

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 597**

51 Int. Cl.:

**C07F 5/02** (2006.01)

**A61K 31/69** (2006.01)

**A61P 31/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2014 PCT/KR2014/006894**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016558**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2014 E 14831789 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 3029043**

54 Título: **Compuesto de benzoxaborol tricíclico, método de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:

**30.07.2013 KR 20130090493**

**24.07.2014 KR 20140093765**

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

**05.11.2018**

73 Titular/es:

**DONG-A ST CO., LTD. (100.0%)  
64 Cheonho-daero, Dongdaemun-gu  
Seoul 130-823, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, SOON-HOE;  
IM, WEON-BIN;  
HA, SEUNG-BUM;  
PARK, JUNG-SANG;  
KIM, MI-YEON;  
CHOI, SUNG-HAK y  
SUNG, HYUN-JUNG**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 688 597 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**

Compuesto de benzoxaborol tricíclico, método de preparación y uso del mismo

**Campo Técnico**

5 La presente invención se refiere a un derivado de benzoxaborol tricíclico nuevo, un método de preparación del mismo, y el uso de antibióticos que incluyen el mismo como ingrediente activo, y, preferiblemente, al uso de antibióticos contra bacterias Gram-negativas.

**Técnica Relacionada**

10 Entre las décadas de 1960 y 1980 se han desarrollado activamente agentes terapéuticos para bacterias Gram-negativas. Sin embargo, las bacterias Gram-negativas no se han estudiado desde la década de 1990, ya que el interés por las bacterias Gram-positivas se ha incrementado debido a los problemas sociales relacionados con la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM). Desde finales de la década de 2000, ha habido cada vez más advertencias sobre la carencia de agentes terapéuticos para las bacterias Gram-negativas multirresistentes a fármacos, y, así, recientemente están recibiendo de nuevo una gran atención.

15 En la actualidad se usan muchos fármacos para el tratamiento de las infecciones bacterianas Gram-negativas, pero no son eficaces contra las bacterias Gram-negativas multirresistentes a fármacos. Debido a la demanda creciente de fármacos que sean eficaces contra las bacterias Gram-negativas, lo que incluye las bacterias Gram-negativas multirresistentes a fármacos, muchas empresas farmacéuticas les prestan atención, pero no hay muchos antibióticos en desarrollo. Además, se está incrementando el número de cepas intratables resistentes a los antibióticos conocidos, lo que conduce a problemas sociales graves. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar nuevos  
20 antibióticos de amplio espectro.

En la síntesis de proteínas en las bacterias, un aminoácido se activa mediante ATP para formar aminoacil-AMP, que se une a aminoacil t-ARN sintetasa, y el aminoácido se transfiere a t-ARN. Así, se da la carga de t-ARN, y en ese momento la enzima aminoacil t-ARN sintetasa puede ser un objetivo de los antibióticos.

25 En 2010, se informó de un nuevo mecanismo OBORT (atrapamiento de t-ARN mediante oxaborol) para la leucil t-ARN sintetasa. Es un mecanismo nuevo, en el que un compuesto de oxaborol se une a un dominio de edición de leucil t-ARN sintetasa y se une a la A76 terminal del t-ARN por medio de un enlace covalente para el atrapamiento del t-ARN. Existe selectividad debido a una diferencia estructural entre los dominios de edición eucarióticos y bacterianos. Por lo tanto, se puede desarrollar un inhibidor de leucil t-ARN sintetasa como fármaco eficaz contra las bacterias Gram-negativas.

30 Un compuesto de benzoxaborol no es un producto de fermentación, sino un antibiótico sintético nuevo, y se conocen derivados suyos que tienen diversas estructuras. Se describen compuestos que contienen boro, tales como oxaborol, como sustancias antibióticas útiles en los documentos US2006/0234981 y US2007/0155699. Además, los derivados de benzoxaborol se describen en los documentos WO 2008/157726, WO2009/140309, WO2011/060196, WO 2012/033858 y WO2013/093615.

35 El documento WO2008/157726 menciona específicamente solamente un derivado (Compuesto A) que no tiene sustituyentes en las posiciones 7,8 del benzoxaborol tricíclico, por ejemplo, (7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il) metanamina. Este compuesto de benzoxaborol tricíclico exhibe una actividad antibacteriana débil contra una diversidad de bacterias Gram-negativas, y también poca actividad antibacteriana contra *Acinetobacter baumannii*, en particular, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem.

40 El documento WO2013/093615 describe solamente ejemplos específicos de síntesis de un compuesto que tiene un sustituyente en la posición 8 y un compuesto sustituido con un grupo hidroximetilo en la posición 7 del benzoxaborol tricíclico.

45 Por lo tanto, existe una necesidad urgente de un compuesto de benzoxaborol nuevo que se una selectivamente a las bacterias Gram-negativas y que muestre su actividad funcional y minimice los efectos secundarios, y un agente terapéutico que incluya el mismo para el tratamiento de las infecciones bacterianas Gram-negativas, en particular, bacterias Gram-negativas multirresistentes a fármacos que han surgido como una grave amenaza.

**Descripción****Problema Técnico**

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un compuesto de benzoxaborol tricíclico nuevo.

50 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un método de preparación del compuesto de benzoxaborol tricíclico nuevo.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un antibiótico contra bacterias Gram-negativas, lo que incluye las bacterias Gram-negativas multirresistentes a fármacos, en el que el antibiótico incluye el compuesto de benzoxaborol tricíclico nuevo como ingrediente activo. El compuesto de la presente invención se une selectivamente a bacterias Gram-negativas para mostrar su actividad funcional, y de ese modo se minimizan los efectos secundarios. El objetivo adicional de la presente descripción es proporcionar un método antibacteriano, esterilizante o germicida para bacterias Gram-negativas mediante el uso del compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención.

El objetivo adicional de la presente descripción es proporcionar un método para prevenir o tratar las infecciones bacterianas Gram-negativas, que incluye la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención.

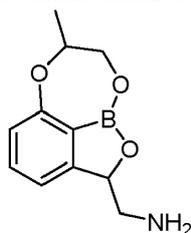
Otro objetivo de la presente descripción es proporcionar el uso antibacteriano, esterilizante o germicida del compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención contra bacterias Gram-negativas.

El objetivo adicional de la presente descripción es proporcionar el uso del compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención en la prevención o el tratamiento de las infecciones bacterianas Gram-negativas.

### 15 Solución Técnica

La presente invención proporciona un compuesto de benzoxaborol tricíclico representado mediante la siguiente Fórmula Química 1, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Fórmula Química 1



En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica antibiótica contra bacterias Gram-negativas, que incluye el compuesto de Fórmula Química 1, el isómero del mismo, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo. Preferiblemente, Las bacterias Gram-negativas pueden ser *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Serratia marcescens*. Las bacterias Gram-negativas pueden ser bacterias Gram-negativas resistentes a carbapenem.

Los presentes inventores han estudiado los compuestos de benzoxaborol que tienen efectos terapéuticos sobre las infecciones bacterianas, y han preparado un compuesto que tiene un efecto antibacteriano *in vitro* que es equivalente o mayor que las sustancias conocidas, y que tiene un efecto antibacteriano excelente contra las bacterias Gram-negativas *in vivo*, y también descubrieron que este compuesto se puede usar de manera más eficaz como agente terapéutico para las infecciones bacterianas Gram-negativas, completando de ese modo la presente invención.

De manera específica, en comparación con el hidrocloreto de (8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina conocido, se descubrió que el compuesto de la presente invención exhibe una actividad antibacteriana potente contra una diversidad de bacterias Gram-negativas, en particular, *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem *in vitro*, y que exhibe efectos terapéuticos excelentes en las infecciones bacterianas en un modelo de ensayo de la eficacia *in vivo*. Además, en comparación con el hidrocloreto de ((2S,8R)-2-(aminometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-8-il)metanol conocido, se descubrió que el compuesto de la presente invención exhibe una actividad antibacteriana *in vitro* intensa contra bacterias patógenas importantes, que incluyen *Acinetobacter baumannii*, y que exhiben efectos terapéuticos excelentes en las infecciones bacterianas en un modelo de ensayo de la eficacia *in vivo*.

Por lo tanto, los presentes inventores pretenden proporcionar un compuesto de benzoxaborol nuevo que se une selectivamente a bacterias Gram-negativas para mostrar su actividad funcional y que minimiza los efectos secundarios, y un antibiótico y/o un agente terapéutico que incluye el mismo para el tratamiento de infecciones con bacterias Gram-negativas, que incluyen *Acinetobacter baumannii*.

Los términos usados en la presente memoria se explicarán brevemente a continuación.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no provoca una irritación significativa a un organismo al que se administra el compuesto, y no impide

la actividad biológica y las propiedades del compuesto, y, en la presente invención, se refiere colectivamente a cualquier sal que conserve la eficacia biológica y las propiedades del compuesto de Fórmula Química 1, y se prefiere con respecto a las propiedades farmacéuticas, biológicas, o de otro tipo. La sal farmacéuticamente aceptable puede incluir las sales de adición de ácido formadas mediante ácidos capaces de formar una sal de adición de ácido atóxica que contiene aniones farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; ácidos orgánicos carbónicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; o ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc. Como ejemplo específico de los mismos, se puede preparar una sal de adición de ácido del compuesto de una realización haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido adecuado.

En este momento, la reacción se puede llevar a cabo en agua, un disolvente orgánico o una mezcla de los mismos, y, de manera específica, en un medio no acuoso tal como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, acetonitrilo, etc. Además, según la forma de la sal farmacéuticamente aceptable, se puede obtener cada forma de las sales mediante una reacción típica que es evidente para los expertos en la técnica. Además, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos formadas por litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, etc., sales de aminoácidos tales como lisina, arginina, guanidina, etc., sales orgánicas tales como dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris (hidroximetil)metilamina, dietanolamina, colina, trietilamina, etc.

Tal como se usa en la presente memoria, el término "isómero" significa un compuesto o una sal del mismo que tiene la misma fórmula química o fórmula molecular, pero que es ópticamente o geoméricamente diferente. El isómero, la sal del mismo, y una mezcla de los mismos (mezcla racémica) también se incluyen en el alcance de la presente invención.

El compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención puede ser un racemato del compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros.

De manera específica, el compuesto representado por la Fórmula Química 1 puede tener un centro de carbono asimétrico. Cuando el compuesto tiene un centro de carbono asimétrico, puede existir en forma de un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, o un racemato del mismo. Todos los tipos de isómeros que incluyen el mismo también se pueden incluir en el alcance del compuesto según una realización de la presente invención.

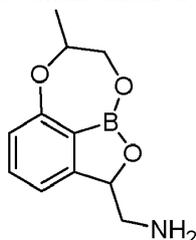
El compuesto según la Fórmula Química 1 según la presente invención o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo pueden exhibir polimorfismo y existir en forma de solvato (p.ej., hidrato, etc.). Además, los compuestos individuales incluyen los estereoisómeros de los mismos o las mezclas de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión "cantidad farmacéuticamente eficaz" significa una cantidad del ingrediente activo que es suficiente para obtener un efecto farmacéutico deseado, y según las circunstancias, significa una concentración o dosis de administración del ingrediente activo en la composición farmacéutica que es suficiente para el efecto farmacéutico deseado.

Más adelante en la presente memoria se describirá la presente invención con más detalle.

En una realización de la presente invención, se proporciona un compuesto de la siguiente Fórmula Química 1, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula Química 1



Tal como se usa en la presente memoria, el isómero significa un compuesto o una sal del mismo que tiene la misma fórmula química o fórmula molecular, pero que es ópticamente o geoméricamente diferente. El isómero, la sal del mismo, y una mezcla de los mismos (mezcla racémica) también se incluyen en el alcance de la presente invención.

