

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 468**

51 Int. Cl.:

C07F 5/02 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2011 PCT/US2011/046957**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2012 WO12021455**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2011 E 11816882 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.07.2018 EP 2603514**

54 Título: **Derivados de éster del ácido borónico cíclicos y usos terapéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

20.05.2011 US 201161488655 P
10.08.2010 US 372296 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.11.2018

73 Titular/es:

REMPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
300 TriState International, Suite 272
Lincolnshire, Illinois 60069, US

72 Inventor/es:

HIRST, GAVIN;
REDDY, RAJA;
HECKER, SCOTT;
TOTROV, MAXIM;
GRIFFITH, DAVID, C.;
RODNY, OLGA;
DUDLEY, MICHAEL, N. y
BOYER, SERGE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 691 468 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

Derivados de éster del ácido borónico cíclicos y usos terapéuticos de los mismos

5 **Solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos N.º 61/372.296, presentada el 10 de agosto de 2010, y 61/488.655, presentado el 20 de mayo de 2011

10 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos antimicrobianos, composiciones, su uso y preparación como agentes terapéuticos. En particular, la presente invención se refiere a compuestos de éster del ácido borónico cíclicos.

15 **Antecedentes de la invención**

Los antibióticos han sido herramientas eficaces en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Desde el desarrollo de la terapia con antibióticos hasta finales de los años 80, hubo un control casi completo sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, los mecanismos de resistencia múltiple se han generalizado y amenazan la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de cepas resistentes a los antibióticos ha sido particularmente común en los principales hospitales y centros de atención. Las consecuencias del aumento en las cepas resistentes incluyen una mayor morbilidad y mortalidad, una mayor hospitalización del paciente y un aumento en los costes de tratamiento.

Diversas bacterias han desarrollado enzimas desactivadoras de β -lactama, concretamente, β -lactamasas, que contrarrestan la eficacia de las diversas β -lactamas. Las β -lactamasas se pueden agrupar en 4 clases según sus secuencias de aminoácidos, concretamente, clases de Ambler A, B, C, y D. Las enzimas en las clases A, C y D incluyen la serina β -lactamasas de sitio activo, y las enzimas de clase B, que se presentan con menos frecuencia, son Zn-dependientes. Estas enzimas catalizan la degradación química de los antibióticos β -lactámicos, haciéndolos inactivos. Algunas lactamasas β pueden transferirse dentro y entre diversas cepas y especies bacterianas. La rápida propagación de la resistencia bacteriana y la evolución de cepas multirresistentes limitan gravemente las opciones de tratamiento con β -lactama disponibles.

El aumento de cepas de bacterias que expresan β -lactamasa de clase D, tal como *Acinetobacter baumannii*, se ha convertido en una amenaza emergente multirresistente. Las cepas de *A. baumannii* expresan β -lactamasas de clase A, C y D. Las β -lactamasas de clase D, tales como las familias OXA, son particularmente eficaces para destruir los antibióticos β -lactámicos tipo carbapenem, por ejemplo, imipenem, el componente activo de carbapenems de Primaxin® de Merck (Montefour, K.; *et al.* Crit. Care Nurse 2008, 28, 15; Perez, F. *et al.* Expert Rev. Anti Infect. Ther. 2008, 6, 269; Bou, G.; Martinez-Beltran, J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 40, 428. 2006, 50, 2280; Bou, G. *et al.* J. Antimicrob. Agents Chemother. 2000, 44, 1556). Esto ha impuesto una amenaza apremiante al uso eficaz de fármacos en esa categoría para tratar y prevenir infecciones bacterianas. De hecho, el número de β -lactamasas a base de serina catalogadas ha aumentado de menos de diez en la década de 1970 a más de 300 variantes. Estos problemas fomentaron el desarrollo de cinco "generaciones" de cefalosporinas. Cuando se liberaron inicialmente en la práctica clínica, las cefalosporinas de espectro extendido resistieron la hidrólisis mediante las β -lactamasas de clase A prevalentes, TEM-1 y SHV-1. Sin embargo, el desarrollo de cepas resistentes por la evolución de sustituciones de aminoácidos individuales en TEM-1 y SHV-1 dio lugar a la aparición del fenotipo β -lactamasa de espectro extendido (ESBL).

Recientemente han evolucionado nuevas β -lactamasas que hidrolizan la clase de antimicrobianos carbapenem, incluyendo imipenem, biapenem, doripenem, meropenem, y ertapenem, así como otros antibióticos β -lactámicos. Estas carbapenemasas pertenecen a las clases moleculares A, B y D. Las carbapenemasas de clase A del tipo KPC predominan en *Klebsiella pneumoniae*, pero ahora también se informan en otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii*. La carbapenemasa KPC se describió por primera vez en 1996 en Carolina del Norte, pero desde entonces se ha difundido ampliamente en Estados Unidos. Ha sido particularmente problemático en el área de la ciudad de Nueva York, donde se han notificado varios informes de diseminación dentro de los principales hospitales y la morbilidad de los pacientes. Estas enzimas también se informaron recientemente en Francia, Grecia, Suecia, Reino Unido y recientemente se informó un brote en Alemania. El tratamiento de cepas resistentes con carbapenems puede asociarse con resultados deficientes.

Otro mecanismo de la resistencia mediada por β -lactamasa a los carbapenems implica la combinación de mecanismos de permeabilidad o eflujo combinados con la hiperproducción de betalactamasas. Un ejemplo es la pérdida de una porina combinada en la hiperproducción de los resultados de la beta-lactamasa de ampC en la resistencia al imipenem en *Pseudomonas aeruginosa*. La sobreexpresión de la bomba de flujo de salida combinada con la hiperproducción de la β -lactamasa de ampC también puede dar como resultado resistencia a un carbapenem tal como el meropenem.

Debido a que existen tres clases moleculares principales de β -lactamasas basadas en serina, y cada una de estas clases contiene números significativos de variantes de β -lactamasa, es poco probable que la inhibición de una o una pequeña cantidad de β -lactamasas tenga valor terapéutico. Los inhibidores de la β -lactamasa heredados son en gran medida ineficaces contra al menos las carbapenemasas de Clase A, contra las cefalosporinasas de Clase C

5 mediadas por plásmidos y cromosómicas y contra muchas de las oxacilinasas de Clase D. Por lo tanto, existe la necesidad de inhibidores de la β -lactamasa mejorados.

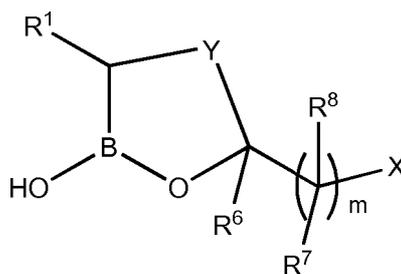
El documento WO 2010130708 divulga ácidos α -aminoborónicos y derivados de los mismos como inhibidores de β -lactamasas. Esta referencia enseña que los ácidos α -aminoborónicos pueden existir como ácidos borónicos libres o como ésteres de ácido borónico cíclicos, en cuyo caso los ésteres borónicos de ácido cíclico comprenden una estructura central formada por dos anillos de 6 miembros fusionados en los que un anillo corresponde al éster del ácido borónico cíclico, mientras que el otro anillo es un anillo de fenilo.

Sumario de la invención

15 La presente invención se refiere a agentes antimicrobianos y potenciadores de los mismos. Algunas realizaciones incluyen compuestos, composiciones, composiciones farmacéuticas, uso y preparación de los mismos. En particular, algunas realizaciones se refieren a derivados de éster del ácido borónico cíclicos.

