para preparar los compuestos ejemplificados en el presente documento. Estos métodos no son limitativos, y resultará evidente que pueden emplearse otras rutas para preparar estos compuestos. Tales métodos incluyen específicamente químicas basadas en fase sólida, incluyendo química combinatoria. El experto en la técnica está

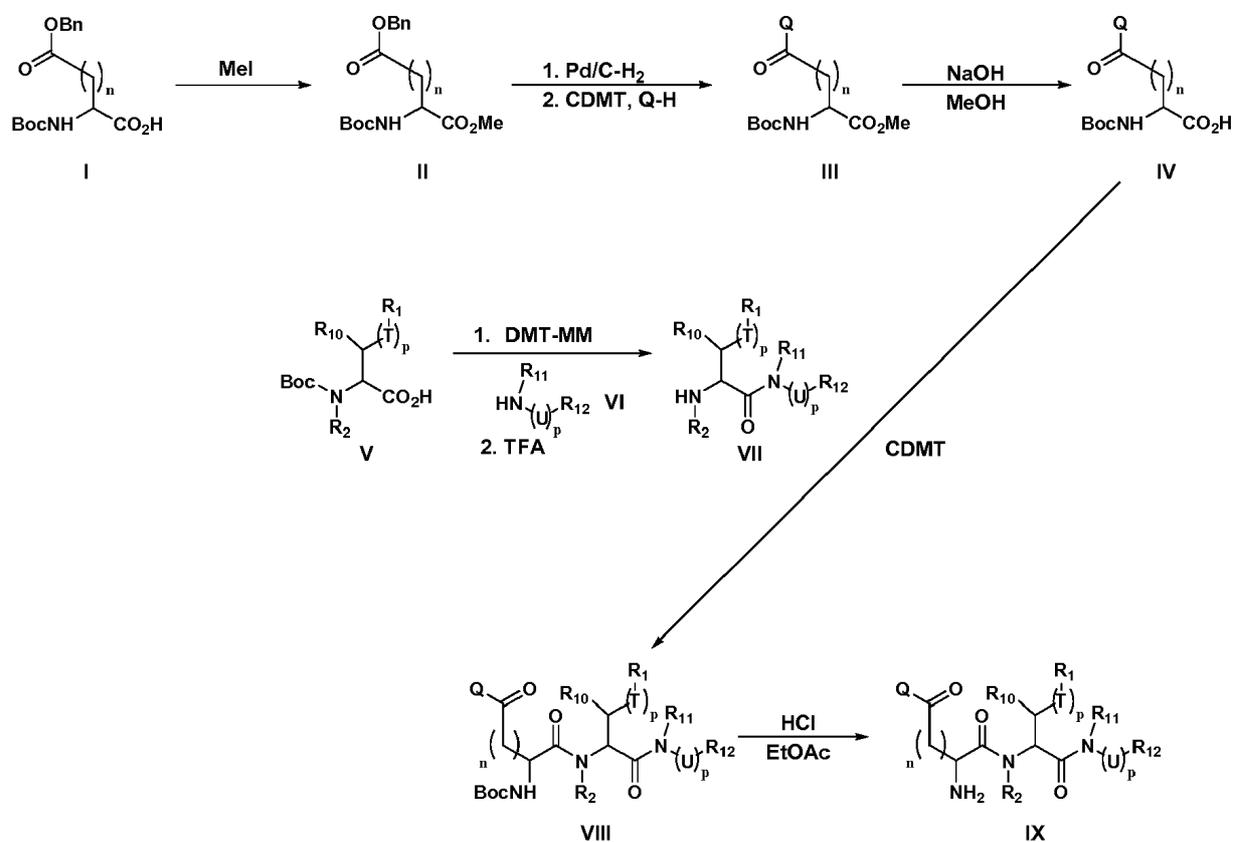
55

plenamente dotado para preparar estos compuestos mediante los métodos proporcionados en la bibliografía y esta divulgación. Las numeraciones de compuestos usadas en los esquemas de síntesis representados a continuación están previstas para los esquemas específicos únicamente, y no deben interpretarse como o confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son tal como se definieron anteriormente.

Las marcas comerciales usadas en el presente documento son sólo ejemplos y reflejan materiales ilustrativos usados en el momento de la invención. El experto en la técnica reconocerá que se esperan variaciones en los lotes, procedimientos de producción, y similares. Por tanto, los ejemplos, y las marcas comerciales usadas en ellos no son limitativos, y no pretenden ser limitativos, si no que son simplemente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir llevar a cabo una o más de las realizaciones de la invención.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención donde Z es -C(O)- pueden prepararse tal como se representa en el esquema 1. Los compuestos donde Z es -CH₂-, -S(O)₂-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(O)NH- y S(O)₂NH- pueden prepararse mediante reacciones de formación de enlaces relacionadas bien conocidas por los expertos en la técnica de química orgánica.

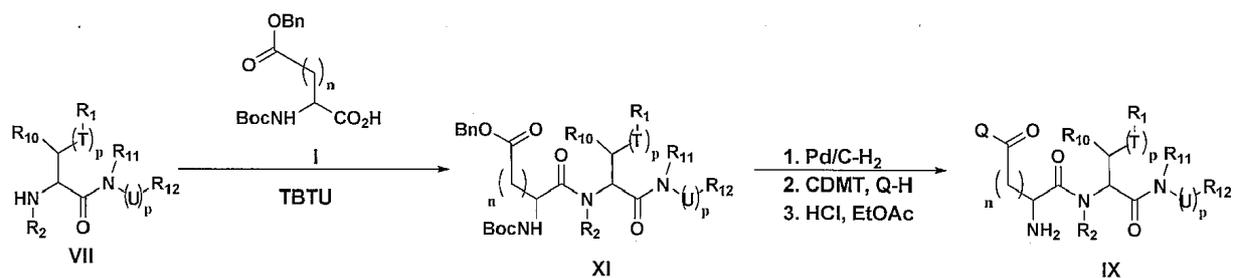
Esquema 1



El esquema 1 describe un método [2+2] para la preparación de derivados de EPI (IX). La primera mitad se prepara metilando un aminoácido protegido con Boc que contiene un éster bencílico (I) con MeI para formar éster metílico II. El grupo bencilo en II se elimina por hidrogenación seguido por condiciones de acoplamiento de CDMT convencionales para unir amina Q-H para dar el éster metílico III. Normalmente otros grupos amino presentes en Q-H están protegidos, por ejemplo, por un grupo *t*-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz). El éster metílico se escinde con NaOH para producir el ácido IV. La segunda mitad se prepara haciendo reaccionar el aminoácido protegido con Boc V con la amina VI en condiciones de acoplamiento de DMT-MM convencionales seguido por desprotección de Boc mediada por TFA para dar la amina VII. Se acoplan el ácido IV y la amina VII usando condiciones de CDMT convencionales seguido por desprotección de Boc para producir los derivados de EPI (IX).

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención donde Z es -C(O)- pueden prepararse mediante el método alternativo representado en el esquema 2. Los compuestos donde Z es -CH₂-, -S(O)₂-, -C(O)O-, -C(O)S-, -C(O)NH- y S(O)₂NH- pueden prepararse mediante reacciones de formación de enlaces relacionadas bien conocidas por los expertos en la técnica de química orgánica.

Esquema 2



El esquema 2 describe un método [3+1] para la preparación de derivados de EPI (IX). La primera mitad se prepara haciendo reaccionar la amina VII con el aminoácido protegido con Boc I en condiciones de acoplamiento de TBTU convencionales. El grupo bencilo en XI se elimina por hidrogenación seguido por condiciones de acoplamiento de CDMT convencionales para unir la amina Q-H. Normalmente otros grupos amino presentes en Q-H están protegidos, por ejemplo, por un grupo *t*-butiloxicarbonilo (Boc). La desprotección de Boc mediada por ácido produce los derivados de EPI finales (IX).

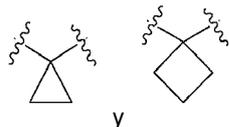
Definiciones

A los términos y sustituyentes se les da su significado habitual a no ser que se defina otra cosa, y pueden definirse cuando se presentan y mantienen sus definiciones todo el tiempo a menos que se especifique otra cosa, y mantienen sus definiciones ya estén solos o como parte de otro grupo a no ser que se especifique otra cosa.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico ramificado, o de cadena lineal que contiene sólo carbono e hidrógeno, tal como metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. Normalmente, los grupos alquilo incluirán de 1 a 9 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema de anillos cíclico que contiene sólo átomos de carbono en la estructura principal del sistema de anillos, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ciclohexenilo. Los carbociclicos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclicos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. Los carbociclicos pueden incluir un "carbociclilo espirocíclico", que se refiere a un carbociclilo dirradical unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión del mismo átomo de anillo.

Los ejemplos de carbociclilo espirocíclico incluyen



Los grupos carbociclilo pueden estar o bien no sustituidos o bien sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxilo, aciloxilo, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbonilo, benciloxilo, arilo, heteroarilo, u otra funcionalidad que pueda bloquearse adecuadamente, en algunas realizaciones, con un grupo protector. Normalmente, los grupos carbociclilo incluirán de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo inferior" significa un subconjunto de alquilo, y por tanto, es un sustituyente hidrocarbonado, que es lineal, o ramificado. Alquilos inferiores preferidos son de 1 a aproximadamente 4 carbonos, y pueden ser ramificados o lineales. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen butilo, propilo, isopropilo, etilo y metilo. Asimismo, los radicales que usan la terminología "inferior" se refieren a radicales preferiblemente con de 1 a aproximadamente 4 carbonos en la parte de alquilo del radical.

Tal como se usa en el presente documento, "amido" significa un grupo H-CON- o alquil-CON-, carbocicliil-CON-, aril-CON-, heteroaril-CON- o heterocicliil-CON donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es tal como se describe en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con sólo átomos de carbono presentes en la estructura principal del anillo. Los grupos arilo pueden estar o bien no sustituidos o bien sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxilo, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Un arilo preferido es fenilo.

5 Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” significa un radical aromático que tiene uno o más heteroátomo(s) (por ejemplo, N, O o S) en la estructura principal del anillo y puede incluir un único anillo (por ejemplo, piridina) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, quinolina). Los grupos heteroarilo pueden estar o bien no sustituidos o bien sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, carbociclilo, haloalquilo, alcoxilo, arilo, nitro, halo, mercapto y otros sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, piridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinolinilo, quinazolinilo, triazinilo, tiazolilo y otros.

10 En estas definiciones se contempla claramente que la sustitución en los anillos de arilo y heteroarilo está dentro del alcance de determinadas realizaciones. Cuando se produce la sustitución, el radical se denomina arilo sustituido o heteroarilo sustituido. Están presentes preferiblemente de uno a tres y más preferiblemente uno o dos sustituyentes en el anillo de arilo. Aunque muchos sustituyentes serán útiles, los sustituyentes preferidos incluyen aquellos comúnmente encontrados en compuestos de arilo, tales como alquilo, carbociclilo, hidroxilo, alcoxilo, ciano, halo, haloalquilo, mercapto y similares.

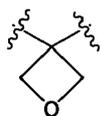
Tal como se usa en el presente documento, “amida” incluye tanto RNR'CO- (en el caso de R = alquilo, alcamincarbonil-) como RCONR'- (en el caso de R = alquilo, alquilcarbonilamino-).

20 Tal como se usa en el presente documento, el término “éster” incluye tanto ROCO- (en el caso de R = alquilo, alcoxicarbonil-) como RCOO- (en el caso de R = alquilo, alquilcarboniloxi-).

25 Tal como se usa en el presente documento, “acilo” significa un grupo H-CO- o alquil-CO-, carbocicliil-CO-, aril-CO-, heteroaril-CO- o heterocicliil- CO- donde el grupo alquilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo es tal como se describe en el presente documento. Acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos alquilacilo a modo de ejemplo incluyen acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, t-butilacetilo, butanoilo y palmitoilo.

30 Tal como se usa en el presente documento, “halo o haluro” es un radical átomo de cloro, bromo, fluoro o yodo. Cloro y fluoro son haluros preferidos. El término “halo” también contempla términos denominados algunas veces “halógeno” o “haluro”.

35 Tal como se usa en el presente documento, “heterociclilo” significa un sistema de anillos cíclico que incluye al menos un heteroátomo en la estructura principal del sistema de anillos. Los heterociclicos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterociclicos pueden tener cualquier grado de saturación siempre que al menos un anillo en el sistema de anillos no sea aromático. Los heterociclicos pueden incluir un “heterociclilo espirocíclico”, que se refiere a un heterociclilo dirradical unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión del mismo átomo de anillo. Un ejemplo de un heterociclilo espirocíclico incluye



40 Los heterociclicos estar pueden sustituidos o no sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxilo, aciloxilo, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxilo, carbonilo, bencioxilo, arilo, heteroarilo y otros sustituyentes, y están unidos a otros grupos mediante cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponibles. Heterociclos más preferidos son de 5-7 miembros. En heterociclos monocíclicos de seis miembros, el/los heteroátomo(s) se selecciona(n) de desde uno hasta tres de O, N o S, y donde cuando el heterociclo es de cinco miembros, preferiblemente tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S.

50 Tal como se usa en el presente documento, “amino sustituido” significa un radical amino que está sustituido con uno o dos grupos alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son tal como se describió anteriormente.

55 Tal como se usa en el presente documento, “hidroxilo sustituido” significa grupo RO- donde R es un grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son tal como se describieron anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, “tiol sustituido” significa grupo RS- donde R es un grupo alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, donde el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son tal como se describieron anteriormente.

60 Tal como se usa en el presente documento, “sulfonilo” significa un grupo alquil-SO₂, aril-SO₂, heteroaril-SO₂, carbocicliil-SO₂ o heterocicliil-SO₂ donde el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo son tal como se

describieron anteriormente.

Tal como se usa en el presente documento, "sulfonamido" significa un grupo alquil-S(O)₂NH-, aril-S(O)₂NH-, heteroaril-S(O)₂NH-, carbocicliil-S(O)₂NH- o heterocicliil-S(O)₂NH- donde el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo es como se describe en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, "ureido" significa un grupo alquil-NHCONH-, aril-NHCONH-, heteroaril-NHCONH-, carbocicliil-NHCONH- o heterocicliil-NHCONH- donde el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo es tal como se describe en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, "guanidino" significa un grupo alquil-NHC(=NR')NH-, aril-NHC(=NR')NH-, heteroaril-NHC(=NR')NH-, carbocicliil-NHC(=NR')NH- o heterocicliil-NHC(=NR')NH- donde R es un H, hidroxilo sustituido o no sustituido, CN, alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o un grupo heterocicliilo, donde el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo es tal como se describe en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos están "unidos" o "enlazados" para formar un "anillo," tiene que entenderse que se forma un enlace entre los dos grupos y puede implicar el reemplazo de un átomo de hidrógeno en uno o ambos grupos con el enlace, formando de ese modo un anillo de carbocicliilo, heterocicliilo, arilo o heteroarilo tal como se permite por las definiciones de los grupos constituyentes. El experto en la técnica reconocerá que tales anillos pueden formarse y se forman fácilmente por reacciones químicas rutinarias, y está dentro del alcance del experto en la técnica tanto prever tales anillos como los métodos de sus formaciones. Se prefieren anillos que tienen 3-7 miembros, más preferiblemente 5 ó 6 miembros.

Tal como se usa en el presente documento, cuando se indica que dos grupos se toman "juntos" para formar un anillo, el anillo formado es un anillo de carbocicliilo, heterocicliilo, arilo o heteroarilo tal como se menciona específicamente. Tales anillos no están limitados por las definiciones de los dos grupos tomados individualmente.

El experto en la técnica reconocerá que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden estar bastante representados por otras estructuras químicas, incluso cuando están desfavorecidas termodinámicamente; el experto reconoce que tales estructuras son sólo una muy pequeña parte de una muestra de tal(es) compuesto(s). Tales compuestos están claramente contemplados dentro del alcance de esta invención, aunque tales formas de resonancia o tautómeros no se representan en el presente documento.

Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden abarcar diversas formas estereoquímicas. Los compuestos también abarcan diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros incluyendo mezclas racémicas, así como diastereómeros y enantiómeros individuales, que surgen como consecuencia de una asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que conocen bien los expertos en la técnica.

El término "agente" o "agente de prueba" incluye cualquier sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad, o una combinación de los mismos. Incluye, pero no se limita a, por ejemplo, proteína, polipéptido, péptido o mimético, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido y similares. Puede ser un producto natural, un compuesto sintético o un compuesto químico, o una combinación de dos o más sustancias. A no ser que se especifique otra cosa, los términos "agente", "sustancia" y "compuesto" se usan de manera intercambiable en el presente documento.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes retardantes de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Se contempla su uso en las composiciones terapéuticas excepto en la medida que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo. También pueden incorporarse principios activos complementarios en las composiciones. Además, pueden incluirse diversos adyuvantes tales como los comúnmente usados en la técnica. Estos y otros compuestos de este tipo se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (Eds.) (1990); Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8ª ed., Pergamon Press.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de las realizaciones preferidas y que no son indeseables biológicamente o de otra manera. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferidas pueden formar sales de ácido y/o de base gracias a la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Pueden formarse sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido

succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Pueden formarse sales de adición de base farmacéuticamente aceptables con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; se prefieren particularmente sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica tal como se describe en la publicación de patente mundial 87/05297, Johnston *et al.*, publicada el 11 de septiembre de 1987.

“Sujeto” tal como se usa en el presente documento, significa un humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, una gallina, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

El término “mamífero” se usa en su sentido biológico habitual. Por tanto, incluye específicamente seres humanos, ganado, caballos, perros y gatos, pero también incluye muchas otras especies.

El término “infección microbiana” se refiere a la invasión del organismo huésped por microbios patógenos, tanto si el organismo es un vertebrado, invertebrado, pez, planta, ave o mamífero. Esto incluye el crecimiento excesivo de microbios que están presentes normalmente en o sobre el cuerpo de un mamífero u otro organismo. Más generalmente, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una(s) población/poblaciones microbiana(s) es dañina para un mamífero huésped. Por tanto, un mamífero “padece” una infección microbiana cuando están presentes números excesivos de una población microbiana en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los efectos de la presencia de una(s) población/poblaciones microbiana(s) daña las células u otros tejidos de un mamífero. Específicamente, esta descripción se refiere a una infección bacteriana. Obsérvese que los compuestos de realizaciones preferidas también son útiles para tratar crecimiento bacteriano o contaminación de cultivos celulares u otros medios, o superficies inanimadas u objetos, y nada en el presente documento debe limitar las realizaciones preferidas únicamente al tratamiento de organismos superiores, excepto cuando así se especifique explícitamente en las reivindicaciones.

En el contexto de la respuesta de un microbio, tal como una bacteria, a un agente antimicrobiano, el término “susceptibilidad” se refiere a la sensibilidad del microbio ante la presencia del agente antimicrobiano. Así, aumentar la susceptibilidad significa que el microbio se inhibirá por una concentración más baja del agente antimicrobiano en el medio circundante de las células microbianas. Esto es equivalente a decir que el microbio es más sensible al agente antimicrobiano. En la mayoría de los casos, se habrá reducido la concentración inhibitoria mínima (MIC) de ese agente antimicrobiano.

Por “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad farmacéuticamente eficaz” quiere decirse una cantidad de un compuesto (por ejemplo, un inhibidor de la bomba de flujo de salida, o cantidades de un inhibidor de la bomba de flujo de salida y un agente antimicrobiano individualmente) que tiene un efecto terapéutico (por ejemplo, inhibición hasta cierto punto del metabolismo normal de células microbianas que provocan o contribuyen a una infección microbiana). Las dosis de inhibidor de la bomba de flujo de salida y agente antimicrobiano que son útiles en combinación como tratamiento, son cantidades terapéuticamente eficaces. Por tanto, tal como se usa en el presente documento, una cantidad eficaz terapéuticamente incluye aquellas cantidades de inhibidor de la bomba de flujo de salida y agente antimicrobiano que, cuando se usan en combinación, producen el efecto terapéutico deseado según los resultados de ensayos clínicos y/o estudios de infección en animales modelo. En realizaciones particulares, el inhibidor de la bomba de flujo de salida y agente antimicrobiano se combinan en proporciones predeterminadas y, por tanto, una cantidad terapéuticamente eficaz sería una cantidad de la combinación. Esta cantidad y la cantidad de inhibidor de la bomba de flujo de salida y agente antimicrobiano individualmente pueden determinarse rutinariamente por un experto en la técnica y variarán dependiendo de varios factores, tales como la cepa microbiana particular involucrada y el inhibidor de la bomba de flujo de salida particular y el agente antimicrobiano usado. Esta cantidad puede depender además de la estatura, el peso, el sexo, la edad y el historial médico del paciente. Para tratamientos profilácticos, una cantidad terapéuticamente eficaz es la cantidad que sería eficaz para prevenir una infección microbiana.

Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la infección, e incluye curar una infección. “Curar” significa que se eliminan los síntomas de la infección activa, incluyendo la eliminación de miembros excesivos de microbios viables de los involucrados en la infección. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos de la infección a largo plazo o permanentes incluso después de que se obtenga una cura (tal como daño tisular extenso).

“Tratar,” “tratamiento” o “que trata,” tal como se usan en el presente documento se refiere a administrar una composición farmacéutica con fines terapéuticos. El término “prevenir,” “que previene” o “tratamiento profiláctico” se refiere al uso en un paciente que no está aún infectado, pero que es susceptible a, o corre el riesgo por lo demás de,

una infección en particular, mediante lo cual el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una infección.

5 El término "administración" o "que administra" se refiere a un método de dar una dosificación de una composición farmacéutica antimicrobiana a un vertebrado o invertebrado, incluyendo un mamífero, un ave, un pez o un anfibio, donde el método es, por ejemplo, intrarrespiratorio, tópico, oral, intravenoso, intraperitoneal o intramuscular. El método de administración preferido puede variar según distintos factores, por ejemplo, los componentes de la composición farmacéutica, el sitio de la infección bacteriana posible o real, el microbio involucrado y la gravedad de la infección microbiana real.

15 El término "bomba de flujo de salida" se refiere a un conjunto de proteínas que exporta moléculas de sustrato desde el citoplasma o periplasma de una célula, de un modo dependiente de energía. Por tanto, una bomba de flujo de salida estará normalmente situada en la membrana citoplasmática de una célula (extendiéndose por la membrana citoplasmática). En bacterias Gram-negativas la bomba puede extenderse por el espacio periplásmico y puede haber también una parte de la bomba de flujo de salida que se extiende por la membrana externa.

20 El término "bomba de resistencia a múltiples fármacos" se refiere a una bomba de flujo de salida que no es altamente específica para un antibiótico en particular. El término, por tanto, incluye bombas de sustrato amplio (someten a flujo de salida a varios compuestos con características estructurales variables). Un "inhibidor de la bomba de flujo de salida" ("EPI") es un compuesto que interfiere específicamente con la capacidad de una bomba de flujo de salida de exportar su sustrato normal, u otros compuestos tales como un antibiótico. El inhibidor puede tener actividad antimicrobiana (por ejemplo, antibacteriana) propia, pero al menos una parte significativa de la actividad relevante se debe a la actividad inhibitoria de la bomba de flujo de salida.

25 Un "diagnóstico" tal como se usa en el presente documento es un compuesto, método, sistema o dispositivo que ayuda en la identificación y caracterización de un estado de salud o patológico.

30 El término "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", y es inclusivo o de extremos abiertos y no excluye elementos o etapas de método no mencionados, adicionales

Administración y composiciones farmacéuticas

35 Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que incluyen: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz del inhibidor de la bomba de flujo de salida, o su enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente, o sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 Los inhibidores de la bomba de flujo de salida se administran a una dosificación terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una dosificación suficiente para proporcionar tratamiento para los estados patológicos anteriormente descritos. Aunque los niveles de dosificación en seres humanos tienen que optimizarse aún para los compuestos de las realizaciones preferidas, generalmente, una dosis diaria para la mayoría de los inhibidores descritos en el presente documento es de desde aproximadamente 0,05 mg/kg o menos hasta aproximadamente 100 mg/kg o más de peso corporal, preferiblemente desde aproximadamente 0,10 mg/kg hasta 10,0 mg/kg de peso corporal, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 0,15 mg/kg hasta 1,0 mg/kg de peso corporal. Por tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación sería de aproximadamente 3,5 mg al día o menos a aproximadamente 7000 mg al día o más, preferiblemente desde aproximadamente 7,0 mg al día hasta 700,0 mg al día, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 10,0 mg al día hasta 100,0 mg al día. La cantidad de compuesto activo administrada dependerá, por supuesto, del sujeto y el estado patológico que está tratándose, la gravedad de la afección, el modo y pauta de la administración y el juicio del médico encargado; por ejemplo, un intervalo de dosis probable para la administración oral puede ser de desde aproximadamente 70 mg al día hasta 700 mg al día, mientras que para la administración intravenosa un intervalo de dosis probable puede ser de desde aproximadamente 700 mg al día hasta 7000 mg al día, seleccionándose los agentes activos para semividas en plasma más largas o más cortas, respectivamente. Las técnicas de detección descritas en el presente documento para los compuestos de realizaciones preferidas pueden usarse con otros inhibidores de la bomba de flujo de salida descritos en el presente documento para establecer la eficacia de esos inhibidores en comparación con compuestos de referencia, y la dosificación del inhibidor puede ajustarse por tanto para lograr una dosis equipotente a las dosis del compuesto de referencia.

60 La administración de los compuestos dados a conocer en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede ser mediante cualquiera de los modos de administración para agentes que tienen utilidades similares incluyendo, pero sin limitarse a, por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía intranasal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intrapulmonar, por vía vaginal, por vía rectal o por vía intraocular. Las administraciones oral y parenteral son habituales en el tratamiento de indicaciones que son el sujeto de las realizaciones preferidas.

Los compuestos útiles tal como se describieron anteriormente pueden formularse para dar composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estos estados. Se usan técnicas de formulación farmacéutica convencionales, tales como las descritas en *The Science and Practise of Pharmacy* de Remington, 21^a ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Además del compuesto seleccionado útil tal como se describió anteriormente, las composiciones de la presente invención contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, significa uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes, que son adecuados para la administración a un mamífero. El término "compatible", tal como se usa en el presente documento, significa que los componentes de la composición pueden estar mezclados con el compuesto sujeto, y entre sí, de tal manera que no hay interacción, lo que reduciría sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso ordinarias. Los portadores farmacéuticamente aceptables, por supuesto, deben ser de pureza lo suficientemente alta y de toxicidad lo suficientemente baja como para hacer que sean adecuados para la administración preferiblemente a un animal, preferiblemente mamífero que está tratándose.

Algunos ejemplos de sustancias, que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos, son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estereato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y manteca de cacao; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido alginico; emulsionantes, tales como los TWEENS; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes saborizantes; agentes para la preparación de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y disoluciones de tampón fosfato.

La elección de un portador aceptable farmacéuticamente que va a usarse conjuntamente con el compuesto sujeto se determina básicamente por la forma en la que el compuesto va a administrarse.

Si el compuesto sujeto va a inyectarse, el portador farmacéuticamente aceptable preferido es una solución salina fisiológica, estéril, con agente de suspensión compatible con la sangre, cuyo pH se ha ajustado a 7,0 - 8,0. En particular, los portadores farmacéuticamente aceptables para la administración sistémica incluyen azúcares, almidones, celulosa y sus derivados, malta, gelatina, talco, sulfato de calcio, aceites vegetales, aceites sintéticos, polioles, ácido alginico, disoluciones de tampón fosfato, emulsionantes, solución salina isotónica y agua libre de pirógenos. Portadores preferidos para la administración parental incluyen propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

Además, los compuestos pueden administrarse conjuntamente con, y las composiciones farmacéuticas pueden incluir, otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes, y similares. Los agentes activos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo, agentes antimicrobianos tal como se describieron anteriormente. Cuando se usan, otros agentes activos pueden administrarse antes, al mismo tiempo o tras la administración de un inhibidor de la bomba de flujo de salida de las realizaciones preferidas. En algunas realizaciones, un inhibidor de la bomba de flujo de salida se administra conjuntamente con uno o más de otros agentes antimicrobianos. Por "administrar conjuntamente" quiere decirse que los inhibidores de la bomba de flujo de salida se administran a un paciente de manera que los presentes compuestos así como el compuesto administrado conjuntamente pueden encontrarse en el torrente sanguíneo del paciente al mismo tiempo, independientemente de cuándo se administran los compuestos realmente, incluyendo simultáneamente. En una realización ventajosa, la farmacocinética de los inhibidores de la bomba de flujo de salida y el agente antimicrobiano administrado conjuntamente es sustancialmente igual.

Por tanto, en las realizaciones preferidas, un compuesto inhibidor de la bomba de flujo de salida tal como se describe en el presente documento puede administrarse a través de una primera vía de administración, y el agente antimicrobiano puede administrarse a través de una segunda vía. Por tanto, por ejemplo, un inhibidor de la bomba de flujo de salida puede administrarse mediante una vía pulmonar, por ejemplo, a través de un nebulizador, atomizador, vaporizador, aerosol, inhalador de polvo seco, u otro dispositivo o técnica adecuados, y el agente antimicrobiano puede administrarse mediante la misma vía o una diferente, por ejemplo, por vía oral, por vía parental, por vía intramuscular, por vía intraperitoneal, por vía intratraqueal, por vía intravenosa, por vía subcutánea, por vía transdérmica, o como un supositorio rectal o vaginal. Los niveles en sangre de fármacos se ven afectados por la vía de administración. Por tanto, en una realización preferida, cuando el inhibidor de la bomba de flujo de salida se administra por una primera vía, y el antibiótico o agente antimicrobiano a través de una segunda vía, las dosificaciones o formas de dosificación se ajustan, según sea apropiado, para igualar los perfiles farmacocinéticos de cada fármaco. Esto puede hacerse también cuando ambos fármacos se administran por la misma vía. En cualquier caso, pueden usarse técnicas convencionales, incluyendo formulaciones de liberación controlada, momento de administración, uso de bombas y depósitos, y/o uso de portadores biodegradables o bioerosionables para igualar la farmacocinética de los dos restos activos.

Las composiciones de esta invención se proporcionan preferiblemente en forma de dosificación unitaria. Tal como se usa en el presente documento, una "forma de dosificación unitaria" es una composición de esta invención que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuada para la administración a un animal, preferiblemente sujeto mamífero, en una única dosis, según una buena práctica médica. Sin embargo, la preparación de una dosificación única o unitaria no implica que la forma de dosificación se administre una vez día o una vez por ciclo de terapia. Se contemplan que tales formas de dosificación se administren una, dos, tres o más veces al día, y se espera que se administren más de una vez durante un ciclo de terapia, aunque una única administración no está específicamente excluida. También se contemplan formas de dosificación unitarias en las que los dos principios activos (inhibidor y agente antimicrobiano) están separados físicamente; por ejemplo, cápsulas con gránulos de cada fármaco; comprimidos de dos capas; cápsulas de gelatina de dos compartimentos, etc. El experto en la técnica reconocerá que la formulación no contempla específicamente el ciclo completo de la terapia y tales decisiones se dejan a los expertos en la técnica del tratamiento más que de formulación.

Las composiciones útiles tal como se describieron anteriormente pueden estar en cualquiera de una variedad de formas, adecuadas (por ejemplo) para vías de administración oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intrarterial, intravenosa, intramuscular u otras vías parenterales. El experto en la técnica apreciará que las composiciones orales y nasales incluyen composiciones que se administran por inhalación, y hechas usando metodologías disponibles. Dependiendo de la vía de administración particular deseada, pueden usarse una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Estos incluyen cargas sólidas o líquidas, diluyentes, hidrótrofos, agentes tensioactivos y sustancias encapsulantes. Pueden incluirse materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieren sustancialmente con la actividad inhibitoria del compuesto. La cantidad de portador empleado conjuntamente con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto. Se describen técnicas y composiciones para preparar formas de dosificación útiles en los métodos de esta invención en las siguientes referencias: *Modern Pharmaceutics*, 4ª ed., capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 2002); Lieberman *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1989); y Ansel, *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms* 8ª edición (2004).

Pueden usarse diversas formas farmacéuticas orales, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales incluyen una cantidad segura y eficaz, habitualmente al menos de aproximadamente el 5%, con un máximo de aproximadamente el 90% del compuesto. Los comprimidos pueden ser comprimidos sometidos a compresión, triturados de comprimido, con recubrimiento entérico, con recubrimiento de azúcar, con recubrimiento de película o sometidos a compresión múltiple, que contienen aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosificación oral líquidas incluyen disoluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, disoluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, que contienen disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y agentes saborizantes adecuados.

El portador farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de formas farmacéuticas unitarias para la administración por vía oral se conoce bien en la técnica. Los comprimidos incluyen normalmente adyuvantes convencionales farmacéuticamente compatibles como diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido alginico y croscarmelosa; lubricantes tales como estereato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden usarse deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Pueden añadirse para el aspecto agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C. Edulcorantes y agentes saborizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta verde y aromas frutales, son adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas incluyen normalmente uno o más diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de componentes portadores depende de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad en almacenamiento, que no son críticas para los fines de la invención sujeto, y puede hacerla fácilmente un experto en la técnica.

Las composiciones por vía oral también incluyen disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones se conocen bien en la técnica. Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio. Las composiciones líquidas por vía oral también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes dados a conocer anteriormente.

Tales composiciones también pueden recubrirse por métodos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del pH o el tiempo, de manera que el compuesto sujeto se libera en el tracto gastrointestinal en las proximidades de la aplicación tópica deseada, o a diversos tiempos para extender la acción deseada. Tales formas

de dosificación incluyen normalmente, pero no se limitan a, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y laca.

5 Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos sujeto incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones incluyen normalmente uno o más de sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábica, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes dados a conocer anteriormente.

10 Los inhibidores de la bomba de flujo de salida (EPI) tal como se describen en el presente documento, que incluyen cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento, también pueden administrarse al tracto respiratorio como un aerosol. Para los fines de administración al tracto respiratorio, puede usarse cualquiera de los diseños de inhalador conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, se usa un inhalador de dosis medida (MDI). Un MDI típico para su uso con los EPI descritos en el presente documento incluye
15 el compuesto de EPI suspendido o disuelto en un propelente líquido a presión, con o sin otros excipientes. Cuando se activa el inhalador de MDI, se libera una cantidad medida del propelente y se evapora rápidamente debido a la reducción súbita en la presión. El proceso provoca que se libere una nube de aerosol de partículas de fármaco que puede inhalar el paciente.

20 Se formula una composición líquida, que se formula para uso oftálmico tópico, de manera que puede administrarse por vía tópica al ojo. Debe maximizarse la comodidad tanto como sea posible, aunque algunas veces las consideraciones de formulación (por ejemplo estabilidad del fármaco) pueden hacer necesario una comodidad menor de la óptima. En el caso de que no pueda maximizarse la comodidad, el líquido debe formularse de manera que el líquido sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente
25 aceptable debe o bien envasarse para uso individual, o bien contener un conservante para impedir la contaminación a lo largo de múltiples usos.

30 Para aplicación oftálmica, a menudo se preparan disoluciones o medicamentos usando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las disoluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a pH comfortable con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizadores y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

35 Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, pueden usarse diversos vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas dadas a conocer en el presente documento. Estos vehículos incluyen, pero no se limitan a, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

40 Pueden añadirse agentes de ajuste de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Incluyen, pero no se limitan a, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro agente de ajuste de la tonicidad oftálmicamente aceptable adecuado.

45 Pueden usarse diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH será de entre 4 y 9. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de las formulaciones según sea necesario.

50 De una manera similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable incluye, pero no se limita a, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

Otros componentes de excipiente, que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas, son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato de disodio, aunque también pueden usarse otros agentes quelantes en su lugar o conjuntamente con el mismo.

55 Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, disoluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto dado a conocer en el presente documento. Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente por un portador farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema de conservantes y emoliente.

60 La dosis real de los compuestos activos de la presente invención depende del compuesto específico, y del estado que va a tratarse; la selección de la dosis apropiada está bien dentro del conocimiento del experto en la técnica.

Métodos de tratamiento

65 Algunas realizaciones incluyen un método de inhibición de una bomba de flujo de salida bacteriana que incluye

administrar a un sujeto infectado con bacterias un compuesto según cualquiera de las estructuras descritas anteriormente. Otras realizaciones incluyen un método de tratamiento o prevención de una infección bacteriana que incluye administrar a un sujeto infectado con bacterias o sujeto propenso a infección con bacterias, un compuesto según cualquiera de las estructuras descritas anteriormente en combinación con otro agente antibacteriano.

5

Especies microbianas

Las especies microbianas que van a inhibirse a través del uso de inhibidores de la bomba de flujo de salida, tales como los EPI descritos anteriormente, pueden ser de grupos o especies bacterianas, tales como una de las siguientes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophila*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología 3452A de *Bacteroides*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis* o *Staphylococcus saccharolyticus*.

30

En realizaciones particulares, las bacterias se seleccionan de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* o *Bacteroides splanchnicus*.

40

Un ejemplo particularmente apropiado de un microbio apropiado para el uso de un inhibidor de la bomba de flujo de salida de las realizaciones preferidas es una especie bacteriana patógena, *Pseudomonas aeruginosa*, que es intrínsecamente resistente a muchos de los agentes antibacterianos comúnmente usados. La exposición de esta bacteria a un inhibidor de la bomba de flujo de salida puede ralentizar significativamente la exportación de un agente antibacteriano desde el interior de la célula o la exportación de sideróforos. Por tanto, si se administra otro agente antibacteriano conjuntamente con el inhibidor de la bomba de flujo de salida de realizaciones preferidas, el agente antibacteriano, que se mantendría por lo demás a una concentración intracelular muy baja por el proceso de exportación, puede acumularse hasta una concentración que inhibirá el crecimiento de células bacterianas. Esta inhibición del crecimiento puede deberse a actividad o bien bacteriostática o bien bactericida, dependiendo del agente antibacteriano específico usado. Aunque *P. aeruginosa* es un ejemplo de una bacteria apropiada, otras especies bacterianas y microbianas pueden contener bombas de sustrato amplio similares, que exportan de manera activa una variedad de agentes antimicrobianos, y por tanto también pueden ser dianas apropiadas.

55

Agentes antimicrobianos

En realizaciones particulares pueden usarse diversos agentes antibacterianos en combinación con los inhibidores de la bomba de flujo de salida descritos en el presente documento. Estos incluyen quinolonas, tetraciclinas, glicopéptidos, aminoglucósidos, β -lactamas, rifamicinas, macrólidos/cetólidos, oxazolidinonas, cumermicinas y cloramfenicol. En realizaciones particulares, un antibiótico de las clases anteriores puede ser, por ejemplo, uno de los siguientes.

60

Antibióticos β -lactámicos

Los antibióticos beta-lactámicos incluyen, pero no se limitan a, imipenem, meropenem, biapenem, doripenem, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefixima, cefinenoxima, cefodizima, cefonicid,

65

cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefpimizol, cefpiramida, cefpodoxima, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetrilo, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefmetazol, cefoxitina, cefotetano, aztreonam, carumonam, flomoxef, moxalactama, amidinocilina, amoxicilina, ampicilina, azlocilina, carbenicilina, bencilpenicilina, carfecilina, cloxacilina, dicloxacilina, metilicina, mezlocilina, nafcilina, oxacilina, penicilina G, piperacilina, sulbenicilina, temocilina, ticarcilina, cefditoreno, SC004, KY-020, cefdinir, ceftibuteno, ceftobiprol, ceftarolina, FK-312, S-1090, CP-0467, BK-218, FK-037, DQ-2556, FK-518, ceftozoprano, ME1228, KP-736, CP-6232, Ro 09-1227, OPC-20000 y LY206763.

Macrólidos

Los macrólidos incluyen, pero no se limitan a, azitromicina, claritromicina, eritromicina, oleandomicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina y troleandomicina.

Cetólidos

Los cetólidos incluyen, pero no limitan a, telitromicina y cetrimicina.

Quinolonas

Las quinolonas incluyen, pero no se limitan a, amifloxacino, cinoxacino, ciprofloxacino, enoxacino, fleroxacino, flumequina, lomefloxacino, ácido nalidíxico, norfloxacino, ofloxacino, levofloxacino, ácido oxolínico, pefloxacino, rosoxacino, temafloxacino, tosufloxacino, esparfloxacino, clinafloxacino, moxifloxacino; gemifloxacino; garenofloxacino; prulifloxacino, finafloxacino, delafloracino, PD131628, PD138312, PD140248, Q-35, AM-1155, NM394, T-3761, rufloxacino, OPC-17116, DU-6859a (véase, por ejemplo, Sato, K. *et al.*, 1992, *Antimicrob Agents Chemother.* 37:1491-98), y DV-7751a (véase, por ejemplo, Tanaka, M. *et al.*, 1992, *Antimicrob. Agents Chemother.* 37:2212-18).

Tetraciclinas, glicilciclinas y oxazolidinonas

Las tetraciclinas, glicilciclinas y oxazolidinonas incluyen, pero no se limitan a, clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, tigeciclina, PTK 0796, linezolid, eperozolid y torezolida.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos incluyen, pero no se limitan a amikacina, arbekacina, butirosina, dibekacina, fortimicinas, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, ribostamicina, sisomicina, espectinomicina, estreptomina y tobramicina.

Lincosamidas

Las lincosamidas incluyen, pero no se limitan a, clindamicina y lincomicina.

Las bombas de flujo de salida exportan moléculas de sustrato desde el citoplasma y/o periplasma de una manera dependiente de energía, y las moléculas de sustrato exportadas pueden incluir agentes antibacterianos. Tales inhibidores de la bomba de flujo de salida son útiles, por ejemplo, para tratar infecciones microbianas reduciendo la exportación de un agente antimicrobiano administrado conjuntamente o impidiendo la exportación de un compuesto sintetizado por microbios (por ejemplo, bacterias) para permitir o mejorar su crecimiento. Aunque los sustratos endógenos de bombas de flujo de salida no se han identificado aún, hay algunas indicaciones de que las bombas de flujo de salida pueden ser importantes para la virulencia bacteriana. Por tanto, también se dan a conocer en el presente documento composiciones que incluyen tales inhibidores de la bomba de flujo de salida y métodos para tratar infecciones microbianas usando esas composiciones.

En algunas realizaciones, se proporciona un método para tratar una infección microbiana en un animal, incluyendo específicamente en un mamífero, tratando un animal que padece una infección de este tipo con un agente antimicrobiano y un inhibidor de la bomba de flujo de salida, lo que aumenta la susceptibilidad del microbio a ese agente antimicrobiano. Tales inhibidores de la bomba de flujo de salida pueden seleccionarse de cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento. De este modo, puede tratarse un microbio involucrado en la infección usando el agente antimicrobiano en cantidades más pequeñas, o puede tratarse con un agente antimicrobiano que no es terapéuticamente eficaz cuando se usa en ausencia del inhibidor de la bomba de flujo de salida. Por tanto, es método de tratamiento es especialmente apropiado para el tratamiento de infecciones que involucran cepas microbianas que son difíciles de tratar usando un agente antimicrobiano solo debido a la necesidad de niveles de dosificación altos (que pueden provocar efectos secundarios no deseados), o debido a la falta de cualquier agente antimicrobiano clínicamente eficaz. Sin embargo, también es apropiado para tratar infecciones que involucran microbios que son susceptibles a agentes antimicrobianos particulares como modo para reducir la dosificación de esos agentes particulares. Esto puede reducir el riesgo de efectos secundarios.

También es apropiado para tratar infecciones que involucran microbios que son susceptibles a agentes antimicrobianos particulares como modo de reducción de la frecuencia de selección de microbios resistentes. En realizaciones particulares el microbio es una bacteria, que, por ejemplo, puede ser de cualquiera de los grupos o especies indicados anteriormente.

5 En algunas realizaciones, se proporciona un método para el tratamiento profiláctico de un mamífero. En este método, se administra un agente antimicrobiano y un inhibidor de la bomba de flujo de salida a un mamífero en riesgo de una infección microbiana, por ejemplo, una infección bacteriana. El inhibidor de la bomba de flujo de salida puede seleccionarse de cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento.

15 En algunas realizaciones, se proporciona un método para potenciar la actividad antimicrobiana de un agente antimicrobiano contra un microbio, en el que un microbio de este tipo se pone en contacto con un inhibidor de la bomba de flujo de salida, y un agente antibacteriano. El inhibidor de la bomba de flujo de salida puede seleccionarse de cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento. Por tanto, este método produce un agente antimicrobiano más eficaz contra una célula, que expresa una bomba de flujo de salida cuando la célula se trata con la combinación de un agente antimicrobiano y un inhibidor de la bomba de flujo de salida. En realizaciones particulares el microbio es una bacteria o un hongo, tal como cualquiera de los indicados anteriormente; el agente antibacteriano puede seleccionarse de varias clases estructurales de antibióticos incluyendo, por ejemplo, beta-lactamas, glicopéptidos, aminoglucósidos, quinolonas, oxazolidinonas, tetraciclinas, rifamicinas, cumermicinas, macrólidos y cloramfenicol. En realizaciones particulares un antibiótico de las clases anteriores puede ser tal como se estableció anteriormente.

25 En otras realizaciones, se proporciona un método para suprimir el crecimiento de un microbio, por ejemplo, una bacteria, que expresa una bomba de flujo de salida, por ejemplo, una bomba de flujo de salida no específica de tetraciclina. Tal como se ilustra mediante el caso en donde el microbio es una bacteria, el método implica poner en contacto esa bacteria con un inhibidor de la bomba de flujo de salida, en presencia de una concentración de agente antibacteriano por debajo de la MIC de la bacteria. El inhibidor de la bomba de flujo de salida puede seleccionarse de cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento. Este método es útil, por ejemplo, para prevenir o curar la contaminación de un cultivo celular por una bacteria que presenta una bomba de flujo de salida. Sin embargo, se aplica a cualquier situación en donde tal supresión del crecimiento sea deseable.