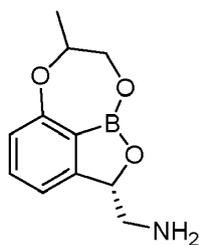
De manera específica, el isómero de la presente invención o el compuesto de benzoxaborol tricíclico puede ser un racemato del compuesto, un enantiómero del mismo, un diastereómero del mismo, una mezcla de enantiómeros, o una mezcla de diastereómeros.

En una realización de la presente invención, el isómero puede ser un enantiómero del compuesto de Fórmula Química 1, un estereoisómero del mismo, o una mezcla de isómeros (mezcla racémica). Como enantiómero, cualquier átomo de carbono asimétrico del compuesto puede existir en cualquier forma de configuraciones (R), (S) y (R, S), y preferiblemente en una forma separada de configuración (R) o (S).

- 5 Al menos un carbono asimétrico seleccionado del grupo que consiste en los carbonos de las posiciones 2 y 7 del anillo de benzoxaborol tricíclico puede ser un enantiómero, por ejemplo, un isómero (2S), un isómero (2R), un isómero (7S), un isómero (7R), un isómero (2S, 7S), un isómero (2S, 7R), un isómero (2R, 7S), o un isómero (2R, 7R), pero no se limita a ellos.

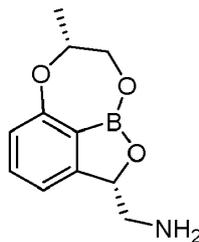
- 10 En una realización específica de la presente invención, el isómero de la presente invención puede ser un isómero (2S) representado mediante la siguiente Fórmula Química 2.

Fórmula Química 2



En otra realización específica de la presente invención, el isómero de la presente invención puede ser un isómero (2S, 7R) representado mediante la siguiente Fórmula Química 3.

- 15 Fórmula Química 3



Como ejemplo según la presente invención, el compuesto de Fórmula Química 1 o el isómero del mismo se pueden seleccionar del grupo que consiste en los siguientes compuestos:

- 1) hidrocloreuro de (7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;
- 20 2) hidrocloreuro de ((2S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;
- 3) hidrocloreuro de ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina;
- 4) ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il) metanamina; y
- 5) hidrocloreuro de ((2S,7S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina.

- 25 En una realización de la presente invención, el compuesto de benzoxaborol tricíclico de la presente invención que se representa mediante la Fórmula Química 1 se puede usar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Como sal, es útil una sal de adición de ácido formada mediante un ácido libre farmacéuticamente aceptable. El ácido libre puede ser un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, etc.; ácidos orgánicos carbónicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, etc.; o un ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc., pero sin limitación. Por ejemplo, el compuesto de benzoxaborol tricíclico de la presente invención puede ser una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, hidrocloreuro.

- 35 Además, el compuesto de benzoxaborol tricíclico de la presente invención que se representa mediante la Fórmula Química 1 puede incluir todas las sales, hidratos, y solvatos que se pueden preparar mediante el método habitual, así como una sal farmacéuticamente aceptable.

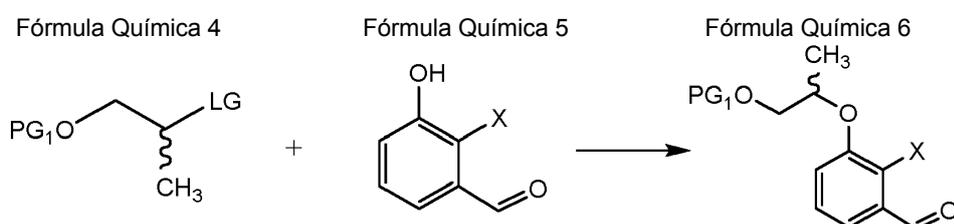
Estas sales farmacéuticamente aceptables según la presente invención se pueden preparar mediante el método habitual, y, por ejemplo, disolviendo el compuesto de Fórmula Química 1 en un disolvente orgánico miscible con el agua, p.ej., acetona, metanol, etanol, acetonitrilo, etc., añadiéndole una cantidad excesiva de un ácido orgánico, o

añadiéndole una disolución acuosa de un ácido inorgánico, y después precipitándolo o cristalizándolo. Posteriormente, se puede llevar a cabo una preparación evaporando el disolvente o una cantidad excesiva del ácido de esta mezcla, y después secándola para obtener una sal de adición o filtrando a vacío una sal precipitada.

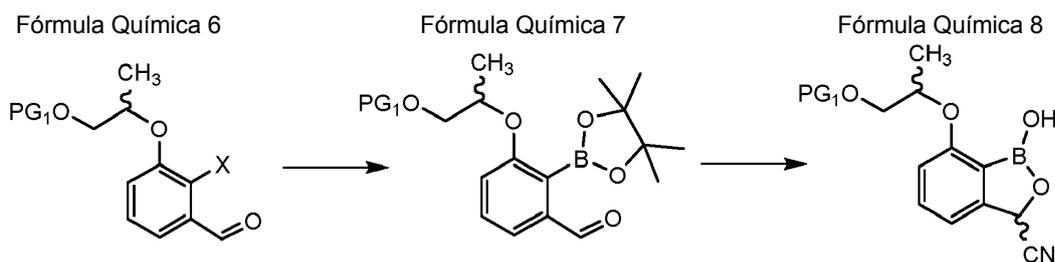
5 Además, la presente invención proporciona un método de preparación del compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 1. El derivado de oxaborol tricíclico de la presente invención se puede preparar mediante diversos métodos según el tipo del estereoisómero, y mediante el método ilustrado más adelante. Es evidente que el siguiente método de preparación tiene fines ilustrativos solamente, y los expertos en la técnica lo pueden modificar fácilmente según el compuesto deseado. Por lo tanto, no se pretende limitar el método de preparación del compuesto de benzoxaborol tricíclico de la presente invención mediante el siguiente método.

10 El método de preparación del compuesto de Fórmula Química 1 según la presente invención puede incluir las etapas de:

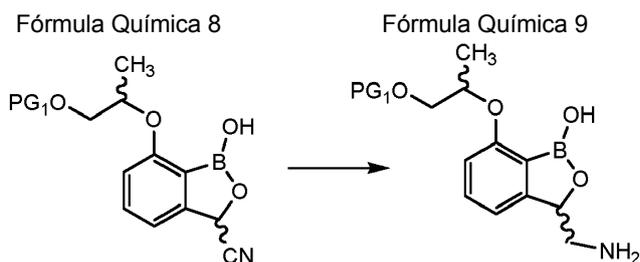
acoplar un compuesto de Fórmula Química 4 y un compuesto de Fórmula Química 5 para preparar un compuesto de Fórmula Química 6;



llevar a cabo una reacción de borilación del compuesto de Fórmula Química 6 para preparar un compuesto de Fórmula Química 7 y después llevar a cabo la cianación para preparar un compuesto de cianobenzoxaborol de Fórmula Química 8;



reducir el compuesto de Fórmula Química 8 para preparar un compuesto de amino benzoxaborol de Fórmula Química 9 mediante la sustitución del grupo ciano con un grupo amino;

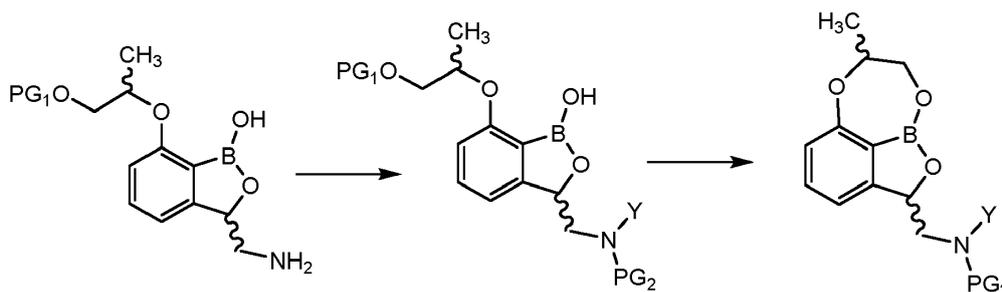


introducir un grupo protector (PG<sub>2</sub>) en el grupo amino del compuesto de Fórmula Química 9 para preparar un compuesto de Fórmula Química 10, llevar a cabo una reacción de condensación del compuesto de Fórmula Química 10 para eliminar el grupo protector (PG<sub>1</sub>), y después llevar a cabo una reacción de ciclación para preparar un compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 11; y

Fórmula Química 9

Fórmula Química 10

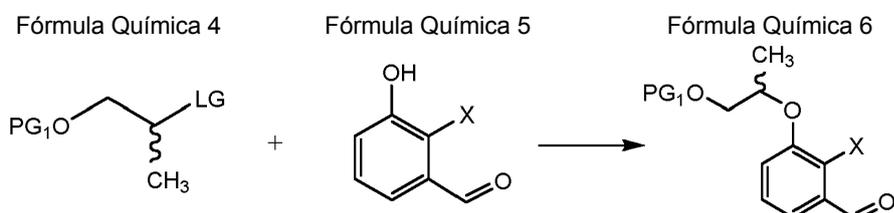
Fórmula Química 11



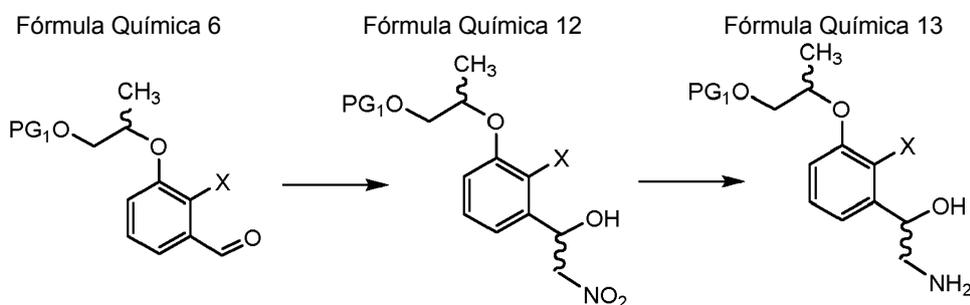
desproteger el grupo amino (PG<sub>2</sub>) del compuesto de Fórmula Química 11 para preparar un compuesto de Fórmula Química 1.

5 Además, el método de preparación del compuesto de Fórmula Química 1 según la presente invención puede incluir las etapas de:

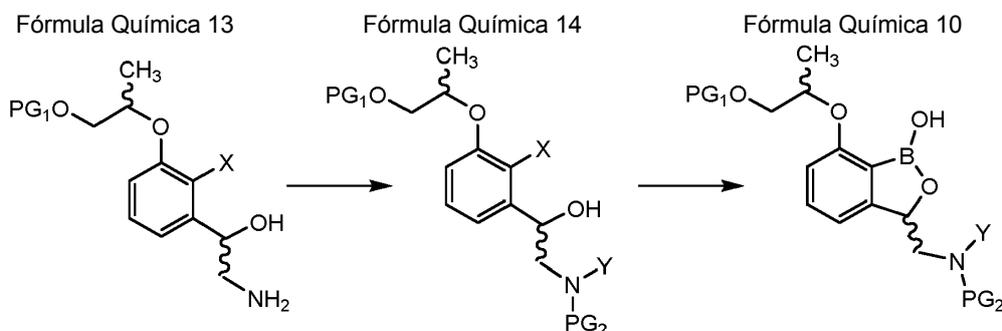
acoplar el compuesto de Fórmula Química 4 y el compuesto de Fórmula Química 5 para preparar el compuesto de Fórmula Química 6;



10 llevar a cabo una reacción de nitración del compuesto de Fórmula Química 6 o usando un ligando quiral o un catalizador quiral para preparar un compuesto de Fórmula Química 12 o isómeros del mismo, reducir el compuesto de Fórmula Química 12 para preparar el compuesto de Fórmula Química 13 mediante la sustitución del grupo nitro con un grupo amino;



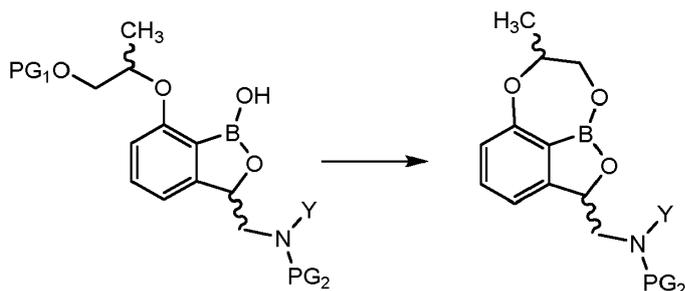
15 introducir un grupo protector (PG<sub>2</sub>) en el grupo amino del compuesto de Fórmula Química 13 para preparar un compuesto de Fórmula Química 14, y llevar a cabo una reacción de borilación del compuesto de Fórmula Química 14 para preparar el compuesto de benzoxaborol de Fórmula Química 10; y



20 llevar a cabo una reacción de intra-ciclación del compuesto de Fórmula Química 10 para eliminar el grupo protector (PG<sub>1</sub>) y después llevar a cabo una reacción de ciclación para preparar un compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 11; y

Fórmula Química 10

Fórmula Química 11



desproteger el grupo amino del compuesto de Fórmula Química 11 para preparar el compuesto de Fórmula Química 1.