20 La presente invención es como se define en las reivindicaciones principales 1, 23, 31, 42 y 54 del conjunto de reivindicaciones adjuntas; las realizaciones particulares son como se definen en las reivindicaciones dependientes 2-22, 24-30, 32-41 y 55 del conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Algunas realizaciones incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

30 Y es un enlazador alquileo C_{2-4} o alquilenilo C_{2-4} ;

R^1 se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquínilo C_{2-9} , $-NR^9R^{10}$, -alquil $C_{1-9}R^{11}$, -alquenil $C_{2-9}R^{11}$, -alquínil $C_{2-9}R^{11}$, -carbociclil- R^{11} , -CH(OH)alquil $C_{1-9}R^9$, -CH(OH)alquenil $C_{2-9}R^9$, -CH(OH)alquínil $C_{2-9}R^9$, -CH(OH)carbociclil- R^9 , -C(=O) R^9 , -C(=O)alquil $C_{1-9}R^9$, -C(=O)alquenil $C_{2-9}R^9$, -C(=O)alquínil $C_{2-9}R^9$, -C(=O)carbociclil $C_{2-9}R^9$, -C(=O) NR^9R^{10} , -N(R^9)C(=O) R^9 , -N(R^9)C(=O) NR^9R^{10} , -N(R^9)C(=O)OR 9 , -N(R^9)C(=O)C(=NR 10) R^9 , -N(R^9)C(=O)C(=CR 10) R^9 , -N(R^9)C(=O)alquil $C_{1-4}N(R^9)C(=O)R^9$, -N(R^9)C(=NR 10) R^9 , -C(=NR 10) NR^9R^{10} , -N=C(R^9) NR^9R^{10} , -N(R^9)SO $_2R^9$, -N(R^9)SO $_2NR^9R^{10}$, -N=CHR 9 , arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo;

R^6 es H;

R^7 es H;

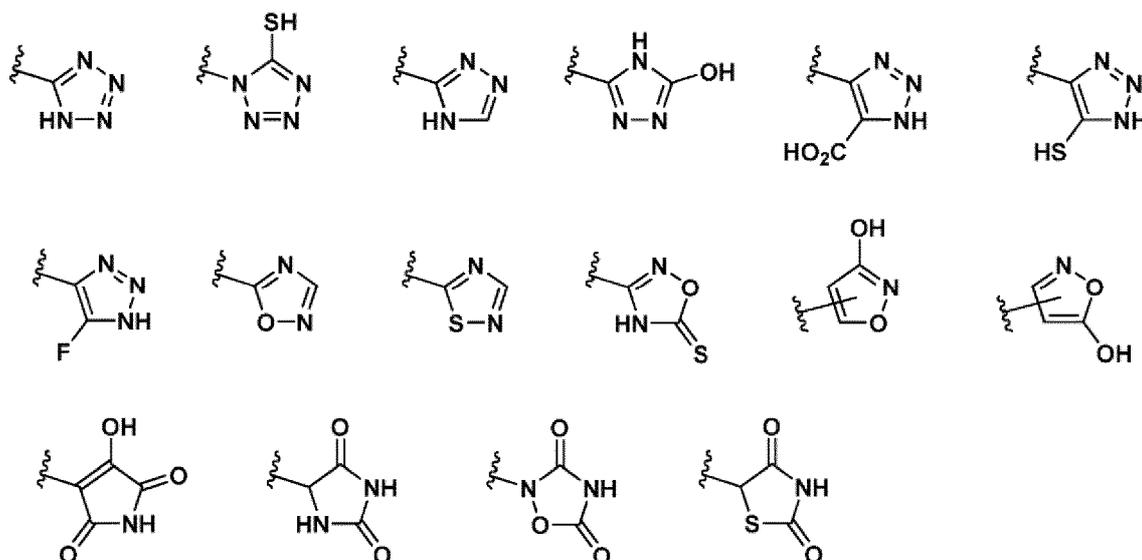
R^8 es H;

35 cada R^9 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquínilo C_{2-9} , carbociclilo, -alquil $C_{1-9}R^{11}$, -alquenil $C_{2-9}R^{11}$, -alquínil $C_{2-9}R^{11}$, -carbociclil- R^{11} , arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo;

40 cada R^{10} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , -OR 9 , -CH(=NH), -C(=O)OR 9 , arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo;

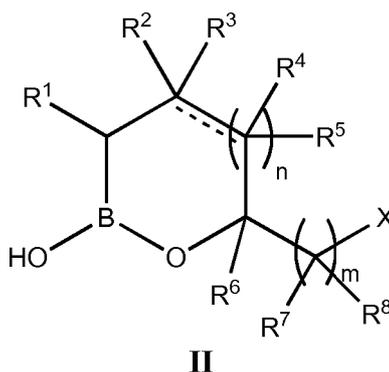
45 cada R^{11} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo;

X se selecciona del grupo que consiste en -CO $2R^{12}$, -P(O)(OR 9) $_2$, -P(O)(R 9)(OR 9), -P(O)(OR 12) $_2$, -P(O)(R 9)(OR 12), -CON(R 9)OH, -SO $_3$ H, -SO $_2N(R^9)$ OH, -CONHNHSO $_2R^9$, -COHNHSO $_2R^9$, y un isómero de ácido carboxílico seleccionado de un carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros, en la que el carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros se selecciona del grupo que consiste en:



- y en los que cualquier átomo de la estructura anular del carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con R^9 ;
- 5 R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, R^{11} , $-C(R^{13})_2OC(O)$ alquilo C_{1-9} , $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)$ alquilo C_{1-9} y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$; R^{12} se selecciona de un grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , $-(CH_2)_{0-3}-R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)$ alquilo C_{1-9} , $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)$ alquilo C_{1-9} y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$; cada R^{13} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ; y m es 1;
- 10 en la que cada alquilo C_{1-9} , alqueno C_{2-9} , y alquino C_{2-9} está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, carboxi, sulfonilo, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo; en la que cada arilo, y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con amino, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-9} , haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, o heteroarilo;
- 15 en la que cada carbociclilo y heterociclilo está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la estructura de fórmula II:

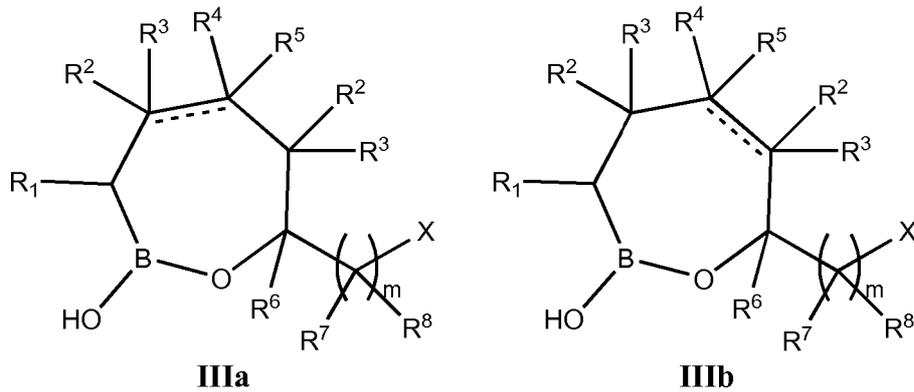


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 25 el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace con la condición de que la línea discontinua y continua pueda ser solamente un doble enlace cuando n sea 1;
- R^2 y R^4 son H;
- R^3 y R^5 son H, con la condición de que si el enlace representado por una línea discontinua y continua es un doble enlace entonces R^3 y R^5 estén ausentes; y
- 30 n es independientemente cero o un número entero de 1 a 2.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la estructura de fórmula IIIa o IIIb:

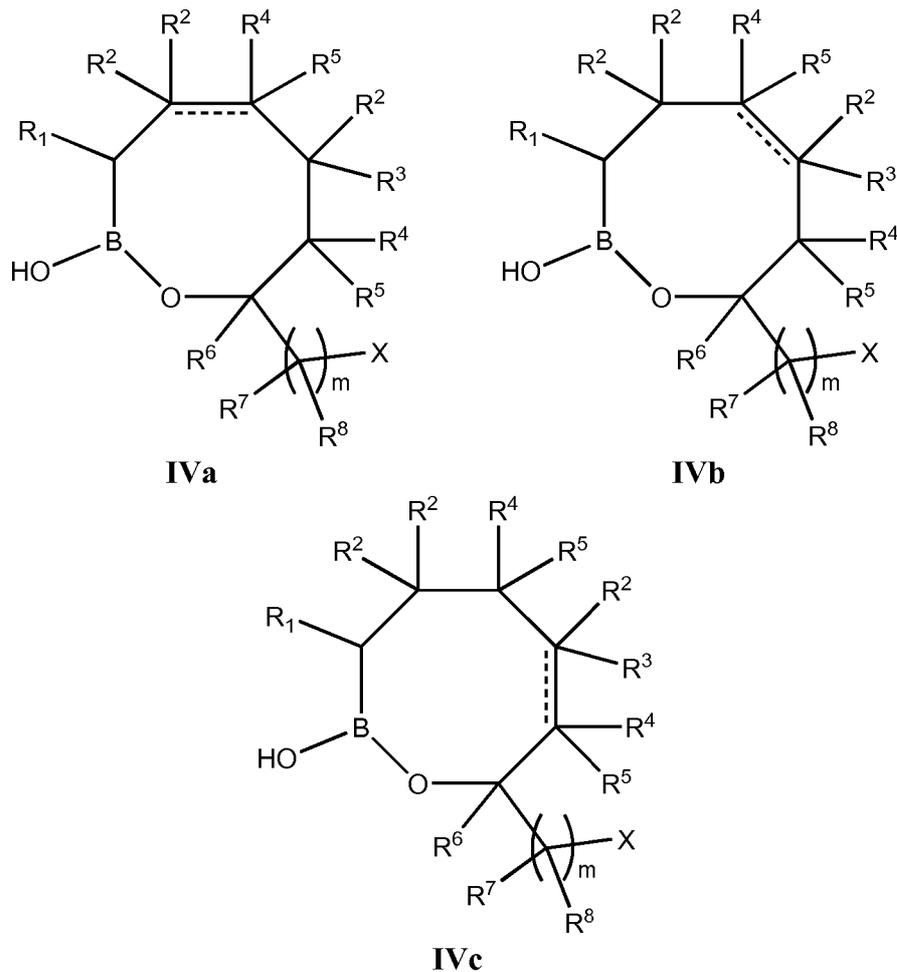


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 el enlace representado por la línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace;
 cada R^2 y R^4 son H;
 cada R^3 y R^5 son H, con la condición de que si el enlace representado por la línea discontinua y continua es un doble enlace entonces R^3 y R^5 estén ausentes.

10

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula I tiene la estructura de fórmula IVa, IVb, o IVc:



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

el enlace representado por la línea discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace;

cada R² y cada R⁴ son H;

cada R³ y cada R⁵ son H, con la condición de que si el enlace representado por la línea discontinua y continua es un doble enlace entonces R³ y R⁵ unidos a los átomos de carbono unidos a ese enlace estén ausentes.

- 5 Algunas realizaciones incluyen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de uno cualquiera de los compuestos anteriores y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones incluyen uno cualquiera de los compuestos o composiciones anteriores para su uso en el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

- 10 Algunas realizaciones incluyen los compuestos reivindicados para su uso en métodos para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana que comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos o composiciones anteriores.

- 15 Algunas realizaciones incluyen el uso de uno cualquiera de los compuestos o composiciones anteriores en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una infección bacteriana.

Algunas realizaciones comprenden además la administración de un medicamento adicional, ya sea una composición separada o en la misma composición.

- 20 En algunas realizaciones, el medicamento adicional incluye un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.

En algunas realizaciones, el medicamento adicional comprende un agente antibacteriano tal como una β-lactama.

- 25 En algunas realizaciones, la β-lactama incluye Amoxicilina, Ampicilina, Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina, Epicilina, Carbenicilina, Carindacilina, Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam, Pivmecilinam, Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetililo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazafur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozilo, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Foracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftioleño, Ceftizoxima, Flomoxef, Fatamoxef, Cefepima, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAF30072, BAF19764, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 o RWJ-333442.

- 40 En algunas realizaciones, la β-lactama incluye Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, o Panipenem.

- 45 En algunas realizaciones, la β-lactama se selecciona de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, BAL19764, o Carumonam.

En algunas realizaciones, la β-lactama Tigemonam, la composición es adecuada para administración oral, X es -CO₂R¹², y R¹² se selecciona de un grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, -(CH₂)₀₋₃-R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)alquilo C₁₋₉, -C(R¹³)₂OC(O)R¹¹, -C(R¹³)₂OC(O)alquilo C₁₋₉ y -C(R¹³)₂OC(O)OR¹¹.

- 50 En algunas realizaciones, la infección que se trata o se previene comprende una bacteria que incluye *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología de *Bacteroides 3452A*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium*

5 *tuberculosis, Mycobacterium avium, Mycobacterium intracellulare, Mycobacterium leprae, Corynebacterium diphtheriae, Corynebacterium ulcerans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae, Streptococcus pyogenes, Enterococcus faecalis, Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Staphylococcus intermedius, Staphylococcus hyicus subsp. hyicus, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus hominis, o Staphylococcus saccharolyticus.*

10 En algunas realizaciones, la infección que se trata o se previene comprende una bacteria que incluye *Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Stenotrophomonas maltophilia, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Salmonella typhimurium, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Salmonella enteritidis, Shigella dysenteriae, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Serratia marcescens, Acinetobacter calcoaceticus, Acinetobacter haemolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia intermedia, Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae, Haemophilus haemolyticus, Haemophilus parahaemolyticus, Helicobacter pylori, Campylobacter fetus, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Legionella pneumophila,*
 15 *Listeria monocytogenes, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Moraxella, Bacteroides fragilis, Bacteroides vulgatus, Bacteroides ovalus, Bacteroides thetaiotaomicron, Bacteroides uniformis, Bacteroides eggerthii, o Bacteroides splanchnicus.*

20 Algunas realizaciones incluyen un recipiente estéril, que comprende uno cualquiera de los compuestos anteriores en forma sólida y un agente antibacteriano de forma sólida. En algunas realizaciones, el agente antimicrobiano es uno de los medicamentos adicionales descritos anteriormente. Algunas realizaciones incluyen un método para preparar una composición farmacéutica para su administración, que comprende reconstituir el contenido del recipiente estéril usando un diluyente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la solución reconstituida se administra por vía intravenosa a un paciente.

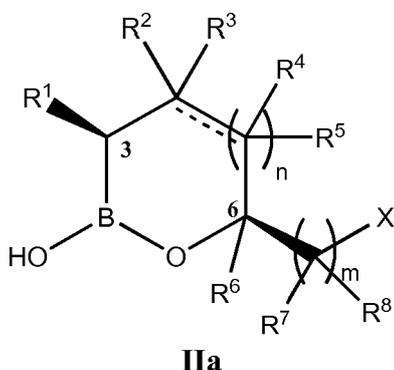
25 **Breve descripción de los dibujos**

30 La FIGURA 1 es un gráfico que representa el perfil de concentración en plasma de un derivado de éster de ácido borónico cíclico en función del tiempo después de la administración a ratas Sprague Dawley.
 La FIGURA 2 es un gráfico que representa el perfil de concentración en plasma de un fármaco del derivado de éster de ácido borónico cíclico de la Figura 1 en función del tiempo después de la administración a ratas Sprague Dawley.
 La FIGURA 3 es una difracción de polvo de rayos X de una forma cristalina de un derivado de éster de ácido borónico cíclico.
 35 La FIGURA 4 es un gráfico que muestra una superposición de la calorimetría diferencial de barrido y los resultados termogravimétricos para la forma cristalina de la FIGURA 3.

Descripción detallada

40 La presente invención se refiere a agentes antimicrobianos y potenciadores de los mismos. Algunas realizaciones incluyen compuestos, composiciones, composiciones farmacéuticas, usos de los mismos, incluyendo métodos de preparación. En particular, la presente invención se refiere a derivados de éster del ácido borónico cíclicos. En algunas realizaciones, los derivados de éster del ácido borónico cíclicos tienen la estructura de fórmula I, II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, o IVc como se ha descrito anteriormente.