35 En algunas realizaciones, cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento puede administrarse como inhibidor de la bomba de flujo de salida o bien solo o bien, más preferiblemente, conjuntamente con otro agente terapéutico. En algunas realizaciones, cualquiera de los compuestos descritos genérica o específicamente en el presente documento puede administrarse como inhibidor de la bomba de flujo de salida conjuntamente con cualquiera de los agentes antibacterianos descritos genérica o específicamente en el presente documento, así como con cualquier otro agente antibacteriano útil contra la especie de bacteria que va a tratarse, cuando tal bacteria no utiliza un mecanismo de resistencia de bomba de flujo de salida. En algunas realizaciones, los agentes antibacterianos se administran a sus dosificaciones recomendadas habituales. En otras realizaciones, los agentes antibacterianos se administran a dosificaciones reducidas, tal como determina un médico. Para todos los agentes antibacterianos convencionales en el mercado, y muchos en desarrollo clínico, los intervalos de dosificación y las vías de administración preferidas están bien establecidos, y esas dosificaciones y vías pueden usarse conjuntamente con los inhibidores de la bomba de flujo de salida de las realizaciones preferidas. Se contemplan dosificaciones reducidas de los agentes antibacterianos debido al aumento de eficacia del agente antibacteriano cuando se combina con un inhibidor de la bomba de flujo de salida.

50 Los posibles compuestos inhibidores de la bomba de flujo de salida pueden someterse a prueba para determinar su capacidad para inhibir bombas de flujo de salida de resistencia a múltiples fármacos de diversos microbios usando los métodos descritos en el presente documento así como los conocidos en la técnica. Por ejemplo, el tratamiento de *P. aeruginosa* con un compuesto de prueba permite obtener uno o más de los siguientes efectos biológicos:

55 1) Las cepas de *P. aeruginosa* se harán más susceptibles a antibióticos que no podían usarse para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*, o hacerse más susceptibles a antibióticos que no inhiben el crecimiento de *Pseudomonas*.

60 2) Las cepas de *P. aeruginosa* se harán más susceptibles a antibióticos usados actualmente para el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas*.

3) La inhibición de la bomba dará como resultado una disminución de la frecuencia de desarrollo de resistencia al antibiótico que es el sustrato de la bomba.

65 La obtención de incluso uno de estos efectos proporciona un posible tratamiento terapéutico para infecciones por esta bacteria. Además, se encuentran bombas similares en otros microorganismos. Algunos o todos los efectos anteriores también pueden obtenerse con esos microbios, y por tanto también son dianas apropiadas para detectar o

usar inhibidores de la bomba de flujo de salida.

Los siguientes ejemplos describirán adicionalmente la presente invención, y se usan para los fines de ilustración sólo, y no deben considerarse limitativos.

5

Ejemplos

PROCEDIMIENTOS GENERALES

10 Se midieron los espectros resonancia magnética nuclear de ^1H (RMN) en los disolventes indicados, o bien en un espectrómetro de RMN de Bruker (Avance TM DRX500, 500 MHz para ^1H) o bien en un espectrómetro de RMN de Varian (Mercury 400BB, 400 MHz para ^1H). Las posiciones de los picos se expresan en partes por millón (ppm) campo abajo desde tetrametilsilano. Las multiplicidades de picos se indican de la siguiente manera, s, singlete; sa, singlete ancho; d, doblete; da, doblete ancho; t, triplete; q, cuartete; dd, doblete de dobletes; td, triplete de dobletes; m, multiplete; ABq, cuartete de AB.

15

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

Ac₂O = anhídrido acético

20

$^t\text{BDMSCl}$ = cloruro de terc-butildimetilsililo

BID = dos veces al día

25

Boc₂O = dicarbonato de di-terc-butilo

B(OMe)₃ = borato de trimetilo

nBuLi = n-butil-litio

30

Bu₄NCN = cianuro de tetrabutilamonio

Bzl-OH = alcohol bencílico

35

CBz-OSu = N-(benciloxicarbonilo)succinimida

CDMT = 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina

UFC = unidad formadora de colonias

40

CoCl₃ = cloruro de cobalto (III)

CsCO₃ = carbonato de cesio

45

DCM = diclorometano

DIBAL-H = hidruro de diisobutilaluminio

DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

50

DEAD = azodicarboxilato de dietilo

DIPEA = diisopropiletilamina

55

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

60

DMT-MM = cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio

DPPA = difenilfosforilazida

65

ESI-EM = espectrometría de masas por electropulverización

- EtOAc = acetato de etilo
- EtOH = etanol
- 5 EtONa = etóxido de sodio
- HATU = hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
- HOAc = ácido acético
- 10 K_2CO_3 = carbonato de potasio
- $KHSO_4$ = bisulfato de potasio
- 15 KOAc = acetato de potasio
- MeCN = acetonitrilo
- MeMgBr = bromuro de metilmagnesio
- 20 MeOH = metanol
- MeONa = metóxido de sodio
- 25 Me_3P = trimetilfosfina
- $MgSO_4$ = sulfato de magnesio
- MsCl = cloruro de mesilo o cloruro de metanosulfonilo
- 30 $NaBH_4$ = borohidruro de sodio
- $NaHCO_3$ = bicarbonato de sodio
- 35 $NaIO_4$ = peryodato de sodio
- $Na_2S_2O_3$ = tiosulfato de sodio
- NBS = N-bromosuccinimida
- 40 NH_4Cl = cloruro de amonio
- NMM = N-metilmorfolina
- 45 RMN = resonancia magnética nuclear
- $pd(dppf)Cl_2$ = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
- Pd/C = paladio sobre carbono
- 50 $Pd(OH)_2$ = hidróxido de paladio
- $POCl_3$ = oxiclорuro de fósforo
- 55 PtO_2 = catalizador de Adams o dióxido de platino
- ta = temperatura ambiente
- RuO_2 = óxido de rutenio
- 60 TBTU = (tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio)
- TEA = trietilamina
- 65 TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetrahidrofurano

TMSCN = cianuro de trimetilsililo

5 TrCl = cloruro de trifenilmetilo o cloruro de tritilo

pTsOH = ácido para-toluenosulfónico

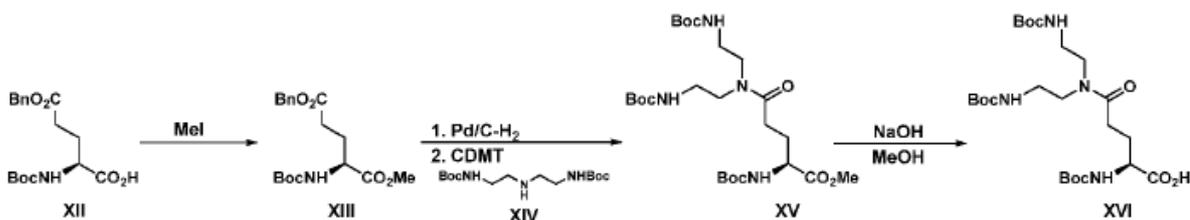
EJEMPLOS DE COMPUESTOS

10

La preparación del producto intermedio (XVI) se representa a continuación en el esquema 3.

ESQUEMA 3

15



Etapa 1

20

Se añadió yoduro de metilo (1,01 ml, 16,3 mmol) gota a gota a una disolución de ácido (2S)-5-(benciloxi)-2-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-5-oxopentanoico XII (5,00 g, 14,82 mmol) y K₂CO₃ (2,25 g, 16,3 mmol) en DMF (25 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción aproximadamente 3 h a temperatura ambiente antes de añadir yoduro de metilo adicional (1,01 ml, 16,3 mmol). Después se añadió EtOAc a la reacción y se lavó 3 veces con Na₂S₂O₃ al 10% y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto en una columna de gel de sílice (CHCl₃/MeOH 100:1 y después 50:1) para dar (2S)-2-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-pentanodioato de 5-bencilo y 1-metilo XIII (4,20 g, 12,23 mmol, rendimiento del 82%). ESI-EM hallado para C₁₈H₂₅NO₆ m/z 352 (M+H).

25

Etapa 2

30

A una disolución de (2S)-2-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-pentanodioato de 5-bencilo y 1-metilo XIII (4,2 g, 12,23 mmol) en EtOH/agua (40 ml/6 ml) bajo argón se le añadió catalizador de Pd al 10%/C (cantidad catalítica). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 6 h a temperatura ambiente. Después se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó hasta sequedad para proporcionar el ácido libre (3,0 g, 11,48 mmol, rendimiento del 32%). ESI-EM hallado para C₃₂H₆₁N₇O₁₀ m/z 262 (M+H).

35

Etapa 3

40

A una disolución de CDMT (2,22 g, 12,62 mmol) en DCM (40 ml) y enfriada hasta 0°C se le añadió N-metil morfolina (1,38 ml, 12,63 mmol). Se agitó la mezcla durante 10 min antes de añadir ácido (4S)-4-[[terc-butoxi]carbonil]amino]-5-metoxi-5-oxopentanoico (3,0 g, 11,48 mmol). Se agitó la disolución durante 60 min a 0°C. Después se añadió el N-{2-[(2-[[terc-butoxi]carbonil]amino)etil]amino}etil]carbamoato de terc-butilo XIV y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la disolución con K₂CO₃ ac. 1 M, HCl ac. 1 M, salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Se cristalizó el producto en bruto en DCM/hexano para dar (2S)-4-[[bis(2-[[terc-butoxi]carbonil]amino)etil]carbamoyl]-2-[[terc-butoxi]carbonil]amino]butanoato de metilo (XV) (4,91 g, 8,98 mmol, rendimiento del 72%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,35-1,47 (m, 27H), 1,80-1,91 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,46-2,57 (m, 1H), 3,11-3,38 (m, 6H), 3,40-3,53 (m, 1H), 3,54-3,62 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,26-4,38 (m, 1H), 4,99-5,09 (sa, 1H), 5,31-5,46 (m, 2H); ESI-EM hallado para C₂₅H₄₆N₄O₉ m/z 547 (M+H).

45

Etapa 4

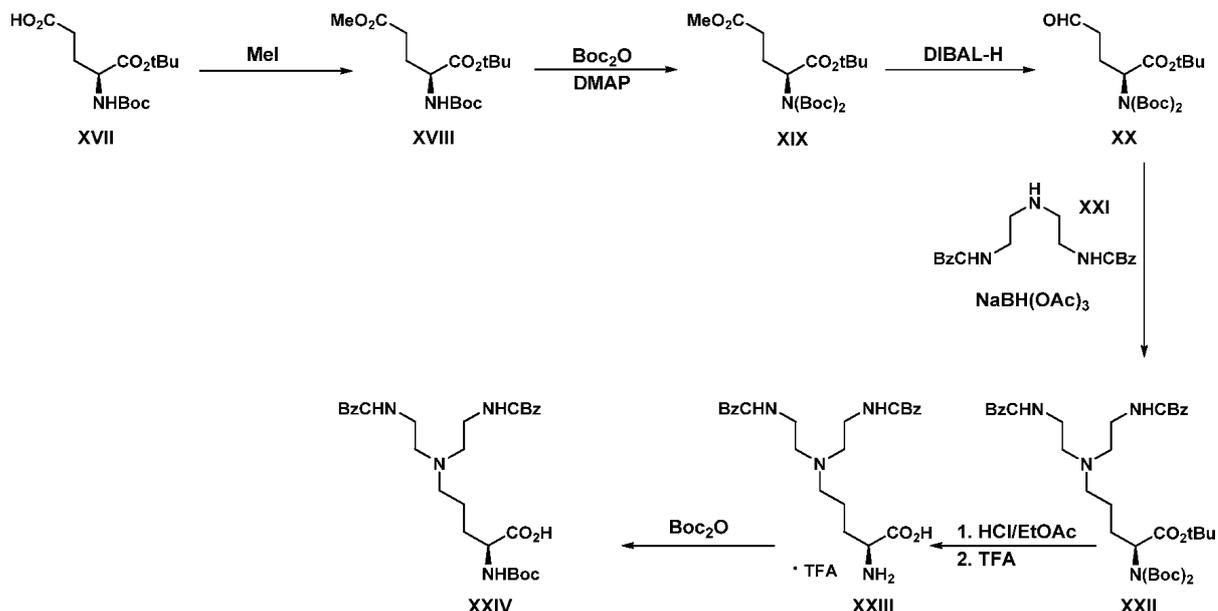
50

A la disolución del éster (XV) (290 mg, 0,51 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió NaOH 4 M gota a gota hasta pH=13. Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente antes de evaporar el MeOH a presión reducida. Se mezcló el residuo con agua y se lavó con éter. Tras acidificar hasta pH~3 con HCl 2 M, se extrajo el producto con DCM, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío para dar ácido (S)-5-(bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (XVI) (250 mg, 0,45 mmol, rendimiento del 88%). ESI-EM hallado para C₂₄H₄₄N₄O₉ m/z 533 (M+H).

55

La preparación del producto intermedio (XXIV) se representa a continuación en el esquema 4.

ESQUEMA 4

5 Etapa 1

A una disolución de éster terc-butílico del ácido Boc-glutámico XVII (50 g, 164,8 mmol) y K_2CO_3 (34,2 g, 247,2 mmol) en DMF (250 ml) se le añadió MeI (10,8 ml, 173,1 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h antes de añadir EtOAc. Se lavó el extracto orgánico con $Na_2S_2O_3$ al 10% (3x) y se secó sobre $MgSO_4$. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se cristalizó el producto en bruto en hexano para dar el producto XVIII como un sólido blanco (50,7 g, 159,8 mmol, rendimiento del 95%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,46 (s, 9H), 1,86-1,96 (m, 11H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,17-4,21 (m, 1H); ESI-EM hallado para $C_{15}H_{27}NO_6$ m/z 318 (M+H).

15 Etapa 2

A una disolución de (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]pentanodioato de 1-terc-butilo y 5-metilo XVIII (50,7 g, 159,8 mmol), TEA (26,6 ml, 191,7 mmol) y DMAP (19,5 g, 159,8 mmol) en MeCN (480 ml) se le añadió Boc_2O (69,7 g, 319,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche antes de añadir TEA adicional (11,1 ml, 79,0 mmol), DMAP (9,8 g, 79,9 mmol) y Boc_2O (34,8 g, 159,8 mmol) y agitar durante otros 2 días. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:100→1:50→1:30) para dar producto puro XIX como aceite incoloro. (50,0 g, 119,8 mmol, rendimiento del 75%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,49 (s, 18H), 2,15 (ddd, $J=3$ Hz, $J=8$ Hz, $J=19$ Hz, 1H), 2,33-2,46 (m, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,75 (m, 1H); ESI-EM hallado para $C_{20}H_{35}NO_8$ m/z 857 (2M+23).

25 Etapa 3

A una disolución de (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]pentanodioato de 1-terc-butilo y 5-metilo XIX (50,0 g, 119,8 mmol) en etil éter seco (120 ml) a $-78^\circ C$ bajo Ar se le añadió una disolución de DIBAL-H en THF (65,0 ml, 65,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción 1,5-2,5 horas a $-78^\circ C$. Se trató la mezcla con MeOH (240 ml) y dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de Celite y se lavó con MeOH. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:20) para dar producto puro XX como un aceite incoloro (37,1 g, 95,8 mmol, rendimiento del 80%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,47 (s, 18H), 2,07-2,15 (m, 1H), 2,37-2,56 (m, 3H), 4,70 (dd, $J=5$ Hz, $J=10$ Hz, 1H), 9,73 (s, 1H); ESI-EM hallado para $C_{19}H_{33}NO_7$ m/z 410 (M+23).

35 Etapa 4

A una disolución de N-{2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]etil]amino}etil]carbamato de bencilo XXI (13,34 g, 35,92 mmol) en DCM seco (100 ml) se le añadió ácido acético (9,34 ml, 163,25 mmol). Se enfrió la mezcla con un baño de agua/hielo antes de añadir (2S)-2-[[[(terc-butoxi)carbonil]amino]5-oxopentanoato de terc-butilo XX. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a $0^\circ C$ y después se añadió en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (10,37 g, 48,98 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la reacción con agua, HCl 1 M, salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el

40

producto en una columna de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:15→1:10→1:10→1:1→100% de EtOAc) para dar el aminoácido protegido XXII como aceite amarillo (15,12 g, 20,35 mmol, rendimiento del 57%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,44 (s, 9H), 1,50 (s, 18H), 1,70-1,98 (m, 4H), 2,00-2,16 (m, 2H), 3,15 (sa, 4H), 3,56 (sa, 4H), 4,55-4,67 (m, 1H), 5,08 (s, 4H), 6,36 (sa, 2H), 7,32 (sa, 10H); ESI-EM hallado para C₃₉H₅₈N₄O₁₀ m/z 743 (M+H).

5

Etapa 5

A una disolución de (2S)-5-[bis(2-[[[beniloxi]carbonil]amino]etil)amino]-2-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]pentanoato de terc-butilo XXII (3,00 g, 4,04 mmol) en EtOAc (20 ml) se le añadió HCl (disolución 3,5 M en EtOAc, 20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadir etil éter (aproximadamente 50 ml). Se filtró el precipitado y se lavó con éter para dar ácido terc-butil-(2S)-5-[bis(2-[[[beniloxi]carbonil]amino]etil)amino]-2-aminopentanoico como un sólido cristalino blanco (1,82 g, 3,14 mmol, rendimiento del 78 %).

10

15 Etapa 6

Se agitó una disolución de ácido terc-butil-(2S)-5-[bis(2-[[[beniloxi]carbonil]amino]etil)amino]-2-aminopentanoico (1,82 g, 3,14 mmol) en TFA (20 ml) durante la noche. Se eliminó el TFA a presión reducida para dar sal de ácido trifluoroacético del ácido (2S)-2-amino-5-[bis(2-[[[beniloxi]carbonil]amino]etil)amino]pentanoico (XXIII) como una espuma de color marrón claro (1,70 g, 2,83 mmol, rendimiento del 90%). ESI-EM hallado para C₂₅H₃₄N₄O₆ m/z 487 (M+H).

20

Etapa 7

A una disolución de ácido (2S)-2-amino-5-[bis(2-[[[beniloxi]carbonil]amino]etil)amino]pentanoico XXIII (1,70 g, 2,83 mmol) en agua (20 ml) se le añadió K₂CO₃ seguido por una disolución de Boc₂O (0,80 g, 3,68 mmol) en acetona (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h añadiéndose porciones adicionales de K₂CO₃ para mantener el pH a 10. Se agitó la mezcla durante la noche y después se evaporó la acetona a presión reducida y se alcalinizó hasta pH=12. Se lavó el residuo acuoso con dietil éter (2x) y se acidificó con HCl 6 N hasta pH=2. Se lavó la fase acuosa con DCM (4x) y se lavaron los extractos de DCM combinados con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en una columna de gel de sílice (EtOAc:MeOH 100:1→50:1→30:1→20:1) para dar ácido (2S)-5-[bis(2-[[[beniloxi]carbonil]amino]etil)amino]-2-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]pentanoico XXIV (1,35 g, 3,30 mmol, rendimiento del 81%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,41 (s, 9H), 1,83 (sa, 4H), 3,25 (sa, 6H), 3,55 (sa, 4H), 4,23 (sa, 1H), 5,07 (s, 4H), 5,72 (sa, 1H), 6,10 (sa, 1H), 6,68 (sa, 1H), 7,32 (sa, 10H); ESI-EM hallado para C₃₀H₄₂N₄O₈ m/z 587 (M+H).

25

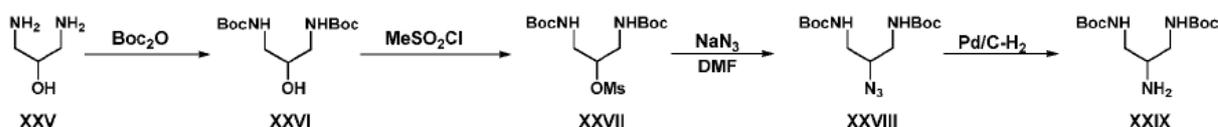
30

35

La preparación del producto intermedio (XXIX) se representa a continuación en el esquema 5.

ESQUEMA 5

40



Etapa 1

A una disolución de 1,3-diamina-2-hidroxiopropano (XXV) (10 g, 110 mmol) en NaHCO₃ al 5% (pH ~9) se le añadió una disolución de Boc₂O (97 g, 440 mmol) en acetona (200 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche. Se evaporó la acetona a vacío y se lavó el residuo acuoso 5 veces con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar producto en bruto. Se purificó el producto en una columna de gel de sílice (MeOH:DCM 1:200→1:150→1:120→100:1→80:1→50:1) para dar el N-(3-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]-2-hidroxiopropil]carbamato de terc-butilo XXVI puro como sólido blanco (20,10 g, 69,3 mmol, rendimiento del 62%). ESI-EM hallado para C₁₃H₂₆N₂O₅ m/z 291 (M+H).

45

50

Etapa 2

A una disolución de N-(3-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]-2-hidroxiopropil]carbamato de terc-butilo XXVI (1,83 g, 6,3 mmol) en DCM se le añadió TEA (1,38 ml, 10 mmol). Se enfrió la mezcla hasta 10°C antes de añadir cloruro de mesilo (0,77 ml, 10 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y entonces se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvió el residuo en DCM, se lavó con HCl 1 M (3x), NaHCO₃ ac. 5% y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó de nuevo el disolvente a vacío para dar N-(3-[[[terc-butoxi]carbonil]amino]-2-(metanosulfoniloxi)propil]carbamato de terc-butilo XXVII (2,31 g, 6,3 mmol, rendimiento del 99%). ESI-EM hallado para C₁₄H₂₉N₂O₇S m/z 369 (M+H).

55

60

Etapa 3

5 A una disolución de N-(3-[[terc-butoxi]carbonil]amino)-2-(metanosulfoniloxi)propil)carbamato de terc-butilo XXVII (2,31 g, 6,6 mmol) en DMF se le añadió NaN_3 . Se calentó la mezcla durante la noche a 60°C , se diluyó con DCM y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (5x), NaHCO_3 al 5%, salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se evaporó el disolvente a vacío para dar producto en bruto (1,75 g). Se purificó el producto en una columna de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:10) para dar el N-(2-azido-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino)propil)carbamato de terc-butilo XXVIII puro como cristales blancos (1,33 g, 4,2 mmol, rendimiento del 67%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm 1,47 (s, 18H), 3,07-3,26 (m, 2H), 3,27-3,53 (m, 2H), 3,59-3,75 (m, 1H), 5,06 (sa, 2H); ESI-EM hallado para $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_4$ m/z 316 (M+H).

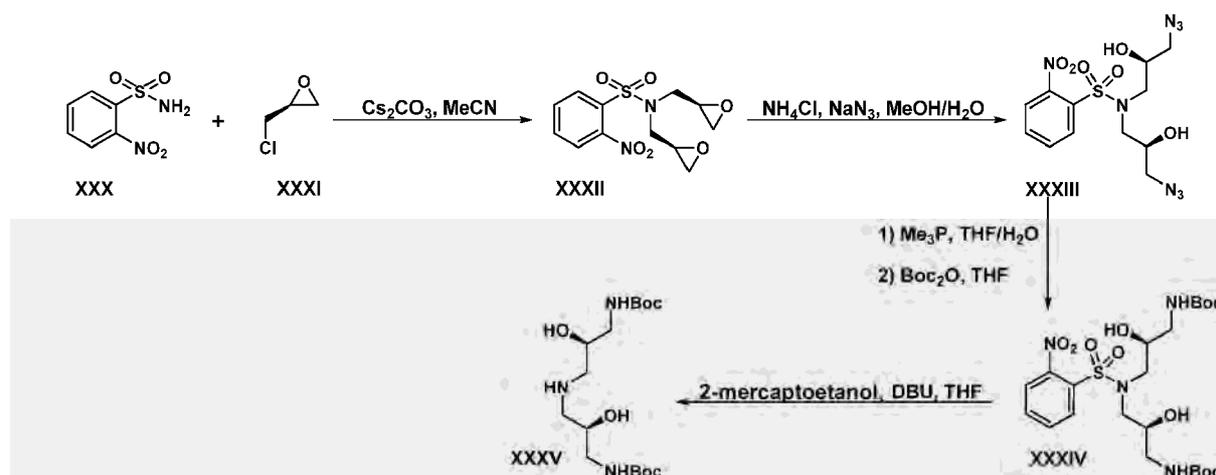
Etapa 4

15 A una disolución de la azida XXVIII (1,33 g, 4,22 mmol) en una mezcla de etanol/agua (9:1) se le añadió una cantidad catalítica de Pd/C. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante la noche. Se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío para dar N-(2-amino-3-[[terc-butoxi]carbonil]amino)propil)carbamato de terc-butilo XIX (0,85 g, 2,94 mmol, rendimiento del 70%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 ; δ ppm 1,46 (s, 18H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,00-3,27 (m, 4H), 5,12 (sa, 2H); ESI-EM hallado para $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ m/z 290 (M+H).

20

La preparación del producto intermedio (XXXV) se representa a continuación en el esquema 6.

ESQUEMA 6



25

Etapa 1

30 A una disolución de 2-nitrobenzenosulfonamida (XXX) (1 g, 4,95 mmol) en acetonitrilo (1,5 ml) se le añadió carbonato de cesio (3,56 g, 10,93 mmol) seguido por (R)-(-)-epiclorhidrina (XXXI) (1,6 ml, 20,4 mmol). Se sometió a reflujo esta mezcla de reacción durante 16 horas. Se añadieron 100 ml de agua a la disolución enfriada seguido por extracción con EtOAc (3x75 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice automatizada usando hexanos/EtOAc a del 0→100% para dar 2-nitro-N,N-bis((R)-oxiran-2-ilmetil)benzenosulfonamida (XXXII) (0,48 g, 1,5 mmol, rendimiento del 32%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm 8,08 (d, $J = 7,8$, 1H), 8,00 (d, $J = 7,8$, 1H), 7,91 (t, $J = 7,6$, 1H), 7,84 (t, $J = 7,6$, 1H), 3,64 (ABq, $J = 4,0$, 15,4, 2H), 3,38 (dd, $J = 3,6$, 6,2, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 2,75 (t, $J = 4,3$, 2H), 2,59 (dd, $J = 2,6$, 4,9, 2H), 2,50 (p, $J = 1,72$, 2H). ESI-EM hallado para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ m/z 314,9 (M+H).

35

Etapa 2

40

Se añadió 2-nitro-N,N-bis((R)-oxiran-2-ilmetil)benzenosulfonamida (XXXII) (100 mg, 0,32 mmol) a una mezcla de MeOH/agua (8:1) (1 ml), seguido por cloruro de amonio (37,4 mg, 0,70 mmol) y azida de sodio (103,4 mg, 1,59 mmol). Se agitó esta mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas, se diluyó con DCM (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 antes de eliminar el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice automatizada usando un gradiente del 0 al 100% de hexanos/EtOAc para producir N,N-bis((S)-3-azido-2-hidroxi)propil)-2-nitrobenzenosulfonamida (XXXIII) (87,2 mg, 0,22 mmol, rendimiento del 68%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6) δ ppm 8,07 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,98 (d, $J = 7,9$, 1H), 7,88 (t, $J = 7,7$, 1H), 7,84 (t, $J = 7,7$, 1H), 5,52 (d, $J = 5,5$, 2H, intercambio de D_2O), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,43-3,32 (m, 4H), 3,28-3,24 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H). ESI-EM hallado

45

para $C_{12}H_{16}N_8O_6S$ m/z 423,0 (M+Na).

Etapa 3

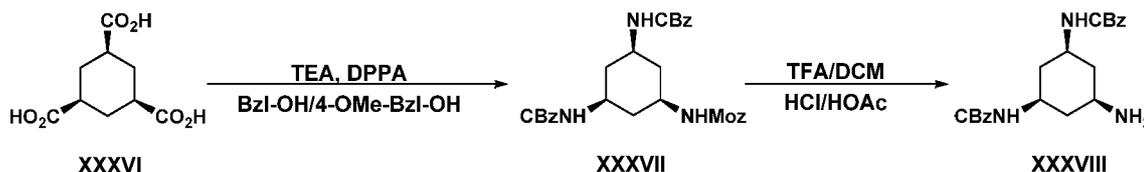
5 Se añadió N,N-bis((S)-3-azido-2-hidroxiopropil)-2-nitrobenzenosulfonamida (XXXIII) (265 mg, 0,76 mmol) a una mezcla de THF/agua (6:1) (7,6 ml) seguido por trimetilfosfina (236 μ l, 2,28 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas momento en el cual se eliminó el disolvente y se disolvió el residuo en THF (5 ml). Se añadió Boc_2O (350 mg, 1,6 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice automatizada usando hexanos/EtOAc del 0 al 100% para producir (2S,2'S)-3,3'-(2-nitrofenilsulfonilazanodiil)bis(2-hidroxiopropano-3,1-diil)dicarbamato de terc-butilo (XXXIV) (295 mg, 0,54 mmol, rendimiento del 71%). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 8,05 (d, $J=7,9$, 1H), 7,97 (d, $J=7,9$, 1H), 7,85 (t, $J=7,7$, 1H), 7,81 (t, $J=7,7$, 1H), 6,71 (t, $J=5,7$, 2H), 5,11 (d, $J=5,3$, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,39-3,27 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 4H), 1,35 (s, 18H). ESI-EM hallado para $C_{22}H_{36}N_4O_{10}S$ m/z 571,0 (M+Na).

15 Etapa 4

Se añadió (2S,2'S)-3,3'-(2-nitrofenilsulfonilazanodiil)bis(2-hidroxiopropano-3,1-diil)dicarbamato de terc-butilo (290 mg, 0,53 mmol) a THF (5,3 ml) seguido por 2-mercaptoetanol (372 μ l, 5,29 mmol) y DBU (395 μ l, 2,64 mmol), se agitó esta mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice automatizada usando el 0-20% de DCM/MeOH con hidróxido de amonio al 1% como modificador. Para producir (2R,2'R)-3,3'-azanodiilbis(2-hidroxiopropano-3,1-diil)dicarbamato de terc-butilo (XXXV) (36,3 mg, 0,10 mmol, rendimiento del 18,9%). 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 6,70 (sa, 2H), 4,77 (sa, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 2,95-2,92 (m, 4H), 2,51-2,49 (m, 4H), 1,37 (s, 18H). ESI-EM hallado para $C_{16}H_{33}N_3O_6$ m/z 364,1 (M+H).

25 La preparación del producto intermedio (XXXVIII) se representa a continuación en el esquema 7.

ESQUEMA 7



30

Etapa 1

35 Se disolvió ácido (1 α ,3 α ,5 α)-1,3,5-ciclohexanotricarboxílico (XXXVI) (12 g, 55,5 mmol) en benceno (250 ml). Se añadió Et_3N (23,1 ml, 166,5 mmol) seguido por DPPA (36 ml, 166,5 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min y después se sometió a reflujo durante 30 min. Se mezcló alcohol bencílico (14,22 ml, 137,4 mmol) con (4-metoxifenil)metanol (5,71 ml, 45,8 mmol) y se añadió en una porción. Se calentó la mezcla a 60°C durante la noche y se sometió a reflujo durante 4 h. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se precipitó un sólido, se separó por filtración, se lavó con benceno frío (100 ml) y se secó para dar 16,8 g de XXXVII como un sólido blanco (impuro, se observó 3xNHCBz). Se usó el producto en bruto en la etapa 2. ESI-EM hallado para $C_{31}H_{35}N_3O_7$ m/z 584,6(M+Na) y 554,5(M+Na) (subproducto).

40

Etapa 2

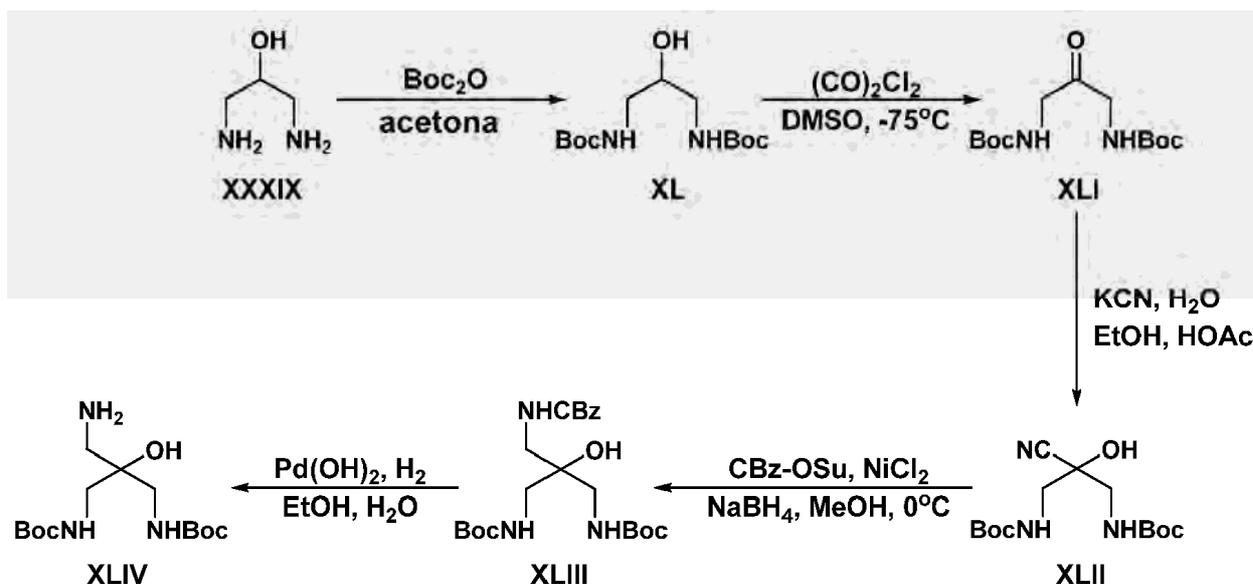
45 Se agitó XXXVII bruto (16,8 g) en TFA/DCM (10/90 ml) durante 30 min a temperatura ambiente antes de evaporar hasta sequedad. Se añadió HCl 4,3 M/HOAc (100 ml), se agitó 1 h a temperatura ambiente y se evaporó. Al residuo se le añadió Et_2O provocando que se formara un precipitado, se separó el sólido por filtración, se lavó con Et_2O y se secó para dar 12 g de XXXVIII impuro (todavía se observaba 3xNHCBz). Se suspendió el sólido en DCM y se separó el subproducto por filtración y se lavó con DCM. Se evaporó el filtrado hasta sequedad para dar (1R,3S,5R)-5-aminociclohexano-1,3-diildicarbamato de bencilo (XXXVIII) como un sólido amarillo (8,5 g, 21,4 mmol, rendimiento del 38,5% tras 2 etapas). ESI-EM hallado para $C_{22}H_{27}N_3O_4$ m/z 398,4(M+H).

50

La preparación del producto intermedio (XLIV) se representa a continuación en el esquema 8.

ESQUEMA 8

55

Etapa 1

- 5 Se disolvió 1,3-diamino-2-propanol (XXXIX) (1,6 g, 17,75 mmol) en agua (3 ml/mmol, 53 ml) y después se añadió NaHCO_3 al 5% ac. hasta que el pH fue de ~ 9 , seguido por acetona. Se enfrió la mezcla hasta 0°C antes de añadir una disolución de Boc_2O (7,74 g, 35,5 mmol) en acetona (2 ml/mmol, 35,5 ml) lentamente gota a gota a lo largo de 2 h. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó la acetona a vacío y se lavó el residuo acuoso con Et_2O (x3). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre MgSO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el producto en bruto como un aceite amarillo oscuro. Se cristalizó el producto en bruto en Et_2O /hexano para dar 2-hidroxiopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XL) (3,71 g, 12,78 mmol, rendimiento del 72%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm 1,40 (s, 18H), 3,06-3,27 (m, 4H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,00 (sa, 1H), 5,16-5,4 (m, 2H). ESI-EM hallado para $\text{C}_{13}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 313,6 (M+Na).

15 Etapa 2

- Se disolvió cloruro de oxalilo (1,67 ml, 19,17 mmol) en DCM (1,2 ml/mmol, 23 ml), se enfrió hasta -75°C antes de añadir una disolución de DMSO anhidro (2,7 ml, 38,34 mmol) en DCM (0,5 ml/mmol, 19,2 ml) gota a gota bajo argón. Se agitó la mezcla a -75°C durante 20 min. A esta mezcla se le añadió una disolución de 2-hidroxiopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XL) (3,71 g, 12,78 mmol) en DCM (0,95 ml/mmol, 12,1 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a -75°C durante 30 minutos. Después se añadió TEA (8,89 ml, 63,9 mmol). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con agua (x2), HCl 1 M (x3), salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a vacío para dar 2-oxopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XLI) como un sólido blanco (2,9 g, 10,05 mmol, rendimiento del 78,8%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm 1,43 (s, 18H), 4,04(d, $J=5,05$ Hz, 4H), 5,17 (sa, 2H). ESI-EM hallado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ m/z 311,5 (M+Na).

Etapa 3

- 30 Se disolvió KCN (0,98 g, 15,07 mmol) en agua (6 ml, 0,6 ml/mmol), se enfrió hasta 0°C antes de añadir 2-oxopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XLI) (2,9 g, 10,05 mmol) en EtOH (20,1 ml, 2 ml/mmol) gota a gota. Después se añadió HOAc (0,69 ml, 12,06 mmol) en EtOH (10 ml, 1 ml/mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente tiempo durante el cual se formó un sólido. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se separó el sólido por filtración para dar 2-ciano-2-hidroxiopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XLII) como un sólido blanco (2,8 g, 8,88 mmol, rendimiento del 89%). ESI-EM hallado para $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ m/z 338,6 (M+Na).

Etapa 4

- 40 Se disolvió 2-ciano-2-hidroxiopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XLII) (2,8 g, 8,88 mmol) en MeOH (45 ml, 5 ml/mmol) y se enfrió hasta -10°C . Después se añadieron CBz-OSu (4,4 g, 17,76 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,21 g, 0,88 mmol). A esta mezcla se le añadió NaBH_4 (0,33 g, 8,88 mmol) en porciones. Tras la adición de la primera porción pequeña de NaBH_4 la mezcla de reacción se volvió negra. Tras 40 min se añadió NaBH_4 adicional (0,33 g, 8,88 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante otra 1 h a 0°C . Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se purificó el producto en bruto en una columna de gel de sílice usando EtOAc:hexano 1:10 para dar [2-(((benciloxi)carbonil)amino)metil]-1,3-bis(((terc-butoxi)carbonil)amino)propano-2-il]- λ^1 -oxidanilo (XLIII) (1,62 g, 3,57

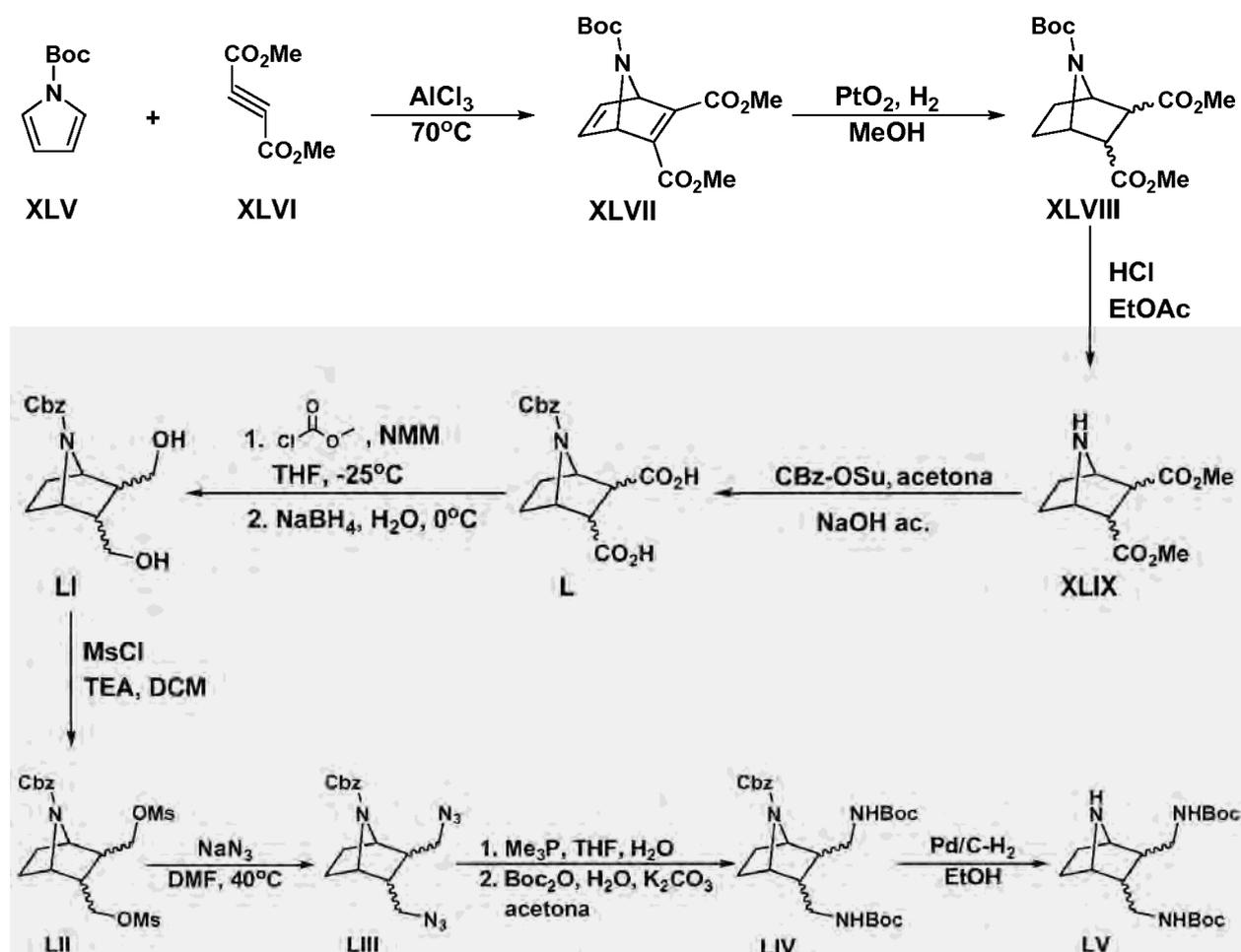
mmol, 40%). ESI-EM hallado para $C_{22}H_{35}N_3O_7$ m/z 476,6 (M+Na).

Etapa 5

- 5 A una disolución de [2-(((benciloxi)carbonil)amino)metil]-1,3-bis(((terc-butoxi)carbonil)amino)propan-2-il]- λ^1 -oxidanilo (XLIII) (1,62 g, 3,57 mmol) en EtOH/agua (70 ml/7 ml) se le añadió una cantidad catalítica de $Pd(OH)_2/C$ bajo argón. Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Después se filtró la mezcla a través de un lecho de Celite y se evaporó hasta sequedad para dar 2-(aminometil)-2-hidroxiopropano-1,3-diildicarbamato de terc-butilo (XLIV) (1,08 g, 3,38 mmol, rendimiento del 94%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,46 (s, 18H), 2,84 (dd, $J=4,81$ Hz, $J=4,81$ Hz, 2H), 2,98 (sa, 3H), 3,32 (dd, $J=8,24$ Hz, $J=8,24$ Hz, 2H), 5,52-5,58 (m, 2H); ESI-EM hallado para $C_{14}H_{29}N_3O_5$ m/z 342,4 (M+Na).

La preparación del producto intermedio (LV) se representa a continuación en el esquema 9.

15 ESQUEMA 9



Etapa 1

- 20 Se agitó una mezcla de 1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (XLV) (3,50 g 20,93 mmol), but-2-inodioato de dimetilo (XLVI) (2,57 ml, 20,93 mmol) y $AlCl_3$ (28 mg, 0,21 mmol) durante 3 días a $70^\circ C$. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM al 100% después DCM/MeOH 1000/1 \rightarrow 500/1 para dar (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3,7-tricarboxilato de 7-terc-butilo y 2,3-dimetilo (XLVII) como un aceite amarillo (3,41 g, 11,04 mmol, rendimiento del 53%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,40 (s, 9H), 3,80 (s, 6H), 5,44 (s, 2H), 7,13 (d, $J=13$ Hz, 2H); ESI-EM hallado para $C_{15}H_{19}NO_6$ m/z 332 (M+Na).

Etapa 2

- 30 Se disolvió (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3,7-tricarboxilato de 7-terc-butilo y 2,3-dimetilo (XLVIII) (3,41 g, 11,04 mmol) en MeOH (50 ml) bajo una atmósfera de argón. Se añadió catalizador de Adams y se purgó la reacción con hidrógeno. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante la noche a temperatura ambiente. Se separó el

catalizador por filtración y se eliminó el disolvente a vacío para dar un aceite amarillo. Se cristalizó el residuo aceitoso en heptano caliente para dar (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3,7-tricarboxilato de 7-terc-butilo y 2,3-dimetilo (XLVIII) como un sólido blanco (3,28 g, 10,49 mmol, rendimiento del 95%). ¹H-RMN (CDCl₃); (dos isómeros en una razón de 3/1) δ ppm [1,40 (s, 2^o isómero), 1,44 (s, 2^o isómero), 9H], 1,60-2,00 (m, 4H), [3,66 (s, 1^{er} isómero), 3,71 (s, 2^o isómero), 6H], [4,37 (sa, 1^{er} isómero), 4,51 (sa, 2^o isómero), 2H]; ESI-EM hallado para C₁₅H₂₃NO₆ m/z 336 (M+Na).

Etapa 3

10 Se disolvió (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3,7-tricarboxilato de 7-terc-butilo y 2,3-dimetilo (XLVIII) (3,28 g, 10,49 mmol) en EtOAc (20 ml) y se trató con HCl 1 M/EtOAc (20 ml) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo aceitoso con Et₂O para dar (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de dimetilo (LXIX) como un sólido de color rosa claro (2,46 g, 9,86 mmol, rendimiento del 94%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) (dos isómeros en una razón de 4/1) δ ppm [1,41-1,53 (m, 2^o isómero), 1,77-1,83 (m, 1^{er} isómero), 2H], [1,63-1,72 (m, 2^o isómero), 1,93-2,02 (m, 1^{er} isómero), 2H], [3,16 (d. J=6 Hz, 2^o isómero), 3,38 (sa, 1^{er} isómero), 2H], [3,57 (s, 1^{er} isómero), 3,62 (s, 2^o isómero), 6H], [4,34 (sa, 1^{er} isómero), 4,40 (d, J=4 Hz, 2^o isómero), 2H], [9,68 (sa, 1^{er} isómero), 9,92 (sa, 2^o isómero), 2H]. ESI-EM hallado para C₁₀H₁₅NO₄ m/z 214 (M+H).