5 En las Fórmulas Químicas 4 a 14, PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> son grupos protectores para proteger los grupos activos, y son cada uno independientemente bencilo, t-butilo, Boc (terc-butiloxycarbonilo), pmb (4-metoxibencilo), Fmoc (Fluorenilmetiloxycarbonilo), Ts (tosilato), MOM (metoximetilo), THP (tetrahidropiraniilo), TBDMS (terc-butildimetilsililo), o TBDPS (terc-butildimetilsililo),

LG es un grupo saliente que se elimina durante la reacción de condensación, y es halógeno, un grupo para-toluenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo,

10 X es hidrógeno, halógeno, o trifluorometanosulfonilo, y

Y es hidrógeno o PG<sub>2</sub>.

En una realización específica de la presente invención, la reacción de borilación se puede llevar a cabo mediante el uso de bis (pinacolato)diboro o 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, pero no se limita a ellos.

15 En otra realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica, en particular, una composición farmacéutica de agente antibacteriano contra las bacterias Gram-negativas, que incluye uno o más seleccionados del grupo que consiste en el compuesto de Fórmula Química 1, los isómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como ingrediente activo.

20 Una realización de la presente descripción proporciona un método para prevenir o tratar las infecciones bacterianas Gram-negativas, que incluye la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención a un sujeto que necesita la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades asociadas a la infección bacteriana Gram-negativa. Antes de la etapa de administración, el método puede incluir además la etapa de determinar si el paciente necesita la prevención y/o el tratamiento de las enfermedades asociadas a la infección bacteriana Gram-negativa.

25 En una realización adicional, la presente descripción se refiere al uso del antibiótico contra bacterias Gram-negativas, que incluye uno o más seleccionados del grupo que consiste en el compuesto de Fórmula Química 1, los isómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo como ingrediente activo, o el uso del mismo para la prevención y/o el tratamiento de las infecciones bacterianas Gram-negativas.

30 El compuesto de Fórmula Química 1, los isómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo usados en la composición farmacéutica, el método terapéutico y el uso según la presente invención son los mismos que se describieron anteriormente.

35 El compuesto de benzoxaborol tricíclico nuevo según la presente invención es un antibiótico de amplio espectro contra las bacterias Gram-negativas, en particular, bacterias Gram-negativas multirresistentes a fármacos, y, por ejemplo, exhibe una actividad antibacteriana excelente contra *Acinetobacter baumannii*, y de ese modo se usa de manera eficaz como una sustancia antibiótica nueva. Las bacterias Gram-negativas son más preferiblemente bacterias Gram-negativas resistentes a carbapenem. Los ejemplos específicos de las bacterias Gram-negativas pueden incluir *A. baumannii*, *C. freundii*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* o *S. marcescens*. Lo más preferiblemente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica antibiótica contra *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) resistente a carbapenem.

40 La composición farmacéutica que incluye el compuesto de Fórmula Química 1, el isómero del mismo o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo se puede preparar en forma de una formulación farmacológica típica. Por ejemplo, la formulación farmacológica se puede preparar en una diversidad de formulaciones para administración oral o parenteral, y el tipo de la formulación puede diferir, dependiendo del uso, el método de administración, el propósito de la administración, etc.

45 Cuando se prepara en una diversidad de formulaciones para administración oral o parenteral, se puede formular mediante el uso de uno o más agentes auxiliares seleccionados del grupo que consiste en diluyentes, excipientes,

etc., tal como un relleno típico, un agente de carga, un aglutinante, un agente humectante, un agente disgregante, o un tensioactivo.

Una formulación sólida para administración oral puede incluir un comprimido, píldora, polvo, gránulo, y cápsula, y estas formulaciones sólidas se preparan mezclando el ingrediente activo con al menos un excipiente, por ejemplo, seleccionado del grupo que consiste en almidón, carbonato cálcico, sacarosa, lactosa, gelatina, etc. Además del excipiente simple, se puede usar un lubricante, tal como estearato magnésico, talco, etc. Como formulación líquida para administración oral, se puede usar una suspensión, un líquido para uso interno, una emulsión, un jarabe o similares. Cuando se prepara en una formulación líquida, se pueden usar los diluyentes simples usados habitualmente, tales como agua y/o parafina líquida. De manera arbitraria, se pueden incluir adicionalmente uno o más seleccionados del grupo que consiste en otros diversos excipientes, por ejemplo, un agente humectante, un edulcorante, un agente aromatizante, un agente conservante, etc.

La administración parenteral se puede llevar a cabo por una vía tal como la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, o percutánea. Una formulación para administración parenteral incluye las soluciones, suspensiones, emulsiones acuosas o no acuosas estériles, formulaciones liofilizadas, supositorios, etc. Como disolvente no acuoso para la preparación de soluciones no acuosas o como disolvente de suspensión para la preparación de suspensiones, se puede usar propileno glicol, polietileno glicol, un aceite vegetal tal como aceite de oliva, un éster inyectable tal como oleato de etilo, etc. Como base para los supositorios, se puede usar Witepsol, Macrogol, Tween 61, manteca de cacao, manteca de laurel, glicerogelatina, etc.

El contenido de uno o más ingredientes activos seleccionados del grupo que consiste en el compuesto de Fórmula Química 1, los isómeros del mismo y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en la composición farmacéutica puede ser, por ejemplo, 0,001 al 99,9% en peso, 0,01 al 90 % en peso, o 0,1 al 50 % en peso, pero no se limitan a ello. Se puede controlar de manera adecuada, dependiendo del tipo de formulación, el método de administración, el propósito de la administración, etc.

Además, la cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de la presente invención que incluye el compuesto de Fórmula Química 1, el isómero del mismo y/o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 mg/día. La cantidad farmacéuticamente eficaz se puede inyectar o administrar una vez o varias veces al día, teniendo en cuenta el peso, la edad, el sexo, el estado de salud, y la dieta del paciente, el momento de la administración, el método de administración, la velocidad de excreción, la gravedad de la enfermedad, etc., pero sin limitarse a ello. Es posible administrar la composición con diversas dosis y métodos de administración.

Además, si el derivado de benzoxaborol tricíclico de la presente invención es para administración oral, se puede incluir el compuesto de Fórmula Química 1 o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 95% en peso, y preferiblemente, del 1 al 70% en peso en la formulación.

El paciente puede ser un mamífero, por ejemplo, primates que incluyen seres humanos, roedores que incluyen ratones, ratas, etc., y de manera específica seres humanos. Por ejemplo, el paciente puede ser un mamífero, por ejemplo, seres humanos cuyos síntomas o enfermedades se pueden prevenir, mejorar, y/o tratar mediante la administración del compuesto según la presente invención.

### Campo Técnico

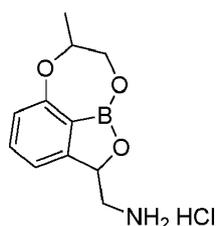
El compuesto de benzoxaborol tricíclico según la presente invención tiene un amplio espectro antibacteriano contra bacterias resistentes, una toxicidad baja, y una actividad antibacteriana excelente contra las bacterias Gram-negativas, en particular, las bacterias Gram-negativas resistentes a antibióticos, por ejemplo, *Acinetobacter baumannii*, y así exhiben efectos antibacterianos potentes sobre una diversidad de bacterias patógenas en seres humanos y animales. Por lo tanto, se puede usar de manera eficaz como antibiótico contra las bacterias Gram-negativas o en la prevención, la mejora, y/o el tratamiento de enfermedades asociadas a la infección bacteriana Gram-negativa.

### Ejemplo

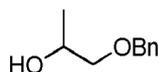
A continuación en la presente memoria, se proporcionan los Ejemplos preferidos y los Ejemplos Experimentales para una mejor comprensión. Sin embargo, estos Ejemplos y Ejemplos Experimentales tienen fines ilustrativos solamente, y no se pretende limitar la invención mediante estos Ejemplos.

A menos que se especifique de otra manera, todos los reactivos usados más adelante se adquirieron de Aldrich Korea, Acros, Lancaster, TCI, Alfa aesar, etc., y la 1H RMN se llevó a cabo en un aparato Varian de 400 MHz, 600 MHz.

### EJEMPLO 1 Preparación de hidrocloreto de (7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina



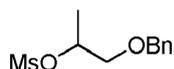
## Etapa 1 Preparación de 1-(benciloxi)propan-2-ol



5 Se disolvió 1,2-propanodiol (5 g, 65,7 mmol) y NaH (3,29 g, 82,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (70 mL). Se añadió bromuro de bencilo (7,82 mL, 65,7 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 2 hr. Después de terminar la reacción, se llevó a cabo la extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (4,45 g, 41%).

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,37 (1H, s ancho), 3,28 (1H, dd, J = 9,4, 8,2 Hz), 3,47 (1H, dd, J = 9,4, 3,0 Hz), 3,98-4,02 (1H, m), 4,56 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m).

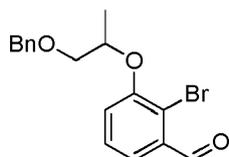
## Etapa 2 Preparación de metanosulfonato de 1-(benciloxi)propan-2-ilo



15 El 1-(benciloxi)propan-2-ol (4,5 g, 27,1 mmol) preparado mediante la Etapa 1 se disolvió en piridina (50 mL). Se añadió cloruro de metano sulfonilo (2,32 ml, 29,8 mmol) a 0 °C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 hr. Después de terminar la reacción, se llevó a cabo la extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (6,00 g, 91%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,25 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,01 (3H, s), 3,51-3,61 (2H, m), 4,56 (2H, d, J = 2,0 Hz), 4,89-4,94 (1H, m), 7,26-7,37 (5H, m).

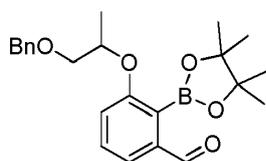
## 20 Etapa 3 Preparación de 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-2-bromobenzaldehído



25 El metanosulfonato de 1-(benciloxi)propan-2-ilo (3,65 g, 14,9 mmol) preparado mediante la Etapa 2 y 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (3,00 g, 14,9 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (50 mL). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,13 g, 29,8 mmol), seguido de agitación con reflujo a 100 °C durante 16 hr. Después de reducir la temperatura del reactivo hasta la temperatura ambiente, se llevó a cabo una extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (4,06 g, 78%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,40 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 10,0, 4,0 Hz), 3,75 (1H, dd, J = 10,4, 6,4 Hz), 4,61-4,65 (3H, m), 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,28-7,35 (6H, m), 7,52 (1H, dd, J = 8,2, 1,0 Hz), 10,43 (1H, d, J = 0,4 Hz).