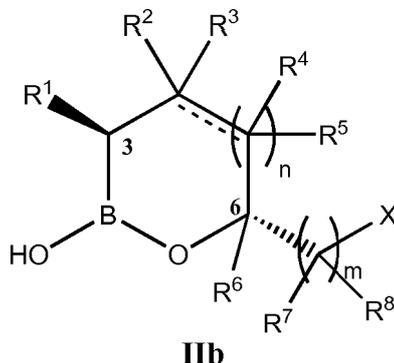
45 Algunas realizaciones del compuesto de fórmula II tienen la estereoquímica 3,6-cis definida mostrada en la fórmula IIa:



50 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones del compuesto de fórmula II tienen la estereoquímica 3,6-trans definida mostrada en la

fórmula IIb:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

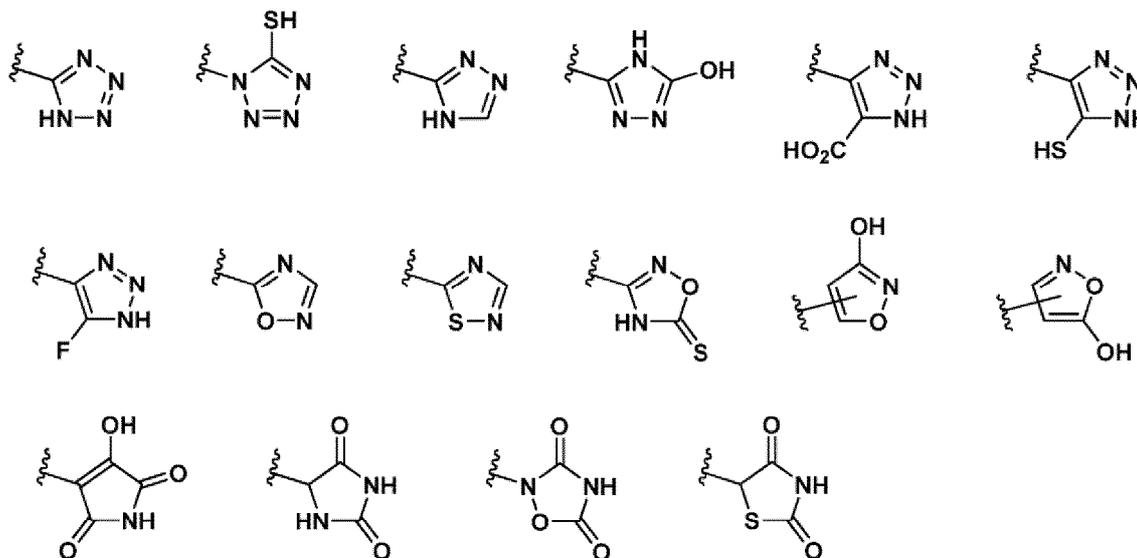
En una realización del compuesto de fórmula II:

10 R^1 se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , $-NR^9R^{10}$, -alquil $C_{1-9}R^{11}$, -alquenil $C_{2-9}R^{11}$, -alquinil $C_{2-9}R^{11}$, -CH(OH)alquil $C_{1-9}R^9$, -CH(OH)alquenil $C_{2-9}R^9$, -CH(OH)alquinil $C_{2-9}R^9$, -C(=O) R^9 , -C(=O)alquil $C_{1-9}R^9$, -C(=O)alquenil $C_{2-9}R^9$, -C(=O)alquinil $C_{2-9}R^9$, -C(=O) NR^9R^{10} , -N(R^9)C(=O) R^9 , -N(R^9)C(=O) NR^9R^{10} , -N(R^9)C(=O)OR 9 , -N(R^9)C(=O)C(=NR 10) R^9 , -N(R^9)C(=O)alquil C_{1-4} N(R^9)C(=O) R^9 , -N(R^9)C(=NR 10) R^9 , -C(=NR 10) NR^9R^{10} , -N=C(R^9) NR^9R^{10} , -N(R^9)SO $_2R^9$, -N(R^9)SO $_2NR^9R^{10}$, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

15 R^6 , R^7 y R^8 son como se han definido anteriormente en el presente documento; cada R^9 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , -alquil $C_{1-9}R^{11}$, -alquenil $C_{2-9}R^{11}$, -alquinil $C_{2-9}R^{11}$ arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -(CH $_2$) $_0-3$ carbociclilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

20 cada R^{10} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} alquilo, -OR 9 , -CH(=NH), arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, carbociclilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir; y

25 X se selecciona de un grupo que consiste en -CO $_2$ H, -P(O)(OR 9) $_2$, -P(O)(R 9)(OR 9), -P(O)(OR 12) $_2$, -P(O)(R 9)(OR 12), -CON(R 9)OH, -SO $_3$ H, -SO $_2$ N(R 9)OH, -CONHNHSO $_2R^9$, -COHNSO $_2R^9$, y un isómero de ácido carboxílico seleccionado de un carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros, en la que el carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros se selecciona del grupo que consiste en:



30 y en los que cualquier átomo de la estructura anular del carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con R^9 .

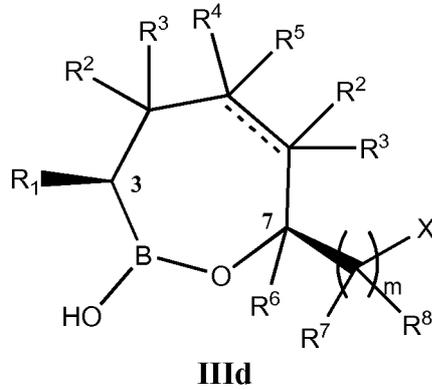
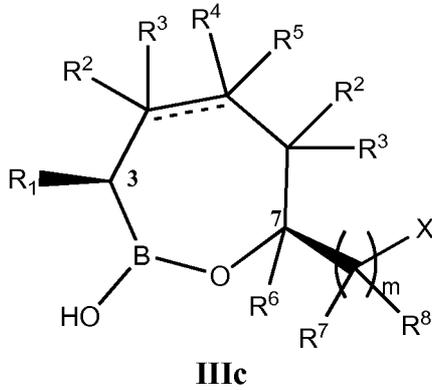
En algunas realizaciones de compuestos de las fórmulas II, IIa, o IIb, n es 1.

35 En algunas realizaciones de compuestos de las fórmulas II, IIa, o IIb, n es cero.

En algunas realizaciones de compuestos de las fórmulas II, IIa, o IIb, n es 2.

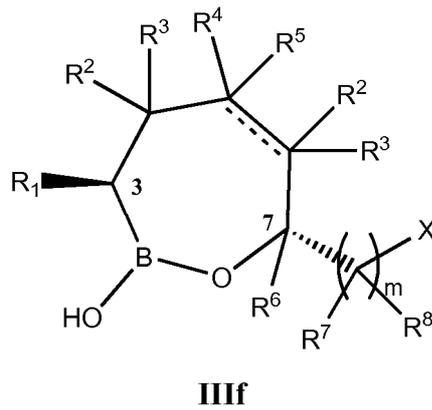
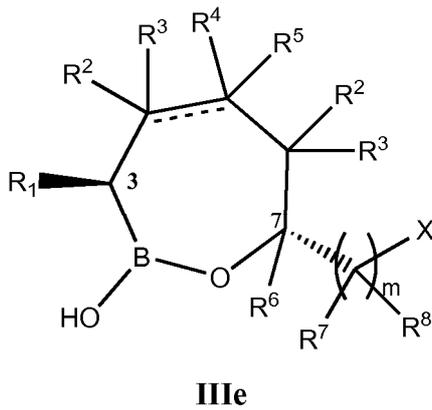
Algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIa o IIIb tienen la estereoquímica 3,7-cis mostrada en la fórmula IIIc e IIId:

5



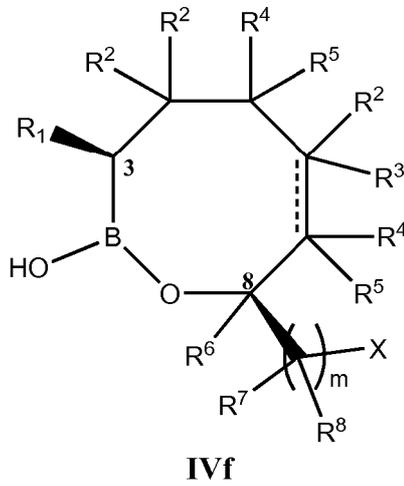
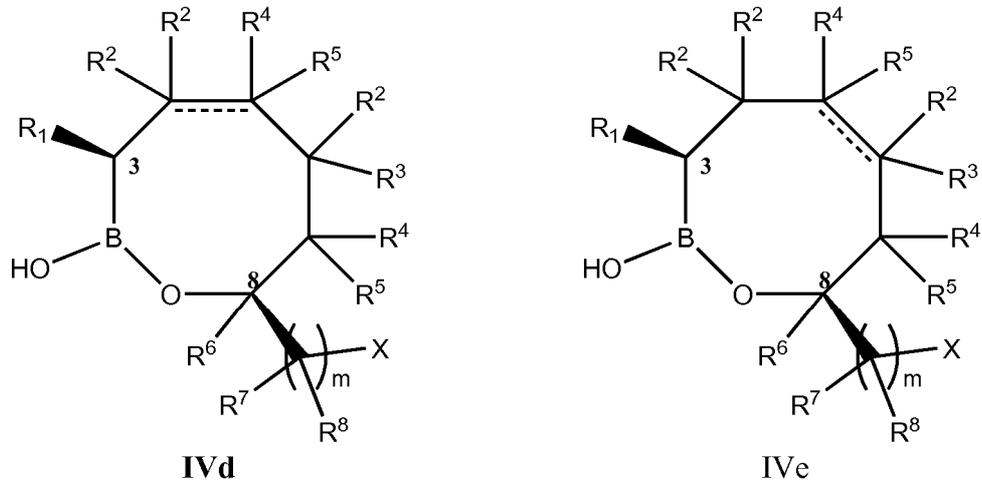
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Algunas realizaciones de los compuestos de fórmula IIIa o IIIb tienen la estereoquímica 3,7-trans mostrada en la fórmula IIIe e IIIf:



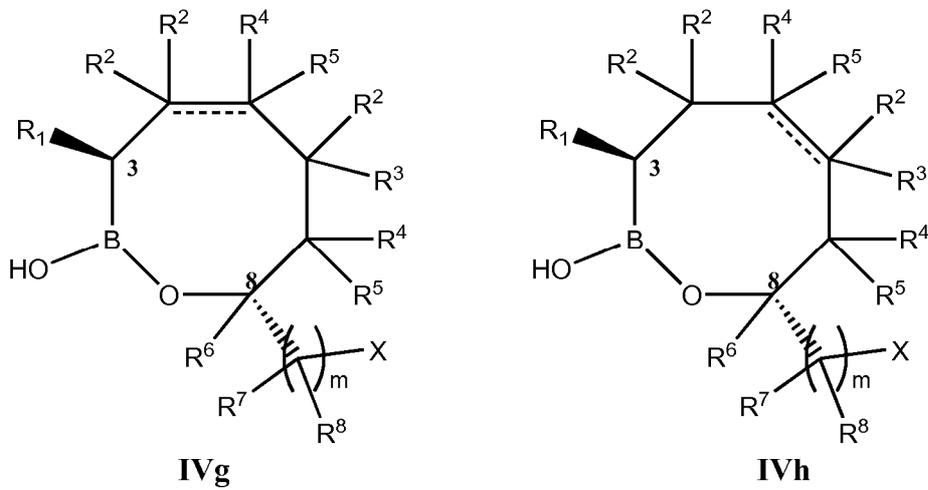
15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

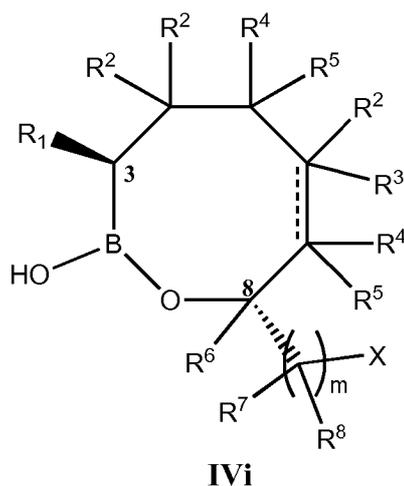
Algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas IVa, IVb, o IVc tienen la estereoquímica 3,8-cis mostrada en la fórmula IVd, IVe, e IVf:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 Algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas IVa, IVb, o IVc tienen la estereoquímica 3,8-trans mostrada en la fórmula IVg, IVh, e IVi:





o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, cada R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 son hidrógeno.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, el enlace representado por la línea discontinua y continua es un enlace sencillo. En otras realizaciones, el enlace representado por la línea discontinua y continua es un doble enlace.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{alquil } C_{1-9}R^{11}$. En algunas de dichas realizaciones, R^{11} es arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir. En algunas de dichas realizaciones, R^{11} es tien-2-ilo.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{C}(=\text{NOR}^9)R^9$, en la que R^9 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-9} , arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, carbocicilo sustituido o sin sustituir, y heterocicilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{NHC}(=\text{O})\text{alquil } C_{1-9}R^{11}$. En algunas de dichas realizaciones, R^{11} es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, carbocicilo sustituido o sin sustituir, o heterocicilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{NHC}(=\text{O})R^9$, en la que R^9 es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, carbocicilo sustituido o sin sustituir, o heterocicilo sustituido o sin sustituir.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{NR}^9R^{10}$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{alquil } C_{1-9}R^9$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{CH}(\text{OH})\text{alquil } C_{1-9}R^9$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{alquil } C_{1-9}R^9$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^9R^{10}$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{N}(R^9)\text{C}(=\text{O})\text{N } R^9R^{10}$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R^1 es $-\text{N}(R^9)\text{C}(=\text{O})\text{O } R^9$.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R¹ es -N(R⁹)C(=O)alquil C₁₋₄N(R⁹)C(=O) R⁹.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R¹ es -N(R⁹)C(=NR¹⁰) R⁹.

En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R¹ es -C(=NR¹⁰)N R⁹R¹⁰.

10 En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R¹ es -N=C(R⁹)N R⁹R¹⁰.

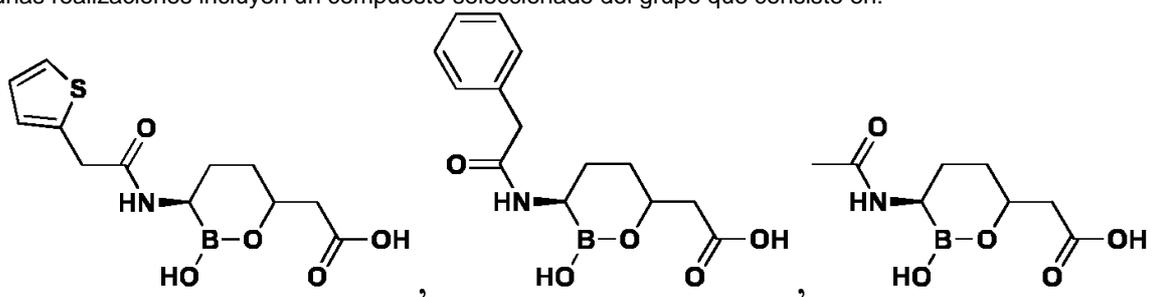
En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R¹ es -N(R⁹)SO₂ R⁹.