Etapa 4

20 Se suspendió (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxilato de dimetilo (LXIX) (2,46 g, 9,86 mmol) en agua (50 ml) y se añadió NaOH 1 M ac. para ajustar la suspensión a pH 12. A esta mezcla se le añadió una disolución de CBz-OSu (2,70 g, 10,84 mmol) en acetona (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de NaOH 4 M acuoso para ajustar la mezcla a pH 14, y se agitó la mezcla durante otras 4 horas a temperatura ambiente. Se eliminó la acetona a vacío y se lavó el residuo acuoso con Et₂O (x2). Se acidificó la fase acuosa a pH 3 usando HCl 6 M y se extrajo con EtOAc (x3). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM al 100% después DCM/MeOH 200/1→100/1 para dar ácido (1R,4S)-7-(benciloxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (L) como una espuma blanca (2,33 g, 7,30 mmol, rendimiento del 74%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,57 (sa, 2H), 1,75 (sa, 1H), 1,87 (sa, 1H), 3,03 (sa, 1H), 3,60 (sa, 1H), 4,67 (sa, 2H), 5,08 (sa, 2H), 7,03 (sa, 5H), 8,60 (sa, 2H); ESI-EM hallado para C₁₆H₁₇NO₆ m/z 342 (M+Na).

Etapa 5

35 A una disolución de ácido (1R,4S)-7-(benciloxicarbonil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-dicarboxílico (L) (2,33 g, 7,30 mmol) en THF (50 ml) se le añadió N-metilmorfolina (2,00 ml, 18,25 mmol). Se enfrió la mezcla hasta -25°C antes de añadir cloroformiato metilo (1,41 ml, 18,25 mmol) gota a gota. Se agitó la mezcla a -25°C durante 20 minutos y se retiró el sólido mediante filtración. Se añadió cuidadosamente la disolución a una disolución de NaBH₄ (1,65 g, 43,80 mmol) en agua (100 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Se eliminó la acetona a vacío y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (x3). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH 1 M, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío para dar (1R,4S)-2,3-bis(hidroximetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LI) como un aceite incoloro (1,85 g, 6,35 mmol, rendimiento del 87%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,40 (sa, 1H), 1,54 (sa, 1H), 1,63 (sa, 2H), 1,81 (sa, 1H), 1,98 (sa, 1H), 3,50-3,56 (m, 1H), 3,58-3,67 (m, 2H), 3,69-3,78 (m, 1H), 4,10 (sa, 2H), 5,09 (sa, 2H), 7,34 (sa, 5H); ESI-EM hallado para C₁₆H₂₁NO₄ m/z 292 (M+H).

Etapa 6

50 A una disolución de (1R,4S)-2,3-bis(hidroximetil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LI) (1,85 g, 6,35 mmol) y Et₃N (2,65 ml, 19,05 mmol) en DCM (70 ml) -30°C se le añadió una disolución de MsCl (1,47 ml, 19,05 mmol) en DCM (15 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción durante 15 min a -10°C, después durante 1,5 h a 0°C. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con HCl 1 M, K₂CO₃ 1 M, salmuera y después se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a vacío para dar (1R,4S)-2,3-bis((metilsulfoniloxi)metil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LII) como un aceite de color amarillo claro muy espeso (2,70 g, 6,03 mmol, rendimiento del 95%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,74 (sa, 4H), 1,88 (sa, 1H), 2,16 (sa, 1H), 2,97 (sa, 2H), 3,03 (sa, 3H), 3,97-4,09 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 4,22 (sa, 1H), 4,26-4,34 (m, 1H), 4,40 (sa, 1H), 5,11 (sa, 2H), 7,35 (sa, 5H); ESI-EM hallado para C₁₈H₂₅NO₈S₂ m/z 448 (M+H).

Etapa 7

60 A una disolución de (1R,4S)-2,3-bis((metilsulfoniloxi)metil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LII) (2,70 g, 6,03 mmol) en DMF seca (50 ml) se le añadió NaN₃ (1,96 g, 30,15 mmol) y se agitó la mezcla de reacción durante la noche a 40°C. Se añadió una porción adicional de NaN₃ (390 mg, 6,03 mmol) y se agitó la reacción durante otros 4 días a 50°C. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con Na₂S₂O₇ ac. (x2). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dar (1R,4S)-2,3-bis(azidometil)-7-

azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LIII) como un aceite amarillo (1,77 g, 5,2 mmol, rendimiento del 86%).

Etapa 8

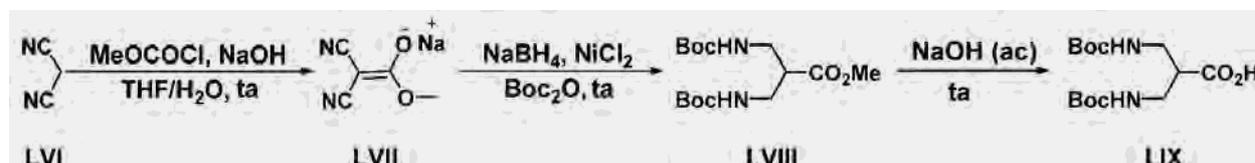
5 A una disolución de (1R,4S)-2,3-bis(azidometil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LIII) (1,77 g, 5,2 mmol) en THF/H₂O (40 ml/5 ml) se le añadió una disolución 1 M de Me₃P en THF (31,2 ml, 31,2 mmol). Se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó el THF a vacío. Se diluyó adicionalmente la disolución acuosa restante con agua (20 ml) y se ajustó la disolución a pH 12 con K₂CO₃ 1 M. Se añadió una disolución de Boc₂O (3,40 g, 15,6 mmol) en acetona (50 ml) y se agitó la disolución durante la noche a temperatura ambiente. Se eliminó la acetona a vacío y se extrajo el residuo acuoso con EtOAc (x3). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM al 100% para producir (1R,4S)-2,3-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LIV) como un aceite incoloro (1,90 g, 3,88 mmol). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 18H), 1,55-1,92 (m, 6H), 2,95 (sa, 2H), 3,14 (sa, 2H), 4,05 (sa, 1H), 4,26 (sa, 1H), 5,09 (sa, 2H), 7,34 (sa, 5H); ESI-EM hallado para C₂₆H₃₉N₃O₆ m/z 512 (M+Na).

Etapa 9

20 A una disolución de (1R,4S)-2,3-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-carboxilato de bencilo (LIV) (1,90 g, 3,88 mmol) en EtOH bajo una atmósfera de argón se le añadió paladio sobre carbono, y se purgó la reacción con hidrógeno. Se agitó la mezcla bajo hidrógeno durante 3 días a temperatura ambiente y después durante otras 12 h a 45°C. Se filtró el catalizador a través de Celite y se eliminó el etanol a vacío para dar (1R,4S)-7-azabicyclo[2.2.1]heptano-2,3-diilbis(metileno)dicarbamato de terc-butilo (LV) como un aceite incoloro (1,30 g, 3,65 mmol, rendimiento del 94%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,43 (s, 18H), 1,53-1,88 (m, 4H), 2,40 (sa, 2H), 2,98-3,20 (m, 4H), 3,39-3,46 (m, 1H), 3,57-3,65 (m, 1H), 4,67 (sa, 1H); ESI-EM hallado para C₁₈H₃₃N₃O₄ m/z 356 (M+H).

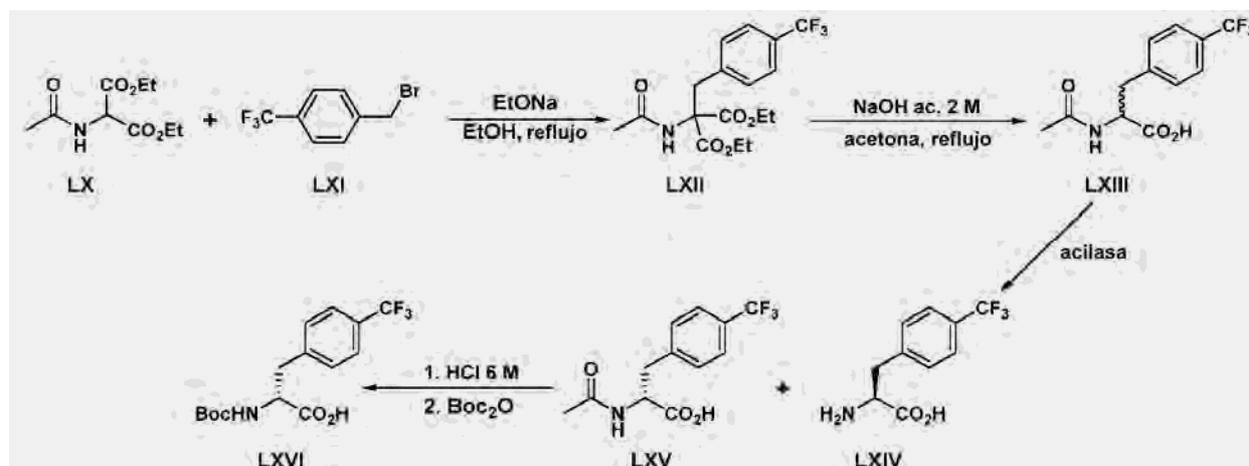
La preparación del producto intermedio (LIX) se representa a continuación en el esquema 10.

30 ESQUEMA 10



La preparación del producto intermedio (LXVI) se representa a continuación en el esquema 11.

35 ESQUEMA 11



40 Etapa 1

A una disolución de metal sodio (2,9 g; 0,125 mol) en etanol absoluto (500 ml) se le añadió acetamidomalonato de dietilo (LX) (27,2 g, 0,125 mol) seguido por bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo (LXI) (29,9 g, 0,125 mol). Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche, tiempo durante el cual precipitó una cantidad sustancial de bromuro de sodio. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente el 30% de su volumen inicial a presión

reducida y se vertió en agua fría (400 ml). Se filtró el precipitado y se lavó con agua (3x250 ml), hexanos (3x 150 ml) y después se secó al aire para producir 2-acetamido-2-(4-(trifluorometil)bencil)malonato de dietilo (LXII) como un sólido blanco usado directamente para la siguiente etapa.

5 Etapa 2

A una disolución de 2-acetamido-2-(4-(trifluorometil)bencil)malonato de dietilo (LXII) (0,125 moles teóricos) en acetona (400 ml) se le añadió NaOH 2 M ac. (400 ml). Se sometió la mezcla a reflujo durante la noche antes de que se eliminara el disolvente a presión reducida. Se llevó el residuo a agua, se lavó con hexano (3x), se acidificó a pH=1 y se filtró para producir ácido 2-acetamido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXIII) como un sólido blanco (25,8 g, 93,7 mmol, rendimiento del 75% tras dos etapas).

Etapa 3

15 Se ajustó una disolución de ácido 2-acetamido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXIII) (30 g, 109 mol) en NaOH 1 M (50 ml) y agua (1 l) a pH 7,6-7,8 antes de añadir CoCl_2 (300 mg, 2,3 mmol) y acilasa I (3 g) (de *Aspergillus malleus*). Se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo argón durante 2 días momento en el cual se realizó la prueba de Marfey y se añadió enzima adicional (1 g) y se agitó la reacción durante un día adicional. Se acidificó la mezcla con HCl 2 M a pH 1 y se extrajo con EtOAc (3x) (se conservó la fase acuosa que contenía el enantiómero L (LXIV)). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con 2 M HCl (3x), salmuera (3x) y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a presión reducida y se recristalizó el residuo en EtOAc/hexano, proporcionando ácido (R)-2-acetamido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXV) (10,2 g, 37 mmol, rendimiento del 68%).

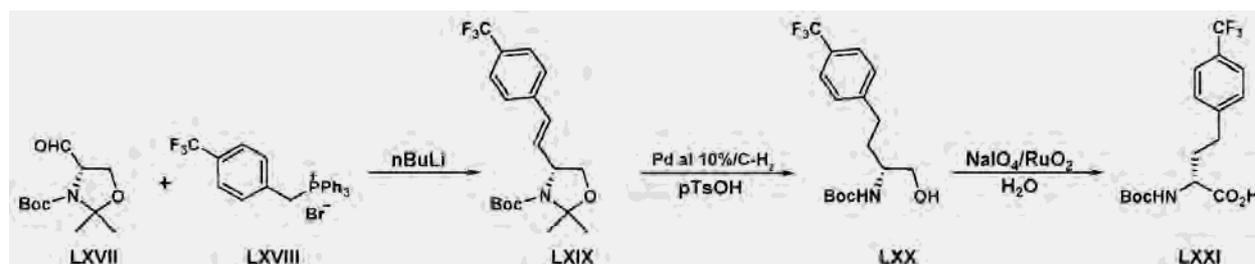
Etapa 4

25 Se sometió ácido (R)-2-acetamido-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXV) a reflujo en HCl acuoso 6 M (100 ml) durante la noche. Cuando se completó la eliminación del grupo acetilo (evaluado mediante desaparición de material de partida mediante CL/EM), se ajustó la disolución a pH 9,5 con NaOH 4 M (300 ml) y se añadió una disolución de Boc_2O (8,7 g, 40 mmol) en acetona (200 ml) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la disolución con Et_2O , se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH ~2 y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío para dar ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXVI) (10 g, 30 mmol, rendimiento del 81%).

La preparación del producto intermedio (LXXI) se representa a continuación en el esquema 12.

35

ESQUEMA 12



40 Etapa 1

A una disolución de bromuro de trifenil(4-(trifluorometil)bencil)fosfonio (LXVIII) (80,2 g; 0,16 mol) en THF (640 ml) bajo argón y enfriada hasta -78°C se le añadió n-BuLi (100 ml; 0,56 mol; como disolución 2,5 M en hexanos). Tras 10 minutos se calentó la mezcla de reacción hasta -40°C hasta que desapareció el precipitado. Se enfrió de nuevo la mezcla hasta -78°C y se añadió una disolución de aldehído de Garner LXVII (36,7 g; 0,16 mol) (obtenido de L-serina) en THF (50 ml) gota a gota a lo largo de 25 minutos. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche antes de extinguirla con MeOH (250 ml) durante 30 minutos adicionales. Se eliminó el disolvente a presión reducida y después se purificó el residuo en una columna de gel de sílice (20:1 de hexano:EtOAc) para dar (R,Z-E)-2,2-dimetil-4-(4-trifluorometil)estiril)oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (LXIX) como un aceite de color amarillo claro (47,3 g, 0,128 mol, rendimiento del 80%). ESI-EM hallado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{NO}_3$ m/z 372,4 (M+H).

50

Etapa 2

55 A una disolución de (R,Z-E)-2,2-dimetil-4-(4-trifluorometil)estiril)oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (LXIX) (47,2 g; 0,127 mol) en MeOH (500 ml) se le añadió Pd al 10%/C (4 g) y ácido para-toluenosulfónico monohidratado (0,24 g; 1,27 mmol). Se agitó la suspensión bajo hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró a presión reducida para producir (R)-1-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-

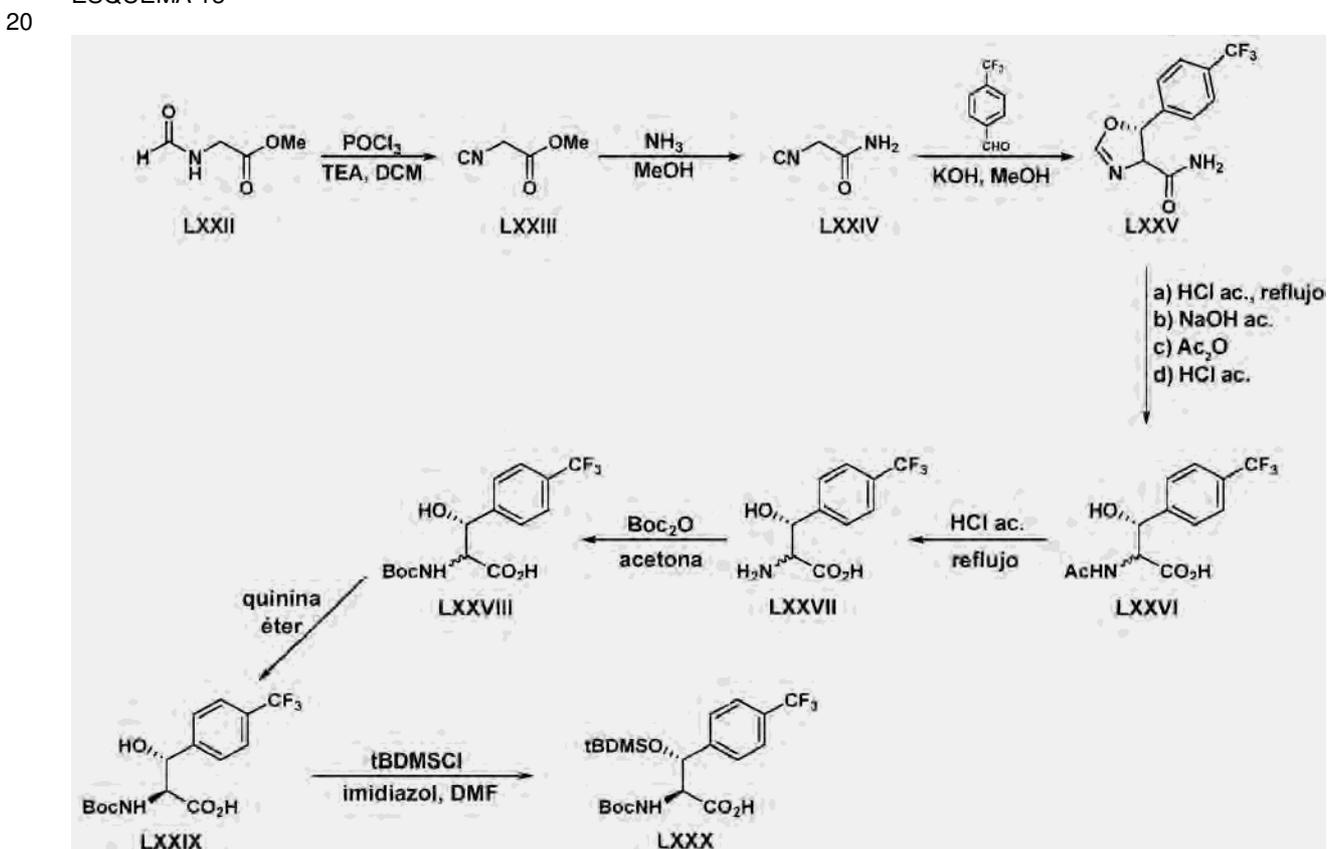
ilcarbamato de terc-butilo (LXX) como un sólido blanco (41,7 g, 125,1 mmol, rendimiento del 98%). ESI-EM hallado para $C_{16}H_{22}F_3NO_3$ m/z 334,3 (M+H).

Etapa 3

5 A una disolución de (R)-1-hidroxi-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (LXX) (41,3 g; 0,124 mol) en acetona acuosa al 60% se le añadió (meta)peryodato de sodio sólido (266 g; 1,24 mol) seguido por óxido de ruteno (II) hidratado (1,65 g; 12,4 mmol). Se agitó la suspensión verdosa durante 3 h antes de añadir propan-2-ol (500 ml) y agitar durante 30 min adicionales. Se filtró la suspensión resultante a través de Celite, y se concentró el filtrado a vacío para dar una espuma marrón. A la espuma marrón se le añadió HCl 1 N a pH 1 lo cual fue seguido por extracción con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con $MgSO_4$. Después se purificó el residuo en bruto en una columna de gel de sílice (10:1 de hexano:EtOAc) para obtener ácido (2R)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-4-[4-(trifluorometil)fenil]butanoico (LXXI) (18 g; 51,8 mmol, rendimiento del 42%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,46 (sa, 9H), 1,93-2,30 (m, 2H), 2,68-2,87 (m, 2H), 4,12-4,47 (m, 1H), 5,04-5,23 (m, 1H), 7,30 (d, $J=8, 2H$), 7,55 (d, $J=8, 2H$); ESI-EM hallado para $C_{16}H_{20}F_3NO_4$ m/z 348,3 (M+H).

La preparación del producto intermedio (LXXX) se representa a continuación en el esquema 13.

ESQUEMA 13



Etapa 1

25 A una disolución de éster metílico de N-formilglicina (LXXII) (27,5 g, 235 mmol) en DCM se le añadió TEA (81,3 ml, 587 mmol). Se enfrió la mezcla de reacción hasta $0^\circ C$ antes de añadir $POCl_3$ (21,6 ml, 235 mmol) gota a gota. Se agitó la reacción durante 1 h. Se calentó la disolución hasta temperatura ambiente y se añadió Na_2SO_3 acuoso saturado gota a gota. Tras 30 min, se separaron las fases y se lavó la fase acuosa con DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a vacío para dar 2-isocianoacetato de metilo en bruto (LXXIII) como un aceite de color marrón oscuro (30 g). Se usó el producto en bruto para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 2

35 Se añadió 2-isocianoacetato de metilo en bruto (LXXIII) a una disolución 6,7 M de NH_3 en MeOH (70 ml, 470 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó el exceso de amoníaco y MeOH a presión reducida y se disolvió el residuo en bruto en MeOH y se agitó con carbono activado a $50^\circ C$ durante 2 h. Se filtró la mezcla a

través de Celite y se concentró el filtrado hasta sequedad a vacío para dar 2-isocianoacetamida (LXXIV) como un sólido blanco (25 g). Se usó el producto en bruto para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 3

5 A una disolución enfriada (-10°C) de KOH (13,2 g, 235 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió la disolución de 2-isocianoacetamida (LXXIV) en MeOH (60 ml) gota a gota al tiempo que se mantenía la temperatura a $10-15^{\circ}\text{C}$. Después se añadió una disolución de 4-(trifluorometil)benzaldehído (40,9 g, 235 mmol) en MeOH (50 ml) y se agitó la reacción durante 2 h adicionales. Se enfrió la mezcla de reacción hasta -20°C provocando que precipitara un sólido blanco. Se filtró el sólido y se secó para dar (5R)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxamida en bruto (LXXV) (62 g). Se usó el producto en bruto para la siguiente etapa sin purificación.

Etapa 4

15 Se añadió (5R)-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,5-dihidrooxazol-4-carboxamida (LXXV) a HCl 2 N ac. y se sometió a reflujo durante 20 h. Después se añadió carbón activado y se sometió la mezcla a reflujo durante 1 h adicional. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentró hasta $1/3$ del volumen a vacío. A esta disolución se le añadió NaOH 4 N ac. hasta que el pH fue de ~ 10 . Se enfrió la disolución hasta 5°C seguido por adición gota a gota de Ac_2O (44,4 ml, 470 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min y después se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH 2 provocando que precipitara un sólido. Se filtró el sólido para dar un sólido blanco que se recrystalizó en EtOAc/MeOH caliente (100:1, 40 ml) para dar ácido (R)-2-acetamido-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXXVI) como un sólido cristalino blanco (45 g, 155 mmol, rendimiento del 66% para 4 etapas). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,72 (s, 3H), 4,56 (dd, $J=2$ Hz, $J=9$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J=2$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J=9$ Hz, 1H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,12; ESI-EM hallado para $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_4$ m/z 290 (M-H).

Etapa 5-6

30 Se disolvió ácido (R)-2-acetamido-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXXVI) (45 g, 155 mmol) en HCl 6 M ac. (300 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. Se ajustó la disolución a pH 9,5 con NaOH 4 M (600 ml) antes de añadir una disolución de Boc_2O (43,7 g, 200 mmol) en acetona (600 ml) en porciones. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la disolución con Et_2O , se acidificó con HCl acuoso 2 N a pH ~ 2 y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío para dar ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXXVIII) como un sólido blanco (35 g, 100 mmol, rendimiento del 65%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 9H), 4,17 (d, $J=4$ Hz, 1H), 5,23 (d, $J=4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J=9$ Hz, 2H), 8,23 (sa, 3H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,24; ESI-EM hallado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ m/z=248 (M-H).

Etapa 7

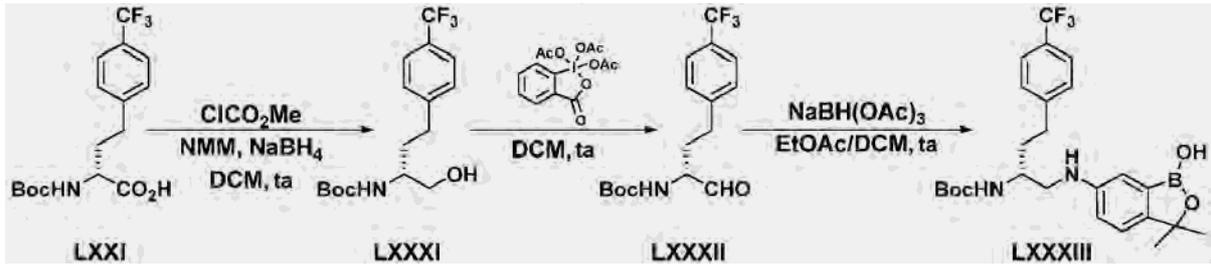
40 A una disolución de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXXVIII) (35 g, 100 mmol) en Et_2O (600 ml) se le añadió quinina (34 g, 100 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 min momento en el cual se filtró el precipitado blanco (sal de enantiómero L) y se lavó con Et_2O . Se llevó el sólido a EtOAc/ KHSO_4 acuoso. Se lavó la fase orgánica con KHSO_4 acuoso, salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío para dar ácido (2S,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico ópticamente puro (prueba de Marfey) (LXXIX) (12 g, 34 mmol, rendimiento del 68%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (s, 9H), 4,09(sa, 1H), 5,13 (sa, 1H), 5,56 (sa, 1H), 7,47 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J=8$ Hz, 2H); ^{19}F RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,15; ESI-EM hallado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{NO}_5$ m/z 348 (M-H).

Etapa 8

50 A una disolución de ácido (2S,3R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXXIX) (12 g, 34 mmol) en DMF (150 ml) se le añadió imidazol (11,5 g, 169 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente y se añadió t-BDMSCI (7,7 g, 51 mmol) en porciones. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante la noche, y se repartió la mezcla entre DCM (200 ml) y HCl 0,1 N (100 ml). Se recogió la fase orgánica y se evaporó para producir un residuo que se disolvió en Et_2O . Se lavó la fase de éter con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ acuoso al 10% (x5), salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente a vacío para dar el producto en bruto (16,4 g) que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH 200:1) para dar ácido (5R,6S)-2,2,3,3,10,10-hexametil-8-oxo-5-(4-(trifluorometil)fenil)-4,9-dioxa-7-aza-3-silaundecano-6-carboxílico (LXXX) como un sólido blanco (14,8 g, 32 mol, rendimiento del 94%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -0,19 (s, 3H), 0,00 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,20 (s, 9H), 4,22 (dd, $J=2$ Hz, $J=9$ Hz, 1H), 5,35 (d, $J=2$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J=8$ Hz, 2H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,30; ESI-EM hallado para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{NO}_5\text{Si}$ m/z 462 (M-H).

La preparación del producto intermedio (LXXXIII) se representa a continuación en el esquema 14.

65 ESQUEMA 14



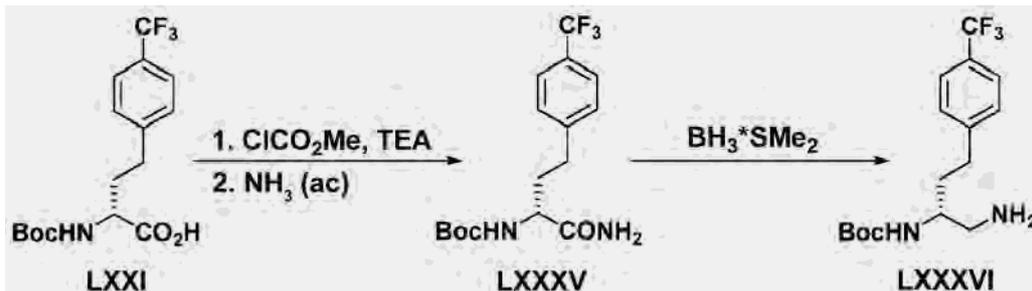
5 El siguiente producto intermedio se prepara a partir de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXVI) según el procedimiento descrito en el esquema 14 anterior.



10 (R)-1-Oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo LXXXIV.

La preparación del producto intermedio (LXXXVI) se representa a continuación en el esquema 15.

ESQUEMA 15

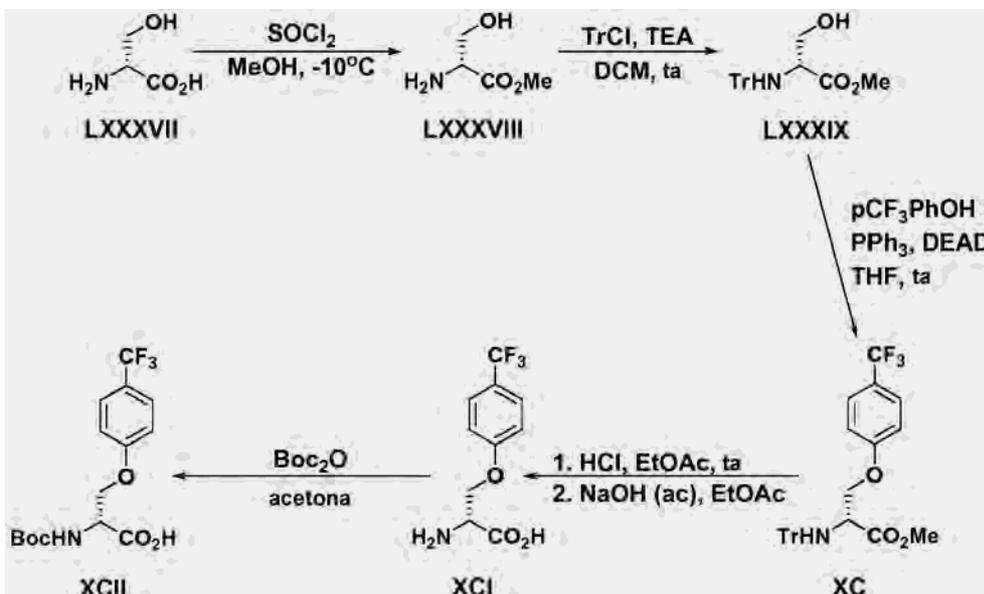


15

La preparación del producto intermedio (XCII) se representa a continuación en el esquema 16.

ESQUEMA 16

20



Etapa 1

Se enfrió metanol (5 ml/mmol) a -20°C antes de añadir (1,2 eq) de cloruro de tionilo gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de -10°C . Se retiró el baño de enfriamiento y se añadió D-Ser-OH (1 eq) (LXXXVII). Se tapó herméticamente el matraz y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el metanol a vacío y se evaporó el residuo cristalino dos veces con tolueno. Después se suspendió con dietil éter, se filtró y se secó al aire a temperatura ambiente para dar D-Ser-OMe puro (LXXXVIII) (rendimiento del 90%).

Etapa 2

A una disolución de D-Ser-OMe (LXXXVIII) en DCM seco se le añadió TEA (1,2 eq). Tras volverse transparente la disolución, se añadió cloruro de tritilo (1 eq en DCM seco) gota a gota y se agitó durante 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con HCl 2 M, salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el producto en bruto como un aceite incoloro. Se cristalizó el aceite en Et_2O /hexano para producir (R)-3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de metilo puro (LXXXIX) como sólido blanco (rendimiento del 85%).

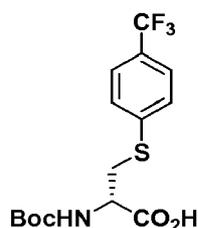
Etapa 3

A una disolución de trifetilfosfina (3 eq) en THF seco bajo argón se le añadió azodicarboxilato de dietilo (3 eq) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos antes de añadir una disolución de 4-(trifluorometil)fenol (3eq en THF seco) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora antes de añadir (R)-3-hidroxi-2-(tritolamino)propanoato de metilo (LXXXIX) en THF seco en una porción. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla hasta sequedad, se trató con hexano y se filtró. Se concentró el residuo hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice ($\text{EtOAc}/\text{hexano} = 1:5$). Se obtuvo (R)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de metilo puro (XC) como un sólido blanquecino (rendimiento del 50%).

Etapa 4-5

Se trató una disolución de (R)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)-2-(tritolamino)propanoato de metilo (XC) en EtOAc con HCl (disolución 4,5 M en EtOAc). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró la reacción a presión reducida, se diluyó con EtOAc y se lavó con NaOH 1 M. A esta disolución básica que contenía ácido (R)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propanoico (XCI) se le añadió Boc_2O (1,1 eq en acetona) seguido por agitación durante la noche a temperatura ambiente. Se evaporó la acetona a vacío y se lavó el residuo acuoso con éter (2x200 ml). Se acidificó la fase acuosa con HCl 6 N a $\text{pH}=3$ y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se evaporó hasta sequedad. Se purificó el residuo sólido mediante cromatografía ultrarrápida en sílice ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 200:1$) para producir ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propanoico puro (XCII) como un sólido blanquecino (rendimiento del 60%).

El siguiente producto intermedio se prepara a partir de 4-(trifluorometil)bencenotiol según el procedimiento descrito en el esquema 16 anterior.

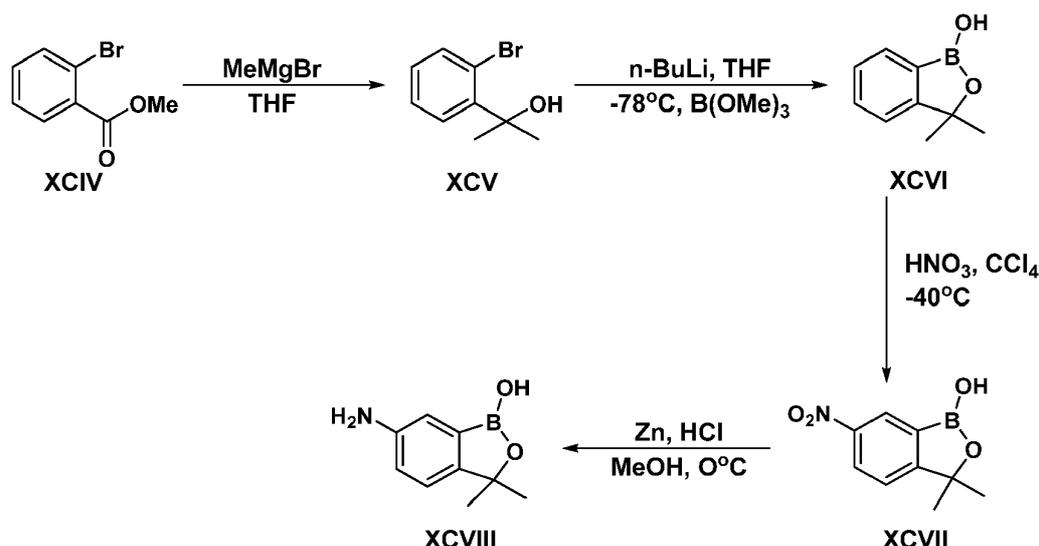
**XCIII**

Ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)feniltio) propanoico XCIII.

La preparación del producto intermedio (XCVIII) se representa a continuación en el esquema 17.

ESQUEMA 17

50



Etapa 1

- 5 A una disolución con agitación de 2-bromobenzoato de metilo (XCIV) (5 g, 0,0233 mol) en THF (30 ml) bajo argón a 0°C se le añadió gota a gota MeMgBr (19,4 ml, 0,058 mol), manteniendo la temperatura en el intervalo de -5 a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta 0°C y se añadió HCl acuoso 1 M (35 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C, tras lo cual se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. A esta mezcla se le añadió EtOAc (35 ml) y tras agitar durante 5 minutos se retiró un precipitado blanco mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se concentraron las fracciones orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄. Se purificó XCV en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM, después DCM/MeOH 300/1 para dar 2-(2-bromofenil)propan-2-ol (XCV) como un aceite de color amarillo claro (4,55 g; 21,2 mmol, rendimiento del 91%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,75 (s, 6H), 2,85 (sa, 1H), 7,09 (td, J=7 Hz, J=2 Hz, 1H), 7,29 (td, J=7 Hz, J=1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=7, J=1, 1 H), 7,67 (dd J=7, J=2, 1H).

Etapa 2

- 20 A una disolución de n-BuLi (21,2 ml, 0,053 mol) en THF anhidro (160 ml) a -78°C bajo argón se le añadió lentamente una disolución de 2-(2-bromofenil)propan-2-ol (XCV) (0,0212 mol, 4,55 g) en THF anhidro (50 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -65°C. Tras completarse la adición, se agitó la mezcla de reacción a -75°C durante 30 min. A esta mezcla se le añadió en porciones borato de trimetilo (0,032 mol, 3,3 g), y se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, se extinguió cuidadosamente con HCl acuoso 1 M, y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se acidificó la mezcla a pH 3 con HCl 2 M y se continuó la agitación durante 1 hora. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM seguido por DCM/MeOH 300/1 para dar 3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (XCVI) como un aceite de color amarillo claro (1,37 g; 8,5 mmol, rendimiento del 40%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,54 (s, 6H), 7,25-7,29 (m, 1H), 7,33 (d, J=7 Hz, 1H), 7,45 (td, J=7 Hz, J=1 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7 Hz, 1H).

Etapa 3

- 35 A ácido nítrico fumante al 100% (10 ml) a -40°C se le añadió gota a gota una disolución de 3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (XCVI) (1,37 g, 0,0085 mol) en tetracloruro de carbono (40 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -40°C. Se continuó la agitación durante 20 min a -40°C. Se vertió la disolución amarilla sobre hielo y se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con EtOAc. A la fase orgánica se le añadió NaOH acuoso 1 M hasta pH=7. Se separó la fase orgánica, y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ y se filtró, y se eliminó el disolvente a vacío para dar un aceite viscoso naranja. Se trituró el residuo aceitoso con hexano para dar 3,3-dimetil-6-nitrobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol puro (XCVII) como un sólido amarillo (1,20 g, 5,8 mmol, rendimiento del 68%). ¹H-RMN (CDCl₃; δ ppm 1,61 (s, 6H), 7,42 (s, 1H), 8,35 (d, J=8 Hz, 1H), 8,56 (d, J=8 Hz, 1H). ESI-EM hallado para C₉H₁₀BNO₄ m/z 206,3 (M-H).

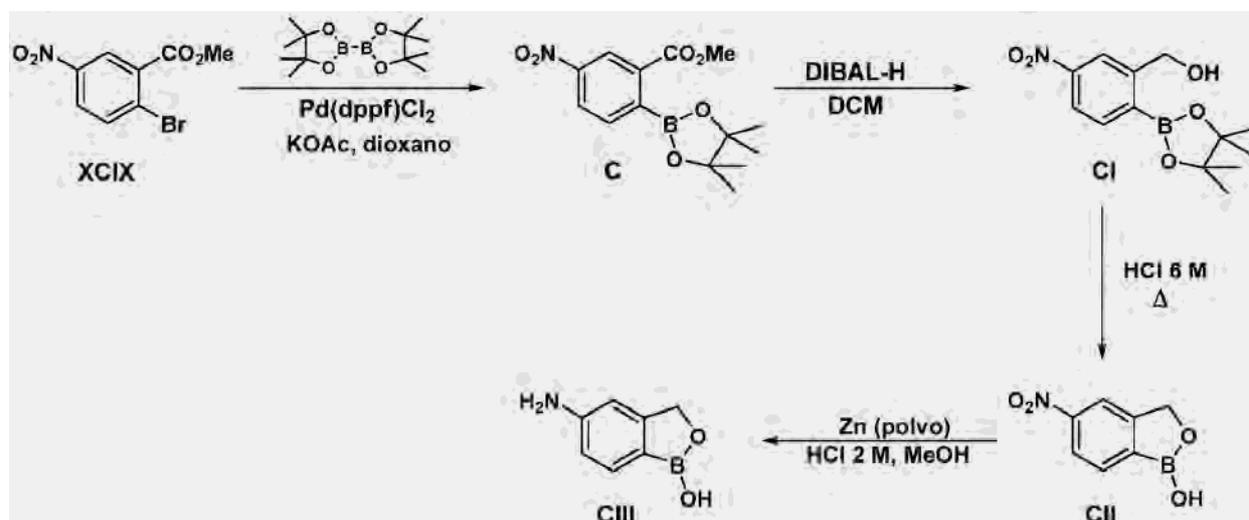
Etapa 4

A una disolución de 1,20 g de 3,3-dimetil-6-nitrobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (XCVII) (1,20 g, 5,8 mmol) en MeOH

(30 ml) se le añadió HCl acuoso 3 M (30 ml), y se enfrió la mezcla hasta 0°C. A esta mezcla se le añadió en porciones polvo de cinc (3,77 g, 0,058 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Se agitó la mezcla durante 40 min a temperatura ambiente. Se retiró un sólido gris mediante filtración a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc y se agitó. Se añadió K₂CO₃ acuoso 1 M hasta pH=7 y se continuó la agitación durante 10 min. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM, después DCM/MeOH 500/1→300/1→200/1→100/1 para dar 6-amino-3,3-dimetilbenzo[c][1,2] oxaborol-1(3H)-ol (XCVIII) como un sólido naranja (0,62 g, 3,5 mmol, rendimiento del 60%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 6H), 7,43 (dd, J=8 Hz, J=2 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=2 Hz, 1H), 9,95-10,72 (sa, 3H) ESI-EM hallado para C₉H₁₂BNO₂ m/z 178,1 (M+H).

La preparación del producto intermedio (CIII) se representa a continuación en el esquema 18.

ESQUEMA 18



Etapa 1

Se disolvieron bis-(pinacolato)diboro (3,22 g, 12,69 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldadio (II) (754 mg, 0,923 mmol), acetato de potasio (3,4 g, 34,61 mmol) en dioxano (60 ml) y se purgaron con argón. Después se añadió una disolución de 2-bromo-5-nitrobenzoato de metilo (XCIX) (3 g, 11,54 mmol) en dioxano (20 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 70°C durante la noche. Se retiraron los sólidos mediante filtración y se lavaron con EtOAc (50 ml). Se concentró el filtrado combinado a vacío. Se disolvió el residuo en EtOAc (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar 3,5 g de un aceite negro. Se purificó el aceite en una columna de gel de sílice (EtOAc:hexano 1:20) para dar 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (C) como cristales blancos (2,5 g, 8,14 mmol, rendimiento del 56%, pureza del 80%). Se usó el producto sin purificación adicional para la etapa 2.

Etapa 2

Se disolvió 5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (C) (2,5 g, 8,14 mmol) en DCM (25 ml), se purgó con argón y se enfrió en un baño de hielo hasta 0°C. Se añadió una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1 M en DCM (20,5 ml, 20,35 mmol) gota a gota de modo que la temperatura permaneció por debajo de 3°C a lo largo de 2 h. Se agitó la mezcla de reacción negra a 0°C durante 2 h adicionales. Tras este tiempo, se añadió MeOH (3 ml) provocando que se formara un precipitado amarillo. Después se añadió HCl acuoso 1 M (50 ml) y se agitó la reacción durante 30 min a 0°C. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3x50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro para producir (5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanol (Cl) como un aceite negro (1,25 g, 4,48 mmol, rendimiento del 55%, pureza del 85%). Se usó el producto sin purificación adicional para la etapa 3.

Etapa 3

Se disolvió (5-nitro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil) metanol (Cl) (1,25 g, 4,48 mmol) en HCl 6 M (100 ml) a 60°C y se agitó durante la noche. Después se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (2x100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO₄ anhidro para dar 5-nitrobenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CII) como un sólido marrón (800 mg, 4,47 mmol, rendimiento del 99%). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 4. ESI-EM hallado para C₇H₆BNO₄ m/z

180,1 (M+H).

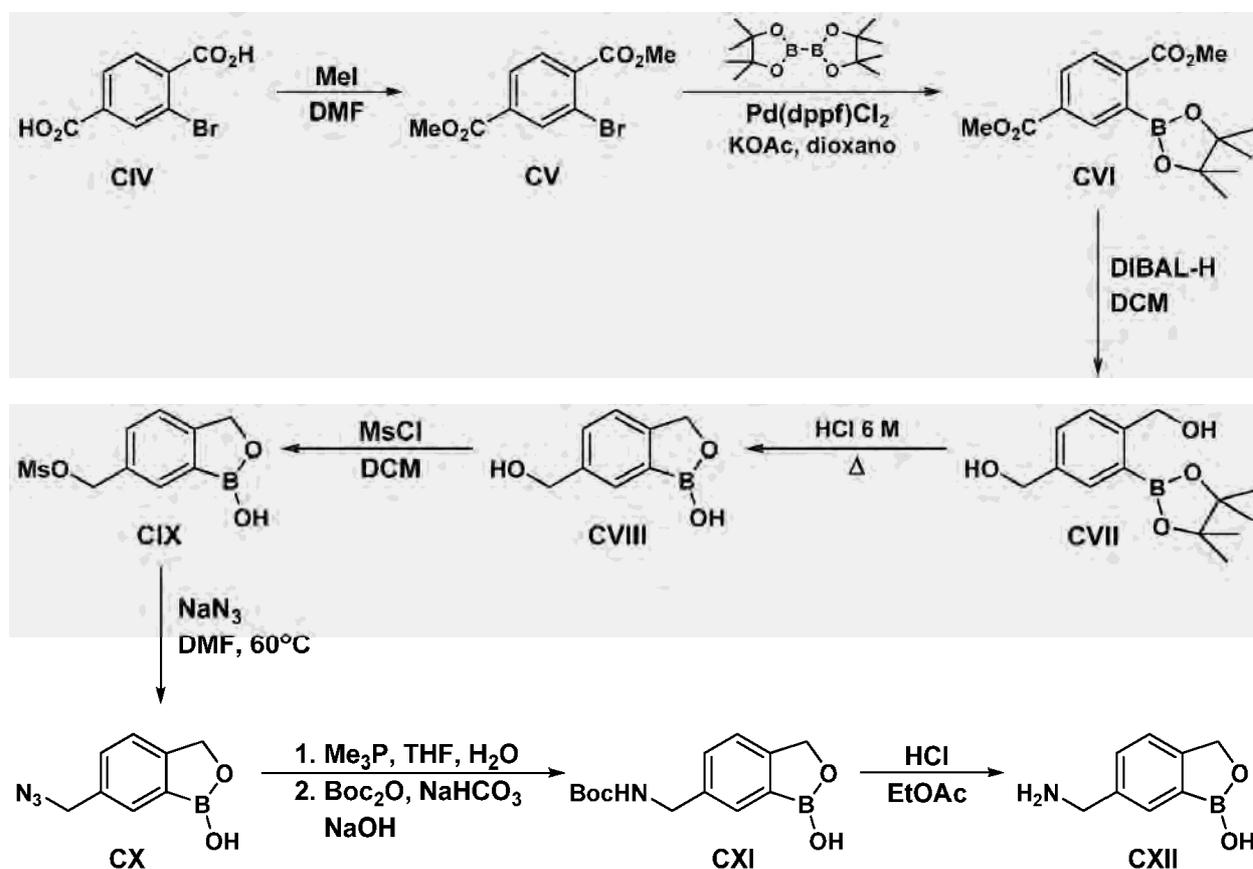
Etapa 4

- 5 A una disolución de 5-nitrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CII) (360 mg, 2,01 mmol) en MeOH (25 ml) se le añadió polvo de Zn (1,31 g, 20,11 mmol) y HCl 2 M (30 ml, 60,33 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h antes de la saturación con NaHCO₃ ac. 5% (40 ml). Se filtraron los sólidos y se concentró el filtrado a presión reducida hasta aproximadamente 50 ml. Se diluyó el residuo con EtOAc y se separaron las fases. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, y se concentró a vacío para dar 5-aminobenzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CIII) como un aceite marrón (250 mg, 1,68 mmol, rendimiento del 83%, pureza del 80%). ESI-EM hallado para C₇H₈BNO₂ m/z 149,9 (M+H). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para el acoplamiento.
- 10

La preparación del producto intermedio (CXII) se representa a continuación en el esquema 19.