## Etapa 4 Preparación de 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído

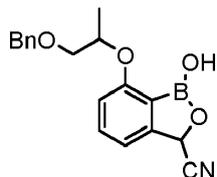


El 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-2-bromobenzaldehído (3,00 g, 8,59 mmol) preparado mediante la Etapa 3 se disolvió en dioxano (60 mL). Se añadió 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno dicloropaladio (314 mg, 0,43 mmol), acetato

potásico (1,68 g, 17,2 mmol), y bis (pinacolato)diboro (4,36 g, 17,2 mmol), seguido de agitación con reflujo a 100 °C durante 1 hr. Después de reducir la temperatura del reactivo hasta la temperatura ambiente, se llevó a cabo la extracción con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (700 mg, 20%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,43 (12H, s), 3,64 (1H, dd, J = 10,0, 5,2 Hz), 3,69 (1H, dd, J = 10,0, 5,6 Hz), 4,55 (2H, d, J = 3,2 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 12,0, 5,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,27-7,34 (5H, m), 7,38 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,8 Hz), 9,92 (1H, s).

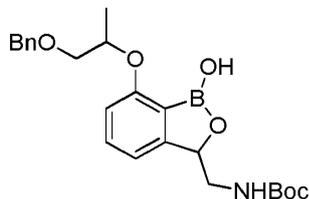
Etapa 5 Preparación de 7-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-carbonitrilo



El 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (700 mg, 1,76 mmol) preparado mediante la Etapa 4 se disolvió en agua (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml). Se añadió cianuro sódico (87 mg, 1,78 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 hr, al reactivo se le añadió ácido clorhídrico 2 N a pH 1. Después de terminar la reacción, se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (500 mg, 88%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,21-1,24 (3H, m), 3,59-3,70 (2H, m), 4,30-4,42 (1H, m), 4,43-4,52 (1H, m), 4,66-4,77 (2H, m), 5,79 (1H, s), 5,82 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25-7,39 (5H, m), 7,53 (1H, td, J = 7,7, 1,9 Hz), 8,13 (1H, s), 8,26 (1H, s).

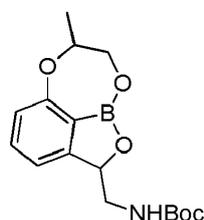
Etapa 6 Preparación de ((7-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de t-butilo



Se disolvió el 7-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-3-carbonitrilo (500 mg, 1,55 mmol) preparado mediante la Etapa 5 en tetrahidrofurano anhidro (10 ml). Se añadió un reactivo de complejo de borano tetrahidrofurano 1 M (3,1 ml) lentamente a temperatura ambiente. Después, el reactivo se agitó con reflujo durante 3 hr, y después la temperatura del reactivo se redujo enfriando lentamente a temperatura ambiente. Después al reactivo se le añadió lentamente metanol, se llevó a cabo una destilación azeotrópica con concentración a presión reducida. Después de repetir el proceso anterior tres veces mediante el uso de metanol (10 ml) tres veces, el reactivo concentrado se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml). Al reactivo se le añadió trietilamina (0,42 ml) y dicarbonato de di-t-butilo (0,35 ml) en orden, y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 hr. Después de añadir al reactivo ácido clorhídrico 2 N hasta pH ácido, se llevó a cabo una extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (340 mg, 51%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,22 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,42 (9H, s), 2,98 - 3,08 (1H, m), 3,58 - 3,69 (2H, m), 3,82 - 3,95 (1H, m), 4,36 - 4,43 (1H, m), 4,64 - 4,76 (1H, m), 4,96 - 5,08 (1H, m), 5,19 - 5,24 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31 - 7,46 (6H, m), 7,53 (1H, s), 7,60 (1H, s).

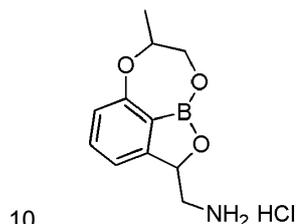
Etapa 7 Preparación de ((7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de t-butilo



5 El ((7-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[*c*][1,2]oxaborol-3-il)metil)carbamato de t-butilo (200 mg, 0,439 mmol) preparado mediante la Etapa 6 e hidróxido de paladio (12,3 mg, 0,088 mmol) se disolvieron en metanol (5 ml), seguido de agitación con reacción de hidrogenación durante 1 hr. Después de filtrar la disolución de reacción con Celite mediante el uso de acetato de etilo, la disolución residual se filtró a presión reducida. Se produjo el compuesto del título (140 mg, 89%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,42 (9H, s), 1,47 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz), 2,98-3,08 (1H, m), 3,80-3,93 (1H, m), 4,22 (2H, s), 4,18-4,42 (1H, m), 4,90-5,18 (1H, m), 5,30-5,37 (1H, m), 6,85 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 6,98 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,42 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz).

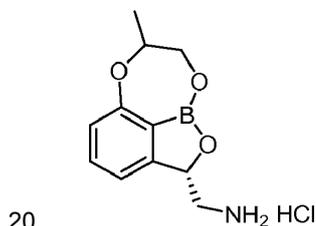
Etapa 8 Preparación de hidrocloreto de (7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina



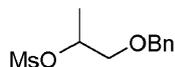
15 El ((7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metil)carbamato de t-butilo (140 mg, 0,439 mmol) preparado mediante la Etapa 7 se disolvió en dioxano (5 ml). Se añadió una disolución de ácido clorhídrico (disolución 4 N en dioxano, 3,29 ml, 13,1 mmol) a 0 °C. La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr, se concentró a presión reducida para eliminar el disolvente, y se disolvió en éter etílico. El sólido obtenido se filtró. Se produjo el compuesto del título (92,0 mg, 96%).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,43 (3H, s), 2,91-2,99 (1H, m), 3,58 (1H, td,  $J = 13,0, 2,7$  Hz), 4,15-4,42 (3H, m), 5,46 (1H, t,  $J = 10,4$  Hz), 6,88 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz), 7,03 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,47 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz).

**EJEMPLO 2 Preparación de hidrocloreto de ((2S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina**



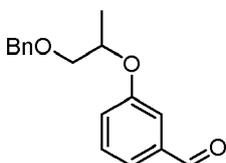
Etapa 1 Preparación de metanosulfonato de 1-(benciloxi)propan-2-ilo



25 El compuesto de partida 1-(benciloxi)propan-2-ol (36 g, 217 mmol) y diisopropiletilamina (39,2 g, 303 mmol) se disolvieron en tolueno (540 mL). Se añadió cloruro de metano sulfonilo (2,32 ml, 29,8 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 2 hr y más agitación a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de terminar la reacción, se llevó a cabo la extracción con agua (500 ml) y tolueno (200 ml, dos veces). La capa orgánica se extrajo con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), y se lavó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (53 g).

30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,40 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 3,01 (3H, s), 3,52-3,61 (2H, m), 4,55 y 4,57 (2H, ABq,  $J_{AB} = 11,8$  Hz), 4,88-4,96 (1H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

Etapa 2 Preparación de 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído

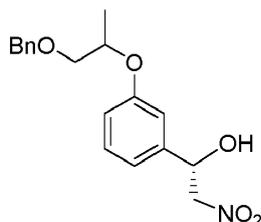


El compuesto de partida 3-hidroxi benzaldehído (26,5 g, 217 mmol) y carbonato potásico (36,0 g, 261 mmol) se

- 5 disolvieron en dimetilformamida (540 mL), seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. El metanosulfonato de 1-(benciloxi)propan-2-ilo (53 g, 217 mmol) preparado mediante la Etapa 1 del Ejemplo 1 se añadió lentamente, seguido de agitación a 100 °C durante 10 hr. El reactivo se enfrió a temperatura ambiente. El reactivo se extrajo con agua helada (1 L) y heptano (500 ml, dos veces). La capa orgánica se extrajo con una disolución acuosa de hidróxido sódico 0,02 N (200 ml, dos veces), disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,01 N (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), y se lavó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (46 g, 78%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,35 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,68 (1H, dd, J = 10,4, 6,0 Hz), 3,59 (1H, dd, J = 10,0, 4,4 Hz), 4,59 (2H, s), 4,63-4,71 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 9,95 (1H, s).

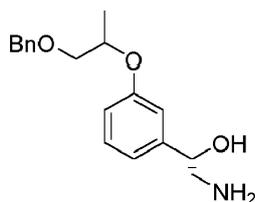
- 10 Etapa 3 Preparación de (1S)-1-(3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol



- 15 Se disolvió acetato de cobre monohidrato (0,739 g, 3,70 mmol) y (1R)-1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)biciclo[2.2.1]heptano-2-amina (0,994 g, 4,07 mmol) en etanol (110 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de añadir lentamente nitrometano (22,6 g, 370 mmol) al reactivo, el reactivo se agitó a -30 °C durante 30 minutos. El 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído (20 g, 74 mmol) preparado mediante la Etapa 1 se diluyó en etanol (40 ml), y se añadió lentamente al reactivo manteniendo la temperatura a -30 °C durante alrededor de más de 1 hr. Al reactivo a -30 °C con agitación se le añadió diisopropiletilamina (1,29 ml, 7,40 mmol), se agitó a la misma temperatura durante más de 24 hr, y se calentó lentamente a la temperatura ambiente. El reactivo se extrajo con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (300 ml) y diclorometano (300 ml), y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (80 ml, dos veces). La capa orgánica se extrajo con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), y se lavó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (25,3 g).

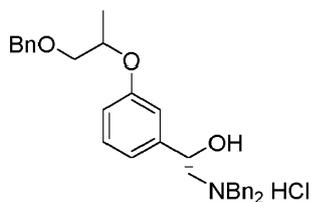
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,33 (3H, m), 2,90 (1H, s ancho), 3,54-3,59 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 4,45 (1H, m), 4,50-4,62 (4H, m), 5,38 (1H, m), 6,86-6,99 (3H, m), 7,24-7,38 (6H, m).

- 25 Etapa 4 Preparación de (1S)-2-amino-1-(3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol



- 30 El (1S)-1-(3-((1-(benciloxi)propanil)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol (25,3 g, 76,0 mmol) preparado mediante la Etapa 3 se disolvió en etanol (381 mL). Se añadió un 5% de paladio/carbono activo (4,06 g, 1,91 mmol) y un 5% de platino/carbono activo (1,01 g, 0,259 mmol) como catalizador. Después de llevar a cabo la reacción de hidrogenación a temperatura ambiente (alrededor de 25 °C) a una presión de 3447 - 4136 hPa (50-60 psi) durante más de 9 hr, se llevó a cabo una filtración mediante el uso de Celite para eliminar el paladio y platino. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (22,2 g, 97%).