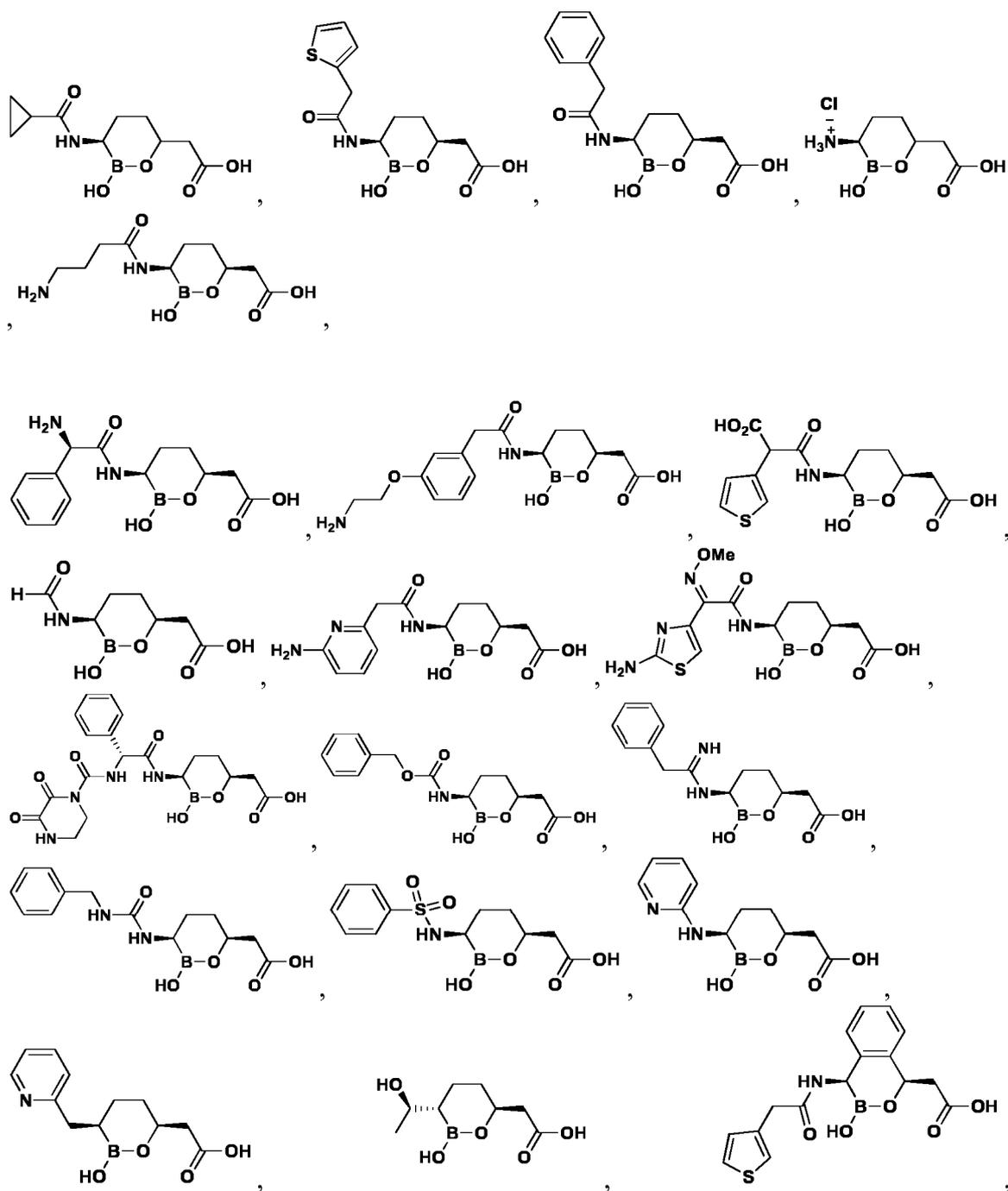
15 En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, R¹ es -N(R⁹)SO₂N R⁹R¹⁰.

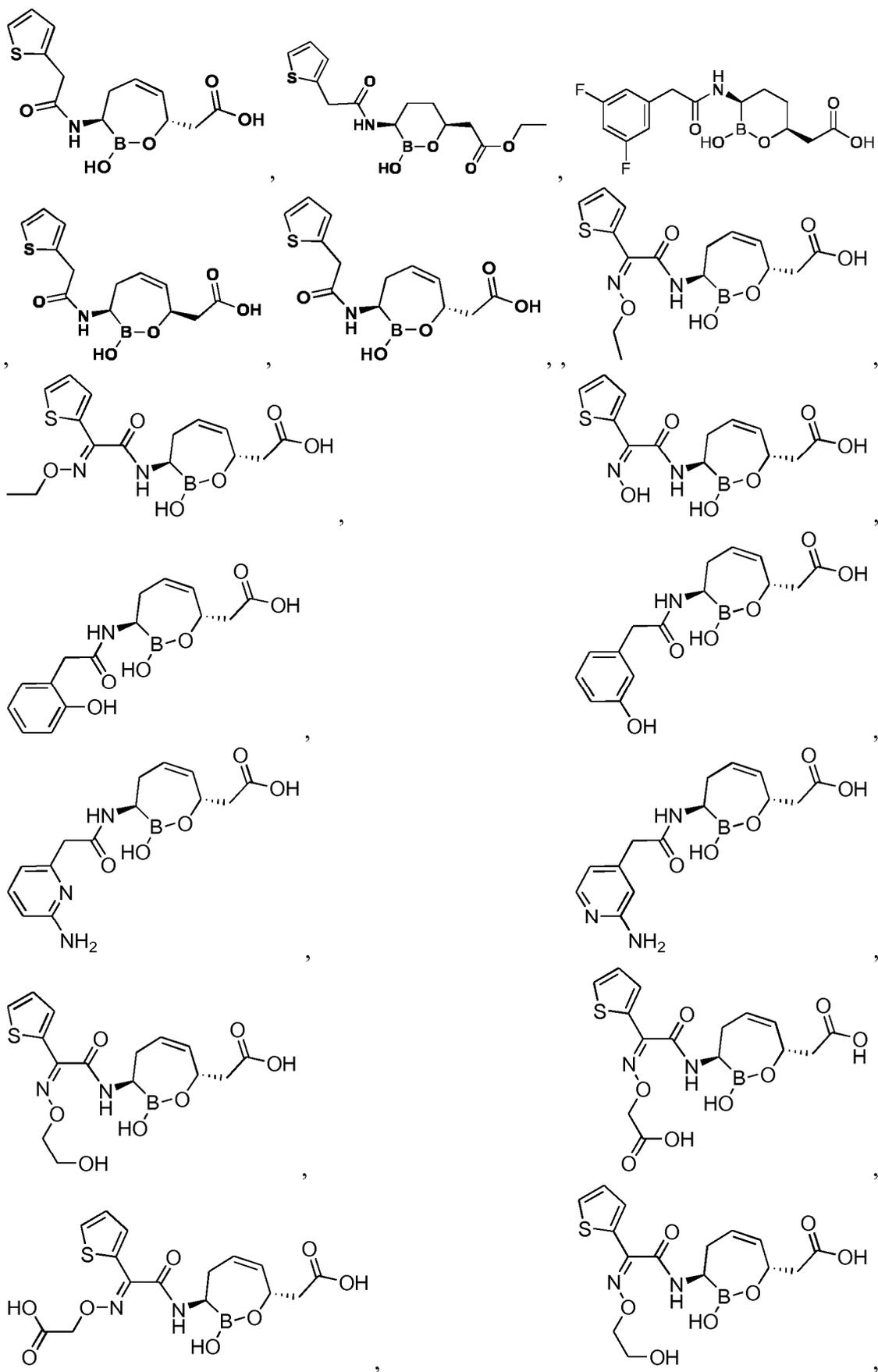
20 En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, X es -CO₂H.