15

ESQUEMA 19



Etapa 1

- 25 A la disolución de ácido 2-bromotereftálico (CIV) (5,0 g, 20,40 mmol) en DMF se le añadió K₂CO₃ (7,9 g, 57,13 mmol) y CH₃I (3,56 ml, 57,13 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con HCl acuoso 1 N, K₂CO₃ acuoso 1 M, Na₂S₂O₃ acuoso al 10%, salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío para dar 2-bromotereftalato de dimetilo (CV) (4,82 g, 17,65 mmol, pureza del 99%, rendimiento del 80%). ESI-EM hallado para C₁₀H₉BrO₄ m/z 275,2 (M+2H).

30 Etapa 2

- Se disolvieron bis-(pinacolato)diboro (4,93 g, 19,40 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,72 g, 0,88 mmol), acetato de potasio (5,19 g, 17,65 mmol) en dioxano (40 ml) y se purgaron con argón. Después se añadió una disolución de 2-bromotereftalato de dimetilo (CV) (4,82 g, 17,65 mmol) en dioxano (15 ml) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante la noche. Se separaron los sólidos por filtración y se lavaron con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas combinadas a vacío y se disolvió el residuo en EtOAc, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró para dar 8,01 g de un aceite negro. Se purificó el aceite mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH 1000:1→500:1→200:1→100:1) para dar 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
- 35

dioxaborolan-2-il)tereftalato de dimetilo (CVI) (2,60 g, 8,12 mmol, pureza del 51%, rendimiento del 23%). ESI-EM hallado para $C_{16}H_{21}BO_6$ m/z 243,3 (M+Na).

Etapa 3

5 Se disolvió 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tereftalato de dimetilo (CVI) (2,60 g, 8,12 mmol) en DCM (25 ml), se purgó con argón y se enfrió hasta $-10^{\circ}C$. Después se le añadió gota a gota una disolución 1 M de hidruro de diisobutilaluminio en DCM (48,73 ml, 48,73 mmol) y se agitó la reacción a $0^{\circ}C$ durante 2 h. Se añadió cuidadosamente HCl acuoso 1 N (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. Se extrajo la reacción con DCM y se lavaron
10 los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para dar 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-fenileno)dimetanol (CVII) (2,0 g, 7,57 mmol). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 4.

Etapa 4

15 Se disolvió 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,4-fenileno)dimetanol (CVII) (2,0 g, 7,57 mmol) en HCl acuoso 6 M (100 ml) a $60^{\circ}C$ y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se trituró el residuo aceitoso con Et_2O para dar un sólido de color marrón claro. Se retiró el sólido mediante filtración y se lavó con Et_2O . Se concentró el filtrado (que según CL/EM contenía el producto) a vacío para dar 6-(hidroximetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CVIII) (0,63 g, 3,84 mmol, pureza del 35%). ESI-EM hallado para $C_8H_9BO_3$ m/z 163,0 (M-H). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 5.
20

Etapa 5

25 A la disolución de 6-(hidroximetil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CVIII) (0,63 g, 3,84 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió Et_3N (0,53 ml, 4,61 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,33 ml, 4,42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM, se lavó con HCl acuoso 2 N, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentró a vacío para dar metanosulfonato de (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilo (CIX) (0,48 g, 1,98 mmol, impuro). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 6.
30

Etapa 6

35 A la disolución de metanosulfonato de (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilo (CIX) (0,48 g, 1,98 mmol) en DMF (20 ml) se le añadió NaI (0,06 g, 0,40 mmol) y NaN_3 (0,15 g, 2,38 mmol). Se agitó la mezcla a $60^{\circ}C$ durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc, se lavó con $Na_2S_2O_3$ acuoso al 10%, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, y se concentró a vacío para dar 6-(azidometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CX) (0,49 g, impuro). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 7.

Etapa 7

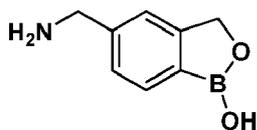
40 A la disolución de 6-(azidometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CX) (0,49 g, 1,98 mmol teóricos) en THF/ H_2O (27 ml/3 ml) se le añadió lentamente una disolución 1 M de Me_3P en THF (3,97 ml, 3,97 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla a vacío para producir amina en bruto
45 (0,6 g). Se disolvió la amina en bruto en $NaHCO_3$ ac. al 5% seguido por la adición de NaOH acuoso 1 M hasta pH 11. Después se le añadió a esta mezcla una disolución de Boc_2O (0,52 g, 2,38 mmol) en acetona (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción para eliminar la acetona y se extrajo el residuo con Et_2O . Se lavaron los extractos combinados con HCl acuoso 1 N, salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron para dar (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilcarbamato de terc-butilo (CXI) (0,27 g, 1,02 mmol, pureza del 94%). 1H -RMN ($CDCl_3$) δ ppm 1,49 (s, 9H), 5,08 (s, 2H), 4,34-4,40 (sa, 2H), 7,32-7,35 (sa, 1H), 7,39-7,43 (sa, 1H), 7,66-7,70 (sa, 1H); ESI-EM hallado para $C_{13}H_{18}BNO_4$ m/z 286,3 (M+Na).
50

Etapa 8

55 Se disolvió (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilcarbamato de terc-butilo (CXI) (0,27 g, 1,02 mmol) en HCl/EtOAc (4,2 M, 7 ml/mmol) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo con Et_2O para dar 6-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXII) como un sólido blanco (0,15 g, 0,75 mmol, rendimiento del 74%). 1H -RMN ($DMSO-d_6$) δ ppm 4,00 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 7,21-7,51 (sa, 1H), 7,52-7,66 (sa, 1H), 7,67-7,88 (sa, 1H), 8,06-8,98 (sa, 3H); ESI-EM hallado para $C_9H_{10}BNO_2$ m/z 146,7 (M- H_2O+1).
60

El siguiente producto intermedio se prepara a partir de ácido 4-bromoisoftálico según el procedimiento descrito en el esquema 19 anterior.

65



CXIII

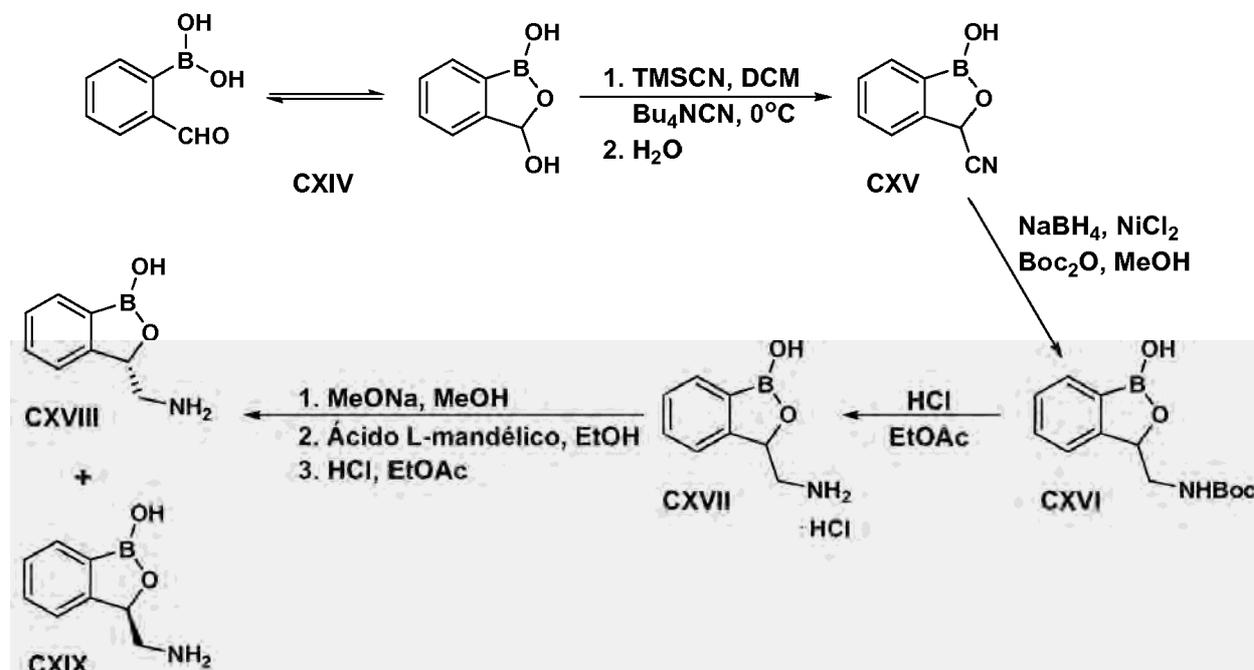
5-(Aminometil)benzo[*c*][1,2]oxaborol-1(3H)-ol CXIII.

5 Sólido blanco (0,07 g, 0,35 mmol, rendimiento del 23%). ESI-EM hallado para C₉H₁₀BNO₂ m/z 164,3 (M+H).

La preparación de productos intermedios (CXVIII) y (CXIX) se representa a continuación en el esquema 20.

ESQUEMA 20

10



Etapa 1

15 A una disolución del ácido 2-formilfenilborónico (CXIV) (27 g, 180 mmol) en DCM seco (243 ml) se le añadió TMSCN (24,8 ml, 198 mmol) bajo argón a 0°C seguido por una disolución de cianuro de tetrabutilamonio (9,06 g, 27 mmol) en DCM seco (365 ml). Se agitó la mezcla a 0°C durante 60 minutos. Se añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (1470 ml) y se extrajo la mezcla con DCM. El secado de las fases orgánicas combinadas con MgSO₄ fue seguido por evaporación del disolvente a vacío. Se usó el 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonitrilo en bruto (CXV) sin purificación adicional para la etapa 2.

20

Etapa 2

25 A una disolución de 1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-carbonitrilo (CXV) (30,7 g, 193 mmol) en MeOH (965 ml, 5 ml/mmol) a -10°C se le añadieron NiCl₂·6H₂O (4,58 g, 19,3 mmol) y Boc₂O (84,2 g, 386 mmol). Tras 5 minutos, se añadió borohidruro de sodio (51,08 g, 1350 mmol) en pequeñas porciones, a medida que el color de la mezcla cambió a negro. Se dejó calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el MeOH, se añadió EtOAc y se lavó la mezcla dos veces con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando DCM/MeOH 200:1→150:1→100:1→50:1 para producir (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (CXVI) (13,09 g, 49,75 mmol, rendimiento del 26%). ESI-EM hallado para C₁₃H₁₈BNO₄ m/z 262,4 (M-H).

30

Etapa 3

35

Se disolvió (1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-il)metilcarbamato de terc-butilo (CXVI) (13,09 g, 49,75 mmol) en HCl/EtOAc (4,2 M, 350 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente

a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXVII) como un sólido blanco (7,2 g, 36,09 mmol, rendimiento del 72%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm [2,72 (dd, *J*=10 Hz, *J*=12 Hz, 1^{er} isómero), 2,80 (dd, *J*=8 Hz, *J*=12 Hz, 2^o isómero), 1H], 3,37-3,49 (m, 1H), [5,38 (d, *J*=8 Hz, 1^{er} isómero), 5,47 (d, *J*=8 Hz, 2^o isómero), 1H], 7,32-7,42 (m, 1H), [7,47 (d, *J*=3 Hz, 1^{er} isómero), 7,51 (d, *J*=3 Hz, 2^o isómero), 2H], [7,66 (d, *J*=7 Hz, 2^o isómero), 7,82 (d, *J*=7 Hz, 1^{er} isómero)], 8,2-8,46 (sa, 3H); ESI-EM hallado para C₈H₁₀BNO₂ m/z 164,2 (M+H).

Etapa 4

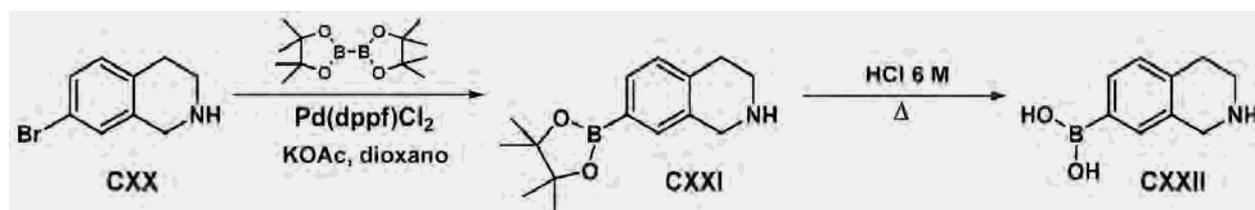
10 A una disolución de clorhidrato de 3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXVII) (7,2 g, 36,09 mmol) en MeOH (40 ml, 1,1 ml/mmol) a temperatura ambiente se le añadió MeONa (11,95 g, 36,09 mmol). Tras 1 hora, se evaporó el disolvente y DCM se le añadió. Se retiró el precipitado blanco resultante mediante filtración y se lavó con DCM. Se concentró el filtrado a vacío para dar la amina libre (5,88 g, 36,0 mmol, rendimiento del 100%). Se disolvió la amina libre en EtOH absoluto (140 ml) antes de añadir ácido L-mandélico (5,48 g, 36,0 mmol). Tras 10 minutos se había formado un precipitado blanco. Se filtró el precipitado y se lavó con EtOH absoluto (50 ml).

20 Se concentró el filtrado a vacío y se disolvió el residuo aceitoso en HCl/EtOAc (4,2 M, 250 ml) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar (R)-3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXVIII) como un sólido blanquecino (3,0 g). Prueba de Marfey (el 96%/el 4% de R/S). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 2,73-2,83 (m, 1H), 3,48 (d, *J*=13 Hz, 1H), 5,44 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,87 (d, *J*=7 Hz, 1H), 8,2-8,4 (sa, 3H); ESI-EM hallado para C₈H₁₀BNO₂ m/z 164,2 (M+H).

25 Se disolvió el precipitado en HCl/EtOAc (4,2 M, 250 ml) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar (S)-3-(aminometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXIX) como un sólido blanco (3,0 g). [α]_D²³ = +67° (c 2,0, H₂O), [bib. para el isómero R, [α]_D²⁷ -47,5° (c 1,9, H₂O), documento WO 2008/157726]; prueba de Marfey (el 97,6%/el 2,4% de S/R). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 2,73-2,83 (m, 1H), 3,48 (d, *J*=13 Hz, 1H), 5,44 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,87 (d, *J*=7 Hz, 1H), 8,2-8,4 (sa, 3H); ESI-EM hallado para C₈H₁₀BNO₂ m/z 164,2 (M+H).

30 La preparación del producto intermedio (CXXII) se representa a continuación en el esquema 21.

ESQUEMA 21



35

Etapa 1

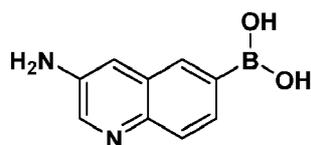
40 Se colocaron bis(pinacolato)diborano (0,66 g, 2,59 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,09 g, al 5% molar), KOAc (0,69 g, 7,07 mmol) en un matraz bajo argón. A continuación, se añadieron 7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (CXX) (0,5 g, 2,35 mmol) y dioxano (35 ml, 15 ml/mmol). Se agitó la mezcla de reacción bajo argón a 90°C durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó con EtOAc. Se evaporó el disolvente hasta sequedad para dar un aceite marrón que se purificó en una columna de gel de sílice (5:1 DCM/MeOH) para dar 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (CXXI) (0,3 g, 1,15 mmol, rendimiento del 49%). ESI-EM hallado para C₁₅H₂₂BNO₂ m/z 260 (M+H).

45

Etapa 2

50 Se disolvió 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (CXXI) (0,3 g, 1,15 mmol) en HCl acuoso 6 N (20 ml) y se sometió a reflujo durante la noche. Se evaporó el disolvente hasta sequedad y se cristalizó el residuo en MeOH/Et₂O para dar ácido 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico (CXXII) como un sólido marrón (0,21 g, 0,98 mmol, rendimiento del 87%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 2,92-3,07 (m, 2H), 3,36 (sa, 2H), 4,22 (sa, 2H), 7,18 (d, *J*=7,56 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,67 (d, *J*=6,87 Hz, 1H), 8,08 (sa, 1H), 9,66 (sa, 2H); ESI-EM hallado para C₉H₁₂BNO₂ m/z 178 (M+H).

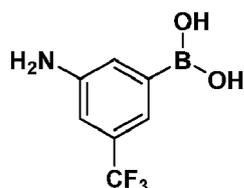
55 Los siguientes productos intermedios se prepararon según el procedimiento descrito en el esquema 21 anterior.



CXXIII

Ácido 3-aminoquinolin-6-ilborónico CXXIII.

- 5 Sólido marrón (1,97 g, 7,54 mmol, rendimiento del 95%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 7,93-7,98 (m, 2H), 8,02 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,67 (d, $J=3$ Hz, 1H); ESI-EM hallado para $\text{C}_9\text{H}_9\text{BN}_2\text{O}_2$ m/z 189 (M+H).

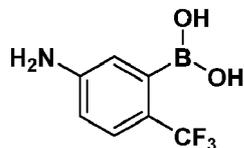


CXXIV

- 10 Ácido 3-amino-5-(trifluorometil)fenilborónico CXXIV.

Sólido blanco (1,38 g, 5,71 mmol, rendimiento del 82%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 7,53 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,15-8,7 (sa, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm [tres señales, -60,69 (21,9%, s), -60,65 (60,9%, s), -60,56 (17,2%, s) 3F]; ESI-EM hallado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{BF}_3\text{NO}_2$ m/z 206,4 (M+H).

15



CXXV

Ácido 5-amino-2-(trifluorometil)fenilborónico CXXV.

- 20 Sólido blanco (0,6 g, 2,48 mmol, rendimiento del 71%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 6,38-6,98 (sa, 3H), 6,99-7,26 (m, 2H), 7,52 (d, $J=9$ Hz, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm [dos señales, -56,71 (20%, s), -56,61 (80%, s), 3F]; ESI-EM hallado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{BF}_3\text{NO}_2$ m/z 206,3 (M+H).



CXXVI

25

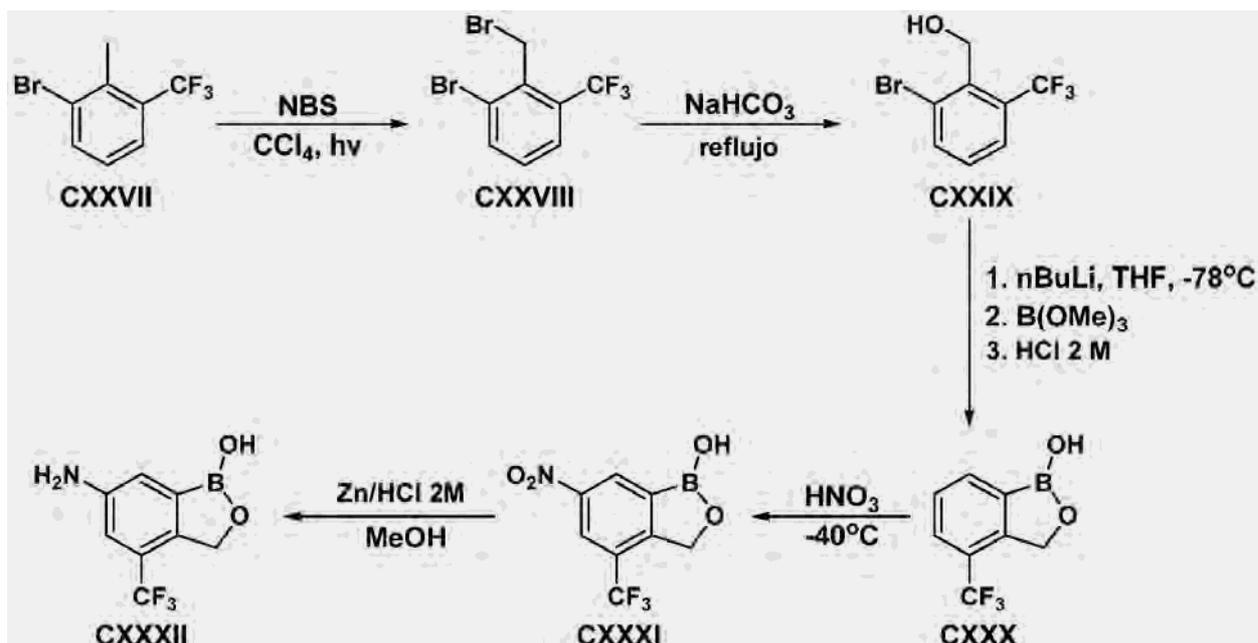
Ácido 4-amino-2-(trifluorometil)fenilborónico CXXVI.

- 30 Sólido blanco (0,79 g, 3,27 mmol, pureza del 56%, rendimiento del 34%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 7,36-7,63 (m, 3H), 7,83-9,41 (sa, 3H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,83 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_7\text{H}_7\text{BF}_3\text{NO}_2$ m/z 206,53 (M+H).

La preparación del producto intermedio (CXXXII) se representa a continuación en el esquema 22.

ESQUEMA 22

35



Etapa 1

- 5 A una disolución de 1-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)benceno (CXXVII) (5,7 g, 23,86 mmol) en CCl_4 (50 ml) se le añadió NBS (4,24 g, 23,86 mmol) y una cantidad catalítica de peróxido de benzoilo. Se sometió suavemente la mezcla de reacción a reflujo durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se retiró el precipitado mediante filtración. Se concentró la disolución a presión reducida y se disolvió el producto en bruto en hexano y se retiró precipitado adicional mediante filtración. Se concentró el filtrado hasta sequedad para dar 1-bromo-2-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (CXXVIII) como un aceite naranja (7,51 g, 23,62 mmol). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 4,73 (s, 2H), 7,4 (dd, $J=8$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=8$ Hz, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -57,85 (s, 3F). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 2.

Etapa 2

- 15 A 1-bromo-2-(bromometil)-3-(trifluorometil)benceno (CXXVIII) (7,51 g, 23,62 mmol) se le añadió una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (400 ml). Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción y se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción consistía en una fase acuosa superior y una fase aceitosa inferior, que se solidificó en un baño de hielo. Se decantó la fase acuosa y se disolvió el sólido en EtOAc, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para dar (2-bromo-6-(trifluorometil)fenil)metanol (CXXIX) como un aceite naranja (5,49 g, 23,16 mmol, 98%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 4,67 (d, $J=4$ Hz, 2H), 5,23 (t, $J=5$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=8$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J=8$ Hz, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -56,33 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrF}_3\text{O}$ m/z 237,3 (M+H).

Etapa 3

- 25 A una disolución 2,5 M de n-BuLi en hexano (27,81 ml, 69,53 mmol) en THF seco (30 ml), enfriada hasta -78°C y bajo una atmósfera de argón se le añadió una disolución de (2-bromo-6-(trifluorometil)fenil)metanol (CXXIX) (5,49 g, 23,16 mmol) en THF seco (30 ml) gota a gota muy lentamente. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 2 h antes de añadir borato de trimetilo (3,88 ml, 34,76 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min adicionales, y después se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después se enfrió la reacción hasta 0°C y se extinguió lentamente con HCl 2 M y se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc y se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía en gel de sílice usando (100:1 DCM/MeOH) para dar 4-(trifluorometil) benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXXX) como un aceite naranja (1,17 g, 5,79 mmol, rendimiento del 25%). ESI-EM hallado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{BF}_3\text{O}_2$ m/z 201,4(M-H).

Etapa 4

- 40 A 4-(trifluorometil) benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXXX) (1,17 g, 5,79 mmol) enfriado hasta -40°C se le añadió lentamente HNO_3 (10 ml, 99%). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h a -40°C y después se extinguió lentamente con hielo triturado. Se filtró el precipitado amarillo y se lavó con hexano para producir 6-nitro-4-(trifluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXXXI) como sólido cristalino amarillo (950 mg, 3,83 mmol,

rendimiento del 66%). ESI-EM hallado para $C_8H_5BF_3NO_4$ m/z 246,4 (M-H).

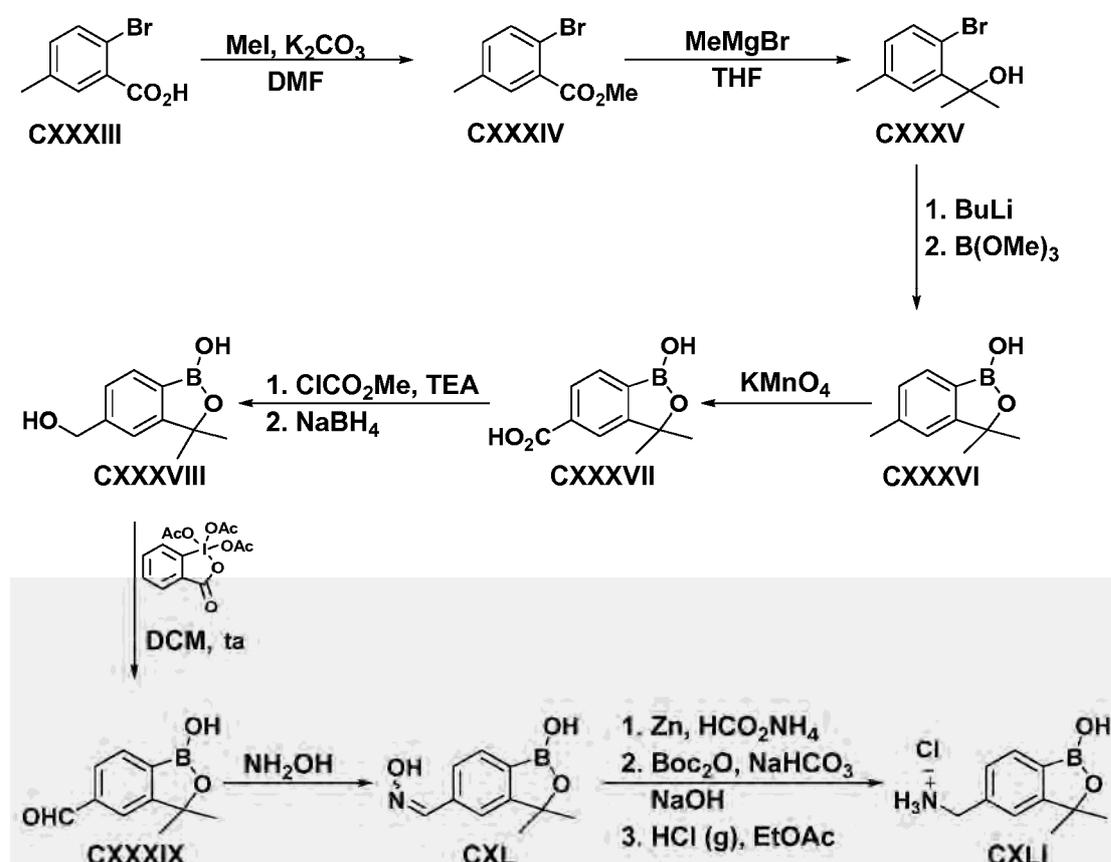
Etapa 5

- 5 A una disolución de 6-nitro-4-(trifluorometil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXXXI) (0,95 g, 3,83 mmol) en una mezcla de Me-OH/HCl 2 M (1:1) (129 ml) se le añadió Zn (en polvo) (2,5 g, 38,31 nmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas antes de neutralizarse lentamente mediante una disolución de $NaHCO_3$ ac. saturado/EtOAc (1:1, 100 ml/100 ml). Después se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se lavó con EtOAc. Se lavó la fase orgánica con $NaHCO_3$ al 5%, salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir 6-amino-4-(trifluorometil) benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (CXXXII) como un sólido cristalino de color ligeramente marrón (700 mg, 3,22 mmol, rendimiento del 84%). ESI-EM hallado para $C_8H_7BF_3NO_2$ m/z 216,4 (M-H).

La preparación del producto intermedio (CXXLI) se representa a continuación en el esquema 23.

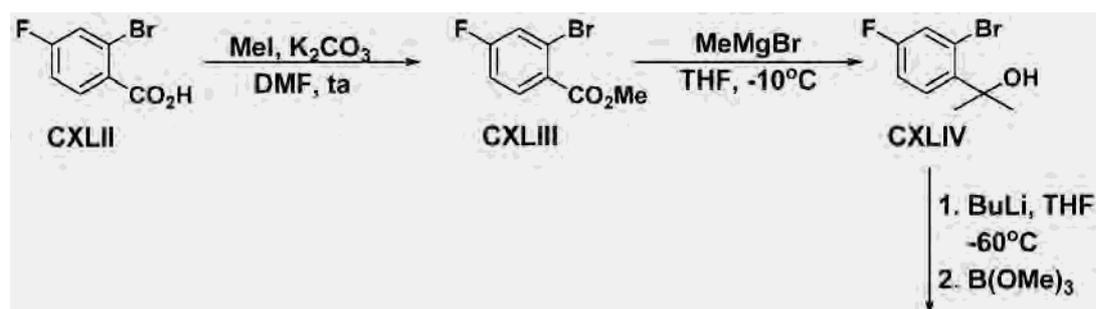
15

ESQUEMA 23

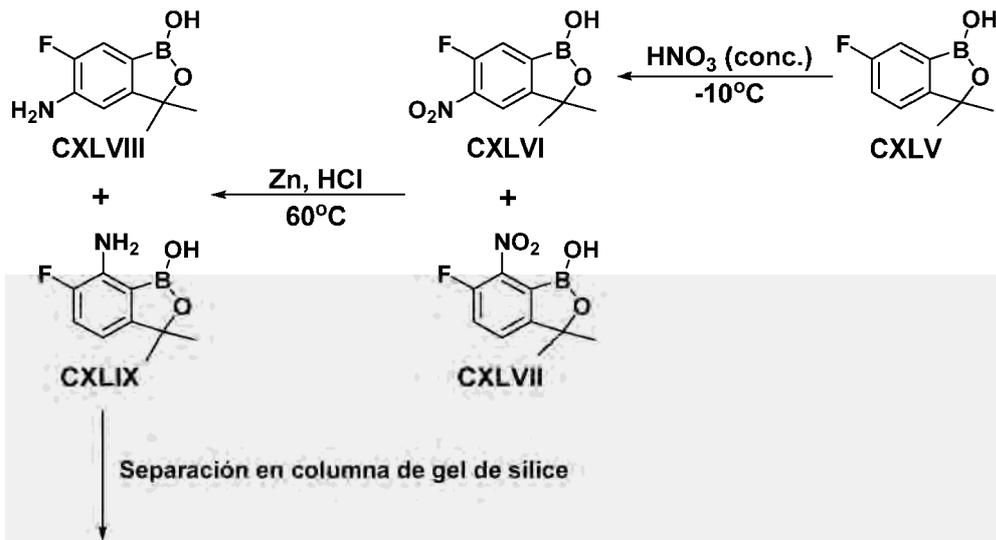


- 20 La preparación del producto intermedio (CXLIX) se representa a continuación en el esquema 24.

ESQUEMA 24

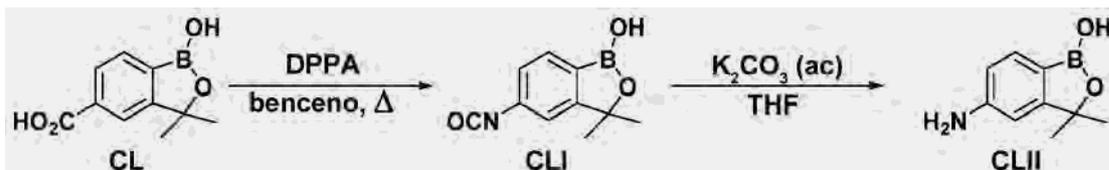


25



La preparación del producto intermedio (CLII) se representa a continuación en el esquema 25.

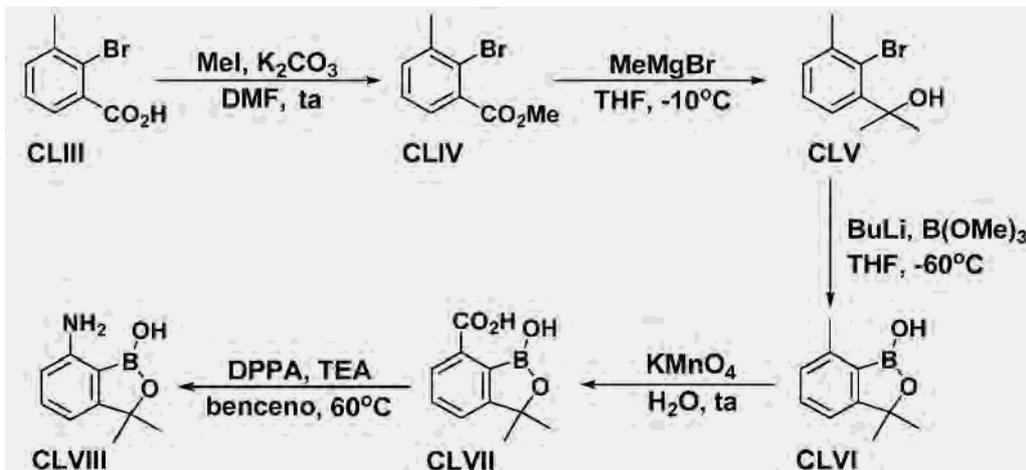
5 ESQUEMA 25



La preparación del producto intermedio (CLVIII) se representa a continuación en el esquema 26.

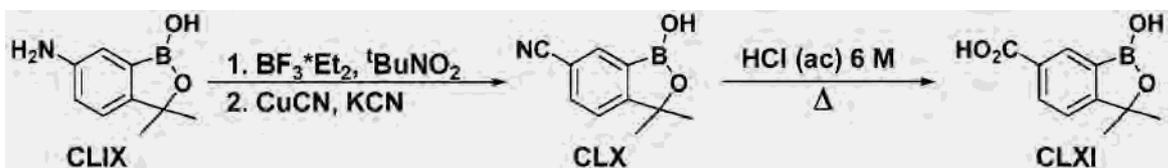
10

ESQUEMA 26



15 La preparación del producto intermedio (CLXI) se representa a continuación en el esquema 27.

ESQUEMA 27



20

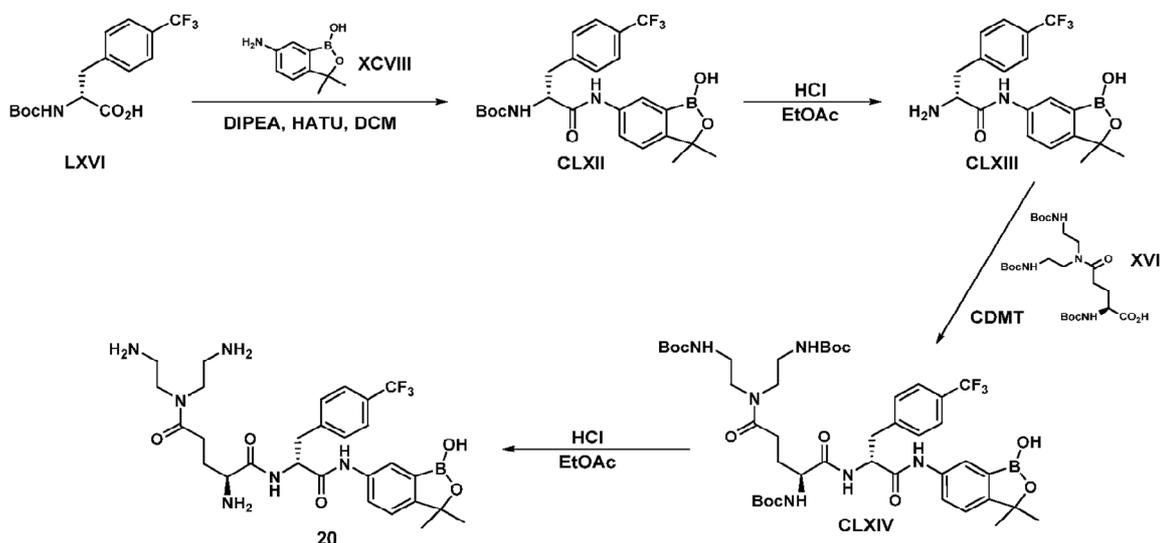
EJEMPLOS DE COMPUESTOS ILUSTRATIVOS

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 20

Un ejemplo del método [2+2] para la síntesis de 20 se representa en el esquema 28 y el ejemplo 1.

5

ESQUEMA 28



10 EJEMPLO 1

Etapa 1

A una disolución de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico (LXVI) (1,17 g, 3,5 mmol) y 6-amino-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (XCVIII) (0,62 g, 3,5 mmol) en DCM (35 ml) se le añadieron DIPEA (1 ml, 5,3 mmol) y HATU (1,4 g, 3,7 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 M, NaOH acuoso 1 M, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando en una primera columna (DCM/MeOH 500/1→300/1→200/1→100/1), y en una segunda columna (hexano/EtOAc 5/1→4/1→3/1), para dar 1,00 g de (R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo puro (CLXII) como un sólido blanquecino (1,0 g, 2,03 mmol, rendimiento del 60%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,40 (s, 9H), 1,50 (s, 6H), 3,13 (dd, J=13 Hz, J=14 Hz, 1H), 3,27 (dd, J=13 Hz, J=13 Hz, 1H), 4,48-4,60 (sa, 1H), 5,13-5,26 (sa, 1H), 7,17 (d, J=8 Hz, 1H), 7,26 (d, J=2 Hz, 1H), 7,36 (d, J=5 Hz, 2H), 7,55 (d, J=5 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8 Hz, 1H), 8,11-8,16 (sa, 1H); ¹⁹F-RMN (CDCl₃) δ ppm -61,88 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₄H₂₈BF₃N₂O₅ m/z 493,6 (M+H).

Etapa 2

Se trató (R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-ilcarbamato de terc-butilo (CLXII) (1,00 g, 2,1 mmol) con HCl/EtOAc (4,2 M, 15 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío, y se trituró el residuo con hexano para dar la sal de clorhidrato de (R)-2-amino-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (CLXIII) como un sólido blanco (0,86 g, 2,01 mmol, rendimiento del 94%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,39 (s, 6H), 3,19 (dd, J=13 Hz, J=13 Hz, 1H), 3,29-3,32 (m, 1H), 4,33-4,40 (m, 1H), 7,34 (d, J=8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7 Hz, 2H), 7,60 (d, J=8 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,45 (sa, 3H), 9,1 (s, 1H), 11,03 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,25 (s, 3F). ESI-EM hallado para C₁₉H₂₀BF₃N₂O₃ m/z 393,4 (M+H).

Etapa 3

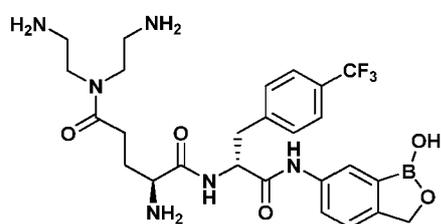
A una disolución de la sal de clorhidrato de (R)-2-amino-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamida (CLXIII) (0,86 g, 2,0 mmol) y ácido (S)-5-(bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (XVI) (1,06 g, 2,0 mmol) en DCM (20 ml) se le añadieron DIPEA (0,87 ml, 5 mmol) y HATU (0,8 g, 2,1 mol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó la disolución con DCM y se lavó secuencialmente con HCl acuoso 1 M, NaOH acuoso 1 M, y salmuera, y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el disolvente y se purificó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida usando DCM/MeOH 500/1→300/1→200/1→100/1 para dar de producto puro

CLXIV como una espuma blanca (1,18 g, 1,3 mmol, rendimiento del 65%). ESI-EM hallado para $C_{43}H_{62}BF_3N_6O_{11}$ m/z 907,9 (M+H).

Etapa 4

5 Se trató compuesto CLXIV (1,18 g, 1,3 mmol) con HCl/EtOAc (4,2 M, 10 ml) y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a vacío y se trituró el residuo con Et₂O para dar la sal de clorhidrato de (S)-2-amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 20 como un sólido blanco (0,84 g, mmol, rendimiento del 90%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,42 (s, 6H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,81-1,89 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 2H), 3,00-3,10 (m, 3H), 3,28 (d, J=3 Hz, 1H), 3,45-3,64 (m, 6H), 3,93 (sa, 1H), 4,87-4,94 (m, 1H), 7,34 (d, J=9 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8 Hz, 2H), 7,64 (d, 8 Hz, 2H), 7,66 (d, J=9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,14 (sa, 3H), 8,35 (sa, 3H), 8,45 (sa, 3H), 9,16 (d, J=8 Hz, 1H), 10,53 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,04 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₈H₃₈BF₃N₆O₅ m/z 607,6 (M+H).

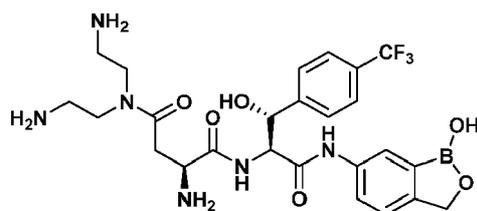
15 Los siguientes compuestos se preparan según el procedimiento descrito en el esquema 28 anterior y el ejemplo 1.



1

20 (S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 1.

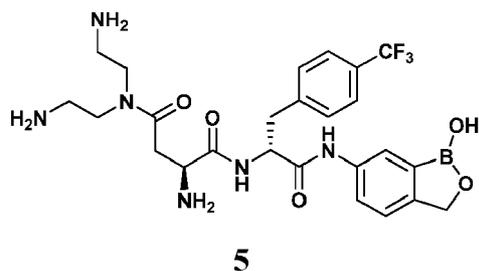
25 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,65-1,73 (m, 1H), 1,78-1,88 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,52-3,61 (m, 4H), 3,88-3,92 (m, 1H), 4,86 (td, J=14 Hz, J=2 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,30 (d, J=8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8 Hz, 2H), 7,65 (dd, J=8 Hz, J=2 Hz, 1H), 7,99 (d, J=2 Hz, 1H), 8,07 (sa, 3H), 8,29 (sa, 3H), 8,38 (sa, 3H), 9,19 (d, J=8 Hz, 1H), 10,50 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₆H₃₄BF₃N₆O₅ m/z 579,8 (M+H).



4

30 (S)-2-Amino-N⁴,N⁴-bis(2-aminoetil)-N¹-((1R,2S)-1-hidroxi-3-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-3-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)succinamida 4.

35 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 2,91-3,00 (m, 2H), 3,00-3,12 (m, 3H), 3,12-3,21 (m, 1H), 3,54-3,67 (m, 6H), 4,23 (sa, 1H), 4,71-4,78 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 5,33 (sa, 1H), 7,31 (d, J=8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8 Hz, 3H), 7,75 (d, J=8 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,10 (sa, 3H), 8,24 (sa, 3H), 8,33 (sa, 3H), 8,72 (d, J=8 Hz, 1H), 10,46 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,08 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₅H₃₂BF₃N₆O₆ m/z 581,7 (M+H).

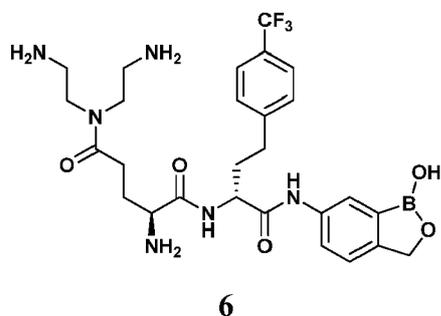


(S)-2-Amino- N^4,N^4 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)succinamida 5.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 2,90-2,98 (m, 3H), 3,00-3,12 (m, 4H), 3,15-3,21 (m, 1H), 3,48-3,54 (m, 2H), 3,54-3,62 (m, 2H), 4,18 (sa, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,31 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,64 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 8,08 (sa, 3H), 8,21 (sa, 3H), 8,38 (sa, 3H), 9,04 (d, $J=8$ Hz, 1H), 9,22 (sa, 1H), 10,40 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -59,98 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 565,6 (M+H).

10

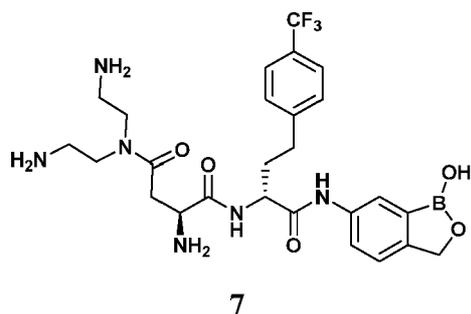


(S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 6.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,99-2,12 (m, 4H), 2,56-2,86 (m, 4H), 2,88-2,96 (m, 2H), 2,99-3,06 (m, 2H), 3,45-3,65 (m, 4H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,44-4,50 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,30 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,98 (sa, 3H), 8,32 (sa, 3H), 8,38 (sa, 3H), 9,15 (d, $J=8$ Hz, 2H), 9,20 (s, 1H), 10,27 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 593,9 (M+H).