Etapa 5 Preparación de hidrocloreto de (1S)-1-(3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol

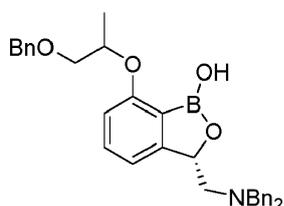


- 35 El (1S)-2-amino-1-(3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol (22,2 g, 73,6 mmol) preparado mediante la Etapa 4 se disolvió en etanol (245 ml). Se añadió carbonato potásico (22,4 g, 162 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante alrededor de 15 hr. Al reactivo se le añadió metil terc-butil éter (100 ml), se enfrió a 0 °C, y se agitó durante 30 minutos. Después de filtrar el precipitado sólido obtenido mediante el uso de Celite, al filtrado se le

añadió una disolución saturada de ácido clorhídrico (12,3 ml, 147 mmol), y se agitó durante 30 minutos. Después de eliminar el metil terc-butil éter y el ácido clorhídrico en exceso mediante concentración, se llevó a cabo una destilación azeotrópica mediante el uso de isopropanol (100 ml) para eliminar el agua restante. Después de eliminar el agua repitiendo la destilación azeotrópica dos o tres veces, al sólido restante se le añadió isopropanol (45 ml), y se agitó a 60 °C durante 2 hr para disolver el sólido. Después de enfriar a temperatura ambiente lentamente de nuevo, se agitó durante 2 hr. Se añadió lentamente metil terc-butil éter a temperatura ambiente durante 1 hr cuando comenzó a producirse un sólido, seguido de agitación durante 2 hr más. Después de filtrar el sólido blanco obtenido, el sólido filtrado se lavó con metil terc-butil éter (50 ml). El sólido se secó a presión reducida. El compuesto del título (20,4 g, 54%) se produjo en una fase sólida blanca.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,98-3,03 (1H, m), 3,13-3,22 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 10,2, 4,6 Hz), 3,59-3,64 (1H, m), 4,15-4,18 (1H, m), 4,34 (1H, dd, J = 13,2, 5,2 Hz), 4,46-4,55 (3H, m), 4,57 (2H, s), 5,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,42 (1H, s), 6,62 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,75 (1H, s ancho), 6,80 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,26-7,35 (5H, m), 7,44-7,51 (6H, m), 7,61-7,63 (2H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 12,06 (1H, s ancho).

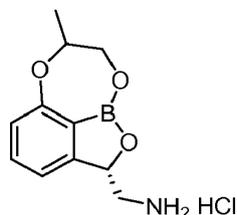
Etapas 6 Preparación de (3S)-7-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-(dibencilamino)metilbenzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



El hidrocloreto de (1S)-1-(3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol (10 g, 19,3 mmol) preparado mediante la Etapa 4 se disolvió en tolueno anhidro (77 ml) en un matraz (A) relleno de nitrógeno. Después de calentar el reactivo que no se disolvió totalmente a 40-45 °C manteniendo el nitrógeno, se añadió lentamente n-butillitio (disolución 2,5 M en hexano, 8,49 ml, 21,2 mmol) durante alrededor de 1 hr. Después de agitar 1 hr, el reactivo se enfrió hasta -30 °C, se agitó, y se le añadió lentamente n-butillitio (disolución 2,5 M en hexano, 37,82 ml, 94,3 mmol) durante alrededor de 1 hr manteniendo el nitrógeno. La temperatura del reactivo se mantuvo por debajo de -20 °C. Se disolvió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (31,2 ml, 154 mmol) mediante el uso de tetrahidrofuran (9 ml) y tolueno anhidro (77 ml) en otro matraz (B), seguido de agitación a -40 °C. Al reactivo del matraz (B) se le añadió el reactivo del matraz (A) lentamente gota a gota durante alrededor de 2 hr. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hr, el reactivo se calentó lentamente a 10 °C durante 1 hr. Al reactivo agitado se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico del 5% (150 ml) gota a gota. El reactivo en suspensión se filtró, y el filtrado se lavó con acetato de etilo (50 ml). Después de extraer la capa acuosa del filtrado con acetato de etilo (100 ml) dos veces, toda la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (6,03 g, 62%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 14,0, 7,6 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 14,4, 3,6 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 10,0, 2,8 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,0, 8,0 Hz), 3,74 (2H, d, J = 13,6 Hz), 3,90 (2H, d, J = 13,6 Hz), 4,36-4,42 (1H, m), 4,65 y 4,72 (2H, ABq, J<sub>AB</sub> = 12,4 Hz), 5,35-5,38 (1H, m), 6,76-6,83 (2H, m), 7,19-7,38 (16H, m).

Etapas 7 Preparación de hidrocloreto de ((2S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina

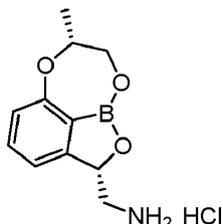


El (3S)-7-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-((dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (5,56 g, 11,0 mmol) de la Etapa 6 se disolvió mediante el uso de la disolución mixta de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (13,2 ml, 13,2 mmol) y metanol (110 ml) a temperatura ambiente. Se añadió un catalizador del 5% de paladio/carbono activo al reactivo. El reactivo se calentó a 50 °C, y se relleno con gas hidrógeno a una presión de 3447 - 4136 hPa (50-60 psi) mientras se agitaba. Después de llevar a cabo la reacción manteniendo el estado anterior durante más de 10 hr, el reactivo se filtró mediante el uso de Celite para eliminar el paladio. La capa de Celite filtrada se lavó con metanol (10 ml), y después se concentró el filtrado. Al filtrado se le añadió isopropanol (50 ml), y se llevó a cabo una destilación azeotrópica para eliminar el agua. Después de eliminar el agua llevando a cabo una destilación azeotrópica dos o tres veces, al sólido obtenido se le añadió isopropanol (7 ml), se agitó durante más de 5 hr, y la

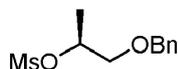
suspensión se filtró. El sólido obtenido se lavó con isopropanol (3 ml). El sólido filtrado, que se recogió, se secó a presión reducida. Se produjo el compuesto del título (2,4 g, 86%).

$^1\text{H-RMN}$  (DMSO- $d_6$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,40 (3H, s), 2,82-2,93 (1H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 4,14-4,30 (3H, m), 5,50-5,60 (1H, m), 6,79-6,83 (1H, m), 7,10-7,15 (1H, m), 7,48 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 8,40 (3H, s ancho).

5 **EJEMPLO 3 Preparación de hidrocloreto de ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[cd]azulen-2-il)metanamina**



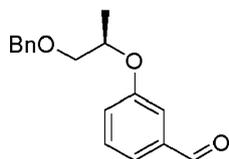
Etapa 1 Preparación de metanosulfonato de (S)-1-(benciloxi)propan-2-ilo



- 10 El compuesto de partida (S)-1-(benciloxi)propan-2-ol (36 g, 217 mmol) y diisopropiletilamina (39,2 g, 303 mmol) se disolvieron en tolueno (540 mL). Se añadió cloruro de metano sulfonilo (2,32 ml, 29,8 mmol) a 0 °C, seguido de agitación durante 2 hr y más agitación a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de terminar la reacción, se llevó a cabo la extracción con agua (500 ml) y tolueno (200 ml, dos veces). La capa orgánica se extrajo con disolución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), y se lavó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (53 g).
- 15

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,40 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 3,01 (3H, s), 3,52-3,61 (2H, m), 4,55 y 4,57 (2H, ABq,  $J_{AB} = 11,8$  Hz), 4,88-4,96 (1H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

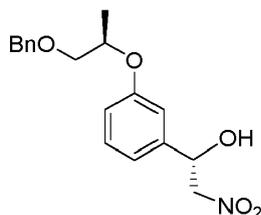
Etapa 2 Preparación de (R)-3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído



- 20
- 25 El compuesto de partida 3-hidroxi benzaldehído (26,5 g, 217 mmol) y carbonato potásico (36,0 g, 261 mmol) se disolvieron en dimetilformamida (540 mL), seguido de agitación a 0 °C durante 30 minutos. El metanosulfonato de (S)-1-(benciloxi)propan-2-ilo (53 g, 217 mmol) preparado mediante la Etapa 1 se añadió lentamente, seguido de agitación a 100 °C durante 10 hr. El reactivo se enfrió a temperatura ambiente. El reactivo se extrajo con agua helada (1 L) y heptano (500 ml, dos veces). La capa orgánica se extrajo con una disolución acuosa de hidróxido sódico 0,02 N (200 ml, dos veces), disolución acuosa de ácido clorhídrico 0,01 N (200 ml) y disolución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml), y se lavó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (46 g, 78%).

- 30  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,35 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 3,68 (1H, dd,  $J = 10,4, 6,0$  Hz), 3,59 (1H, dd,  $J = 10,0, 4,4$  Hz), 4,59 (2H, s), 4,63-4,71 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 9,95 (1H, s).

Etapa 3 Preparación de (S)-1-(3-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol

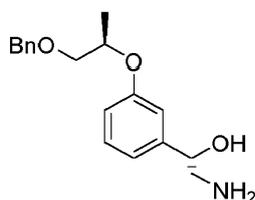


- 35 Se disolvió acetato de cobre monohidrato (0,739 g, 3,70 mmol) y (1R)-1,7,7-trimetil-N-(piridin-2-ilmetil)biciclo[2.2.1]heptano-2-amina (0,994 g, 4,07 mmol) en etanol (110 mL), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hr. Después de añadir lentamente nitrometano (22,6 g, 370 mmol) al reactivo, el reactivo se agitó

a -30 °C durante 30 minutos. El (R)-3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído (20 g, 74 mmol) preparado mediante la Etapa 2 se diluyó en etanol (40 ml), y se añadió lentamente al reactivo manteniendo la temperatura a -30 °C durante alrededor de más de 1 hr. Al reactivo a -30 °C con agitación se le añadió diisopropiletilamina (1,29 ml, 7,40 mmol), se agitó a la misma temperatura durante más de 24 hr, y se calentó lentamente a la temperatura ambiente. Después de extraer el reactivo con una disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (300 ml) y diclorometano (300 ml), la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (80 ml, dos veces). La capa orgánica se extrajo con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), y se lavó. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (25,3 g).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,33 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,82 (1H, s ancho), 3,56 (1H, dd, J = 10,4, 4,4 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 10,2, 6,2 Hz), 4,45 (1H, dd, J = 13,4, 3,0 Hz), 4,51-4,60 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,39 (1H, dd, J = 9,6, 2,8 Hz), 6,89-6,99 (3H, m), 7,26-7,37 (6H, m).

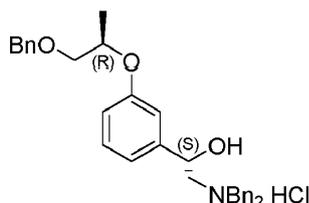
Etapa 4 Preparación de (S)-2-amino-1-(3-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol



El (S)-1-(3-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol (25,3 g, 76,0 mmol) preparado mediante la Etapa 3 se disolvió en etanol (381 mL). Se añadió un 5% de paladio/carbono activo (4,06 g, 1,91 mmol) y un 5% de platino/carbono activo (1,01 g, 0,259 mmol) como catalizador. Después de llevar a cabo la reacción de hidrogenación a temperatura ambiente (alrededor de 25 °C) a una presión de 3447 - 4136 hPa (50-60 psi) durante más de 9 hr, se llevó a cabo una filtración mediante el uso de Celite para eliminar el paladio y platino. El filtrado se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó. Se produjo el compuesto del título (22,2 g, 97%).

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,32 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,39 (3H, s ancho), 2,79 (1H, dd, J = 12,6, 7,8 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 13,0, 3,8 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 8,2, 3,0 Hz), 3,66 (1H, dd, J = 10,2, 5,8 Hz), 4,58 (2H, s), 4,56-4,63 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 8,2, 1,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,95-6,96 (1H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35-7,25 (5H, m).