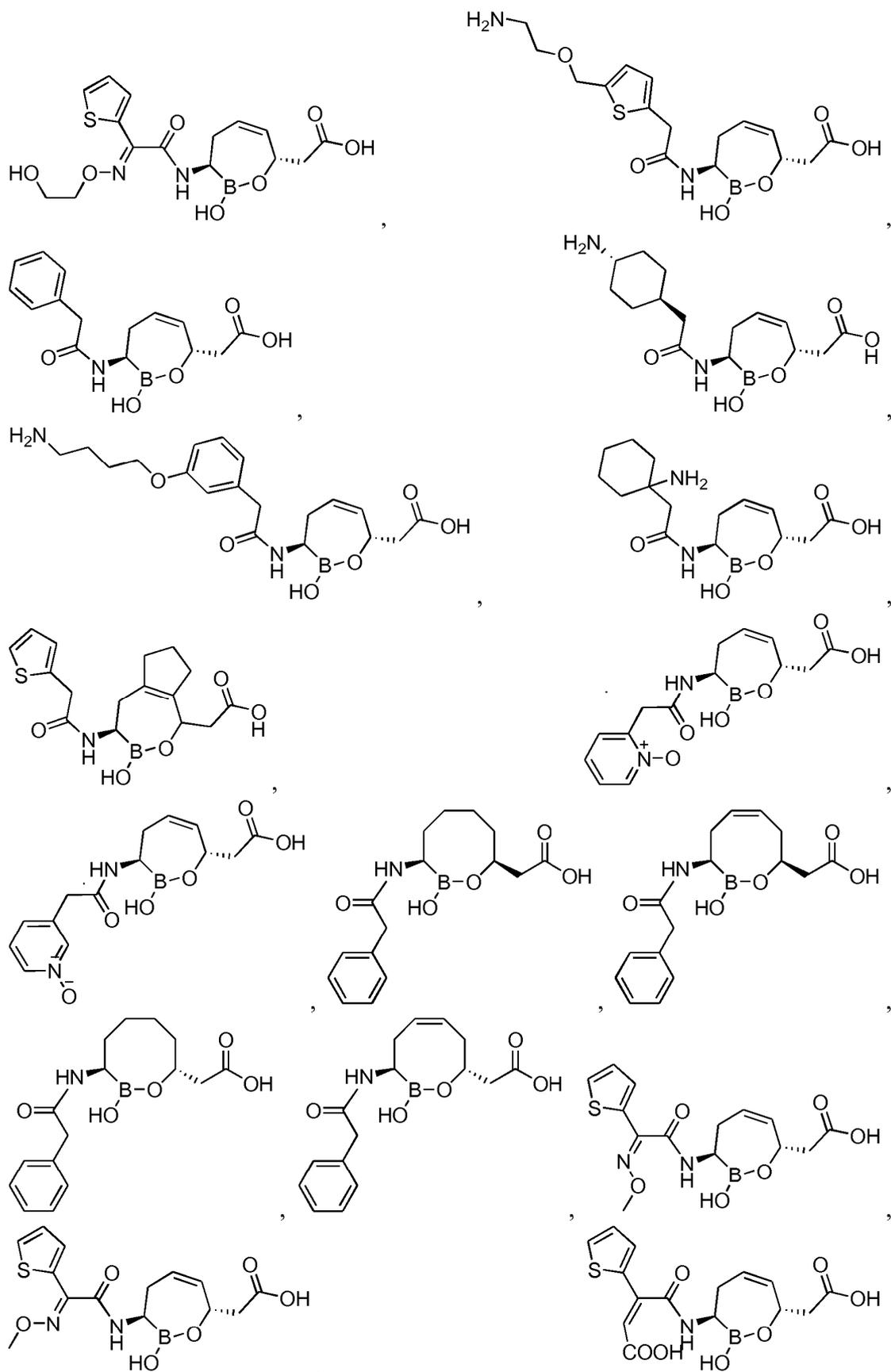
En algunas realizaciones de los compuestos de las fórmulas I, II, IIa, IIIa, IIIb, IIIc, IVa, IVb, IVc, IVd, IVe, IVf, IVg, IVh, e IVi, X es un isómero de ácido carboxílico.

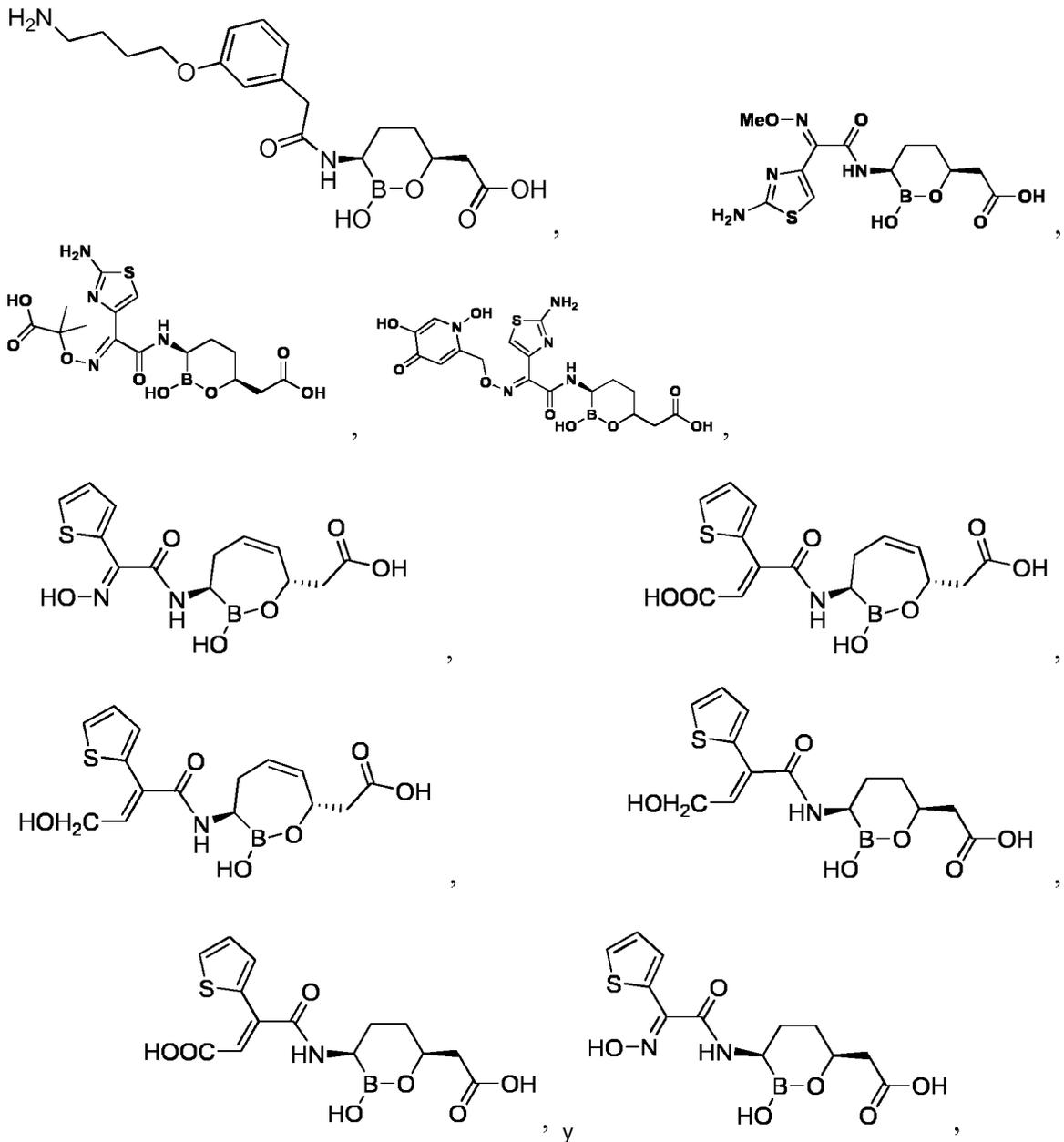
25 Algunas realizaciones incluyen un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