20

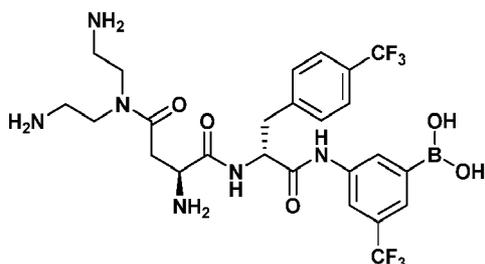


(S)-2-Amino- N^4,N^4 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)succinamida 7.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,92-2,16 (m, 2H), 2,60-2,85 (m, 2H), 2,90-2,99 (m, 2H), 3,04-3,12 (m, 2H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,46-3,60 (m, 2H), 3,62-3,72 (m, 2H), 4,22-4,31 (m, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 4,89 (sa, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 7,46 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,96-8,01 (m, 1H), 8,12 (sa, 3H), 8,31 (sa, 3H), 8,38 (sa, 3H), 9,06 (d, $J=8$ Hz, 1H), 9,20 (sa, 1H), 10,24 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,035 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 579,7 (M+H).

30

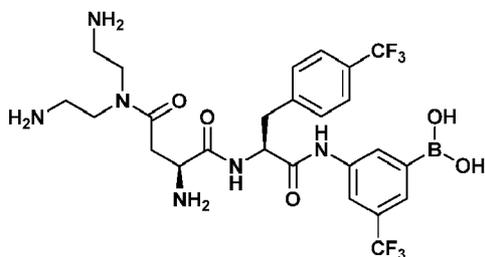


10

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-4-(bis(2-aminoetil)amino)-4-oxobutanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 10.

5 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 2,89-3,31 (m, 8H), 3,41-3,71 (m, 5H), 4,23 (sa, 1H), 4,63-4,79 (m, 1H), 7,59 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,11 (sa, 6H), 8,25 (sa, 3H), 8,43 (sa, 3H), 9,11 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,69 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,54 (s, 3F), -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 621,9 (M+H).

10

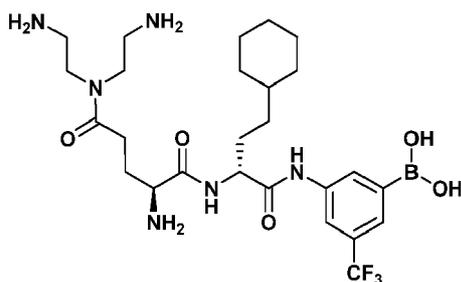


11

Ácido 3-((S)-2-((S)-2-amino-4-(bis(2-aminoetil)amino)-4-oxobutanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 11.

15 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4) δ ppm 3,12-3,22 (m, 4H), 3,23-3,36 (m, 6H), 3,74 (sa, 4H), 4,34 (sa, 1H), 7,57 (s, 4H), 7,70 (sa, 1H), 7,91 (sa, 1H), 7,99 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (MeOD- d_4) δ ppm [-63,35 (s, 3F), -63,48 (s, 3F)]; ESI-EM hallado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 621,7 (M+H).

15

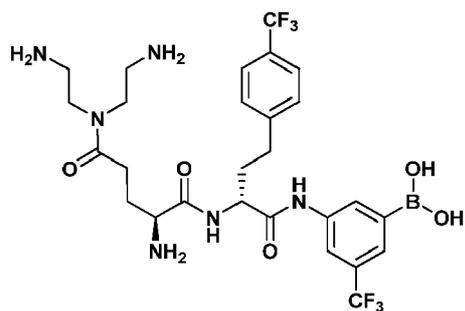


12

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-ciclohexilbutanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 12.

25 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 0,74-0,85 (m, 2H), 1,06-1,26 (m, 6H), 1,52-1,70 (m, 6H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 2H), 2,50-2,61 (m, 1H), 2,62-2,72 (m, 1H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,42-3,49 (m, 1H), 3,50-3,64 (m, 3H), 3,88-3,96 (m, 1H), 4,33-4,42 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,99 (sa, 3H), 8,08 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,32 (sa, 6H), 8,89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,49 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,52 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 587,9 (M+H).

30



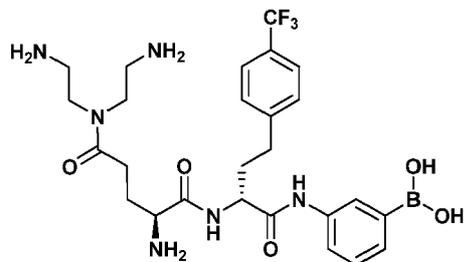
13

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 13.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (MeOD- d_4) δ ppm 2,11-2,22 (m, 2H), 2,23-2,28 (m, 1H), 2,29-2,39 (m, 1H), 2,78-2,99 (m, 4H), 3,14-3,22 (m, 3H), 3,23-3,28 (m, 3H), 3,65-3,83 (m, 5H), 4,20 (sa, 1H), 4,53-4,57 (m, 1H), 7,47 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8,01 (sa, 1H), 8,11 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (MeOD d_4) δ ppm [-63,23 (s, 3F), -63,56 (s, 3F)]; ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 649,9 (M+H).

10



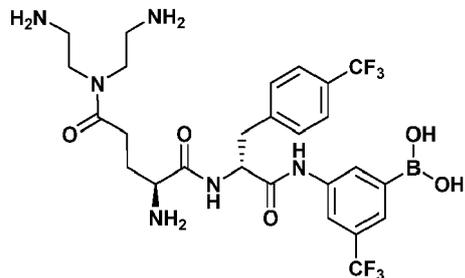
14

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)fenilborónico 14.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,98-2,11 (m, 4H), 2,58-2,84 (m, 4H), 2,91 (sa, 2H), 3,01 (sa, 2H), 3,46-3,72 (m, 4H), 4,00 (sa, 1H), 4,44 (sa, 1H), 7,22 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,01 (sa, 3H), 8,32 (sa, 9H), 9,17 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,15 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s,3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 579,9 (M-H).

20



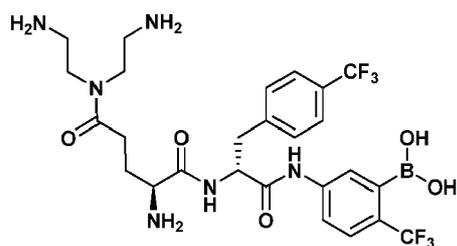
15

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 15.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,64-1,94 (m, 2H), 2,3-2,59 (m, 2H), 2,87-3,14 (m, 4H), 3,19-3,68 (m, 6H), 3,92 (sa, 1H), 4,82 (sa, 1H), 7,59 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,99-8,2 (m, 5H), 8,35 (sa, 6H), 9,15 (d, $J=9$ Hz, 1H), 10,74 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,54 (s, 3F), -60,11 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 635,8 (M+H).

30



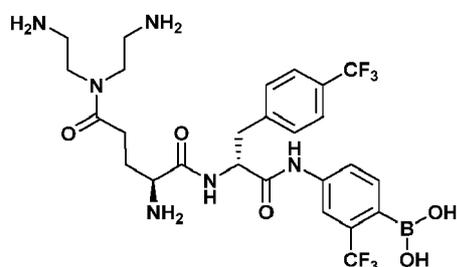
16

Ácido 5-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-2-(trifluorometil)fenilborónico 16.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,77-1,95 (m, 2H), 2,49-2,60 (m, 2H), 3,09-3,30 (m, 6H), 3,49-3,68 (sa, 4H), 3,93-3,96 (m, 1H), 4,82-4,86 (m, 1H), 7,51-7,56 (m, 3H), 7,59 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,77 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,88-8,35 (sa, 9H), 8,95-9,03 (m, 1H), 10,42 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -57,04 (s, 3F), -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 633,7 (M-H).

10



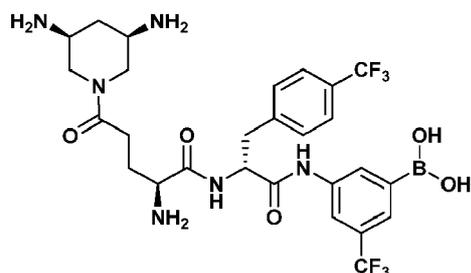
17

Ácido 4-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-2-(trifluorometil)fenilborónico 17.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,65-1,75 (m, 1H), 1,76-1,85 (m, 1H), 2,89-2,96 (sa, 2H), 2,96-3,05 (m, 2H), 3,24-3,29 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 3H), 3,41-3,49 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 3H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 7,46 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,99-8,06 (sa, 3H), 8,25-8,31 (sa, 3H), 8,32-8,38 (sa, 3H), 9,13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,80 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -57,94 (s, 3F), -60,09 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 633,8 (M-H).

20



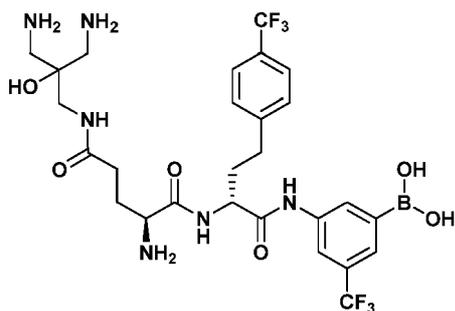
18

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-((3R,5S)-3,5-diaminopiperidin-1-il)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 18.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,70-1,88 (m, 2H), 2,86-3,15 (m, 2H), 3,21-3,35 (m, 8H), [3,84 (s, 1^{er} rotámero), 3,91 (s, 2^o rotámero), 1H], [4,07 (d, $J=12$ Hz, 1^{er} rotámero), 4,15 (d, $J=12$ Hz, 2^o rotámero), 1H], 4,67 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4,81-4,91 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), [8,15 (d, $J=8$ Hz, 1^{er} rotámero), 8,18 (d, $J=8$ Hz, 2^o rotámero), 2H], 8,29 (sa, 3H), 8,38 (sa, 2H), 8,55 (sa, 3H), 8,66 (sa, 3H), [9,12 (d, $J=8$ Hz, 1^{er} rotámero), 9,16 (d, $J=8$ Hz, 2^o rotámero), 1H], [10,79 (s, 1^{er} rotámero), 10,87 (s, 2^o rotámero), 1H]; $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm [-60,13 (1^{er} rotámero, s), -60,18 (2^o rotámero, s), 3F], -60,54 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 647,9 (M+H).

30



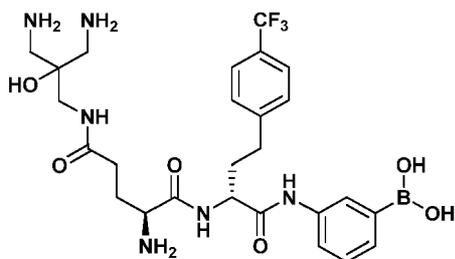
21

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(3-amino-2-(aminometil)-2-hidroxiopropilamino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 21.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 2,01-2,18 (m, 2H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,69-2,87 (m, 2H), 2,88-2,95 (m, 4H), 3,22-3,31 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,48 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,16-8,28 (m, 8H), 8,33-8,45 (m, 3H), 8,79 (t, $J=6$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,61 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,53 (s, 3F), -60,09 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{BF}_6\text{N}_6\text{O}_6$ m/z 666,0 (M+H).

10



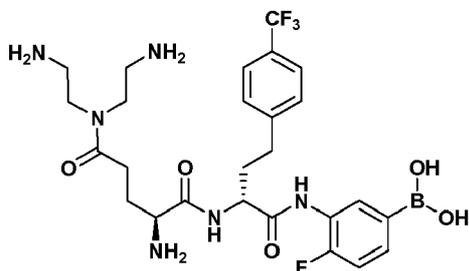
22

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(3-amino-2-(aminometil)-2-hidroxiopropilamino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)fenilborónico 22.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,94-2,15 (m, 4H), 2,33-2,41 (m, 2H), 2,66-2,85 (m, 2H), 2,92 (sa, 4H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,25 (t, $J=8$ Hz, 1H), 7,44-7,52 (m, 3H), 7,64 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,22 (sa, 6H), 8,41 (sa, 3H), 8,79 (t, $J=6$ Hz, 1H), 9,16 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,2 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_6$ m/z 597,9 (M+H).

20



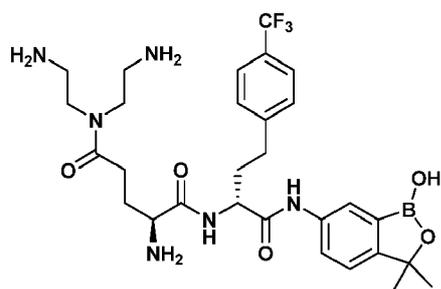
25

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-4-fluorofenilborónico 25.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,95-2,12 (m, 4H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 1H), 2,88-2,96 (sa, 2H), 2,97-2,07 (sa, 2H), 3,43-3,67 (m, 4H), 3,94-4,05 (sa, 1H), 4,48-4,58 (sa, 1H), 7,14-7,21 (sa, 1H), 7,46 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7,57-7,69 (sa, 3H), 7,91-7,98 (sa, 1H), 7,99-8,05 (sa, 3H), 8,29-8,48 (sa, 6H), 9,13-9,18 (sa, 1H), 9,89 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F), -119,72 (s, 1F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BF}_4\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 599,9 (M+H).

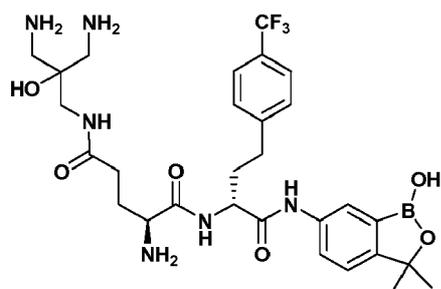
30



26

5 (S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 26.

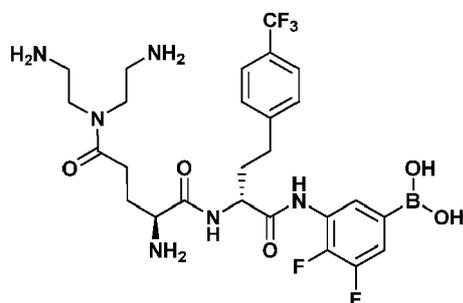
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,98-2,14 (m, 4H), 2,58-2,83 (m, 4H), 2,91 (sa, 2H), 3,04 (sa, 2H), 3,37-3,68 (m, 4H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 7,3 (d, J=8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8 Hz, 2H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,07 (sa, 3H), 8,42 (sa, 6H), 9,18 (d, J=8 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₉H₄₀BF₃N₆O₅ m/z 622,0 (M+H).



27

15 (S)-2-Amino-N⁵-(3-amino-2-(aminometil)-2-hidroxiopropil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 27.

20 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,94-2,14 (m, 4H), 2,35 (sa, 2H), 2,66-2,82 (m, 2H), 2,89 (sa, 4H), 3,26 (sa, 2H), 3,96 (sa, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 7,31 (d, J=8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8 Hz, 2H), 7,63-7,67 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,23 (sa, 6H), 8,42 (sa, 3H), 8,76-8,82 (m, 1H), 9,19 (d, J=8 Hz, 1H), 10,32 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₉H₄₀BF₃N₆O₆ m/z 638,0 (M+H).

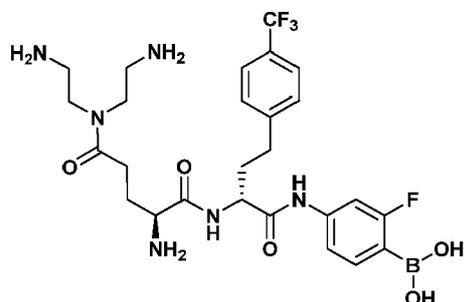


28

25 Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-4,5-difluorofenilborónico 28.

30 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,95-2,13 (m, 4H), 2,61 (sa, 1H), 2,66-2,86 (m, 3H), 2,91 (sa, 2H), 3,01 (sa, 2H), 3,42-3,67 (m, 4H), 4,00 (sa, 1H), 4,50 (sa, 1H), 7,46 (d, J=8 Hz, 2H), 7,54 (t, 8 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8 Hz, 2H), 7,76 (d, J=8 Hz, 1H), 8,04 (sa, 3H), 8,27 (s, 2H), 8,37 (sa, 3H), 8,42 (sa, 3H),

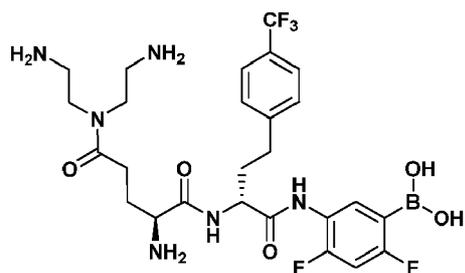
9,20 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,12 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F), -139,10 (d, $J=22$ Hz, 1F), -143,50 (d, $J=22$ Hz, 1F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BF}_5\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 617,6 (M+H).



29

5 Ácido 4-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-2-fluorofenilborónico 29.

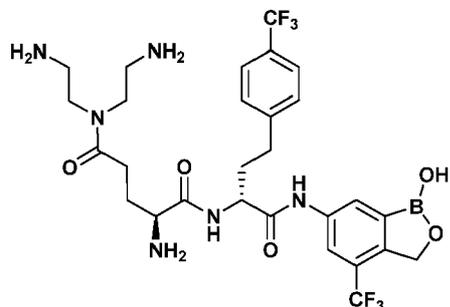
10 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,92-2,14 (m, 4H), 2,56-2,81 (m, 6H), 3,44-3,70 (m, 6H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 7,34 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,48 (sa, 1H), 7,51 (sa, 1H), 7,60 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8,01 (sa, 2H), 8,26 (sa, 9H), 9,17 (d, $J=7$ Hz, 1H), 10,57 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F), -101,95 (s, 1F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BF}_4\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 599,6 (M+H).



30

15 Ácido 5-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-2,4-difluorofenilborónico 30.

20 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (MeOD- d_4) δ ppm 2,14-2,35 (m, 4H), 2,8-2,95 (m, 4H), 3,18 (t, $J=5$ Hz, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,66-3,8 (m, 4H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,57-4,62 (m, 1H), 6,97-7,03 (m, 1H), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,67-7,76 (m, 1H); ^{19}F -RMN (MeOD- d_4) δ ppm -118,64 (s, 1F), -105,09 (s, 1F), -63,22 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BF}_5\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 617,9 (M+H).

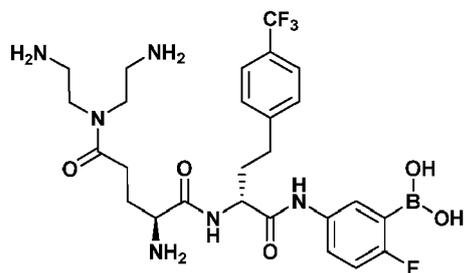


31

25 (S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-4-(trifluorometil)-1,3-dihidrobenczo[*c*][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 31.

30 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,13 (sa, 6H), 2,65-2,74 (m, 2H), 2,74-2,83 (m, 4H), 3,64 (sa, 4H), 4,06-4,11 (m, 1H), 4,5 (sa, 1H), 5,05 (s, 2H), 7,46 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,32 (sa, 9H), 9,08-9,12 (m, 1H), 10,47 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06

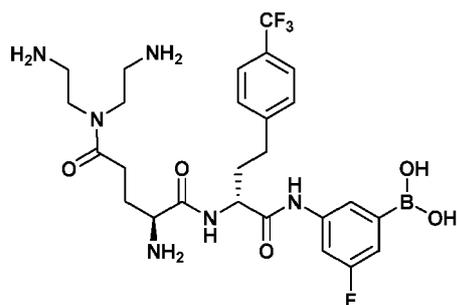
(s, 3F), -60,1 (s, 3F); ESI-EM hallado para $C_{28}H_{35}BF_6N_6O_5$ m/z 661,9 (M+H).



32

5 Ácido 5-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-2-fluorofenilborónico 32.

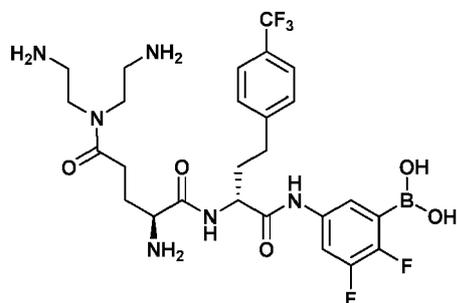
10 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,94-2,12 (m, 4H), 2,57-2,84 (m, 4H), 2,92 (sa, 2H), 3,02 (sa, 2H), 3,45-3,67 (m, 4H), 3,99 (sa, 1H), 4,41 (td, $J=8$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,44 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,65-7,71 (m, 2H), 8,04 (sa, 3H), 8,17 (s, 2H), 8,39 (sa, 6H), 9,15 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,23 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -109,81 (s, 1F), -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para $C_{26}H_{35}BF_4N_6O_6$ m/z 599,6 (M+H).



33

15 Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-5-fluorofenilborónico 33.

20 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,05-2,2 (m, 4H), 2,66-2,9 (m, 6H), 3,65 (sa, 6H), 4,08-4,1 (m, 1H), 4,47 (sa, 1H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,46 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,57 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,6-7,64 (m, 1H), 7,72 (sa, 1H), 8,36 (sa, 9H), 9,07 (sa, 1H), 10,14 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F), -113,09 (s, 1F); ESI-EM hallado para $C_{26}H_{35}BF_4N_6O_5$ m/z 599,8 (M+H).

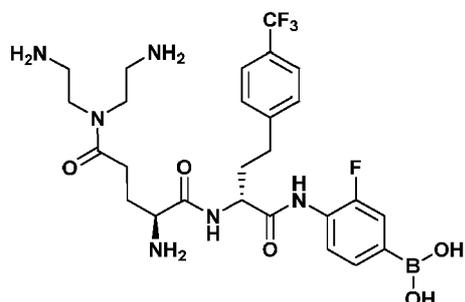


34

25 Ácido 5-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-2,3-difluorofenilborónico 34.

30 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,94-2,13 (m, 4H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,67-2,74 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 1H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 2H), 3,48-3,56 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 2H), 3,95-4,01 (m, 1H), 4,36-4,44 (m, 1H), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 3H), 7,60 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,77-7,84 (m, 1H), 8,33 (sa,

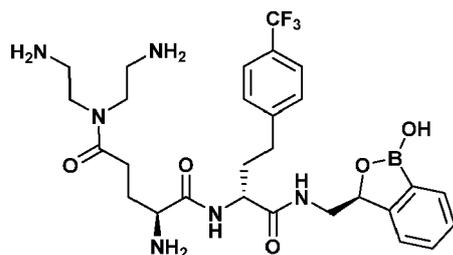
6H), 8,39 (sa, 3H), 9,19 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,53 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,6 (s, 3F), -136,5 (d, $J=24$ Hz, 1F), -137,7 (d, $J=24$ Hz, 1F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{BF}_5\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 617,6 (M+H).



35

5
Ácido 4-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)-3-fluorofenilborónico 35.

10 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,95-2,14 (m, 4H), 2,30-2,41 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 2,91 (sa, 2H), 3,02 (sa, 2H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,16-4,25 (, m, 1H), 4,46-4,53 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,45 (d, $J=7,56$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=8,24$ Hz, 2H), 7,61-7,65 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 1H), 8,27 (sa, 6H), 8,35 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 8,41 (sa 3H), 9,04 (sa, 1H), 9,20 (d, $J=8,24$ Hz, 1H), 10,32 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,05; ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 607,8 (M+H).

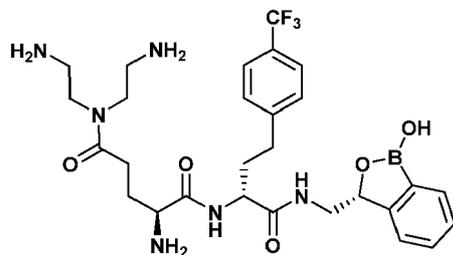


36

15
(S)-2-Amino- N^5, N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(((R)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 36.

20 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,79-2,07 (m, 4H), 2,53-2,75 (m, 4H), 2,90 (sa, 2H), 3,00 (sa, 2H), 3,14-3,22 (m, 2H), 3,40-3,49 (m, 4H), 3,97 (sa, 1H), 4,26 (sa, 1H), 5,19 (sa, 1H), 7,31 (sa, 1H), 7,42 (sa, 4H), 7,62 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J=7$ Hz, 1H), 8,05 (sa, 3H), 8,38 (sa, 4H), 8,44 (sa, 3H), 9,03 (d, $J=7$ Hz, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,02 (s,3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 607,6 (M+H).

25

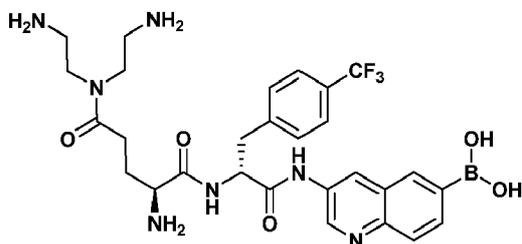


37

30
(S)-2-Amino- N^5, N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(((R)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 37.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,87 (sa, 3H), 1,99-2,17 (m, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,66-2,70 (m, 1H), 2,71-2,81 (m,1H), 3,29-3,39 (m, 2H), 3,44-3,52 (m, 2H), 3,63 (sa, 4H), 3,97-4,06 (m, 2H), 4,24-4,33 (m, 1H), 5,20 (sa, 1H), 7,25 (sa, 1H), 7,33-7,44 (m, 4H), 7,58 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=7$

Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,35 (sa, 9H), 8,77 (d, $J=7$ Hz, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,02 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 607,6 (M+H).



5

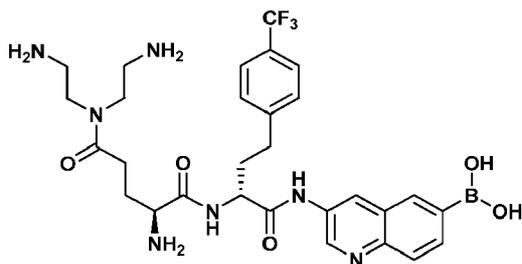
43

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)quinolin-6-ilborónico 43.

10

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,85-2,03 (m, 2H), 2,52-2,61 (m, 1H), 2,62-2,69 (m, 1H), 3,06 (sa, 4H), 3,22 (dd, $J=14$ Hz, $J=10$ Hz, 1H), 3,42 (dd, $J=14$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 3,66 (sa, 4H), 4,02-4,08 (m, 1H), 4,94 (td, $J=9$ Hz, $J=6$ Hz, 1H), 7,62 (m, 4H), 8,00 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,23 (sa, 10H), 8,78 (d, $J=2$ Hz, 1H), 9,13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 9,26 (d, $J=2$ Hz, 1H), 10,92 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{BF}_3\text{N}_7\text{O}_5$ m/z 619,0 (M+H).

15



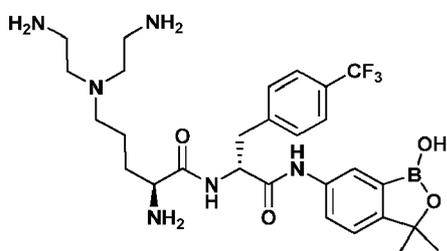
44

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)quinolin-6-ilborónico 44.

20

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,02-2,14 (m, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 1H), 2,71-2,83 (m, 2H), 2,84-2,88 (m, 1H), 2,92 (sa, 2H), 3,02 (sa, 2H), 3,44-3,69 (m, 4H), 4,00-4,08 (m, 1H), 4,47-4,54 (m, 1H), 7,48 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J=8$ Hz, 2H), 8,00-8,11 (m, 4H), 8,14 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,39 (sa, 1H), 8,47-8,55 (m, 6H), 9,01 (s, 1H), 9,33 (d, $J=7$ Hz, 1H), 9,38 (s, 1H), 11,28 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{BF}_3\text{N}_7\text{O}_5$ m/z 632,6 (M+H).

25



45

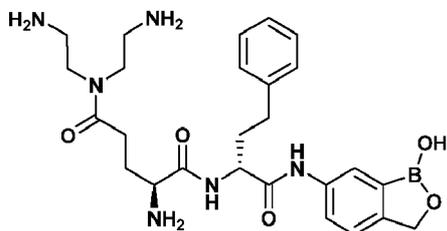
30 (S)-2-Amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanamida 45.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 6H), 1,54 (sa, 1H), 1,66 (sa, 1H), 1,83 (sa, 2H), 3,02-3,16 (m, 2H), 3,21-3,61 (m, 10H), 3,90 (sa, 1H), [4,77-4,82 (m, 2 $^{\circ}$ isómero), 4,86-4,93 (m, 1 $^{\text{er}}$ isómero), 1H], 7,35 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,57-7,73 (m, 4H), [7,91 (s, 1 $^{\text{er}}$ isómero), 7,95 (s, 2 $^{\circ}$ isómero), 1H], [8,38

35

(sa, 1^{er} isómero), 8,40 (sa, 2^o isómero), 3H], 8,61 (sa, 6H), [9,17 (d, $J=8$ Hz, 2^o isómero), 9,22 (d, $J=8$ Hz, 1^{er} isómero), 1H], [10,51 (s, 1^{er} isómero), 10,62 (s, 2^o isómero), 1H], [11,66 (sa, 2^o isómero), 11,79 (sa, 1^{er} isómero), 1H]; ¹⁹F-RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm [-59,98 (1^{er} isómero, s), -60,09 (2^o isómero, s)]; ESI-EM hallado para C₂₈H₄₀BF₃N₆O₄ m/z 593,7 (M+H).

5



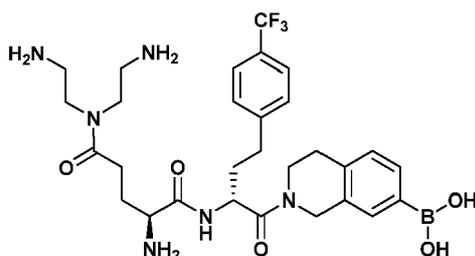
46

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)pentanodiamida 46.

10

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,44 (s, 6H), 1,97-2,14 (m, 4H), 2,65 (sa, 2H), 2,75 (sa, 2H), 2,97 (sa, 2H), 3,07 (sa, 2H), 3,48-3,68 (m, 4H), 4,04 (sa, 1H), 4,54 (sa, 1H), 7,18-7,26 (m, 3H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,36 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00 (sa, 2H), 8,36 (sa, 7H), 9,06 (s, 1H), 9,11 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,25 (s, 1H); ESI-EM hallado para C₂₈H₄₁BN₆O₅ m/z 553,6 (M+H).

15



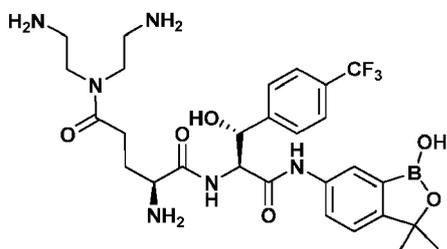
47

Ácido 2-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilborónico 47.

20

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,76-2,11 (m, 4H), 2,52-2,81 (m, 6H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,01 (sa, 2H), 3,43-3,65 (m, 4H), 3,68-3,79 (m, 1H), 3,90 (sa, 1H), 4,40-4,48 (m, 1H), 4,52-4,73 (m, 2H), 4,76-4,87 (m, 1H), 7,10 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,50-7,68 (m, 4H), 7,93-8,12 (m, 5H), 8,37 (sa, 6H), 9,07 (d, $J=8$ Hz, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm -60,46 (s 3F); ESI-EM hallado para C₂₉H₄₀BF₃N₆O₅ m/z 621,6 (M+H).

25



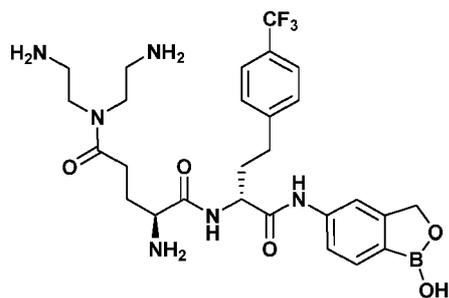
50

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((1R,2S)-1-hidroxi-3-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-3-oxo-1-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 50.

30

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 1,41 (s, 6H), 2,01-2,15 (m, 2H), 2,67-2,85 (m, 2H), 3,04 (sa, 4H), 3,65 (sa, 4H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,78 (dd, $J=7$ Hz, $J=5$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J=5$ Hz, 1H), 7,24 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,6 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,73 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,24 (sa, 9H), 8,65 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,06 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm -60,08 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₈H₃₈BF₃N₆O₆ m/z 623,6 (M+H).

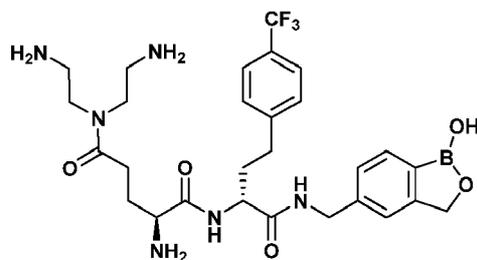
35



51

5 (S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 51.

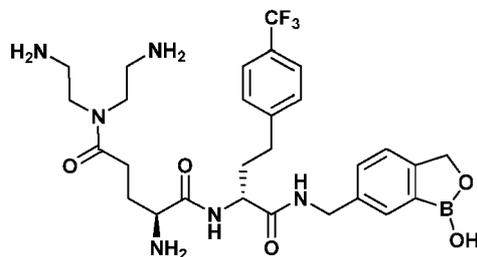
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 2,08-2,26 (m, 4H), 2,7-2,93 (m, 4H), 3,08 (sa, 4H), 3,69 (sa, 4H), 4,08-4,15 (m, 1H), 4,52-4,59 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 7,5 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,58-7,65 (m, 3H), 7,67 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 8,41 (sa, 9H), 9,11 (d, $J=7$ Hz, 1H), 10,19 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 593,6 (M+H).



52

15 (S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 52.

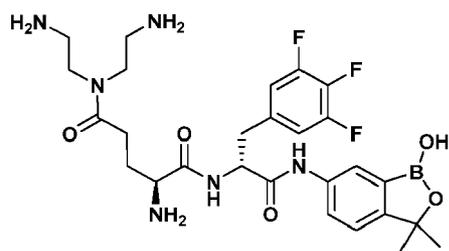
20 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,88-1,97 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 4H), 2,52-2,62 (m, 1H), 2,63-2,68 (m, 1H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,43-3,66 (m, 4H), 4,17-4,29 (m, 2H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 7,21 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,62-7,65 (m, 1H), 8,03 (sa, 3H), 8,36 (sa, 3H), 8,48 (sa, 3H), 8,72 (t, $J=6$ Hz, 1H), 9,09-9,16 (m, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 607,6 (M+H).



53

25 (S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-il)metilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 53.

30 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 2,10-2,16 (sa, 2H), 2,62-2,81 (sa, 6H), 3,16-3,19 (sa, 2H), 3,56-3,70 (sa, 4H), 4,00-4,08 (sa, 2H), 4,26-4,38 (sa, 4H), 4,92 (s, 2H), 7,29 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,37-7,38 (sa, 2H), 7,40 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,66 (s, 1H), 8,19-8,38 (sa, 6H), 8,39-8,48 (sa, 3H), 8,82-8,87 (sa, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 607,6 (M+H).



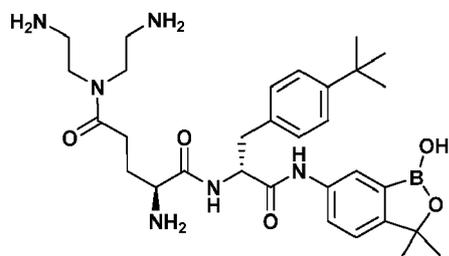
56

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(3,4,5-trifluorofenil)propan-2-il)pentanodiamida 56.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 6H), 1,84-1,92 (m, 1H), 1,93-2,01 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,98-3,15 (m, 9H), 3,24 (dd, 1H, J=5 Hz, J=14 Hz), 3,65 (sa, 4H), 3,98-4,03 (m, 1H), 4,84 (sa, 1H), 7,25-7,31 (m, 3H), 7,65 (dd, 1H, J=2 Hz, J=8 Hz), 7,9 (s, 1H), 8,3 (sa, 9H), 9,0 (sa, 1H), 10,14 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -135,3 (d, 2F), -163,8 (t, 1F); ESI-EM hallado para C₂₇H₃₆BF₃N₆O₅ m/z 593,7 (M+H).

10



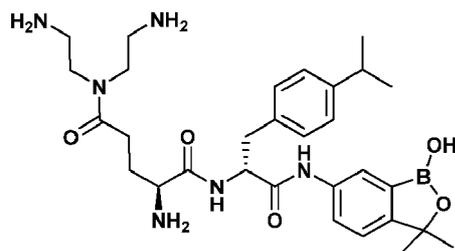
57

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-3-(4-terc-butilfenil)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxopropan-2-il)pentanodiamida 57.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (s, 9H), 1,43 (s, 6H), 1,79 (sa, 2H), 2,32-2,72 (m, 2H), 2,88-3,19 (m, 6H), 3,35-3,71 (m, 4H), 3,92 (sa, 1H), 4,83 (sa, 1H), 7,18-7,41 (m, 5H), 7,64 (sa, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,16 (sa, 3H), 8,36 (sa, 3H), 8,47 (sa, 3H), 9,09 (sa, 1H), 10,36 (s, 1H); ESI-EM hallado para C₃₁H₄₇BN₆O₅ m/z 595,7 (M+H).

20



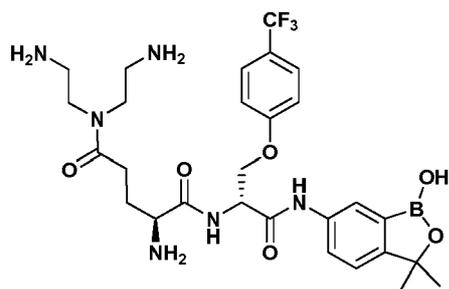
78

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-3-(4-isopropilfenil)-1-oxopropan-2-il)pentanodiamida 78.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,08 (d, 6H), 1,40 (s, 6H), 1,70-1,85 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,48-2,59 (m, 1H), 2,86-3,10 (m, 6H), 3,44-3,68 (m, 6H), 4,75-4,84 (q, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,09 (sa, 3H), 8,31 (sa, 3H), 8,41 (sa, 3H), 9,04 (d, 1H), 10,32 (d, 1H); ESI-EM hallado para C₃₀H₄₅BN₆O₅ m/z 579,6 (M-H).

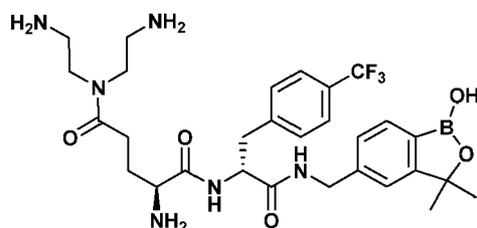
30



83

(S)-2-amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)pentanodiamida 83.

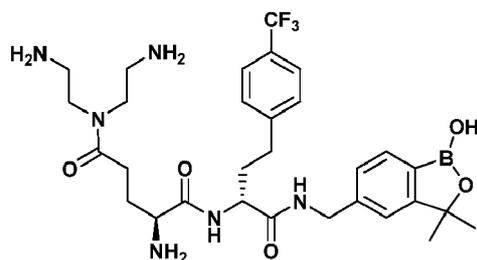
5 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 6H), 2,00 (da, 2H), 2,54-2,63 (m, 1H), 2,67-2,77 (m, 1H), 2,90 (da, 2H), 2,97 (da, 2H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,95-4,05 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,98 (d, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,64 (dd, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (s, 3H), 8,41 (s, 3H), 8,48 (s, 3H), 9,27 (d, 1H), 10,46 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -59,16 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₈H₃₈BF₃N₆O₆ m/z 621,7 (M-H).



90

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 90.

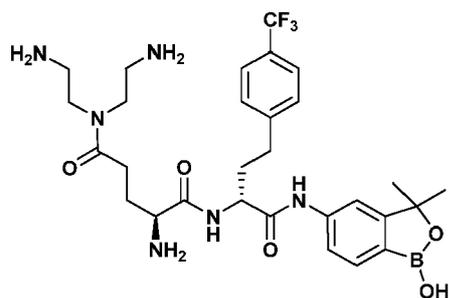
15 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (D₂O) δ ppm 1,50 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,43-2,48 (m, 1H), 3,07-3,13 (m, 1H), 3,15-3,24 (m, 5H), 3,60-3,66 (m, 3H), 3,68-3,74 (m, 1H), 4,11 (t, J=6 Hz, 1H), 4,21 (d, J=15 Hz, 1H), 4,47 (d, J=15 Hz, 1H), 4,67 (t, J=8 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,33 (d, J=8 Hz, 2H), 7,49 (d, J=8 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8 Hz, 1H); ESI-EM hallado para C₂₉H₄₀BF₃N₆O₅ m/z 621,2 (M+H).



93

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-il)metilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 93.

25 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (D₂O) δ ppm 1,43 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 2H), 2,12-2,21 (m, 2H), 2,60-2,69 (m, 4H), 3,19 (t, J=6 Hz, 2H), 3,23 (t, J=7 Hz, 2H), 3,65-3,72 (m, 4H), 4,15 (t, J=6,5 Hz, 1H), 4,30 (t, J=7 Hz, 1H), 4,50 (d, J=15 Hz, 1H), 7,25 (d, J=8 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,33 (d, J=7 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8 Hz, 2H), 7,68 (d, J=8 Hz, 1H); ESI-EM hallado para C₃₀H₄₂BF₃N₆O₅ m/z 635,2 (M+H).



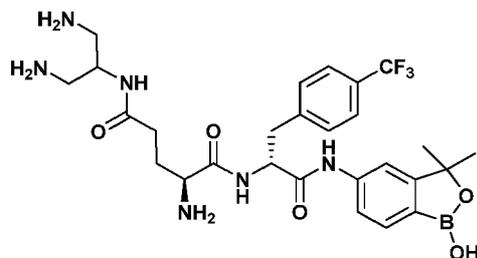
94

(S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 94.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,39 (s, 6H), 2,00-2,17 (m, 4H), 2,59-2,70 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 1H), 2,95 (d, 2H), 3,05 (d, 2H), 3,47-3,71 (m, 4H), 4,02 (sa, 1H), 4,46 (q, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51-7,56 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,74 (sa, 1H), 7,97-8,16 (m, 3H), 8,32-8,52 (m, 6H), 8,94 (sa, 1H), 9,18 (sa, 1H), 10,42 (sa, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,04 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 619,7 (M-H).

10



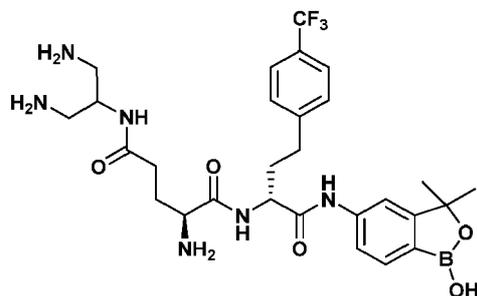
95

(S)-2-Amino- N^5 -(1,3-diaminopropan-2-il)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 95.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,42 (s, 6H), 2,18-2,34 (m, 2H), 2,91-3,14 (m, 6H), 3,22-3,29 (dd, 1H), 3,91 (sa, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,85 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 8,24-8,45 (m, 10H), 8,98 (sa, 1H), 9,18 (d, 1H), 10,59 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,04 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 591,7 (M-H).

20



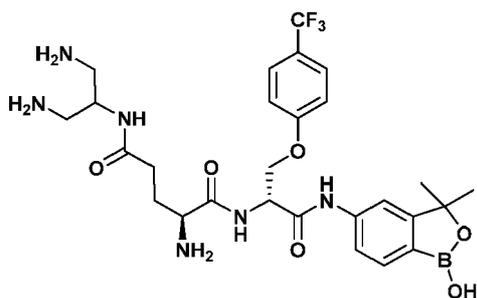
96

(S)-2-Amino- N^5 -(1,3-diaminopropan-2-il)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 96.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,96-2,15 (m, 5H), 2,29-2,45 (m, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,78-2,97 (m, 4H), 2,98-3,11 (m, 3H), 3,98 (q, 1H), 4,16-4,27 (m, 1H), 4,50 (q, 1H), 7,47 (dd, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,62 (dd, 2H), 7,73 (s, 1H), 8,17-8,32 (m, 9H), 8,35 (d, 1H), 8,39 (sa, 3H), 9,21 (d, 1H), 10,46 (s, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,01 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 605,6 (M-H).

30



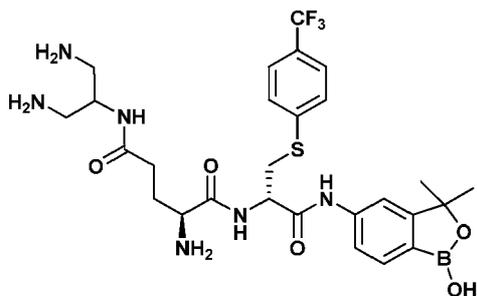
97

(S)-2-Amino-N⁵-(1,3-diaminopropan-2-il)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenoxi)propan-2-il)pentanodiamida 97.

5

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,95-2,09 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 2H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 2H), 4,36 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,97 (dd, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,28 (sa, 6H), 8,40 (dd, 1H), 8,45 (da, 3H), 9,27 (d, 1H), 10,62 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -59,18 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₇H₃₆BF₃N₆O₆ m/z 607,7 (M-H).

10



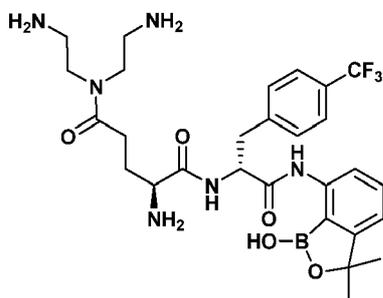
98

(S)-2-Amino-N⁵-(1,3-diaminopropan-2-il)-N¹-((S)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)feniltio)propan-2-il)pentanodiamida 98.