Etapa 5 Preparación de hidrocloreto de (S)-1-(3-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol

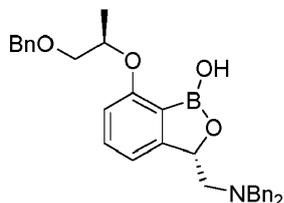


El (S)-2-amino-1-(3-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol (22,2 g, 73,6 mmol) preparado mediante la Etapa 4 se disolvió en etanol (245 ml). Se añadió carbonato potásico (22,4 g, 162 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante alrededor de 15 hr. Al reactivo se le añadió metil terc-butil éter (100 ml), se enfrió a 0 °C, y se agitó durante 30 minutos. Después de filtrar el precipitado sólido obtenido mediante el uso de Celite, al filtrado se le añadió una disolución saturada de ácido clorhídrico (12,3 ml, 147 mmol), y se agitó durante 30 minutos. Después de eliminar el metil terc-butil éter y el ácido clorhídrico en exceso mediante concentración, se llevó a cabo una destilación azeotrópica mediante el uso de isopropanol (100 ml) para eliminar el agua restante. Después de eliminar el agua repitiendo la destilación azeotrópica dos o tres veces, al sólido restante se le añadió isopropanol (45 ml), y se agitó a 60 °C durante 2 hr para disolver el sólido. Después de enfriar a temperatura ambiente lentamente de nuevo, se agitó durante 2 hr. Se añadió lentamente metil terc-butil éter a temperatura ambiente durante 1 hr cuando comenzó a producirse un sólido, seguido de agitación durante 2 hr más. Después de filtrar el sólido blanco obtenido, el sólido filtrado se lavó con metil terc-butil éter (50 ml). El sólido se secó a presión reducida. El compuesto del título (20,4 g, 54%) se produjo en una fase sólida blanca.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,28 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,98-3,02 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 3,53 (1H, dd, J = 10,2, 4,6 Hz), 3,62 (1H, dd, J = 10,4, 6,0 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 13,4, 6,2 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 13,2, 5,2 Hz), 4,47-4,55 (3H, m), 4,57 (2H, s), 5,07 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,42 (1H, s), 6,62 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,75 (1H, s ancho), 6,80 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 7,15 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,26-7,35 (5H, m), 7,45-7,50 (6H, m), 7,62-7,64 (2H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 12,06 (1H, s ancho).

45

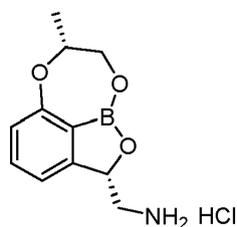
Etapa 6 Preparación de (S)-7-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-(dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



5 El hidrocloreto de (S)-1-(3-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol (10 g, 19,3 mmol) preparado mediante la Etapa 5 se disolvió en tolueno anhidro (77 ml) en un matraz (A) relleno de nitrógeno. Después de calentar el reactivo que no se disolvió totalmente a 40-45 °C manteniendo el nitrógeno, se añadió lentamente n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano, 8,49 ml, 21,2 mmol) durante alrededor de 1 hr. Después de agitar 1 hr, el reactivo se enfrió hasta -30 °C, se agitó, y se le añadió lentamente n-butil-litio (disolución 2,5 M en hexano, 37,82 ml, 94,3 mmol) durante alrededor de 1 hr manteniendo el nitrógeno. La temperatura del reactivo se mantuvo por debajo de -20 °C. Se disolvió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (31,2 ml, 154 mmol) mediante el uso de tetrahidrofurano (9 ml) y tolueno anhidro (77 ml) en otro matraz (B), seguido de agitación a -40 °C. Al reactivo del matraz (B) se le añadió el reactivo del matraz (A) lentamente gota a gota durante alrededor de 2 hr. Después de agitar a la misma temperatura durante 1 hr, el reactivo se calentó lentamente a 10 °C durante 1 hr. Al reactivo agitado se le añadió una disolución acuosa de bicarbonato sódico del 5% (150 ml) gota a gota. El reactivo en suspensión se filtró, y el filtrado se lavó con acetato de etilo (50 ml). Después de extraer la capa acuosa del filtrado con acetato de etilo (100 ml) dos veces, toda la capa orgánica se lavó con una disolución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Se produjo el compuesto del título (6,03 g, 62%).

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,21 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 14,0, 7,6 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 14,4, 3,6 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 10,0, 2,8 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,0, 8,0 Hz), 3,74 (2H, d, J = 13,6 Hz) 3,89 (2H, d, J = 13,6 Hz), 4,36-4,41 (1H, m), 4,65 y 4,72 (2H, ABq, J<sub>AB</sub> = 12,4 Hz), 5,35-5,38 (1H, m), 6,78-6,83 (2H, m), 7,20-7,39 (16H, m).

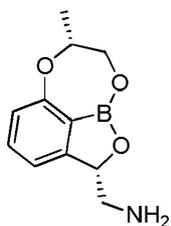
Etapa 7 Preparación de hidrocloreto de ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina



25 El (S)-7-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-((dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (5,56 g, 11,0 mmol) de la Etapa 6 se disolvió mediante el uso de la disolución mixta de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (13,2 ml, 13,2 mmol) y metanol (110 ml) a temperatura ambiente. Se añadió un catalizador del 5% de paladio/carbono activo al reactivo. El reactivo se calentó a 50 °C, y se relleno de gas hidrógeno a una presión de 345~414 kPa (50~60 psi) mientras se agitaba. Después de llevar a cabo la reacción manteniendo el estado anterior durante más de 10 hr, el reactivo se filtró mediante el uso de Celite para eliminar el paladio. La capa de Celite filtrada se lavó con metanol (10 ml), y después se concentró el filtrado. Al filtrado se le añadió isopropanol (50 ml), y se llevó a cabo una destilación azeotrópica para eliminar el agua. Después de eliminar el agua llevando a cabo una destilación azeotrópica dos o tres veces, al sólido obtenido se le añadió isopropanol (7 ml), se agitó durante más de 5 hr, y la suspensión se filtró. El sólido obtenido se lavó con isopropanol (3 ml). El sólido filtrado, que se recogió, se secó a presión reducida. Se produjo el compuesto del título (2,4 g, 86%).

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,41 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,2, 9,2 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 13,2, 2,4 Hz), 4,15-4,26 (2H, m), 4,41 (1H, s ancho), 5,54-5,59 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,40 (3H, s ancho).

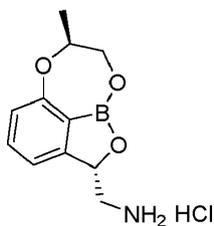
40 **EJEMPLO 4 Preparación de ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-2-il)metanamina**



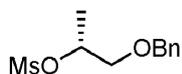
- 5 El hidrocloreto de ((2S, 7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina (1 g, 11,0 mmol) preparado mediante la Etapa 7 del Ejemplo 3 se disolvió en una disolución acuosa de bicarbonato sódico (80 ml) mediante neutralización. Después de eliminar mediante extracción con acetato de etilo (100 ml) una vez, la capa acuosa se extrajo con el disolvente mixto de metanol (20 ml) y diclorometano (100 ml) para obtener una capa orgánica. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se secó a vacío. Se produjo el compuesto del título (400 mg).

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,41 (3H, s ancho), 2,95-2,98 (1H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 4,19 (2H, s ancho), 4,42 (1H, s ancho), 5,41-5,45 (1H, m), 6,84-6,86 (1H, m), 7,01 (1H, s ancho), 7,44 (1H, s ancho).

- 10 **EJEMPLO 5 Preparación de hidrocloreto de ((2S, 7S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina**



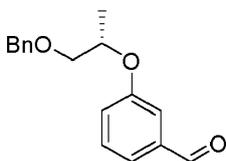
Etapa 1 Preparación de metanosulfonato de (R)-1-(benciloxi)propan-2-ilo



- 15 El compuesto del título (27,96 g) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 2, excepto por que se usó como compuesto de partida (R)-1-(benciloxi)propan-2-ol (20 g, 120 mmol) en vez del compuesto de partida 1-(benciloxi)propan-2-ol.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,40 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 3,01 (3H, s), 3,52-3,61 (2H, m), 4,55 y 4,57 (2H, ABq,  $J_{AB} = 11,8$  Hz), 4,88-4,96 (1H, m), 7,26-7,38 (5H, m).

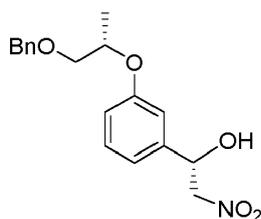
- 20 Etapa 2 Preparación de (S)-3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído



El compuesto del título (19,14 g) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 2, excepto por que se usó el compuesto de partida metanosulfonato de (R)-1-(benciloxi)propan-2-ilo (27,96 g) en vez del compuesto de partida metanosulfonato de 1-(benciloxi)propan-2-ilo.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,35 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 3,68 (1H, dd,  $J = 10,4, 6,0$  Hz), 3,59 (1H, dd,  $J = 10,0, 4,4$  Hz), 4,59 (2H, s), 4,63-4,71 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,28-7,36 (5H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 9,95 (1H, s).

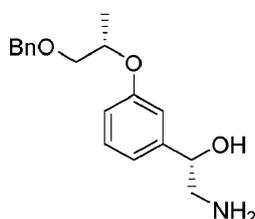
Etapa 3 Preparación de (S)-1-(3-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol



El compuesto del título (20 g) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 3 del Ejemplo 2, excepto por que se usó el compuesto de partida (S)-3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído (19,14 g) en vez del compuesto de partida 3-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi) benzaldehído.

- 5  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,33 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz), 2,90 (1H, s ancho), 3,57 (1H, dd,  $J = 10,4, 4,4$  Hz), 3,66 (1H, dd,  $J = 10,2, 6,2$  Hz), 4,45 (1H, dd,  $J = 13,4, 3,0$  Hz), 4,51-4,60 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,39 (1H, dd,  $J = 9,6, 2,8$  Hz), 6,89-6,99 (3H, m), 7,24-7,38 (6H, m).

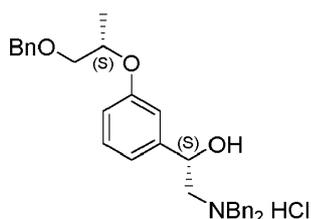
Etapa 4 Preparación de (S)-2-amino-1-(3-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol



- 10 El compuesto del título (13 g) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 4 del Ejemplo 2, excepto por que se usó el compuesto de partida (S)-1-(3-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol (20 g, 60,4 mmol) en vez del compuesto de partida (1S)-1-(3-(((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-nitroetan-1-ol.

- 15  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,31 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 1,88 (3H, s ancho), 2,77 (1H, dd,  $J = 12,6, 7,8$  Hz), 2,96 (1H, dd,  $J = 13,0, 3,8$  Hz), 3,54 (1H, dd,  $J = 8,2, 3,0$  Hz), 3,65 (1H, dd,  $J = 10,2, 5,8$  Hz), 4,57 (2H, s), 4,56-4,62 (2H, m), 6,82 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,8$  Hz), 6,90 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 6,95-6,96 (1H, m), 7,22 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,35-7,25 (5H, m).

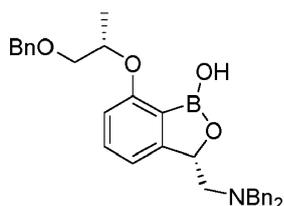
Etapa 5 Preparación de hidrocloreto de (S)-1-(3-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol



- 20 El compuesto del título (10,4 g) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 5 del Ejemplo 2, excepto por que se usó el compuesto de partida (S)-2-amino-1-(3-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol (10,48 g, 34,8 mmol) en vez del compuesto de partida (1S)-2-amino-1-(3-(((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)etan-1-ol.

- 25  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,27 (3H, d,  $J = 6,0$  Hz), 2,98-3,03 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 3,53 (1H, dd,  $J = 10,2, 4,6$  Hz), 3,61 (1H, dd,  $J = 10,4, 6,0$  Hz), 4,18 (1H, dd,  $J = 13,4, 6,2$  Hz), 4,35 (1H, dd,  $J = 13,2, 5,2$  Hz), 4,48-4,55 (3H, m), 4,56 (2H, s), 5,22 (1H, d,  $J = 9,6$  Hz), 5,34 (1H, s ancho), 6,64 (1H, d,  $J = 6,6$  Hz), 6,72 (1H, s ancho), 6,79 (1H, dd,  $J = 8,0, 2,4$  Hz), 7,14 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 7,25-7,35 (5H, m), 7,43-7,50 (6H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,67-7,71 (2H, m), 11,78 (1H, s ancho).

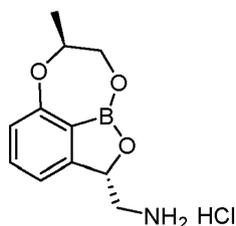
- 30 Etapa 6 Preparación de (S)-7-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-(dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol



5 El compuesto del título (700 mg) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 2, excepto por que se usó un compuesto de partida hidrocloreto de (S)-1-(3-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol (7 g) en vez del compuesto de partida hidrocloreto de (1S)-1-(3-(((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(dibencilamino)etan-1-ol.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,19 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,60 (1H, s ancho), 2,70 (1H, dd, J = 14,0, 7,6 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 14,4, 3,6 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 10,0, 2,8 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 10,0, 8,0 Hz), 3,75 (2H, d, J = 13,6 Hz) 3,88 (2H, d, J = 13,6 Hz), 4,37-4,41 (1H, m), 4,66 y 4,72 (2H, ABq, J<sub>AB</sub> = 12,4 Hz), 5,34-5,38 (1H, m), 6,70-6,84 (2H, m), 7,20-7,39 (16H, m).

10 Etapa 7 Preparación de hidrocloreto de ((2S, 7S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzoc[d]azulen-2-il)metanamina



15 El compuesto del título (250 mg) se produjo según un método sustancialmente igual al descrito en la Etapa 7 del Ejemplo 2, excepto por que se usó el compuesto de partida (S)-7-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-(((dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol (700 mg) en vez del compuesto de partida (3S)-7-(((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-(((dibencilamino)metil)benzo[c][1,2]oxaborol-1(3H)-ol.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 1,38 (3H, s), 2,82-2,91 (1H, m), 3,44 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,14-4,24 (2H, m), 4,42 (1H, s ancho), 5,49-5,53 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,11 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 5,2 Hz), 8,40 (3H, s ancho).

20 La propiedad quiral del compuesto del título se analizó en las condiciones

Condición del análisis quiral	
Sistema	Dionex
Columna	φ4,6 x L250 mm, 5 μm, Chiralpak IF
Caudal	1,0 ml/min
Longitud de onda	UV 210 nm
Fase móvil	Hexano/Etanol/Isopropanol/Ácido trifluoroacético/Dietilamina = 900/50/50/3/1 elución isocrática

### EJEMPLO EXPERIMENTAL 1: Actividad antibacteriana *in vitro*

25 La actividad antibacteriana de los derivados nuevos preparados mediante los Ejemplos 1 a 5 se estudió *in vitro* mediante un método de dilución en placas de agar con el uso de agar Mueller-Hinton según el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2000. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Norma aprobada, documento del NCCLS M7-A5, 5ª ed., vol. 20, nº 2. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.). Las cepas de ensayo fueron aislamientos clínicos de pacientes de un hospital general de Corea de 2010 a 2013. Se examinó la actividad antibacteriana contra bacterias gram-negativas importantes, que incluyen *Acinetobacter baumannii* (*A. baumannii*) resistente a carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) resistente a carbapenem, *Escherichia coli* (*E. coli*), y *Klebsiella pneumoniae* (*K.*

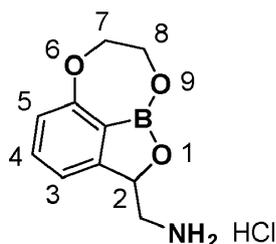
30

*pneumoniae*), y se expresó como las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM, µg/ml) en la tabla 1.

Tabla 1

cepa de ensayo	EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5
<i>E. coli</i>	2	1	1	1	1
<i>K. pneumoniae</i>	2	2	2	1	2
<i>K. oxytoca</i>	2	2	1	1	2
<i>E. cloacae</i>	2	1	1	1	1
<i>E. aerogenes</i>	4	2	2	1	4
<i>C. freundii</i>	1	1	1	0,5	1
<i>M. morgani</i>	2	1	1	0,5	0,5
<i>P. vulgaris</i>	4	2	2	1	2
<i>P. mirabilis</i>	2	2	2	1	2
<i>P. aeruginosa</i>	32	8	16	8	8
<i>A. baumannii</i>	4	2	1	1	4
<i>N. gonorrhoeae</i>	2	1	0,5	0,5	2
<i>S. marcescens</i>	4	4	4	2	4

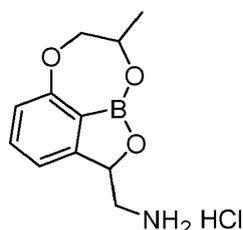
5 **Ejemplo de Preparación 1: Preparación de (7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamina (compuesto A)**



Como compuesto de control, se prepararon 1,7 g del compuesto A del título que no tiene sustituyentes en las posiciones 7<sup>a</sup> y 8<sup>a</sup>, según el mismo método descrito en el Ejemplo 24 del documento WO2013/093615.

10 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, Varian 400 MHz): δ 2,87-2,92 (1H, m), 3,42-3,58 (1H, m), 4,15-4,42 (3H, m), 4,62-4,76 (1H, m), 5,45-5,87 (1H, m), 6,92 (1H, d, *J* = 8,0 Hz), 7,15 (1H, d, *J* = 7,2 Hz), 7,50 (1H, dd, *J* = 8,0, 7,6 Hz), 8,26 (3H, s ancho).

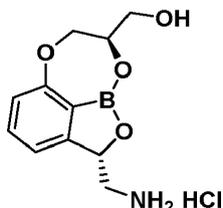
**Ejemplo de Preparación 2: Preparación de hidrocloreto de (8-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenz[cd]azulen-2-il)metanamina (compuesto B)**



Se prepararon 45,0 mg del compuesto B del título según el mismo método descrito en el Ejemplo 9 del documento WO2013/093615.

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  1,24-1,36 (3H, m), 2,88-3,00 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 4,14-4,23 (1H, m), 4,46-4,57 (2H, m), 5,42-5,48 (1H, m), 6,86-6,96 (1H, m), 7,06 (1H, d,  $J = 6,8$  Hz), 7,48 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz).

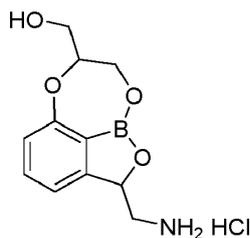
5 **Ejemplo de Preparación 3: Preparación de hidrocloreto de ((2S,8R)-2-(aminometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-8-il)metanol (compuesto C)**



Se produjeron 50 mg del compuesto C del título según el mismo método descrito en el Ejemplo 3 del documento WO2013/093615.

10  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  2,90-2,96 (1H, m), 3,52-3,79 (3H, m), 4,03-4,36 (2H, m), 4,72-4,75 (1H, m), 5,01-5,18 (1H, m), 5,49 (1H, s ancho), 6,93 (1H, d,  $J = 7,6$  Hz), 7,20 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,50 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz), 8,12 (3H, s ancho).

**Ejemplo de Preparación 4: Preparación de hidrocloreto de (2-(aminometil)-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzocd]azulen-7-il)metanol (compuesto D)**



15

Se produjeron 12 mg del compuesto D del título mediante el uso del mismo método descrito en el Ejemplo 11 de la patente de la técnica anterior WO2013/093615.

20  $^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , Varian 400 MHz):  $\delta$  2,97 (1H, dd,  $J = 12,8, 8,8$  Hz), 3,52-3,62 (1H, m), 3,72-3,92 (2H, m), 4,18-4,28 (2H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 5,46-5,52 (1H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,05 (1H, d,  $J = 7,2$  Hz), 7,49 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz).

**EJEMPLO EXPERIMENTAL 2: Actividad antibacteriana *in vitro***

Se examinó la actividad antibacteriana de los compuestos (en los Ejemplos de Preparación 1 a 4) y meropenem (MEPM, antibiótico basado en carbapenem) según el mismo método mostrado en el Ejemplo Experimental 1. La actividad antibacteriana (CIM,  $\mu\text{g/ml}$ ) para las bacterias gram-negativas se resume en la tabla 2.

25 Tabla 2

cepa de ensayo	compuesto A	compuesto B	compuesto C	compuesto D	MEPM
<i>E. coli</i>	2	2	2	8	<0,0313
<i>K. pneumoniae</i>	4	4	2	16	<0,0313
<i>K. oxytoca</i>	2	2	2	8	<0,0313
<i>E. cloacae</i>	2	2	2	8	<0,0313
<i>E. aerogenes</i>	2	2	4	8	<0,0313
<i>C. freundii</i>	1	1	2	4	<0,0313

cepa de ensayo	compuesto A	compuesto B	compuesto C	compuesto D	MEPM
<i>M. morgani</i>	2	4	2	8	0,125
<i>P. vulgaris</i>	32	16	8	16	0,0625
<i>P. mirabilis</i>	8	8	8	16	0,0625
<i>P. aeruginosa</i>	8	64	8	64	32
<i>A. baumannii</i>	>128	8	4	16	32

5 Como se muestra en las tablas 1 y 2, los valores de CIM de los compuestos de benzoxaborol tricíclico de la presente invención fueron equivalentes o inferiores a los de los compuestos de referencia (compuesto A, compuesto B y compuesto C). Los compuestos de benzoxaborol tricíclico de la presente invención representaron un resultado de CIM mucho mejor contra muchas bacterias gram-negativas, en comparación con el compuesto D, que es similar al compuesto de la presente invención, excepto por que tiene hidroximetilo en vez de metilo en el 7º carbono.

10 Además, para *Acinetobacter baumannii*, que es un patógeno típico en los hospitales, los compuestos de la presente invención representaron una CIM mejor que el compuesto A, compuesto B y compuesto D, así como MEPM, y representaron un resultado de CIM igual o mejor que el compuesto C. En particular, los compuestos de los Ejemplos 2, 3 y 4 representaron CIM mejores que el compuesto C. Debido a que la opción terapéutica es limitada debido a la ausencia de un agente antimicrobiano eficaz contra la enfermedad infecciosa por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem, los compuestos de benzoxaborol tricíclico de la presente invención podrían ser agentes terapéuticos muy eficaces para la enfermedad infecciosa bacteriana.

### EJEMPLO EXPERIMENTAL 3: Actividad antibacteriana en un modelo de infección animal

15 Se examinó la actividad antibacteriana de los compuestos de la presente invención *in vivo* según el método descrito en S. Choi et al (*Antimicrob. Agents Chemother* 56 (9) 4713-4717, 2012).

20 Se usó *Acinetobacter baumannii* BAA-1605 resistente a carbapenem como cepa de ensayo, y la cepa de ensayo se inyectó de manera intraperitoneal en un ratón para provocar la infección sistémica. Después de 1 hora de infección, se administraron de manera oral los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 5 y los compuestos de control a los ratones. Después, se observaron las tasas de supervivencia por dosis durante 7 días, y se calculó la dosis necesaria para una tasa de supervivencia del 50 por ciento (DE<sub>50</sub>). El resultado para *Acinetobacter baumannii* BAA-1605 se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	DE <sub>50</sub> (mg/kg)
EJEMPLO 1	1,749
EJEMPLO 2	1,356
EJEMPLO 3	0,909
EJEMPLO 5	1,356
Compuesto A	20>
Compuesto B	20>
Compuesto C	9,075

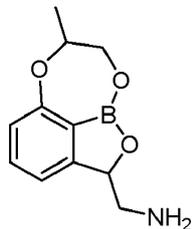
25 Como se muestra en la tabla 3, la administración oral de los compuestos de la presente invención mostró un efecto antibacteriano excelente en el modelo de infección sistémica en ratón, en comparación con el Compuesto A, Compuesto B, y Compuesto C. Los valores de DE<sub>50</sub> de los compuestos obtenidos en los Ejemplos 1, 2 y 5 fueron 5,18, 6,69 y 6,69 veces menores que los valores de DE<sub>50</sub> del Compuesto C, respectivamente. El valor de DE<sub>50</sub> del Ejemplo 3 fue 9,98 veces menor que el valor de DE<sub>50</sub> del Compuesto C.