15

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,40 (s, 6H), 2,02-2,10 (m, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,91-2,99 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,58 (dd, 1H), 3,92-3,59 (m, 1H), 4,20-4,28 (m, 1H), 4,75 (q, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,61 (s, 4H), 7,75 (d, 1H), 8,25-8,38 (m, 7H), 8,39-8,47 (m, 4H), 9,32 (d, 1H), 10,62 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,13 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₇H₃₆BF₃N₆O₅S m/z 623,8 (M-H).

20



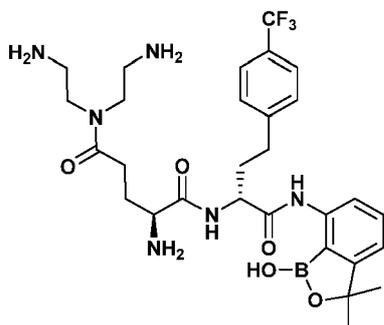
101

(S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 101.

25

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (d, 6H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,85-1,94 (m, 1H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,98-3,12 (m, 3H), 3,31-3,39 (m, 1H), 3,46-3,65 (m, 6H), 3,95 (dd, 1H), 4,87 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,62 (dd, 2H), 7,86 (dd, 1H), 8,08 (sa, 3H), 8,30 (da, 3H), 8,49 (sa, 3H), 9,25 (d, 2H), 9,43 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₈H₃₈BF₃N₆O₅ m/z 605,7 (M-H).

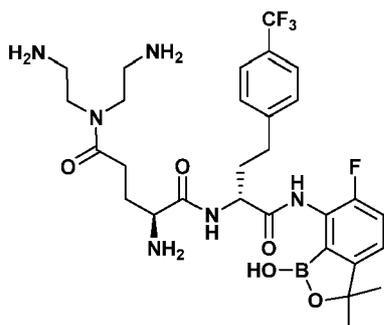
30



102

5 (S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 102.

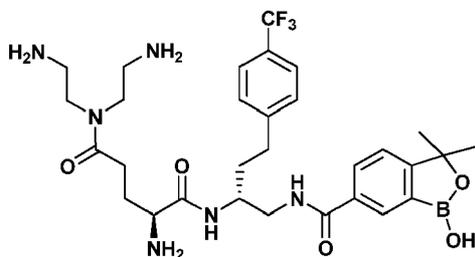
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,44 (s, 6H), 2,00-2,21 (m, 4H), 2,60-2,86 (m, 4H), 2,95 (sa, 2H), 3,04 (sa, 2H), 3,48-3,67 (m, 4H), 4,42 (sa, 1H), 4,59 (sa, 1H), 7,14 (d, J=7 Hz, 1H), 7,42 (t, J=8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8 Hz, 2H), 7,65 (d, J=8 Hz, 2H), 7,86 (d, J=8 Hz, 1H), 8,00 (sa, 3H), 8,34 (sa, 3H), 8,38 (sa, 3H), 9,23 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,32 (d, J=7 Hz, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) -60,05 (s,3F); ESI-EM hallado para C₂₉H₄₀BF₃N₆O₅ m/z 621,9 (M+H).



103

15 (S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(6-fluoro-1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-7-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 103.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,43 (s, 6H), 1,98-2,22 (m, 4H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 4H), 2,99-3,09 (m, 3H), 3,95-3,70 (m, 3H), 3,97-4,07 (m, 1H), 4,62 (dd, 1H), 7,33 (dd, 2H), 7,46 (dd, 2H), 7,64 (dd, 2H), 8,07 (sa, 3H), 8,42 (sa, 6H), 9,09 (d, 1H), 9,94 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,00 (s, 3F), -120,06 (s, 1H); ESI-EM hallado para C₂₉H₃₉BF₄N₆O₅ m/z 637,7 (M-H).

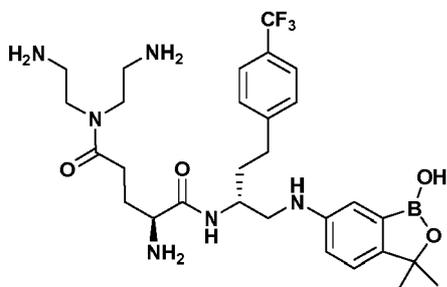


106

25 (S)-2-Amino-N⁵,N⁵-bis(2-aminoetil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-carboxamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 106. Se preparó el compuesto 106 de la siguiente manera: se acoplaron amina intermedia LXXXVI del esquema 15 y el ácido CLXI del esquema 27 usando el método convencional lo cual fue seguido por la eliminación de la protección Boc. Se acopló la amina resultante mediante método convencional con el producto intermedio XVI ácido del esquema 3 y se obtuvo el producto final mediante eliminación de la protección Boc de los grupos amino.

30

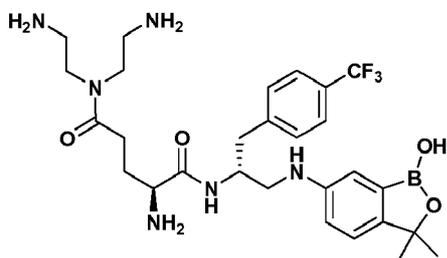
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,52 (s, 6H), 1,77-1,96 (m, 3H), 1,96-2,18 (m, 4H), 2,68-2,79 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 1H), 2,94-3,06 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 3,49-3,72 (m, 5H), 3,95 (sa, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,09 (dd, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,98 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,18 (sa, 1H), 8,23 (sa, 1H), 8,64 (sa, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,22 (sa, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,17 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 633,7 (M-H).



107

10 (S)-2-Amino- N^5, N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 107. Se preparó el compuesto 107 de la siguiente manera: Se eliminó el grupo protector Boc del producto intermedio LXXXIII del esquema 14 y se acopló la amina resultante mediante el método convencional con el producto intermedio XVI ácido del esquema 3. Se obtuvo el producto final mediante eliminación de la protección Boc de los grupos amino.

15 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (s, 6H), 1,78-1,99 (m, 3H), 1,99-2,08 (m, 2H), 2,56-2,84 (m, 5H), 2,89-3,09 (m, 5H), 3,24-3,34 (m, 2H), 3,94 (sa, 1H), 4,04 (sa, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 8,04 (sa, 3H), 8,38 (sa, 3H), 8,52 (sa, 3H), 9,08 (sa, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,03 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_4$ m/z 605,2 (M-H).



108

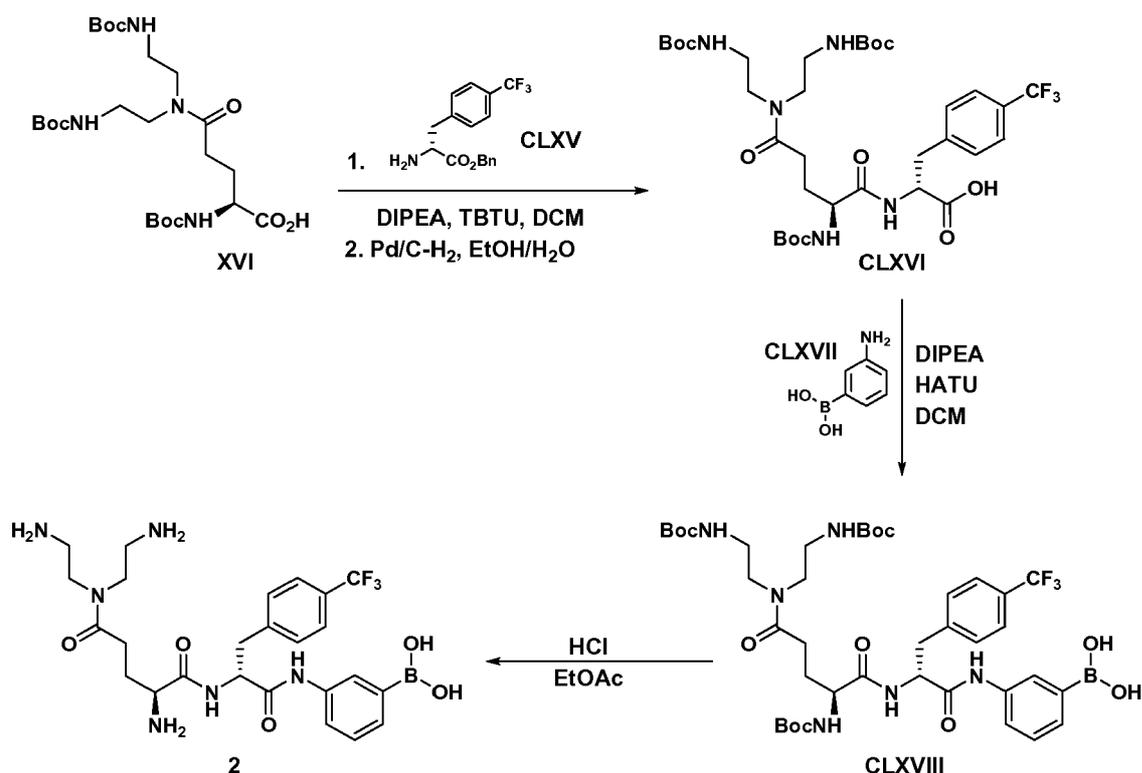
25 (S)-2-Amino- N^5, N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 108. Se preparó el compuesto 108 de una manera análoga a la preparación del compuesto 107 usando el producto intermedio LXXXIV en lugar del producto intermedio LXXXII.

30 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,40 (s, 6H), 1,89-1,95 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,55-2,84 (m, 2H), 2,87-3,15 (m, 7H), 3,16-3,30 (m, 3H), 3,83-3,93 (sa, 1H), 4,01-4,09 (m, 1H), 4,20-4,40 (m, 2H), 6,89 (dd, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,11 (t, 1H), 7,51 (t, 2H), 7,59 (d, 2H), 8,06 (sa, 2H), 8,33 (sa, 6H), 8,85 (sa, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_4$ m/z 591,7 (M-H).

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)fenilborónico 2.

35 Un ejemplo del método [3+1] para la síntesis de 2 se representa en el esquema 29 y el ejemplo 2.

ESQUEMA 29



EJEMPLO 2

5 Etapa 1

A una suspensión de (R)-2-amino-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoato de bencilo (CLXV) (3 g, 8,33 mmol) en DCM (25 ml) se le añadió diisopropiletilamina (3,57 ml, 20,83 mmol). A esta disolución se le añadieron ácido (S)-5-(bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-oxopentanoico (XVI) (4,88 g, 9,16 mmol) y TBTU (2,94 g, 9,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Después se diluyó la mezcla con DCM (50 ml) y se lavó con HCl acuoso 2 N, NaOH acuoso 1 N, salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró a vacío hasta sequedad. Se purificó el residuo en una columna de gel de sílice usando DCM:MeOH (100:1) para producir (12S,15R)-12-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2,2-dimetil-4,9,13-trioxo-15-(4-(trifluorometil)bencil)-3-oxa-5,8,14-triazahexadecan-16-oato de bencilo (6,1 g, 7,28 mmol, rendimiento del 88%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (s, 27H), 1,78-1,96 (m, 2H), 2,17 (sa, 1H), 2,59 (sa, 1H), 3,09-3,15 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 2H), 3,28-3,39 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,62 (sa, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 5,08 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J=12$ Hz, 1H), 5,76 (sa, 1H), 7,19 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 3H), 7,3-7,39 (m, 3H), 7,44 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,62 (sa, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -61,84 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{41}\text{H}_{58}\text{F}_3\text{N}^5\text{O}_{10}$ m/z 838,9 (M+H).

20 Etapa 2

A una disolución de (12S,15R)-12-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2,2-dimetil-4,9,13-trioxo-15-(4-(trifluorometil)bencil)-3-oxa-5,8,14-triazahexadecan-16-oato de bencilo (3 g, 3,58 mmol) en una mezcla de EtOH/ H_2O (18 ml/2 ml) se le añadió paladio (húmedo) sobre carbono (cantidad catalítica). Se agitó la mezcla de reacción bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró el catalizador a través de un lecho de Celite. Se evaporó el filtrado a presión reducida para dar ácido (12S,15R)-12-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2,2-dimetil-4,9,13-trioxo-15-(4-(trifluorometil)bencil)-3-oxa-5,8,14-triazahexadecan-16-oico (CLXVI) como cristales blancos (2,66 g, 3,56 mmol, rendimiento del 99%). $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm 1,32 (s, 27H), 1,52-1,78 (m, 2H), 2,07-2,26 (m, 2H), 2,9-3,03 (m, 4H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,31 (sa, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,4-4,46 (m, 1H), 6,74-6,85 (m, 2H), 6,88-6,94 (m, 1H), 7,38 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,94-8,01 (m, 1H); $^{19}\text{F-RMN}$ (DMSO- d_6) δ ppm -60,24 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{34}\text{H}_{52}\text{F}_3\text{N}^5\text{O}_{10}$ m/z 748,9 (M+H).

35 Etapa 3

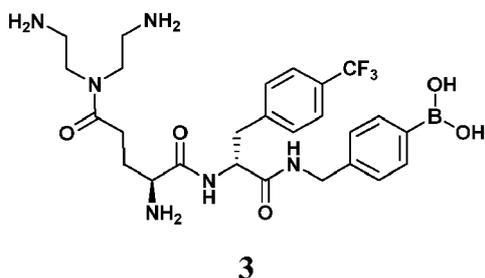
A una disolución de ácido 3-aminofenilborónico (CLXVII) (100 mg, 0,73 mmol) en DCM (7 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (0,137 ml, 0,803 mmol) y ácido (12S,15R)-12-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2,2-dimetil-4,9,13-trioxo-15-(4-(trifluorometil)bencil)-3-oxa-5,8,14-triazahexadecan-16-oico

(CLXVI) (546 mg, 0,73 mmol). Después se añadió HATU (277 mg, 0,73 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM (30 ml), se lavó con HCl acuoso 1 M (30 ml), NaHCO₃ acuoso al 5% (30 ml), salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a vacío hasta sequedad. Se disolvió el residuo en una cantidad muy pequeña de Et₂O, después se añadió hexano (30 ml) para provocar que precipitara ácido 3-((12S,15R)-12-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2,2-dimetil-4,9,13-trioxo-15-(4-(trifluorometil)bencil)-3-oxa-5,8,14-triazahexadecanamido)fenilborónico (CLXVIII) como cristales blancos (550 mg, 0,64 mmol, rendimiento del 87%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,35 (sa, 27H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,63-1,74 (m, 1H), 2,06-2,21 (m, 2H), 2,91-3,03 (m, 5H), 3,14-3,25 (m, 5H), 3,82-3,93 (m, 1H), 4,65-4,73 (m, 1H), 6,74-6,83 (m, 1H), 6,84-6,96 (m, 2H), 7,24 (t, J=8 Hz, 1H), 7,43-7,49 (m, 3H), 4,81 (d, J=8 Hz, 2H), 7,69 (d, J=8 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 8,21 (d, J=8 Hz, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,17 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₄₀H₅₈BF₃N₆O₁₁ m/z 867,9 (M+H).

Etapa 4

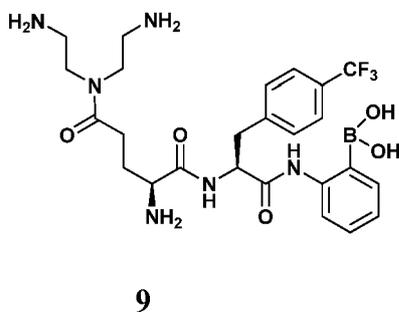
A una disolución de ácido 3-((12S,15R)-12-(terc-butoxicarbonilamino)-8-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)-2,2-dimetil-4,9,13-trioxo-15-(4-(trifluorometil)bencil)-3-oxa-5,8,14-triazahexadecanamido)fenilborónico (CLXVIII) (140 mg, 0,162 mmol) en EtOAc (2 ml) se le añadió HCl 5,5 M/EtOAc (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h antes de añadir Et₂O (25 ml) provocando que precipitaran cristales blancos. Se filtraron los cristales y se lavaron con Et₂O (2x10 ml) para dar ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)fenilborónico (2) (109 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 100%) como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,64-1,86 (m, 2H), 2,39 (sa, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,96-3,05 (m, 2H), 3,23 (dd, J=13 Hz, J=3 Hz, 1H), 3,38-3,62 (m, 5H), 3,84-3,92 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 7,24 (t, J=8 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8 Hz, 1H), 7,55 (d, J=8 Hz, 2H), 7,61 (d, J=8 Hz, 2H), 7,69 (d, J=8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,1 (sa, 3H), 8,29 (sa, 3H), 8,41 (sa, 3H), 9,1 (d, J=8 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₅H₃₄BF₃N₆O₅ m/z 567,7 (M+H).

Los siguientes compuestos se preparan según el procedimiento descrito en el esquema 29 anterior y el ejemplo 2.



Ácido 4-(((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)metil)fenilborónico 3.

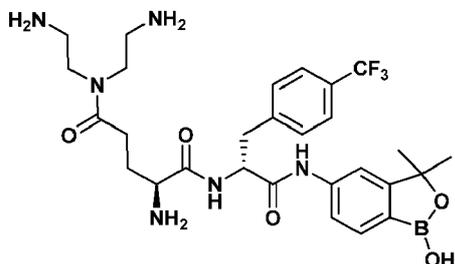
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,62-1,83 (m, 2H), 2,3-2,45 (m, 2H), 2,86-3,04 (m, 4H), 3,14-3,21 (m, 1H), 3,33-3,59 (m, 5H), 3,82-3,89 (m, 1H), 4,24 (d, J=5 Hz, 2H), 4,65 (td, J=5 Hz, J=9 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8 Hz, 1H), 7,22 (t, J=8 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8 Hz, 2H), 7,63 (d, J=8 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,06 (sa, 3H), 8,31 (sa, 3H), 8,37 (sa, 3H), 8,72-8,78 (m, 1H), 8,98 (d, J=8 Hz, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₆H₃₆BF₃N₆O₅ m/z 581,7 (M+H).



Ácido 2-((S)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)fenilborónico 9.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 3,10 - 3,18 (m, 2H), 3,22 - 3,30 (m), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 3,52 - 3,62 (m, 2H), 3,63 - 3,70 (m, 2H), 3,72 - 3,78 (m,

1H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 3,95 - 4,05 (m, 1H), 4,09 (dd, $J=11,7$ Hz, 3,4 Hz, 1H), 4,92 - 4,99 (m, 1H), 7,04 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 3H), 7,38 (dd, $J=7,1$ Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,75 (d, $J=8,2$ Hz, 2H); ESI-EM hallado para $C_{25}H_{34}BF_3N_6O_5$ m/z 549 (M + H - H₂O).



5 84

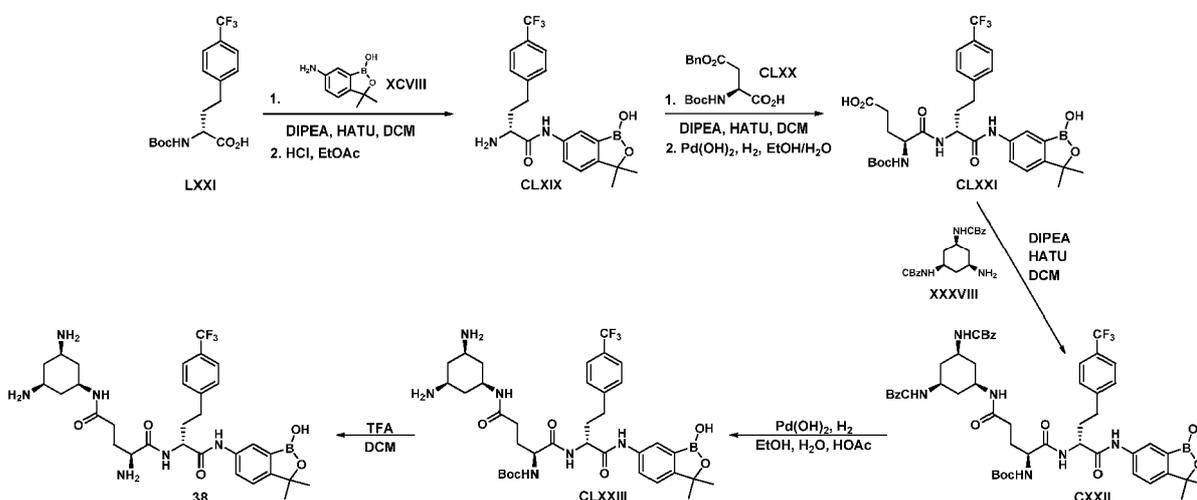
(S)-2-Amino- N^5,N^5 -bis(2-aminoetil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 84.

10 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,39 (s, 6H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,75-1,87 (m, 1H), 2,32-2,43 (m, 1H), 2,87-2,97 (m, 2H), 2,97-3,08 (m, 3H), 3,14 (sa, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,42-3,63 (m, 4H), 3,89 (sa, 1H), 4,85 (sa, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,55-7,66 (m, 5H), 7,68 (s, 1H), 7,95-8,53 (da, 9H), 8,96 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 10,62 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $C_{28}H_{38}BF_3N_6O_5$ m/z 605,7 (M-H).

15 (S)-2-Amino- N^5 -((1s,3R,5S)-3,5-diaminociclohexil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 38.

Un ejemplo del método [1+3] para la síntesis de 38 se representa en el esquema 30 y el ejemplo 3.

20 ESQUEMA 30



25 EJEMPLO 3

Etapas 1

30 A una suspensión de ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanoico (LXXI) (1 g, 2,88 mmol) y 6-amino-3,3-dimetilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (XCVIII) (0,615 g, 2,88 mmol) en DCM seco (10 ml) se le añadió DIPEA (1,47 ml, 8,64 mmol). A esta disolución se le añadió HATU (1,09 g, 2,88 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla con HCl acuoso 2 N, K₂CO₃ acuoso 1 M, salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó a vacío para dar (R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,44 g, 2,84 mmol, rendimiento del 99%).

35 ESI-EM hallado para $C_{25}H_{30}BF_3N_2O_5$ m/z 507,5 (M+H).

Etapas 2

Se agitó (R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilcarbamato de terc-butilo (1,44 g, 2,844 mmol) con HCl 4,4 M/EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. Se evaporó la disolución hasta sequedad a vacío para producir (R)-2-amino-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamida (CLXIX) como un sólido de color naranja claro (1,22 g, 2,75 mmol, rendimiento del 97%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 6H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,83-2,91 (m, 2H), 4,17-4,22 (m, 1H), 7,35 (d, 1H, J=8 Hz), 7,47 (d, 2H, J=8 Hz), 7,62 (d, 2H, J=8 Hz), 7,65-7,68 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,53 (sa, 3H), 10,76 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,17 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₀H₂₂BF₃N₂O₃ m/z 407,4 (M+H), 405,3 (M-H).

Etapa 3

A una suspensión de (R)-2-amino-N-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-il)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamida (CLXIX) (1,2 g, 2,71 mmol) y Boc-Glu(OBzl)-OH (CLXX) (0,915 g, 2,71 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió DIPEA (1,39 ml, 8,13 mmol). A esta disolución se le añadió HATU (1,03 g, 2,71 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se lavó la mezcla con HCl acuoso 2 N, K₂CO₃ acuoso 1 M, salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó la disolución hasta sequedad a vacío para dar (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-5-oxopentanoato de bencilo como una espuma naranja (1,83 g, 2,52 mmol, rendimiento del 93%). ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 9H), 1,4 (s, 6H), 1,8-1,88 (m, 1H), 1,9-1,96 (m, 2H), 2,08 (sa, 1H), 2,42 (sa, 2H), 2,6-2,66 (m, 1H), 2,7-2,76 (m, 1H), 3,98-4,05 (m, 1H), 4,4 (sa, 1H), 5,07 (s, 2H), 7,1 (sa, 1H), 7,28-7,34 (m, 6H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,55-7,63 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 8,34 (sa, 1H), 9,0 (s, 1H), 9,86 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,11 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₃₇H₄₃BF₃N₃O₈ m/z 726,7(M+H).

Etapa 4

A una disolución de (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-5-oxopentanoato de bencilo (1,8 g, 2,48 mmol) en una mezcla de EtOH/H₂O (20 ml/2 ml) se le añadió Pd(OH)₂/C (cat.). Se agitó la mezcla bajo una atmósfera de H₂ durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se lavó con MeOH. Se evaporó el filtrado hasta sequedad a vacío para producir ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-5-oxopentanoico (CLXXI) como una espuma blanca (1,57 g, 2,48 mmol, rendimiento del 100%). ESI-EM hallado para C₃₀H₃₇BF₃N₃O₃ m/z 634,6(M-H).

Etapa 5

A una suspensión de (1R,3S,5R)-5-aminociclohexano-1,3-diildicarbamato de bencilo (XXXVIII) (1,06 g, 2,44 mmol) y ácido (S)-4-(terc-butoxicarbonilamino)-5-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-5-oxopentanoico (CLXXI) (1,55 g, 2,44 mmol) en DCM (10 ml) se le añadieron DIPEA (1,25 ml, 7,32 mmol) y HATU (0,925 g, 2,44 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche momento en el cual se formó un aceite espeso. Se separó el aceite y se lavó con DCM, y se eliminó el disolvente residual a vacío para dar (S)-5-((1R,3R,5S)-3,5-bis(2-fenilacetamido)ciclohexilamino)-1-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto (CLXXII) (1,55 g). ESI-EM hallado para C₅₂H₆₂BF₃N₆O₁₁ m/z 1016 (M+H), 1014,3 (M-H). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 6.

Etapa 6

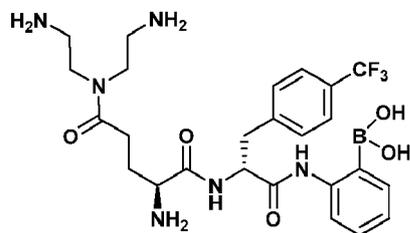
A una disolución de (S)-5-((1R,3R,5S)-3,5-bis(2-fenilacetamido)ciclohexilamino)-1-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (CLXXII) (1,55 g) en EtOH/H₂O/HOAc (20/2/2 ml) se le añadió Pd(OH)₂/C (cat.). Se purgó la reacción con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite y se evaporó para dar (S)-5-((1S,3R,5S)-3,5-diaminociclohexilamino)-1-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo en bruto (CLXXIII) (1,5 g). ESI-EM hallado para C₃₆H₅₀BF₃N₆O₇ m/z 747,8 (M+H), 745,8 (M-H). Se usó el producto en bruto sin purificación adicional para la etapa 7.

Etapa 7

A una suspensión de (S)-5-((1S,3R,5S)-3,5-diaminociclohexilamino)-1-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-ilamino)-1,5-dioxopentan-2-ilcarbamato de terc-butilo (CLXXIII) (1,5 g) en DCM (35 ml) se le añadió TFA (7 ml). Se disolvió la suspensión y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se evaporó el disolvente y se añadió Et₂O provocando que precipitara un sólido. Se filtró el sólido, se lavó con Et₂O y se secó para dar 1,25 g de un residuo impuro. Se purificó el residuo con HPLC preparativa (120 min, MeCN al 10-50%, λ=220 nm) para producir (S)-2-amino-N⁵-((1S,3R,5S)-3,5-

diaminociclohexil)-N¹-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida (38) (0,3 g, 0,32 mmol). ESI-EM hallado para C₃₆H₅₀BF₃N₆O₇ m/z 647,7 (M+H), 646,8 (M-H).

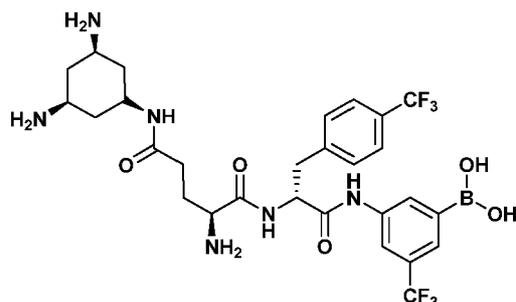
5 Los siguientes compuestos se preparan según el procedimiento descrito en el esquema 30 anterior y el ejemplo 3.



8

10 Ácido 2-((R)-2-((S)-2-amino-5-(bis(2-aminoetil)amino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)fenilborónico 8.

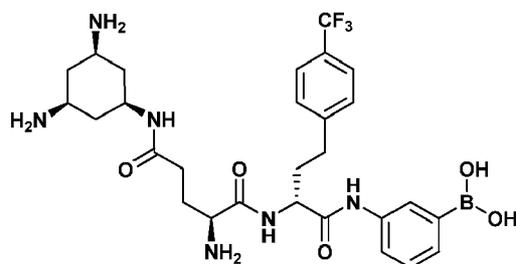
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm 1,98 - 2,08 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 1H), 2,78 - 2,88 (m, 2H), 3,18 - 3,28 (m, 4H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 3,55 - 3,60 (m, 1H), 3,65 - 3,75 (m, 7H), 4,05-4,12 (m, 1H), 5,02 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=6,9 Hz, 2 Hz, 1H), 7,25 - 7,35 (m, 2H), 7,44 (dd, J=6,9 Hz, 1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J=8,4 Hz, 2H); ESI-EM hallado para C₂₅H₃₄BF₃N₆O₅ m/z 549 [M+H-H₂O].



19

20 Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-((1R,3R,5S)-3,5-diaminociclohexilamino)-5-oxopentanamido)-3-(4-(trifluorometil)fenil)propanamido)-5-(trifluorometil)fenilborónico 19.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,84-1,92 (m, 2H), 2,1-2,2 (m, 4H), 2,38 (d, 1H, J=12 Hz), 3,08-3,16 (m, 3H), 3,18-3,26 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H, J=5 Hz, J=12 Hz), 3,7-3,8 (m, 1H), 3,92 (sa, 1H), 3,9-3,93 (m, 1H), 4,85 (sa, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,61 (d, 2H, J=8 Hz), 7,81 (s, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,3 (sa, 9H), 8,95 (sa, 1H), 10,4 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,12 (s, 3F), -60,55 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₇H₃₂F₃N₇O₄ m/z 661,9 (M+H).

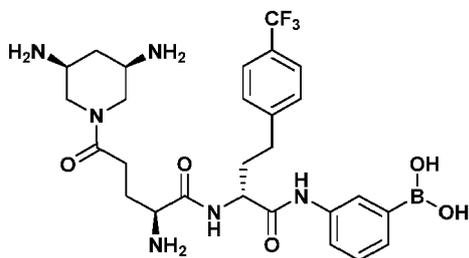


23

30 Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-((1S,3R,5S)-3,5-diaminociclohexilamino)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)fenilborónico 23.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 2,03-2,2 (m, 7H), 2,32-2,4 (m, 3H), 2,72-2,88 (m, 2H), 3,2 (sa, 2H), 3,7-3,8 (m, 2H), 4,0 (t, 1H, J=6 Hz), 4,55-4,48 (m, 2H), 7,24 (t, 1H, J=8 Hz), 7,46 (d,

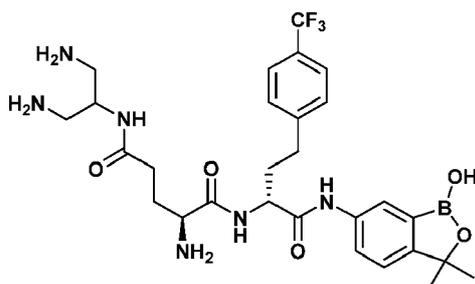
2H, $J=8$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J=7$ Hz), 7,6 (d, 2H, $J=8$ Hz), 7,66-7,7 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,2 (d, 1H, $J=8$ Hz), 8,37 (sa, 9H), 8,95 (d, 1H, $J=8$ Hz), 9,84 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 608 (M+H), 606,1 (M-H).



5 **24**

Ácido 3-((R)-2-((S)-2-amino-5-((3R,5S)-3,5-diaminopiperidin-1-il)-5-oxopentanamido)-4-(4-(trifluorometil)fenil)butanamido)fenilborónico 24.

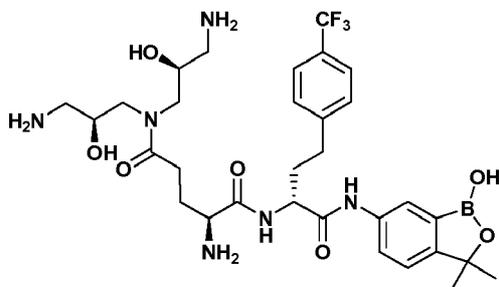
- 10 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,64-1,77 (m, 2H), 1,93-2,15 (m, 4H), 2,62-2,73 (m, 2H), 2,74-2,84 (m, 2H), 2,91-3,07 (m, 1H), 3,05-3,15 (m, 2H), 3,87-4,01 (m, 1H), 4,05-4,27 (m, 2H), 4,38-4,50 (m, 1H), 4,60-4,69 (m, 1H), 7,18-7,27 (m, 1H), 7,40-7,51 (m, 2H), 7,59-7,65 (m, 2H), 7,66-7,73 (m, 1H), 7,83-7,90 (m, 1H), 7,96-8,08 (m, 1H), 8,48 (sa, 9H), [9,13(sa, 1^{er} rotámero); 9,07 (sa, 2^{er} rotámero), 1H], [10,18(s, 1^{er} rotámero); 10,13 (s, 2^{er} rotámero), 1H]; ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,46 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 593,6 (M+H).



39

- 20 (S)-2-Amino- N^5 -(1,3-diaminopropan-2-il)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 39.

- 25 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,95-2,14 (m, 6H), 2,2-2,27 (m, 3H), 2,44-2,5 (m, 3H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,73-2,8 (m, 1H), 3,17 (sa, 2H), 3,68-3,77(m, 1H), 3,9-4,2 (m, 1H), 4,46-4,52 (m, 1H), 7,3 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7,42 (d, 2H $<J=8$ Hz), 7,61 (d, 3H, $J=8$ Hz), 7,87 (s, 1H), 8,36 (sa, 9H), 9,06 (s, 1H), 9,12 (d, 1H, $J=8$ Hz), 10,3 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 647,8 (M+H).

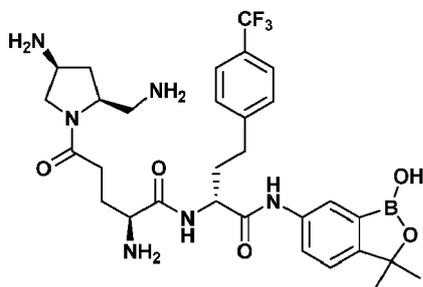


40

- 30 (S)-2-Amino- N^5 , N^5 -bis((S)-3-amino-2-hidroxiopropil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 40.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato en rendimiento del 85%. ^1H -RMN (MeOD- d_4) δ ppm 7,76 (s,

1H), 7,64 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,47 (d, $J=7,6$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 4,54 (t, $J=5,62$ Hz, 1H), 4,18-4,09 (m, 3H), 3,67-3,51 (m, 4H), 3,16-2,79 (m, 6H), 2,30-2,2.15 (m, 4H), 1,50 (s, 6H); ESI-EM hallado para $C_{31}H_{44}BF_3N_6O_7$ m/z 681,3 (M+H).

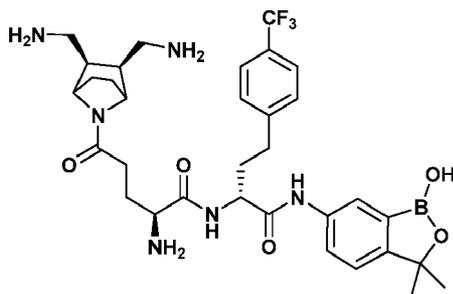


5 **41**

(S)-2-Amino-5-((2S,4S)-4-amino-2-(aminometil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5-oxopentanamida 41.

10 Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,01-1,10 (m, 1H), 1,22 (sa, 3H), 1,40 (s, 6H), 2,09 (sa, 4H), 2,54 (sa, 2H), 2,68-2,88 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 1H), 3,50-3,61 (m, 1H), 3,64-3,78 (m, 1H), 3,86-3,97 (m, 1H), 4,02 (sa, 1H), 4,16-4,28 (m, 1H), 4,45-4,56 (m, 1H), 7,26 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7,63 (d, $J=7$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,34 (sa, 9H), 9,07 (sa, 1H), 10,01 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $C_{30}H_{40}BF_3N_6O_5$ m/z 633,7 (M+H).

15



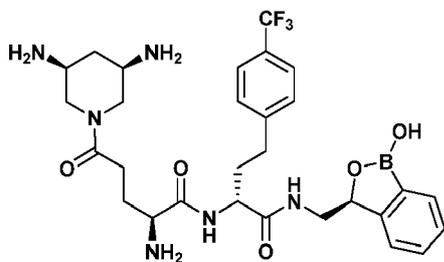
42

(2S)-2-Amino-5-((2R,3S)-2,3-bis(aminometil)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5-oxopentanamida 42.

20

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,59-1,75 (m, 4H), 1,96-2,16 (m, 6H), 2,32-2,39 (m, 2H), 2,61-2,92 (m, 6H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 1H), 4,43-4,54 (m, 2H), 7,30 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,59-7,62 (m, 3H), 7,88 (s, 1H), 8,20 (sa, 3H), 8,36 (sa, 3H), 8,41 (sa, 3H), 9,12 (sa, 1H), 10,28 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para $C_{33}H_{44}BF_3N_6O$ m/z 673,8 (M+H).

25



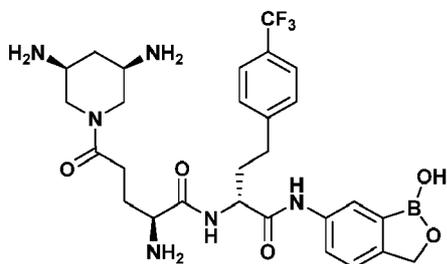
48

(S)-2-Amino-5-(((3R,5S)-3,5-diaminopiperidin-1-il)-N-((R)-1-(((R)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5-oxopentanamida 48.

30

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. 1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,04-2,18 (m, 2H), 2,49-2,66 (m,

4H), 3,04 (sa, 4H), 3,21 (sa, 4H), 3,31-3,54 (m, 2H), 3,97 (sa, 1H), 4,31 (sa, 2H), 5,21 (sa 1H), 7,25 (sa, 1H), 7,32-7,41 (m, 5H), 7,59 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=8$ Hz, 1H), 8,02 (sa, 1H), 8,51 (sa, 9H), 8,66 (d, $J=8$ Hz, 2H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,01 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 619,6 (M+H).



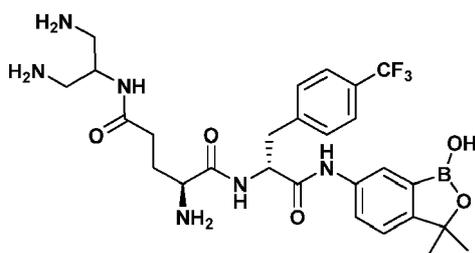
5

49

10 (S)-2-Amino-5-((3R,5S)-3,5-diaminopiperidin-1-yl)-N-((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)-5-oxopentanamida 49.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 2,01-2,20 (sa, 4H), 2,50-2,58 (sa, 2H), 2,58-2,71 (sa, 2H), 2,72-2,81 (sa, 2H), 2,81-2,89 (sa, 2H), 3,13-3,32 (sa, 4H), 3,99-4,08 (sa, 1H), 4,46-4,56 (sa, 1H), 4,91 (s, 2H), 7,28 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,98 (s, 1H), 8,37-8,86 (sa, 6H), 8,86-9,09 (sa, 3H), 10,00 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 605,6 (M+H).

15

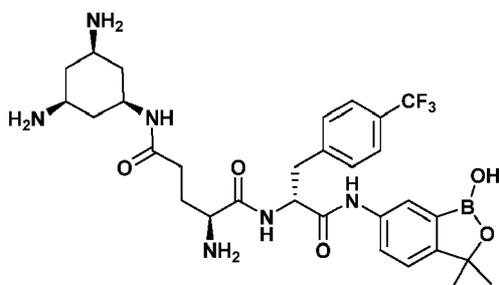


54

20 (S)-2-Amino- N^5 -(1,3-diaminopropan-2-il)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 54.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,38 (s, 6H), 1,75-1,90 (m, 2H), 2,17-2,32 (m, 2H), 2,90 (sa, 2H), 2,98-3,10 (m, 3H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,83-3,92 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,82-4,88 (m, 1H), 7,31 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 8,28 (sa, 8H), 8,34 (d, $J=8$ Hz, 2H), 9,07 (s, 1H), 9,13 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,40 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,05 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 593,6 (M+H).

25



55

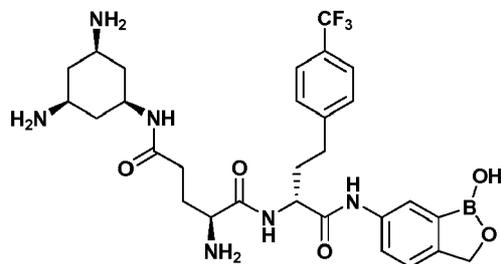
30

(2S)-2-Amino- N^5 -((3R,5S)-3,5-diaminociclohexil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanodiamida 55.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,41 (s, 6H), 1,79-1,90 (m, 2H),

2,06-2,18 (m, 4H), 2,32-2,40 (m, 1H), 3,05-3,12 (m, 2H), 3,13-3,22 (m, 3H), 3,26 (d, $J=5$ Hz, 1H), 3,29 (d, $J=6$ Hz, 1H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,86-3,92 (m, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 7,27 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7,62 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,13 (d, $J=7$ Hz, 1H), 8,38 (sa, 9H), 8,99 (d, $J=8$ Hz, 1H), 10,12 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,07 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{30}\text{O}_4\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 633,6 (M+H).

5



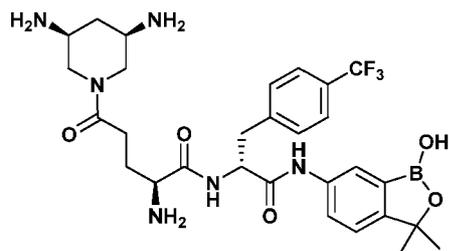
66

(S)-2-Amino- N^5 -((1S,3R,5S)-3,5-diaminociclohexil)- N^1 -((R)-1-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-4-(4-(trifluorometil)fenil)butan-2-il)pentanodiamida 66.

10

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,95-2,08 (m, 6H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 4H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 1H), 3,16-3,26 (m, 2H), 3,91-3,98 (m, 2H), 4,46-4,58 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60-7,69 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 8,25-8,41 (m, 10H), 9,12 (d, 1H), 10,34 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 617,7 (M-H).

15



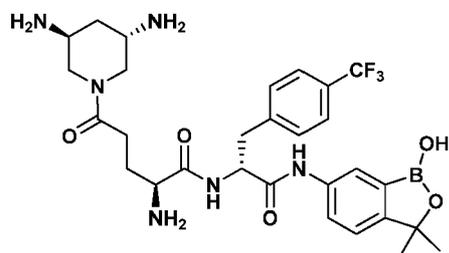
67

(S)-2-Amino-5-((3R,5S)-3,5-diaminopiperidin-1-il)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-5-oxopentanamida 67.

20

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 6H), 1,69-1,89 (m, 3H), 1,91-2,02 (m, 0,5H), 2,23-2,34 (m, 0,5H), 2,89-3,20 (m, 3H), 3,20-3,34 (m, 2H), 3,80-3,97 (2 x da, 1H), 4,05-4,21 (2 x da, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,85-4,97 (m, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,53-7,71 (m, 5H), 7,93 (d, 1H), 8,30 (sa, 3H), 8,54 (sa, 3H), 8,69 (da, 3H), 9,05-9,19 (m, 2H), 10,50 (s, 0,5H), 10,57 (s, 0,5H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,08 (s, 3F), -60,15 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 617,6 (M-H).

25



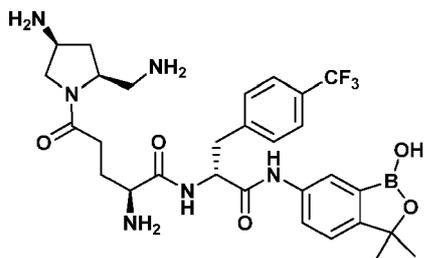
74

(S)-2-Amino-5-((3S,5S)-3,5-diaminopiperidin-1-il)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-5-oxopentanamida 74.

30

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ^1H -RMN (DMSO- d_6) δ ppm 1,44 (s, 6H), 1,82-1,92 (m, 1H), 1,92-2,02 (m, 1H), 2,16-2,25 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 1H), 3,09-3,20 (m, 2H), 3,28-3,35 (dd, 2H), 3,55-3,86 (m, 4H), 4,00 (t, 1H), 4,86 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,52-7,66 (m, 5H), 7,89 (s, 1H), 8,49 (sa, 9H), 8,98 (d, 1H), 10,11 (s, 1H); ^{19}F -RMN (DMSO- d_6) δ ppm -60,08 (s, 3F); ESI-EM hallado para $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{BF}_3\text{N}_6\text{O}_5$ m/z 617,7 (M+H).

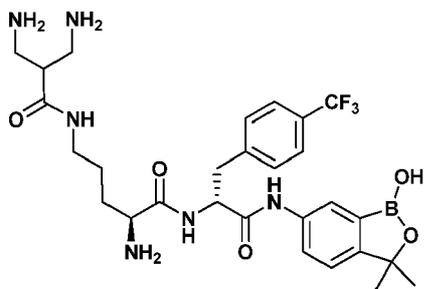
35



75

- 5 (S)-2-Amino-5-((2S,4S)-4-amino-2-(aminometil)pirrolidin-1-il)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)-5-oxopentanamida 75.

Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 1,46 (s, 6H), 1,82-1,97 (m, 2H), 2,08-2,16 (m, 1H), 2,30-2,64 (m, 4H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,29-3,38 (m, 1H), 3,38-3,46 (m, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 1H), 3,89-4,03 (m, 2H), 4,22-4,35 (m, 1H), 4,86-4,97 (m, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,54-7,72 (m, 5H), 7,92 (s, 1H), 8,42 (sa, 8H), 9,10 (sa, 1H), 10,17 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,02 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₉H₃₈BF₃N₆O₅ m/z 617,7 (M-H).