Basándose en los resultados experimentales, se demostró que el efecto antibacteriano de los compuestos de la presente invención contra *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenem *in vivo* fue mucho mayor que *in vitro*. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención podrían ser agentes terapéuticos muy eficaces contra una enfermedad infecciosa bacteriana resistente a antibióticos.

REIVINDICACIONES

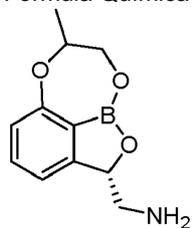
1. Un compuesto de benzoxaborol tricíclico representado mediante la Fórmula Química 1, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

Fórmula Química 1



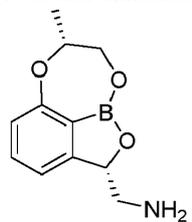
2. El compuesto de benzoxaborol tricíclico, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la Reivindicación 1, en el que el isómero se representa mediante la Fórmula Química 2:

Fórmula Química 2



3. El compuesto de benzoxaborol tricíclico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la Reivindicación 1, en el que el isómero se representa mediante la Fórmula Química 3:

Fórmula Química 3



4. El compuesto de benzoxaborol tricíclico, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la Reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 20
- 1) hidrocloreuro de (7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzo[cd]azulen-2-il)metanamina;
  - 2) hidrocloreuro de ((2S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzo[cd]azulen-2-il)metanamina;
  - 3) hidrocloreuro de ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzo[cd]azulen-2-il)metanamina;
  - 4) ((2S,7R)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzo[cd]azulen-2-il) metanamina; y
  - 5) hidrocloreuro de ((2S,7S)-7-metil-7,8-dihidro-2H-1,6,9-trioxa-9a-borabenzo[cd]azulen-2-il)metanamina.

25

5. El compuesto de benzoxaborol tricíclico, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la Reivindicación 1, en el que se forma la sal farmacéuticamente aceptable mediante un ácido seleccionado del grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, y ácido p-toluenosulfónico.

30

6. Un método de preparación de un compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 1 o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo que comprende las etapas de:

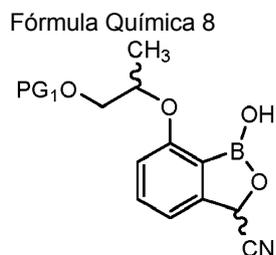
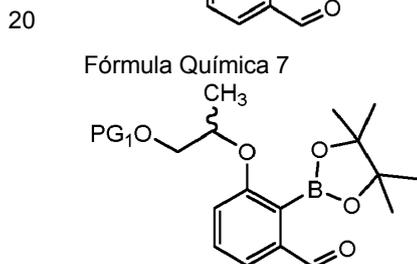
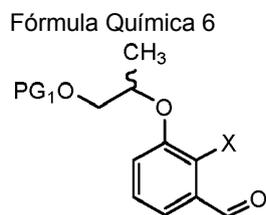
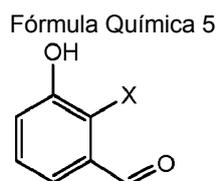
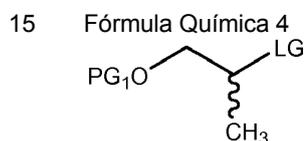
acoplar un compuesto de Fórmula Química 4 y un compuesto de Fórmula Química 5 para preparar un compuesto de Fórmula Química 6;

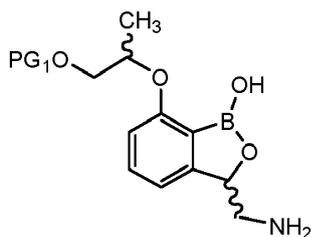
- 5 llevar a cabo una reacción de borilación del compuesto de Fórmula Química 6 para preparar un compuesto de Fórmula Química 7 y después llevar a cabo la cianación para preparar un compuesto de cianobenzoxaborol de Fórmula Química 8;

reducir el compuesto de Fórmula Química 8 para preparar un compuesto de amino benzoxaborol de Fórmula Química 9 mediante la sustitución del grupo ciano con un grupo amino;

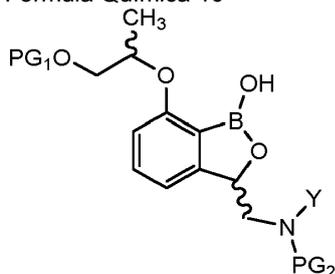
- 10 introducir un grupo protector (PG<sub>2</sub>) en el grupo amino del compuesto de Fórmula Química 9 para preparar un compuesto de Fórmula Química 10, llevar a cabo una reacción de condensación del compuesto de Fórmula Química 10 para desproteger el grupo protector (PG<sub>1</sub>), y después llevar a cabo una reacción de ciclación para preparar un compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 11; y

desproteger el grupo amino (PG<sub>2</sub>) del compuesto de Fórmula Química 11 para preparar un compuesto de Fórmula Química 1.

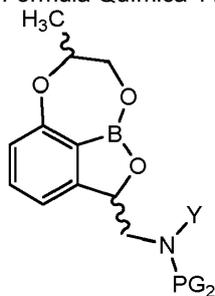




Fórmula Química 10

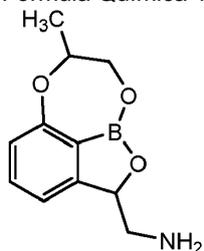


Fórmula Química 11



5

Fórmula Química 1



En las Fórmulas Químicas 4 a 11,

10 PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> son cada uno independientemente bencilo, t-butilo, Boc (terc-butiloxicarbonilo), pmb (4-metoxibencilo), Fmoc (Fluorenilmetiloxicarbonilo), Ts (tosilato), MOM (metoximetilo), THP (tetrahidropiranilo), TBDMS (terc-butildimetilsililo), o TBDPS (terc-butildimetilsililo),

LG es halógeno, un grupo para-toluenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo,

X es hidrógeno, halógeno, o trifluorometanosulfonilo, y

Y es hidrógeno o PG<sub>2</sub>.

15 7. Un método para preparar un compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 1 que comprende las etapas de:

acoplar el compuesto de Fórmula Química 4 y el compuesto de Fórmula Química 5 para preparar el compuesto de Fórmula Química 6;

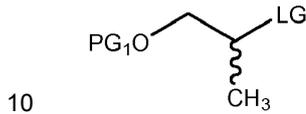
20 llevar a cabo una reacción de nitración del compuesto de Fórmula Química 6 o usando un ligando quiral o un catalizador quiral para preparar un compuesto de Fórmula Química 12 o isómeros del mismo, reducir el compuesto de Fórmula Química 12 para preparar el compuesto de Fórmula Química 13 mediante la sustitución del grupo nitro con un grupo amino;

introducir un grupo protector (PG<sub>2</sub>) en el grupo amino del compuesto de Fórmula Química 13 para preparar un compuesto de Fórmula Química 14, y llevar a cabo una reacción de borilación del compuesto de Fórmula Química 14 para preparar el compuesto de benzoxaborol de Fórmula Química 10;

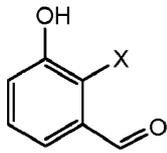
5 llevar a cabo una reacción de condensación del compuesto de Fórmula Química 10 para eliminar el grupo protector (PG<sub>1</sub>) y después llevar a cabo una reacción de ciclación para preparar un compuesto de benzoxaborol tricíclico de Fórmula Química 11; y

desproteger el grupo amino del compuesto de Fórmula Química 11 para preparar el compuesto de Fórmula Química 1.

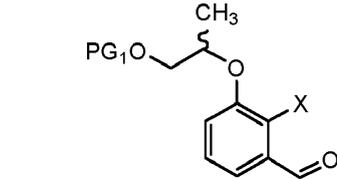
Fórmula Química 4



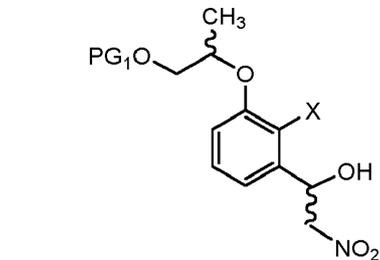
Fórmula Química 5



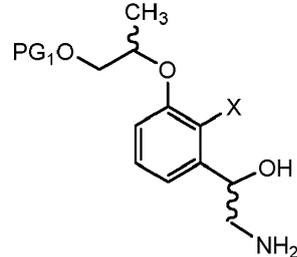
Fórmula Química 6



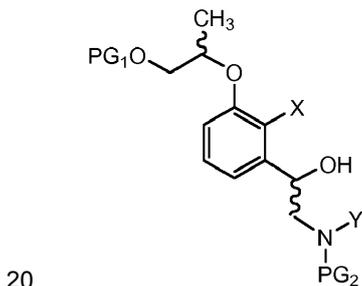
Fórmula Química 12



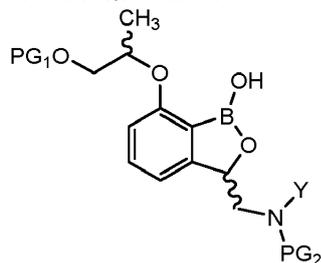
Fórmula Química 13



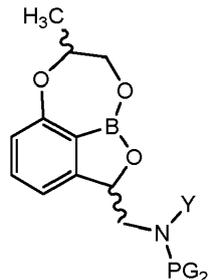
Fórmula Química 14



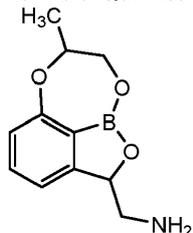
Fórmula Química 10



Fórmula Química 11



5 Fórmula Química 1



En las Fórmulas Químicas 4 a 6 y 10 a 14,

10 PG<sub>1</sub> y PG<sub>2</sub> son cada uno independientemente bencilo, t-butilo, Boc (terc-butiloxicarbonilo), pmb (4-metoxibencilo), Fmoc (Fluorenilmetiloxicarbonilo), Ts (tosilato), MOM (metoximetilo), THP (tetrahidropiranilo), TBDMS (terc-butildimetilsililo), o TBDPS (terc-butildimetilsililo),

LG es halógeno, un grupo para-toluenosulfonilo o un grupo metanosulfonilo,

X es hidrógeno, halógeno, o trifluorometanosulfonilo, y

Y es hidrógeno o PG<sub>2</sub>.

15 8. El método según las Reivindicaciones 6 o 7, en el que la reacción de borilación se lleva a cabo mediante el uso de bis (pinacolato)diboro o 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano.

9. Una composición farmacéutica con una actividad antibiótica hacia una bacteria Gram-negativa, que comprende el compuesto, un isómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 como ingrediente activo.

20 10. La composición farmacéutica según la Reivindicación 9, en la que la bacteria Gram-negativa es una bacteria Gram-negativa multirresistente a fármacos.

11. La composición farmacéutica según la Reivindicación 10, en la que la bacteria Gram-negativa es una bacteria Gram-negativa resistente a carbapenem.

25 12. La composición farmacéutica según la Reivindicación 9, en la que las bacterias Gram-negativas son *A. baumannii*, *C. freundii*, *E. coli*, *E. cloacae*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *M. morgani*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*, *N. gonorrhoeae* o *S. marcescens*.

13. La composición farmacéutica según la Reivindicación 12, en la que la bacteria Gram-negativa es una bacteria Gram-negativa multirresistente a fármacos.

14. La composición farmacéutica según la Reivindicación 13, en la que la bacteria Gram-negativa es una bacteria Gram-negativa resistente a carbapenem.