104

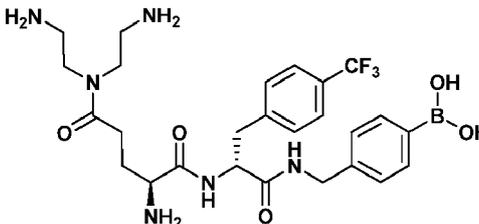
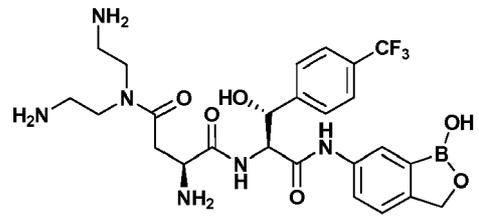
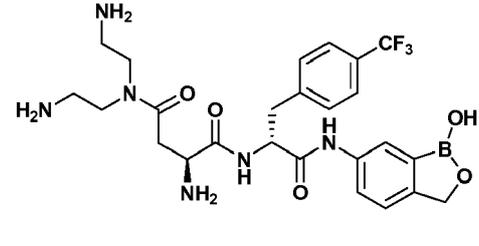
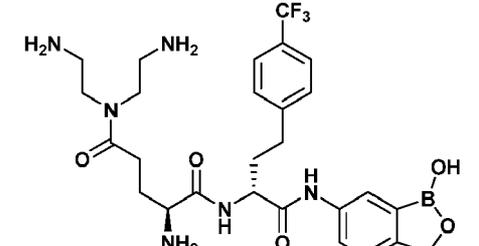
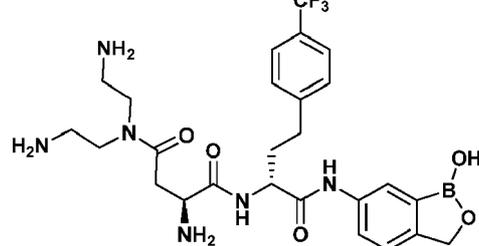
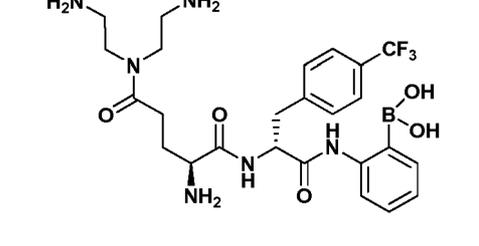
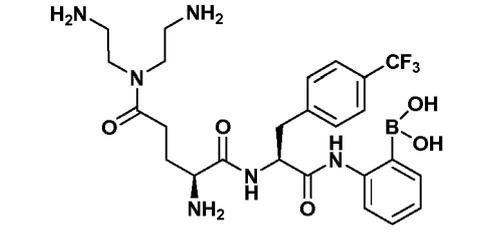
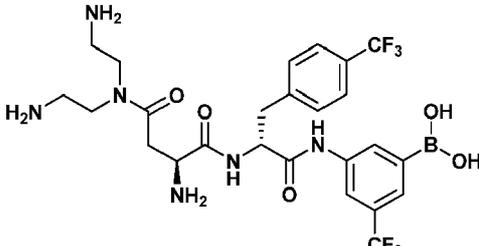
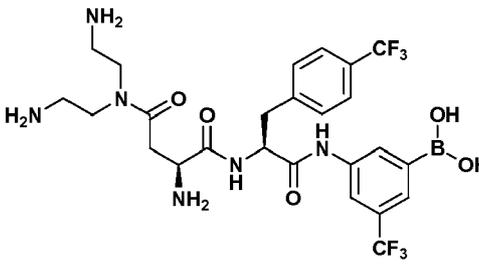
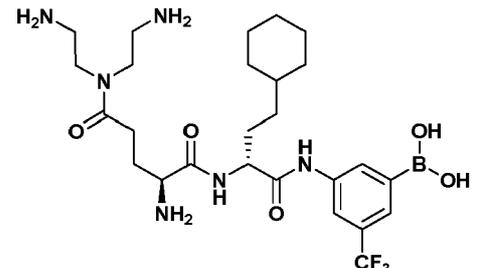
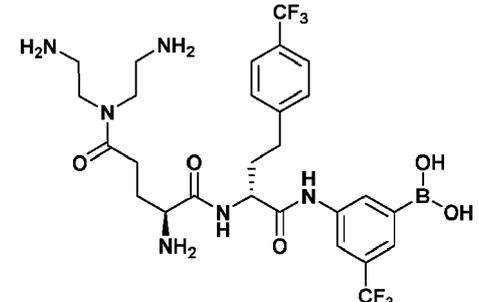
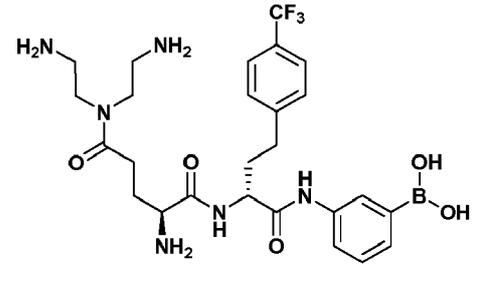
- 15 (S)-2-Amino-5-(3-amino-2-(aminometil)propanamido)-N-((R)-1-(1-hidroxi-3,3-dimetil-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-6-ilamino)-1-oxo-3-(4-(trifluorometil)fenil)propan-2-il)pentanamida 104.

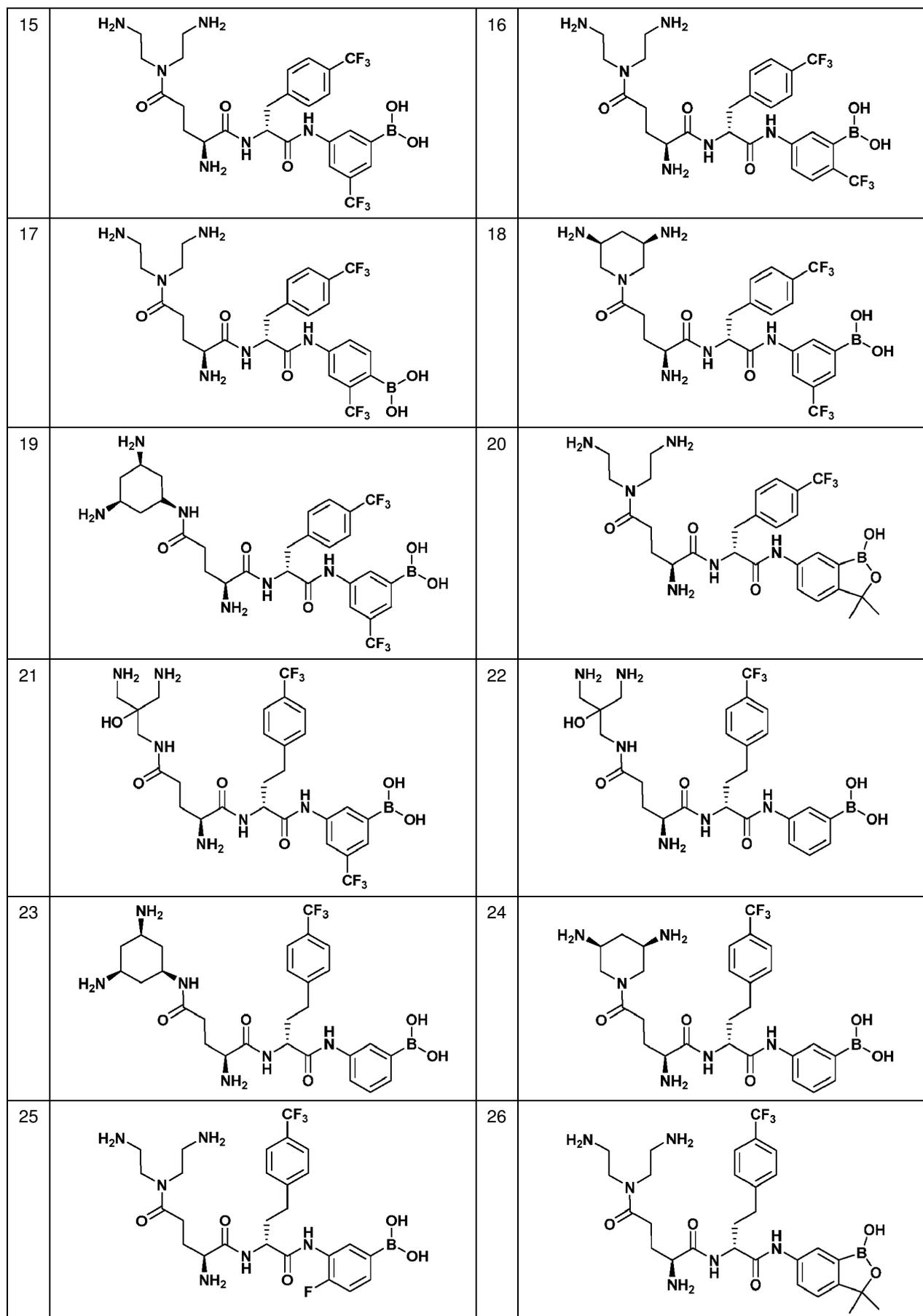
Se aisló el compuesto final como la sal de clorhidrato. ¹H-RMN (DMSO-d₆) δ ppm 0,81-0,93 (m, 1H), 1,12-1,23 (m, 1H), 1,42 (s, 6H), 1,44-1,54 (m, 1H), 2,80-3,03 (m, 4H), 31,0 (sa, 5H), 3,30 (dd, 1H), 3,80 (da, 1H), 4,92 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,67 (d, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,26 (sa, 10H), 8,60 (t, 1H), 9,11 (sa, 1H), 9,17 (d, 1H), 10,54 (s, 1H); ¹⁹F-RMN (DMSO-d₆) δ ppm -60,06 (s, 3F); ESI-EM hallado para C₂₈H₃₈BF₃N₆O₅ m/z 605,6 (M-H).

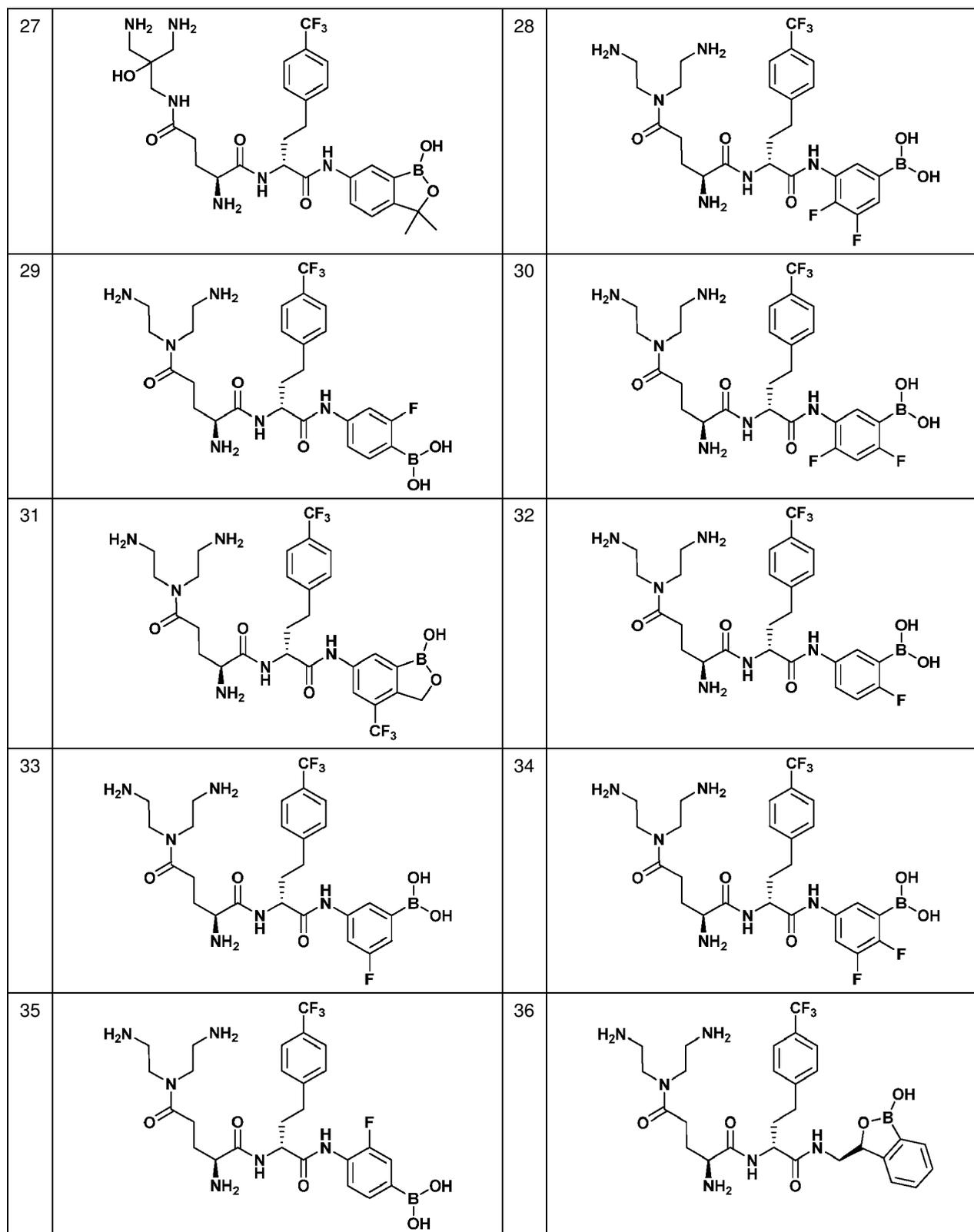
En la tabla 1 se muestran compuestos ilustrativos de fórmula (I). Algunas estructuras se muestran con configuraciones definidas en estereocentros seleccionados, pero no se pretende que las estereoquímicas mostradas sean limitativas y todos los posibles estereoisómeros de las estructuras mostradas quedan abarcados en la presente invención. Los compuestos de cualquier configuración absoluta y relativa en los estereocentros así como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de cualquier estructura dada también quedan abarcados en la presente invención.

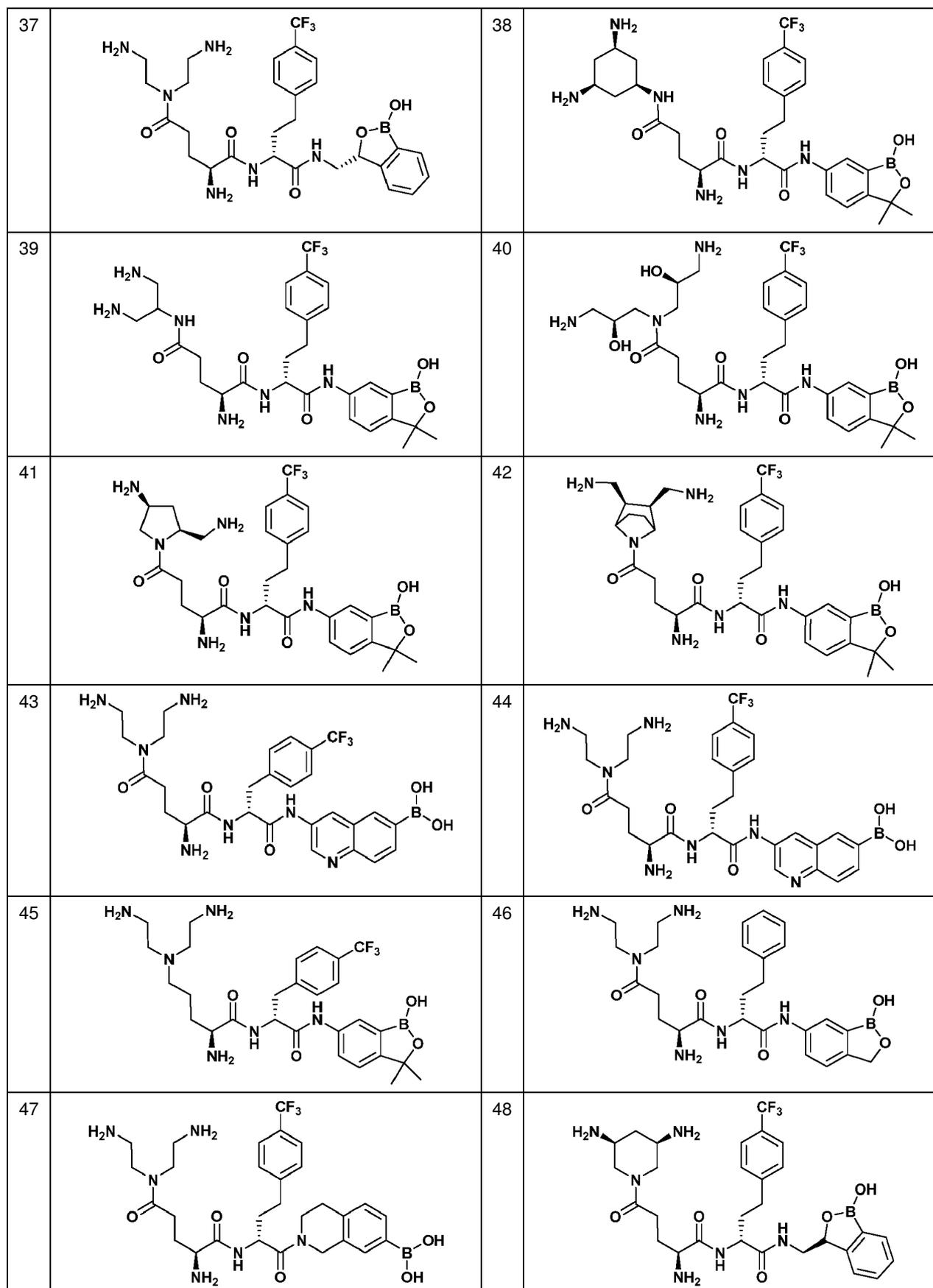
30 Tabla 1

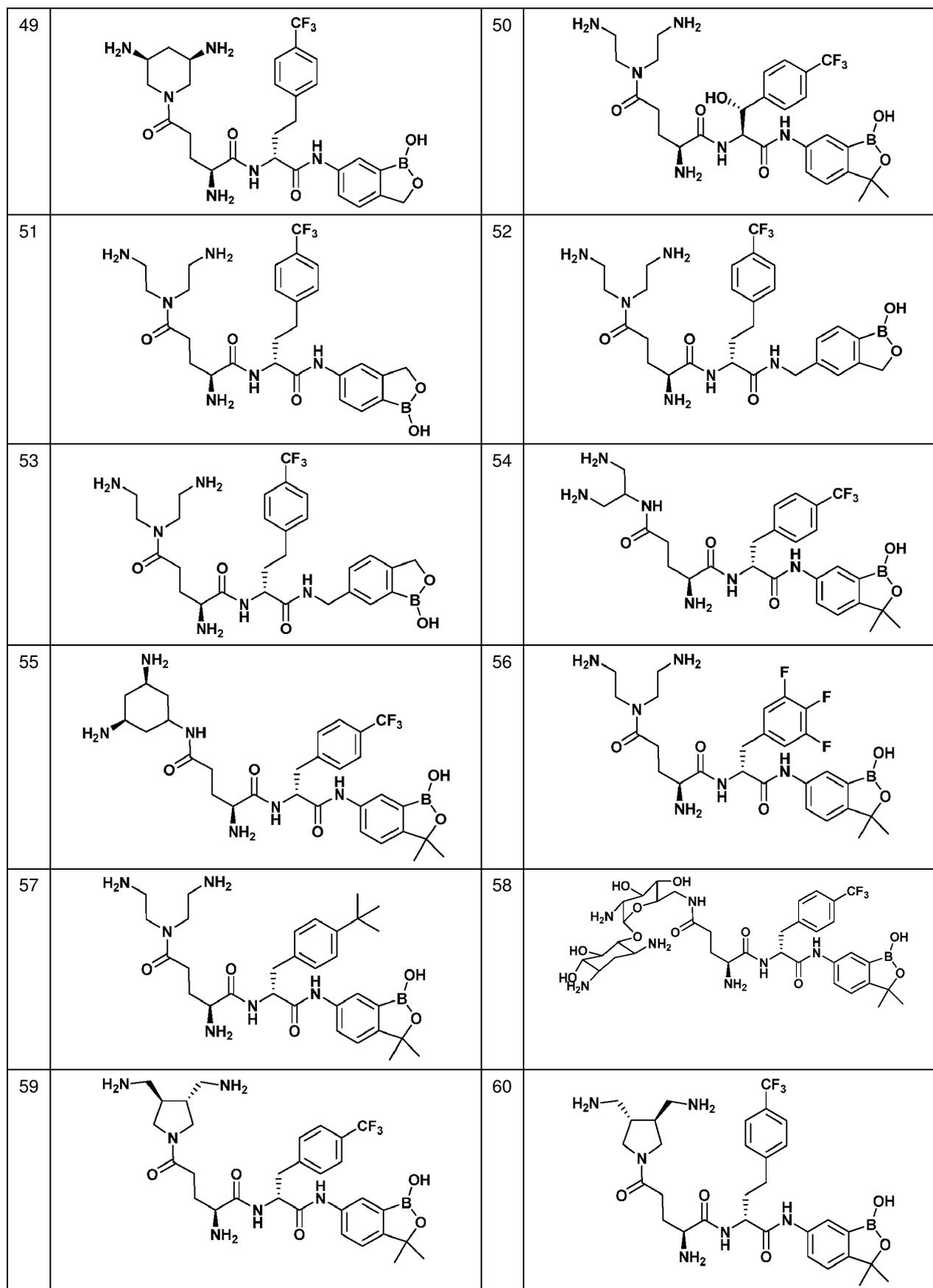
1		2	
---	--	---	--

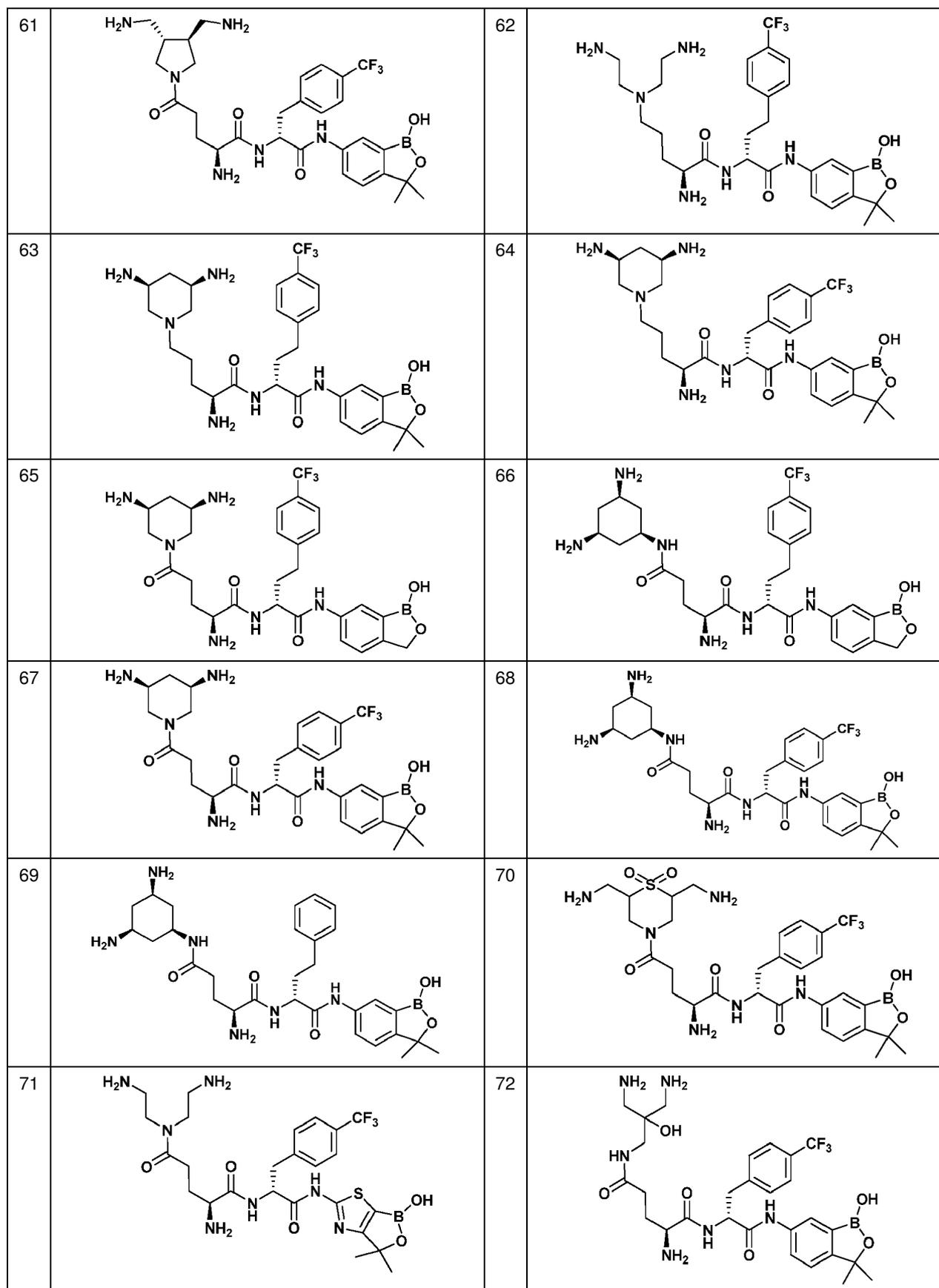
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	

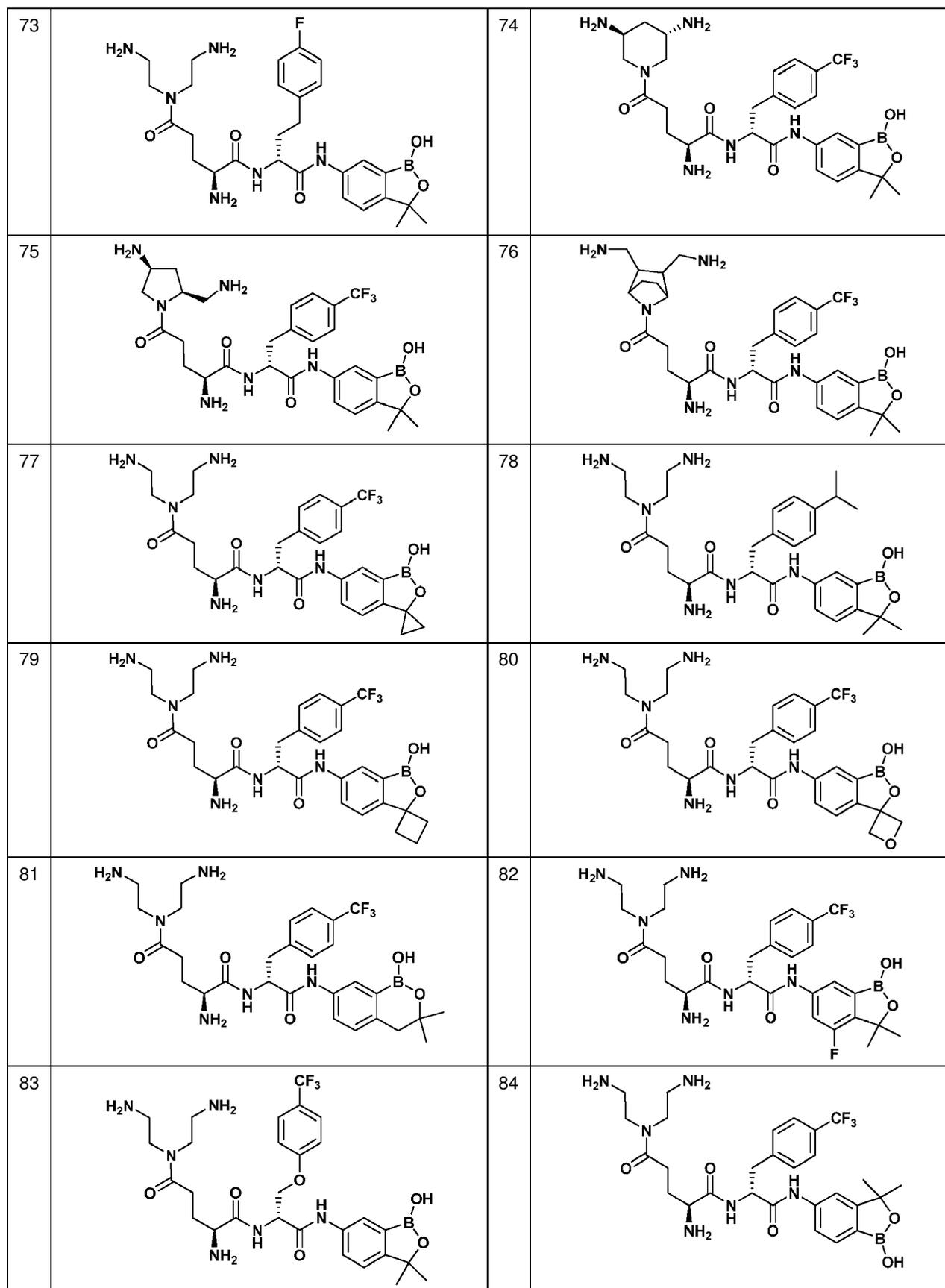


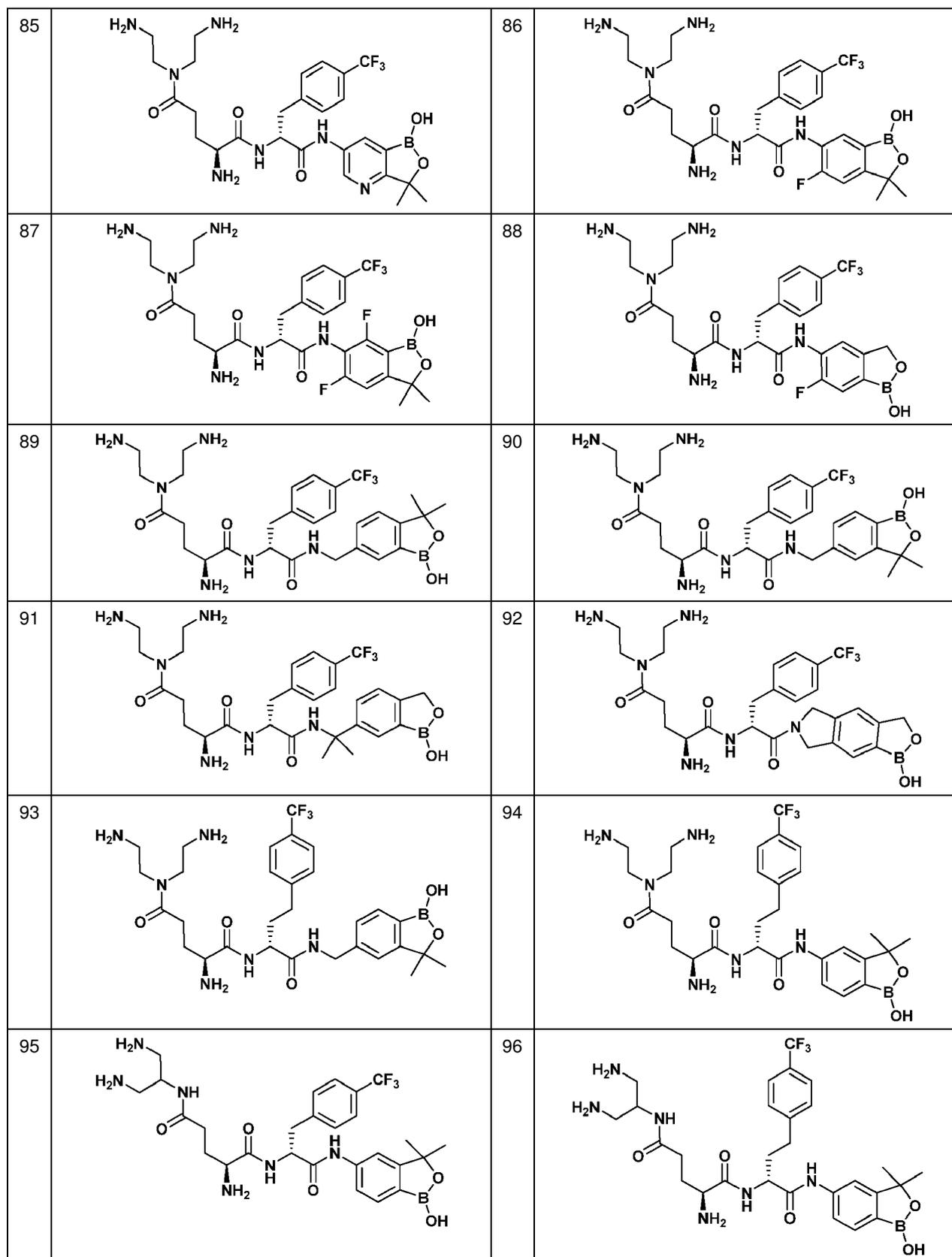


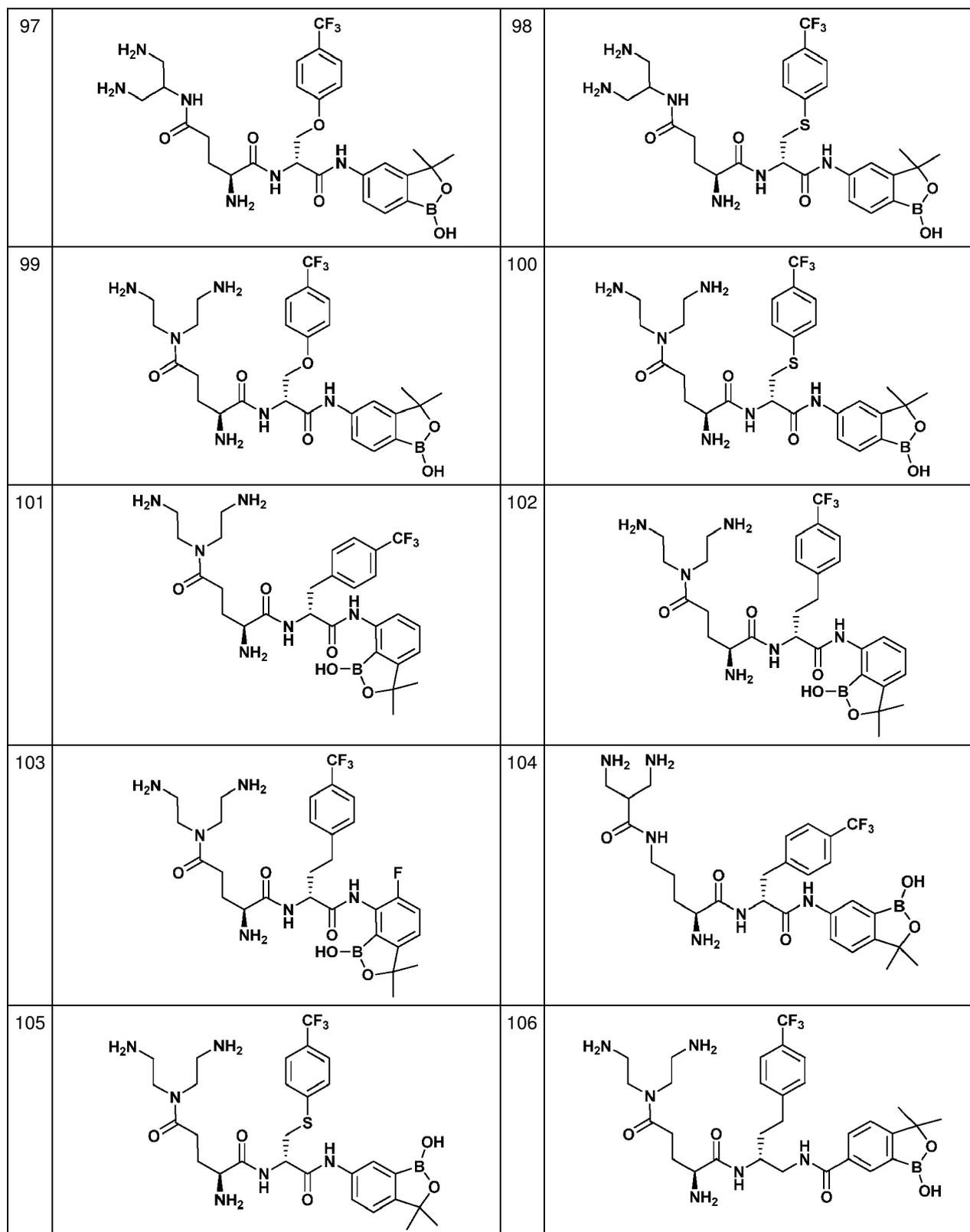


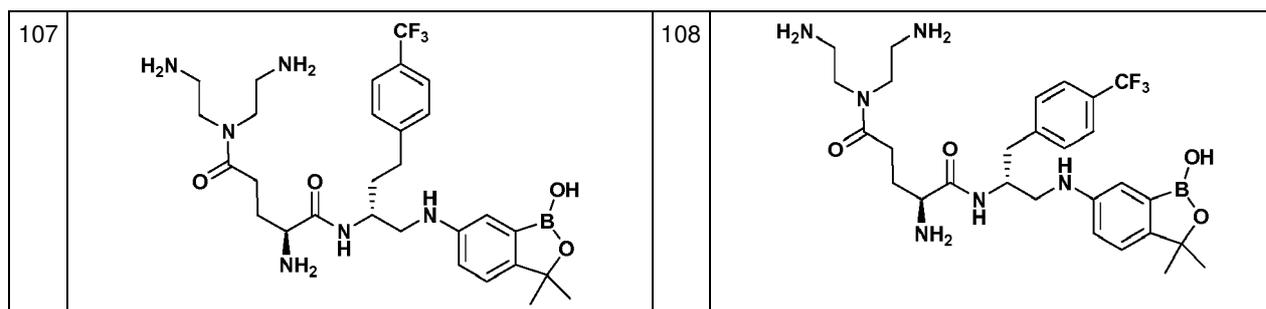












EJEMPLO 4. Potenciación de levofloxacina mediante inhibidores polibásicos de la bomba de flujo de salida.

Se registró la actividad de EPI como la concentración de un compuesto de EPI que es necesaria para aumentar la sensibilidad a levofloxacina de la cepa de *P. aeruginosa*, PAM1723, que sobreexpresa la bomba de flujo de salida MexAB-OprM ocho veces. Se evaluó la actividad de potenciación de levofloxacina de los compuestos de prueba mediante el ensayo de tablero de ajedrez (Antimicrobial Combinations, Antibiotics in Laboratory Medicine, Ed. Victor Lorian, M.D., cuarta edición, 1996, págs. 333-338) usando un método de microdilución en caldo realizado según recomienda el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS), 1997, Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, cuarta edición; Approved Standard. Documento de NCCLS M7-A4, vol. 17, n.º 2). En este ensayo, se sometieron a prueba múltiples diluciones de dos fármacos, concretamente un EPI y levofloxacina, solos y en combinación, a concentraciones iguales, superiores e inferiores a sus respectivas concentraciones inhibitorias mínimas (CIM). Todos los compuestos de EPI eran fácilmente solubles en agua y se prepararon disoluciones madre a una concentración final de 10 mg/ml. Se diluyeron adicionalmente las disoluciones madre, según las necesidades del ensayo particular, en caldo de Mueller-Hinton (MHB). Se almacenó la disolución madre a -80°C.

Se realizó el ensayo de tablero de ajedrez en placas de microtitulación. Se diluyó levofloxacina en el eje x, conteniendo cada columna una única concentración de levofloxacina. Se diluyeron EPI en el eje y, conteniendo cada fila una única concentración de un EPI. El resultado de estas manipulaciones fue que cada pocillo de la placa de microtitulación contenía una combinación única de concentraciones de los dos agentes. Se realizó el ensayo en MHB con un inóculo bacteriano final de 5×10^5 UFC/ml (a partir de un cultivo en fase temprana logarítmica). Se incubaron las placas de microtitulación durante 20 h a 35°C y se leyeron usando un lector de placas de microtitulación (Molecular Devices) a 650 nm así como observación visual usando un espejo de lector de placas de microtitulación. Los resultados antibacterianos notificados son aquellos en los que el crecimiento visible del organismo se inhibía completamente.

En el experimento representado en la tabla 2, las actividades de potenciación de inhibidores seleccionados se notifican como valores de concentración de potenciación mínima, CPM₈ que corresponden a la menor concentración del inhibidor requerida para lograr actividad antibacteriana en combinación con la concentración de levofloxacina igual a 1/8 de la concentración de levofloxacina requerida para lograr el mismo efecto antibacteriano sola (CIM de levofloxacina).

Tabla 2

Compuesto	CPM8 (µg/ml)	Compuesto	CPM8 (µg/ml)	Compuesto	CPM8 (µg/ml)
1	C	24	B	74	B
2	B	25	B	75	B
3	C	26	A	78	A
4	C	27	B	84	B
5	C	28	A	90	B
6	B	29	B	93	B
7	B	30	C	94	A
8	C	31	B	95	B
9	C	32	B	96	A
10	B	33	A	97	B
11	B	34	C	98	B
12	A	35	B	101	B

13	B	36	B	102	B
14	B	37	A	103	B
15	B	38	A	104	B
16	C	39	A	106	B
17	C	40	B	107	A
18	B	41	B	108	A
19	B	42	A		
20	A	43	B		
21	B	44	A		
22	B	66	B		
23	B	67	B		

A = CPM₈ de menos de 2,5 µg/ml.

B = CPM₈ de 2,5 µg/ml a menos de 10 µg/ml.

C = CPM₈ de 10 µg/ml o más.

5 EJEMPLO 5. Modelo de neumonía de rata de *Pseudomonas aeruginosa*.

Se vuelven ratas neutropénicas mediante la administración de una dosis de 75 mg/kg de ciclofosfamida 2 días antes de la infección. Inmediatamente antes de la infección, se anestesian las ratas con isoflurano. Se establece infección pulmonar mediante instilación intratraqueal de $\sim 1 \times 10^7$ UFC/pulmón. Se usa *P. aeruginosa* PAM3062, que sobreexpresa la bomba de flujo de salida MexAB-OprM, para la infección. Todos los tratamientos se inician 4 horas tras la infección y se administran mediante infusión i.v. de 1,5 h dos veces al día. Se sacrifican las ratas 24 horas después del comienzo del tratamiento; se homogenizan los pulmones, se diluyen en serie y se siembran en placas para determinar los recuentos de colonias.

- 10
- 15 En el experimento representado en la tabla 3, se notifican actividades de inhibidores seleccionados como valores de $\Delta \log$ UFC, lo que corresponde al cambio en el número de colonias de *P. aeruginosa* en combinación con una concentración constante de levofloxacina en comparación con el efecto de levofloxacina sola.

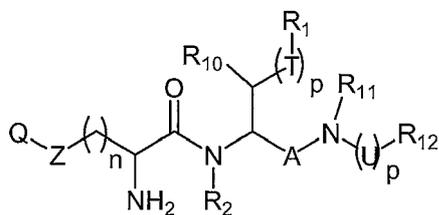
Tabla 3

Compuesto	Levofloxacina, dosis de 24 h (mg/kg)	EPI, dosis de 24 h (mg/kg)	$\Delta \log$ UFC
ninguno	100 (50 BID)	ninguna	0,77
2	100 (50 BID)	40 (20 BID)	-1,74
6	100 (50 BID)	16 (8 BID)	-2,99
14	100 (50 BID)	20 (10 BID)	-1,13
20	100 (50 BID)	10 (5 BID)	-1,75

20

REIVINDICACIONES

1. . Compuesto que tiene la estructura de fórmula I o sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 **I**

en la que:

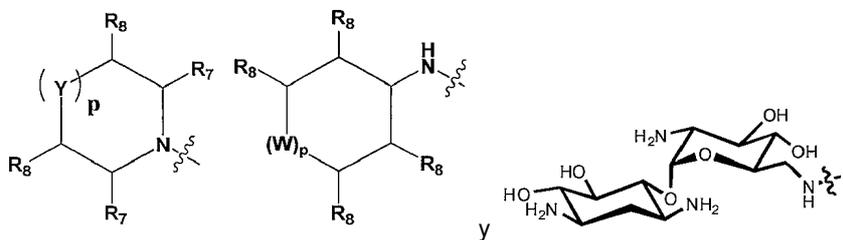
10 R_1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , carbociclilo C_3-C_7 , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, alquilo C_1-C_7 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, carbociclilo C_3-C_7 , $-OR_2$, $-SR_2$, $-SO_2R_2$, $-SO_2NHR_2$, $-N(R_2)_2$, $-CN$ y $-CO_2$ -alquilo C_1-C_4 ;

15 cada R_2 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

A es $-C(O)-$ o CH_2 ;

20 Z se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)S-$, $-C(O)NH-$ y $-S(O)_2NH-$;

Q se selecciona del grupo que consiste en $-NR_3R_4$, $-CHR_3R_4$,



25 R_3 se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2[CH(R_5)]_pCH(R_6)NH_2$, $-CH(CHR_6NH_2)_2$ y $-CH_2C(OH)(CH_2NH_2)_2$;

R_4 se selecciona del grupo que consiste en H y $-CH_2[CH(R_5)]_pCH(R_6)NH_2$;

30 cada R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-OH$, halógeno y alquilo C_1-C_4 sustituido con uno o más $-OH$ o halógeno;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 sustituido con uno o más $-OH$ o halógeno;

35 cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 sustituido con uno o más $-OH$ o NH_2 , u opcionalmente, dos R_7 pueden unirse mediante $-(CH_2)_m-$ para formar un anillo bicíclico, en el que m es un número entero de 1 a 3;

40 cada R_8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-OH$ y $-CH_2OH$;

Y se selecciona del grupo que consiste en CHR_9 , O, S, SO_2 y NR_2 ;

W es CHR_8 ;

45 R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, $-NH_2$, $-OH$ y alquilo C_1-C_4 sustituido con uno o más $-OH$ o NH_2 ;

T se selecciona del grupo que consiste en CH_2 , O, S y NR_2 ;

R_{10} se selecciona del grupo que consiste en H y OH, con la limitación de que cuando R_{10} es OH, T es CH_2 ;

50

R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆, en el que cuando R₁₁ es alquilo C₁-C₆, se une opcionalmente a R₁₂ para formar un anillo;

U se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄, C=O, carbociclilo dirradical C₃-C₇ unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión del mismo átomo de anillo y heterociclilo dirradical de 3-7 miembros unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión del mismo átomo de anillo;

R₁₂ es -(X)_p-V-B(OH)(OR₁₃);

X es CH₂;

V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, halógeno, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o -CN;

R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en H; (CR₁₉R₂₀)_p-carbociclil C₃-C₇ espirocíclico-(CR₂₁R₂₂)_p-; -(CR₁₉R₂₀)_p-heterociclil espirocíclico de tres a siete miembros-(CR₂₁R₂₂)_p- opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆; y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y oxo; en el que cuando R₁₃ es alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, -(CR₁₉R₂₀)_p-carbociclil C₃-C₇ espirocíclico-(CR₂₁R₂₂)_p- o -(CR₁₉R₂₀)_p-heterociclil espirocíclico de tres a siete miembros-(CR₂₁R₂₂)_p- opcionalmente sustituido con C₁-C₆ alquilo, se une a X o V para formar un anillo;

u opcionalmente, R₁₃ es un enlace unido directamente a X para formar un anillo;

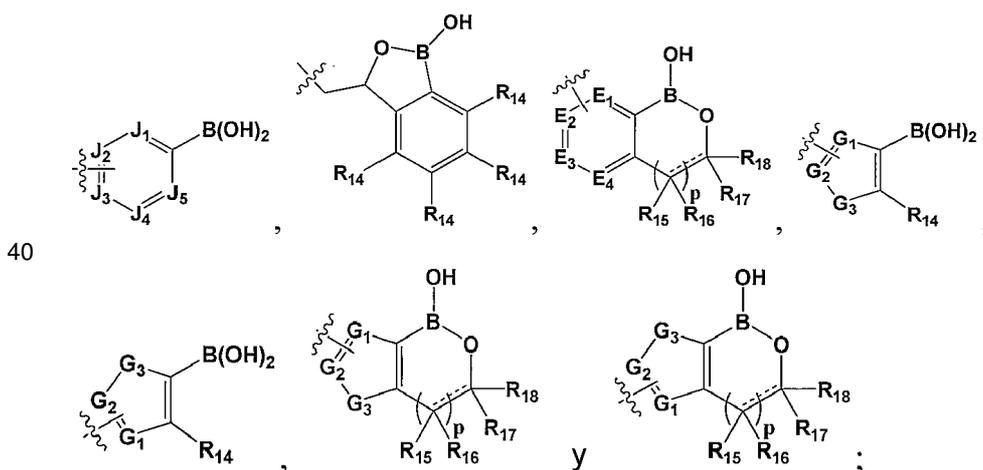
R₁₉ y R₂₀ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos;

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos y alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, o juntos son oxo;

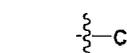
n es igual a 1, 2 ó 3; y

cada p es independientemente igual a 0 ó 1.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en:

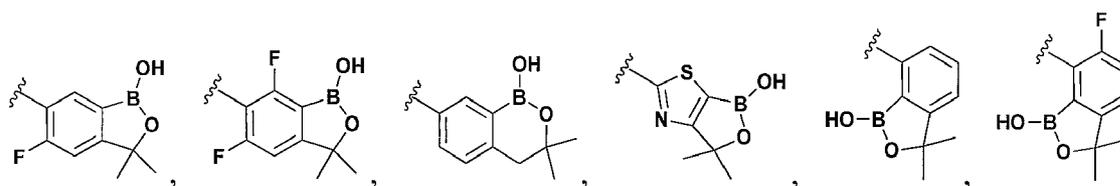


un J₁, J₂, J₃, J₄ y J₅ es

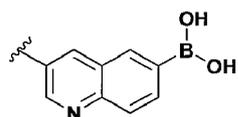


y es el punto de unión al resto de la molécula y el J₁, J₂, J₃, J₄ y J₅ restante se selecciona independientemente del grupo que consiste en CR₁₄ y N;

50 uno de E₁, E₂, E₃ y E₄ es

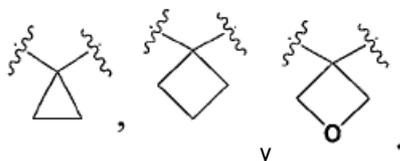


y



5

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que U se selecciona del grupo que consiste en $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}=\text{O}$,



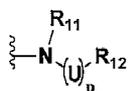
10

y

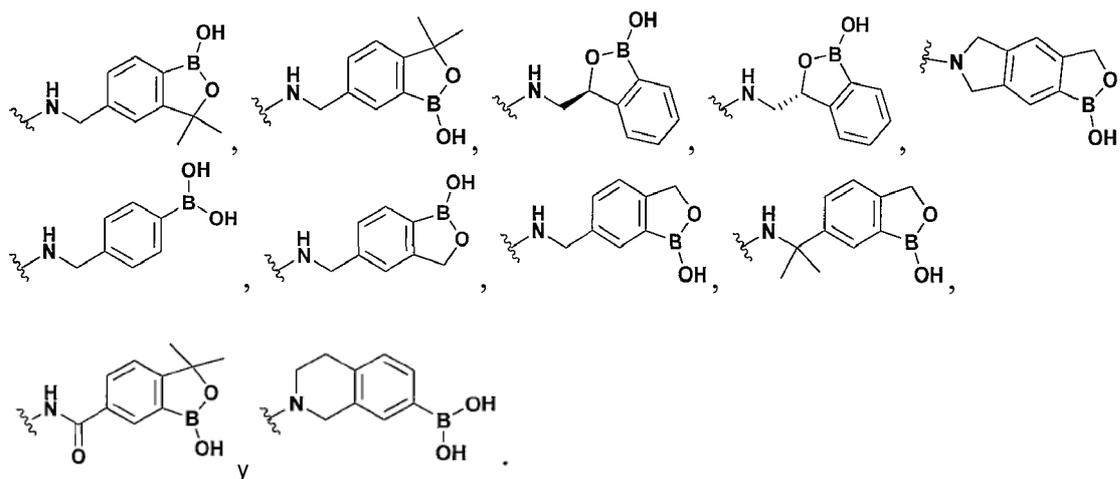
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C_3-C_7 , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_4 , halógeno, alcoxilo C_1-C_4 , $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$ o $-\text{CN}$.

15

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que



20 se selecciona del grupo que consiste en:

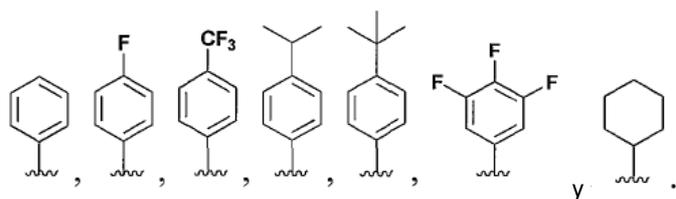


25

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_1 es carbociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido.

30 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que R_1 es carbociclilo o arilo opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_4 , $-\text{CF}_3$ y $-\text{OCF}_3$.

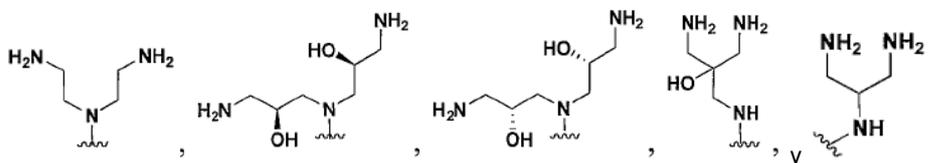
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R_1 se selecciona del grupo que consiste en:



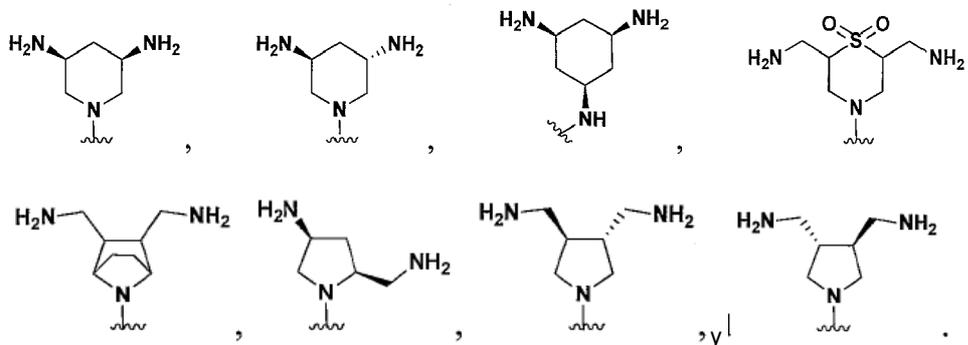
10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R₁ es carbociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido, T es CH₂ u O y p de (T)_p es 1; o en el que R₁ es carbociclilo sustituido o no sustituido o arilo sustituido o no sustituido y p de (T)_p es 0.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que Z es -CH₂- y n es 2; o en el que Z es -C(O)- y n es 1; o en el que Z es -C(O)- y n es 2.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en:



13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que Q se selecciona del grupo que consiste en:



14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que:

cada R₅ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, CH₂OH, halógeno y CH₂F;

cada R₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -OH, CH₂OH, halógeno y CH₂F;

cada R₇ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -CH₂OH y -CH₂NH₂; y

R₉ se selecciona del grupo que consiste en H, -NH₂, -OH, -CH₂OH y -CH₂NH₂.

15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

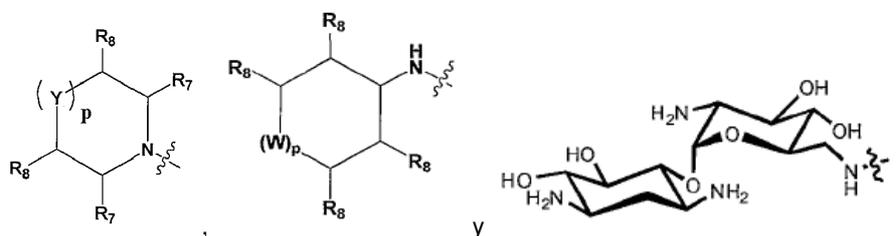
R₁ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, carbociclilo C₃-C₇, heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en un halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₇, -OR₂, -SR₂, -SO₂R₂, -SO₂NHR₂, -CF₃, -OCF₃, -N(R₂)₂, -CN y -CO₂-alquilo C₁-C₄;

cada R₂ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y alquilo C₁-C₆;

A es -C(O)-;

Z se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)NH- y -S(O)₂NH-;

Q se selecciona del grupo que consiste en $-NR_3R_4$,



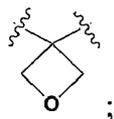
5 cada R_5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-OH$, $-CH_2OH$, halógeno y $-CH_2F$;

cada R_6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-CH_2OH$ y $-CH_2F$;

10 cada R_7 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, $-CH_2NH_2$ y $-CH_2OH$, u opcionalmente, dos R_7 pueden unirse mediante $-(CH_2)_m-$ para formar un anillo bicíclico, en el que m es un número entero de 1 a 3;

R_9 se selecciona del grupo que consiste en H, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-OH$ y $-CH_2OH$;

15 U se selecciona del grupo que consiste en $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2$ y



20 V se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C_3-C_7 , heterociclilo, arilo y heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_1-C_4 , halógeno, alcoxilo C_1-C_4 , $-CF_3$, $-OCF_3$ o $-CN$;

R_{13} se selecciona del grupo que consiste en H; $-(CH_2)_p$ -carbociclilo C_3-C_7 espirocíclico- $(CH_2)_p$ -; $-(CH_2)_p$ -heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros- $(CH_2)_p$ - opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} ; y alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, alquilo C_1-C_4 , alcoxilo C_1-C_4 y oxo;

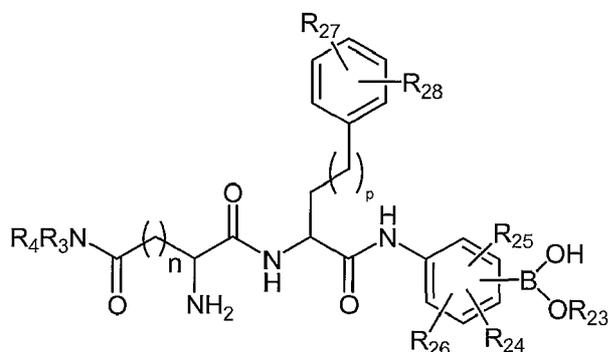
25 u opcionalmente, R_{13} es un enlace unido directamente a X para formar un anillo; y

n es igual a 1 ó 2;

siempre que cuando Y sea O, S, SO_2 o NR_2 , R_8 no sea NH_2 u OH.

30

16. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



35 en la que:

R_{23} se selecciona del grupo que consiste en H, carbociclilo C_3-C_7 espirocíclico unido al anillo de fenilo al cual se une el boro, heterociclilo espirocíclico de tres a siete miembros unido al anillo de fenilo al cual se une el boro y alquilo C_1-C_4 unido al anillo de fenilo al cual se une el boro;

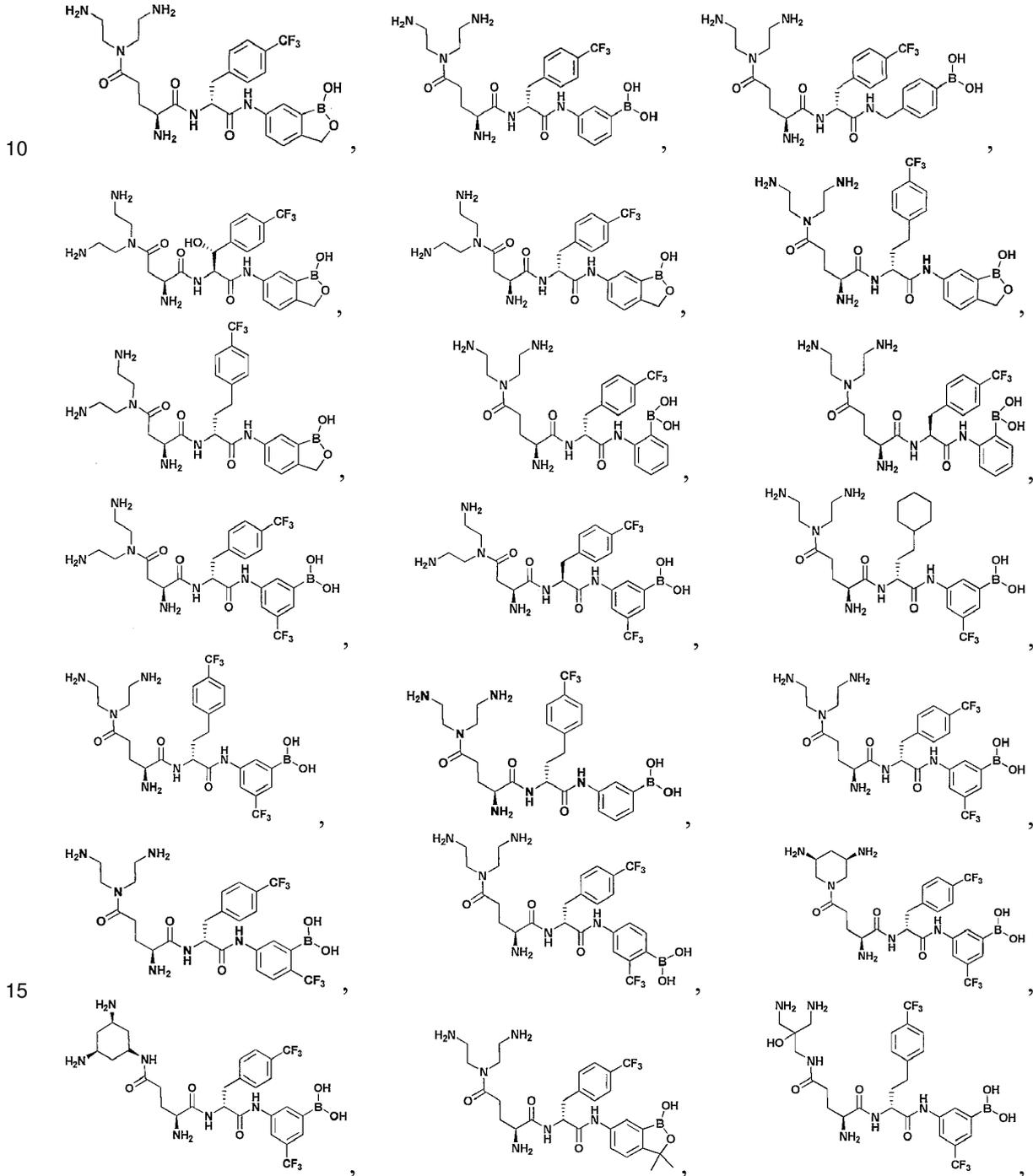
40

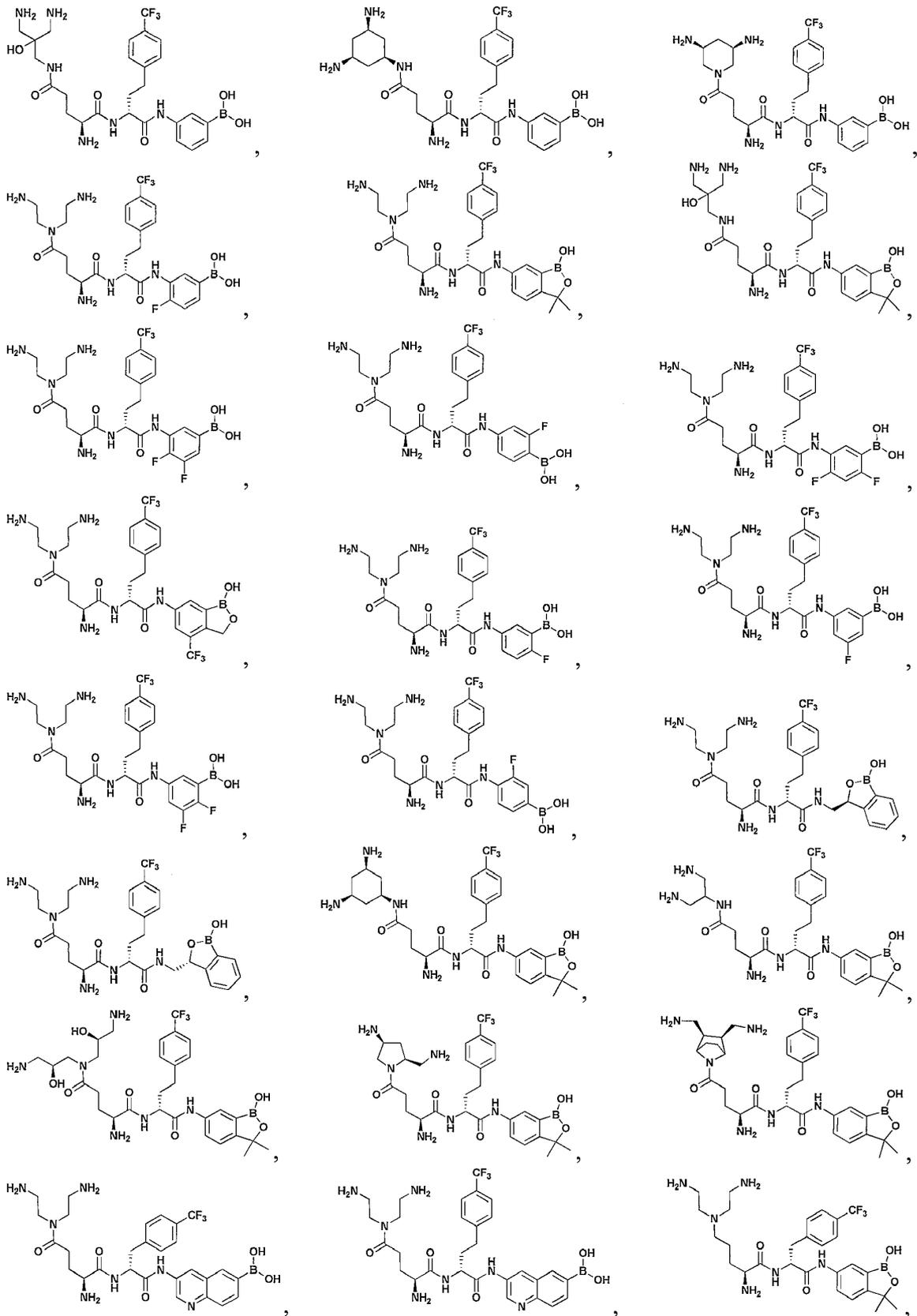
R_{24} , R_{25} y R_{26} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en ausente, hidrógeno, alquilo

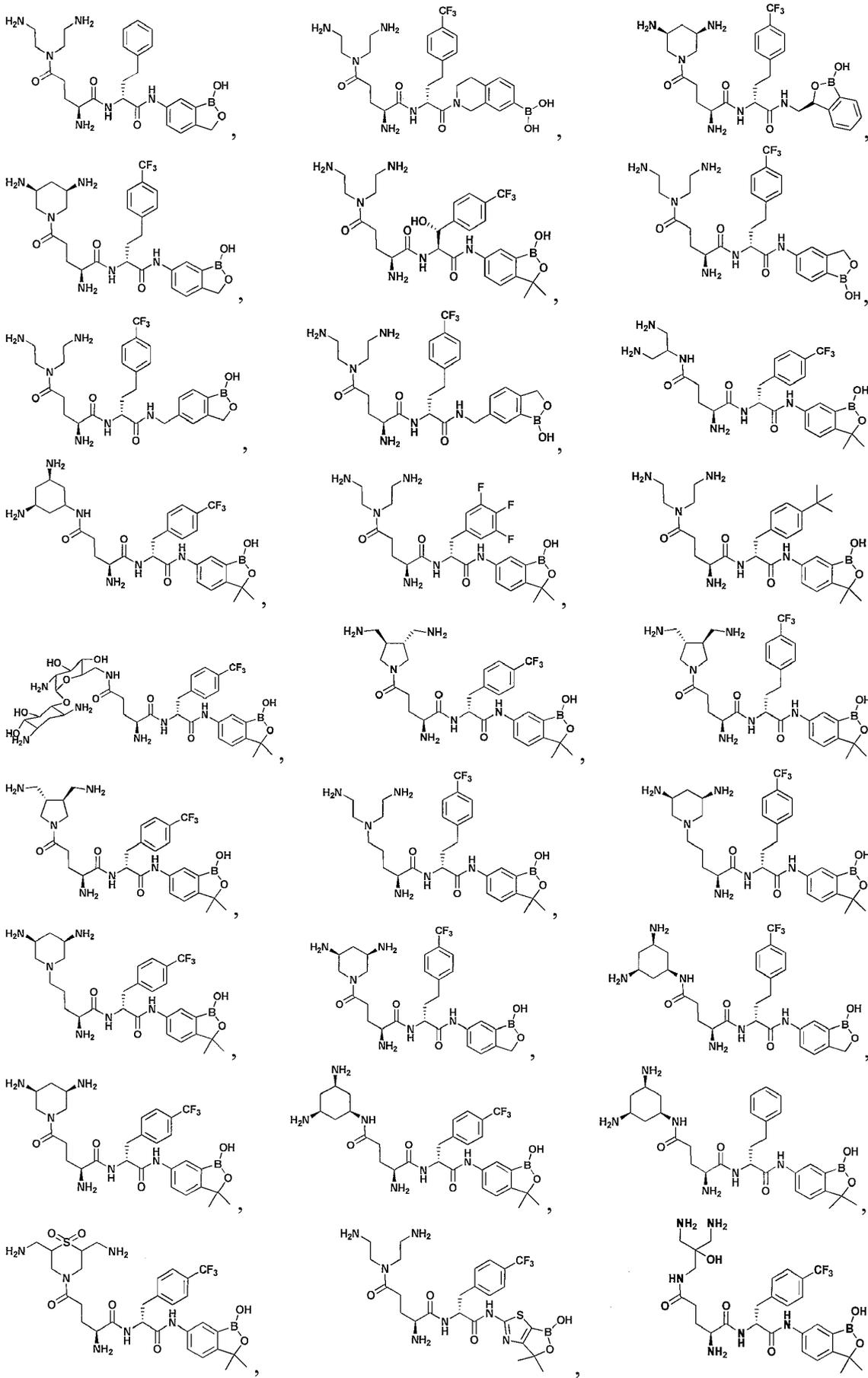
C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, halógeno, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, y -CN; y

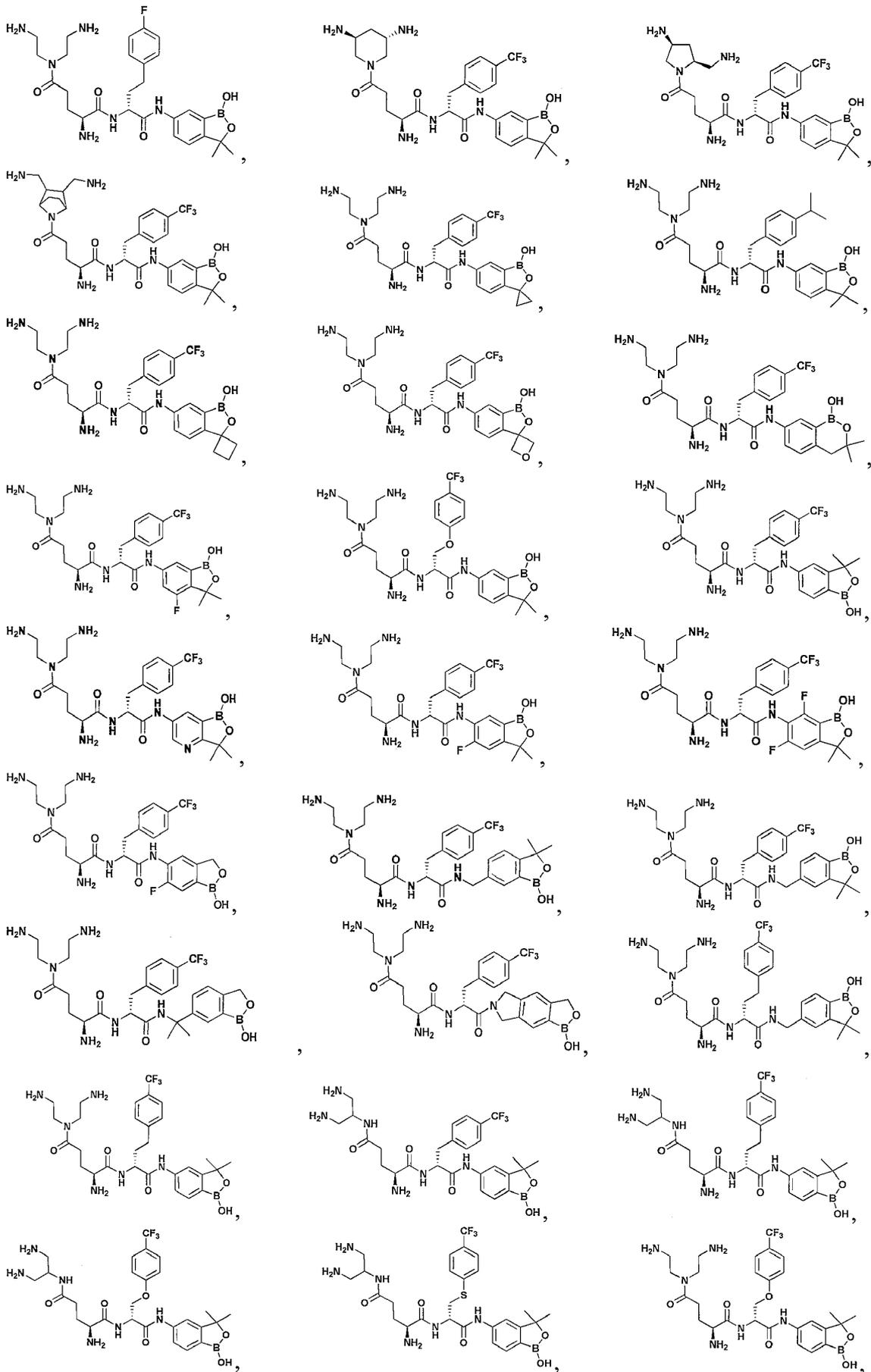
5 R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, carbociclilo C₃-C₇, -OR₂, -SR₂, -SO₂R₂, -SO₂NHR₂, -N(R₂)₂, -CN y -CO₂-alquilo C₁-C₄.

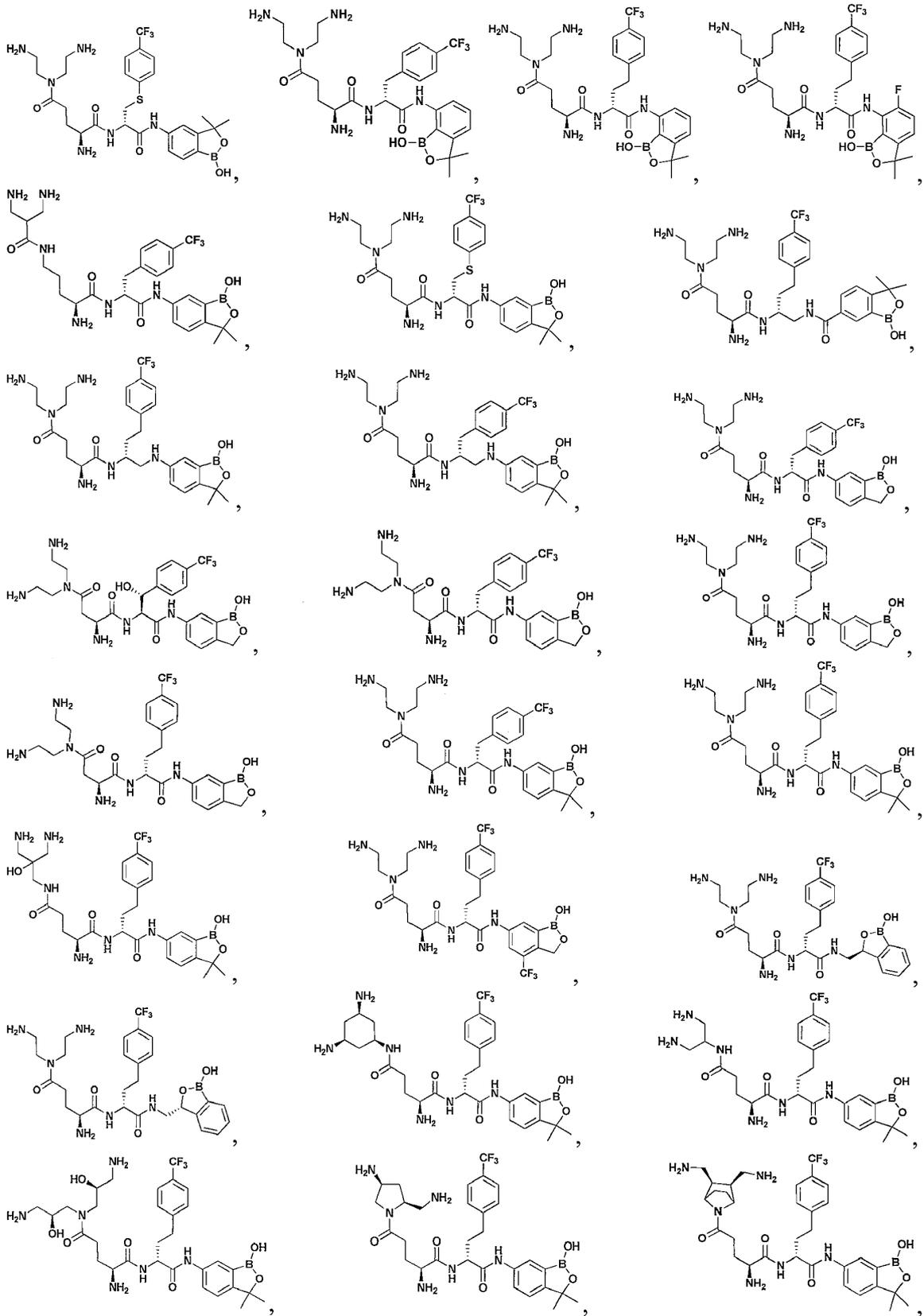
17. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

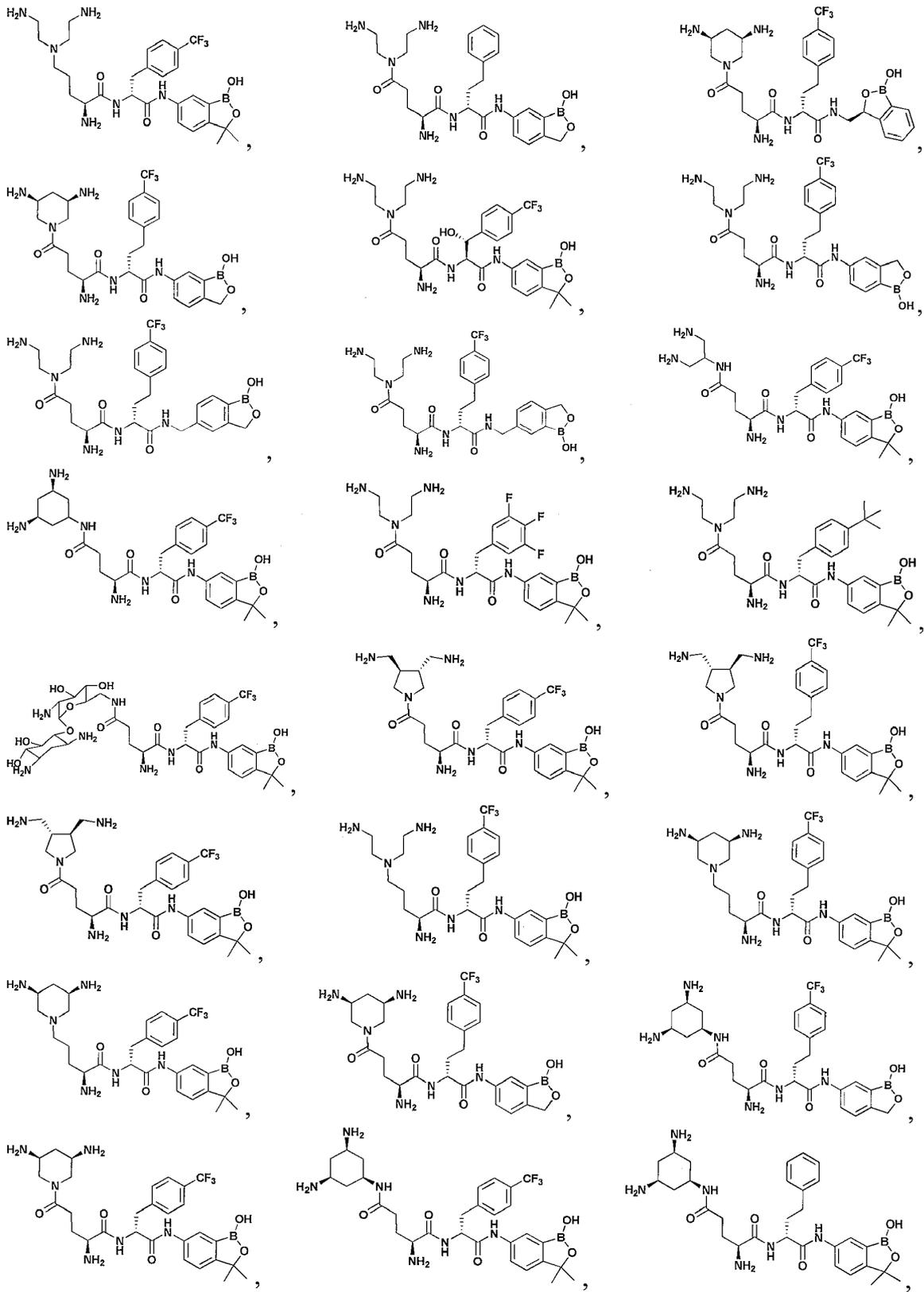


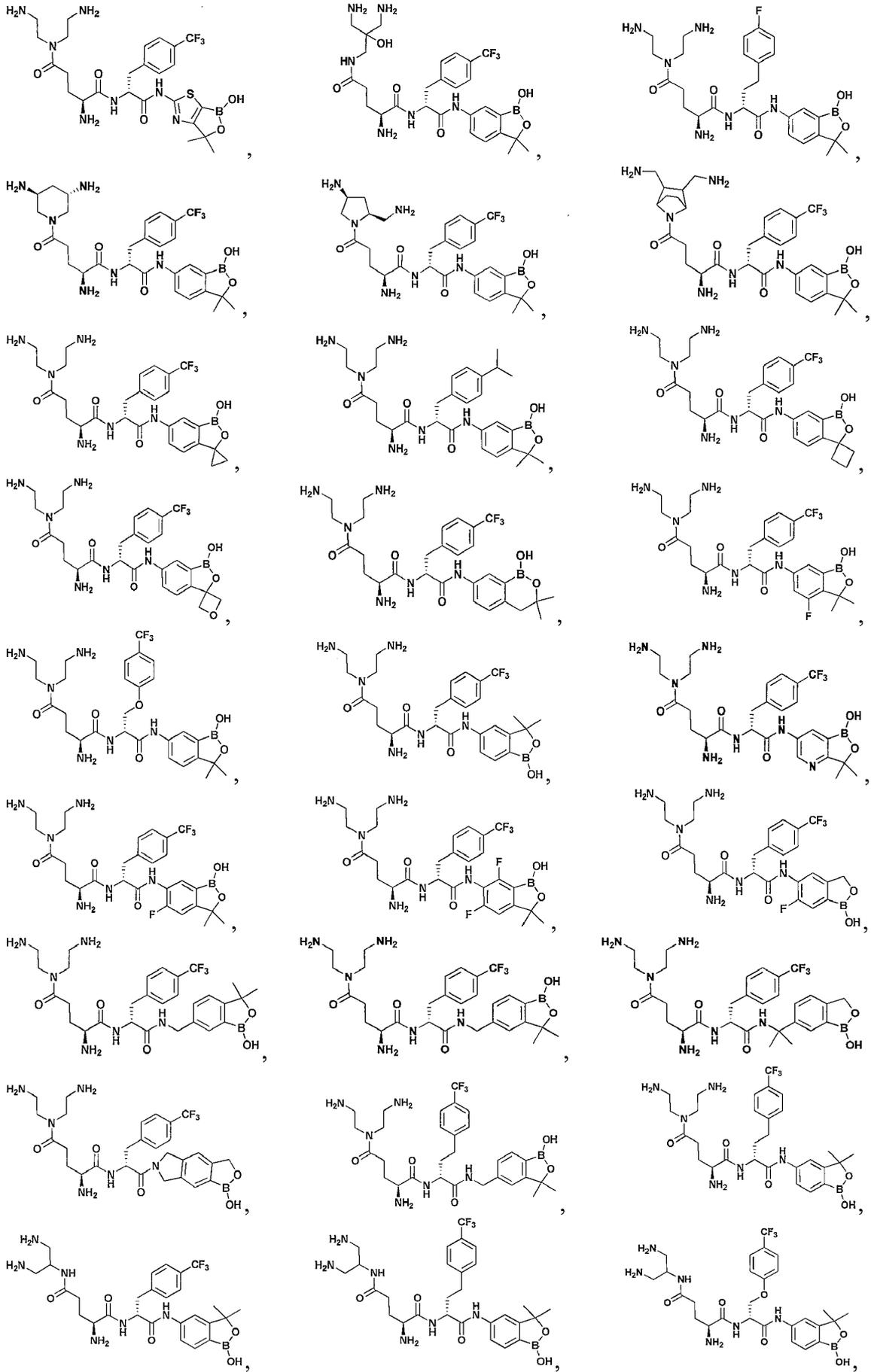


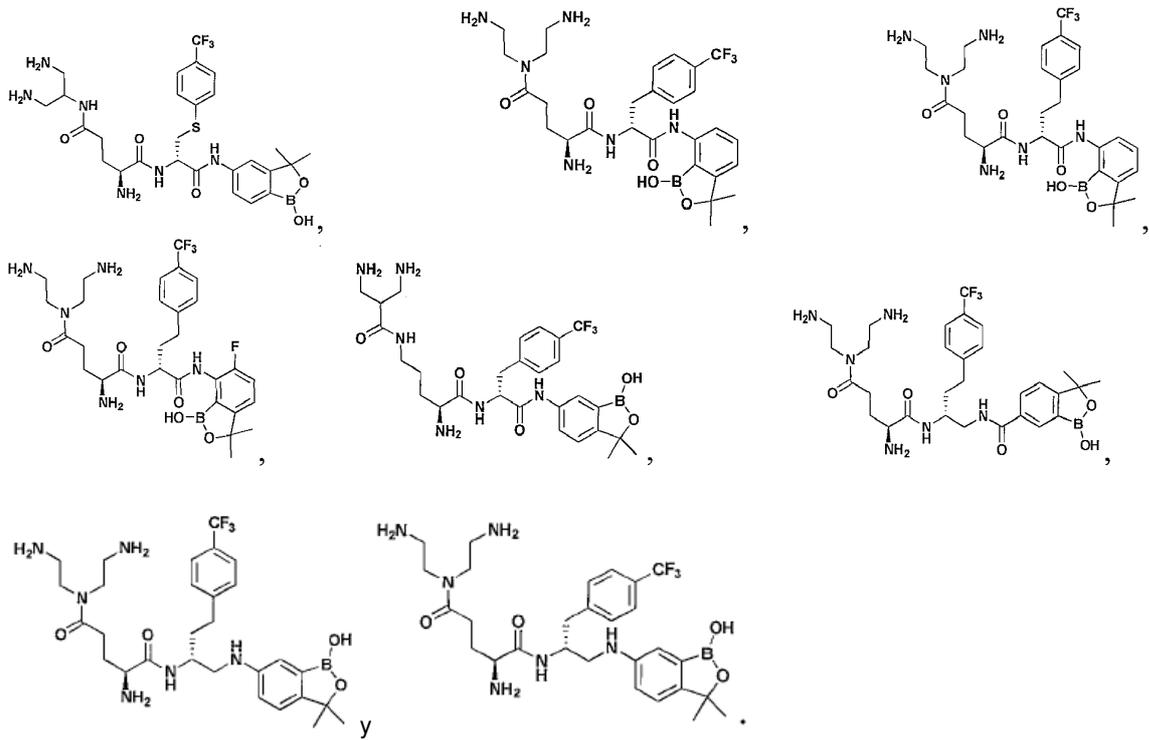






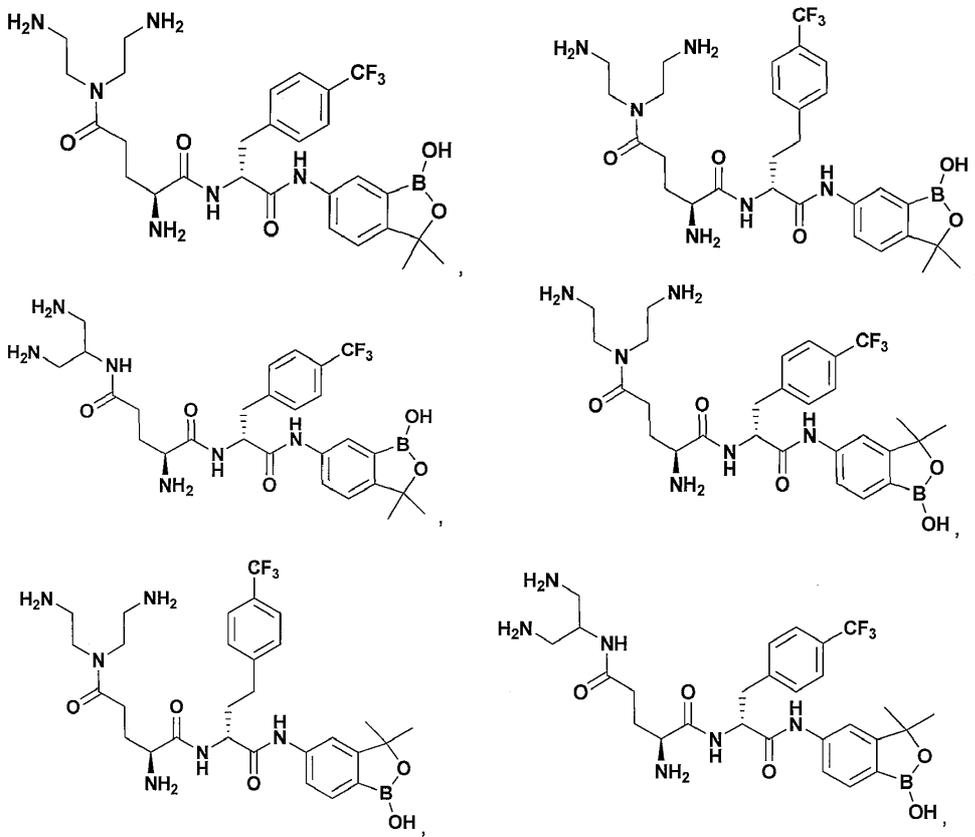






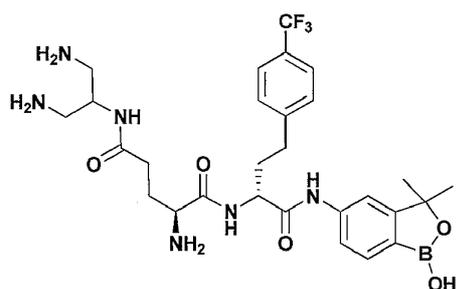
5

18. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



10

y



19. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, para inhibir una bomba de flujo de salida bacteriana en un sujeto infectado con una bacteria que comprende dicha bomba de flujo de salida.

5

20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y otro agente anti-bacteriano para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto infectado con una bacteria o susceptible a infección con una bacteria.

21. Compuesto para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto infectado con una bacteria o susceptible a infección con una bacteria según la reivindicación 20, en el que la bacteria se selecciona de una o más de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología 3452A de *Bacteroides*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii* y *Bacteroides splanchnicus*.

40

22. Compuesto para tratar o prevenir una infección bacteriana en un sujeto infectado con una bacteria o susceptible a infección con una bacteria según la reivindicación 20 ó 21, en el que el agente anti-bacteriano se selecciona de una o más de quinolonas, tetraciclina, glicopéptidos, aminoglucósidos, β -lactamas, rifamicinas, macrólidos/cetólidos, oxazolidinonas, cumermicinas y cloramfenicol.

45

23. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18 y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.