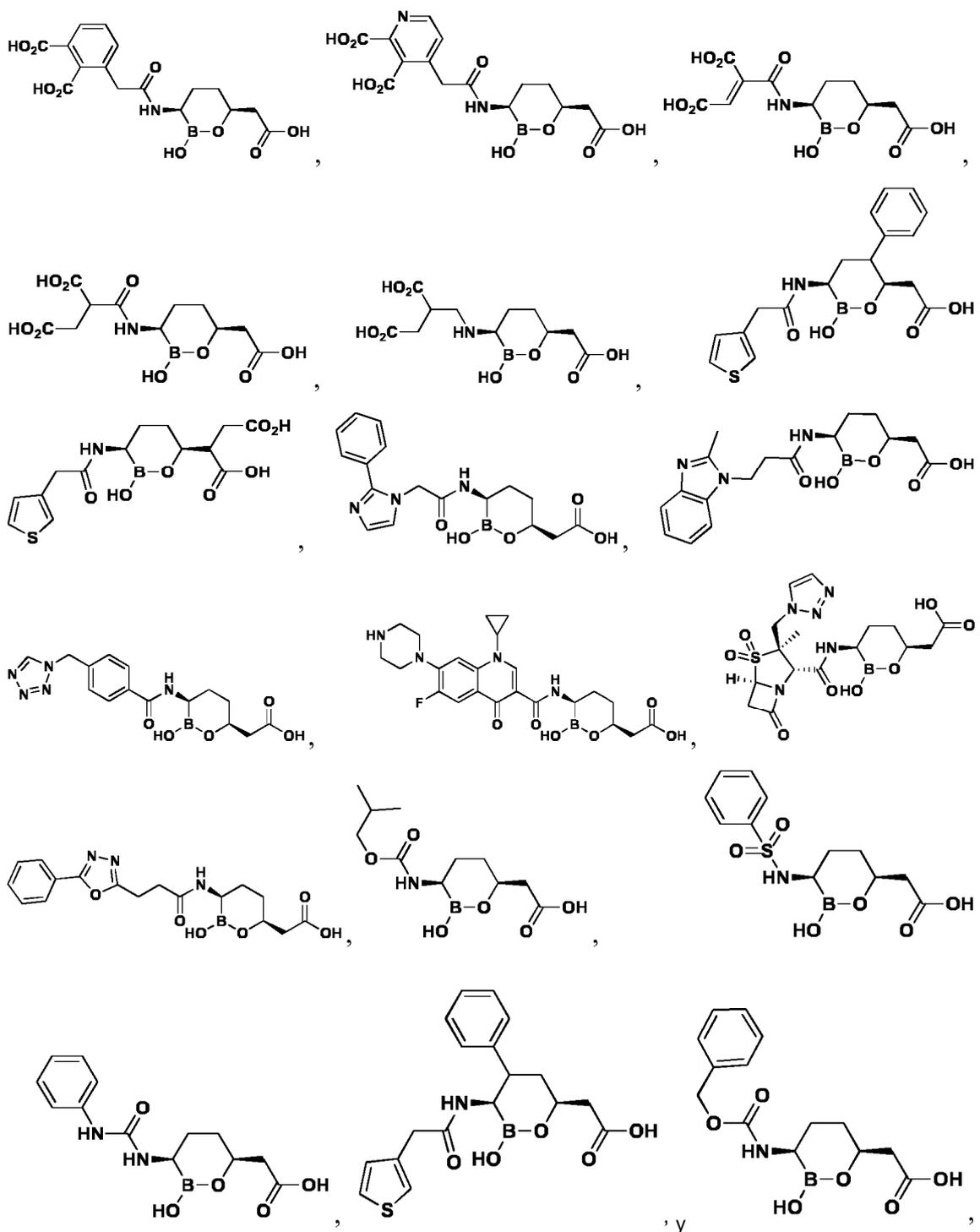






5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Algunas realizaciones incluyen compuestos seleccionados del grupo que consiste en:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Definiciones

10 Los términos y sustituyentes reciben su significado ordinario a menos que se defina de otra manera, y pueden definirse cuando se introducen y conservan sus definiciones a menos que se especifique lo contrario, y conservan sus definiciones ya sea en solitario o como parte de otro grupo, a menos que se especifique de otro modo.

15 Como se usa en el presente documento, "alquilo" significa un grupo químico saturado de cadena ramificada o lineal que contiene solamente carbono e hidrógeno, tales como metilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. En diversas realizaciones, los grupos alquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por

ejemplo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo sustituido, aciloxi, amino, amino sustituido, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto sustituido, carboxi, sulfoniloxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, u otra funcionalidad que puede bloquearse adecuadamente con un grupo protector. Normalmente, los grupos alquilo comprenderán de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 9 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "alqueniilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como 1-propeniilo, 2-propeniilo, 2-metil-1-propeniilo, 1-buteniilo, 2-buteniilo, y similares. En diversas realizaciones, los alqueniilos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo sustituido, aciloxi, amino, amino sustituido, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto sustituido, carboxi, sulfoniloxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, u otra funcionalidad que puede bloquearse adecuadamente con un grupo protector. Normalmente, los grupos alqueniilo comprenderán de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6, y más preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "alquinilo" significa un grupo químico de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, tales como 1-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares. En diversas realizaciones, los alquinilos pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, hidroxilo sustituido, aciloxi, amino, amino sustituido, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, mercapto sustituido, carboxi, sulfoniloxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo, u otra funcionalidad que puede bloquearse adecuadamente con un grupo protector. Normalmente, los grupos alquinilo comprenderán de 2 a 20 átomos de carbono, de 2 a 9 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 6, y más preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, "carbociclilo" significa un sistema anular no aromático que contiene solamente átomos de carbono en el esqueleto del sistema anular, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo. Los carbociclilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los carbociclilos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema anular no sea aromático. En diversas realizaciones, los grupos carbociclilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, u otra funcionalidad que puede bloquearse adecuadamente con un grupo protector. Normalmente, los grupos carbociclilo comprenderán de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 6.

Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" significa un sistema anular carbociclilo completamente saturado. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en el presente documento, "cicloalqueniilo" significa un sistema anular carbociclilo que tiene al menos un doble enlace. Un ejemplo es ciclohexenilo.

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

Como se usa en el presente documento, "arilo" significa un radical aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) con solamente átomos de carbono presentes en el esqueleto del anillo. En diversas realizaciones, los grupos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, y otros sustituyentes. Algunas realizaciones incluyen la sustitución con un grupo alcoxi, que puede estar además sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, y otros sustituyentes. Un arilo preferido es fenilo.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" significa un radical aromático que tiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, o S) en el esqueleto del anillo y pueden incluir un único anillo (por ejemplo, piridina) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, quinolina). En diversas realizaciones, los grupos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, ciano, hidroxilo, alquilo inferior, haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, y otros sustituyentes. Los ejemplos de heteroarilo incluyen tienilo, pirridilo, furilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirolilo, imidazolilo, triazolilo, tiodiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, tiazolilo, quinolinilo, quinazolinilo y otros.

En estas definiciones, se contempla que la sustitución en los anillos de arilo y heteroarilo está dentro del alcance de ciertas realizaciones. Cuando tiene lugar la sustitución, el radical se llama arilo sustituido o heteroarilo sustituido.

Preferiblemente, uno a tres y más preferiblemente uno o dos sustituyentes aparecen en el anillo de arilo. Aunque muchos sustituyentes serán útiles, los sustituyentes preferidos incluyen aquellos que se encuentran comúnmente en compuestos arilo, tales como alquilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, halo, haloalquilo, mercapto y similares.

5 Como se usa en el presente documento, "amida" o "amido" incluyen tanto RNR'CO-(en el caso de R = alquilo, alaminocarbonil-) como RCONR'-(en el caso de R = alquilo, alquil carbonilamino-). "Amida" o "amido" incluye un grupo H-CON-, alquil-CON-, carbocicliil-CON-, aril-CON-, heteroaril-CON- o heterocicliil-CON-, en los que el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo o heterocicliilo es como se describe en el presente documento.

10 Como se usa en el presente documento, el término "éster" incluye tanto ROCO- (en el caso de R = alquilo, alcocarbonil-) como RCOO- (en el caso de R = alquilo, alquilcarboniloxi-).

15 Como se usa en el presente documento, "acilo" significa un grupo H-CO-, alquil-CO-, carbocicliil-CO-, aril-CO-, heteroaril-CO- o heterocicliil-CO- en el que el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo o heterocicliilo es como se describe en el presente documento. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos alquil acilo a modo de ejemplo incluyen formilo, acetilo, propanoílo, 2-metilpropanoílo, t-butilacetilo, butanoílo y palmitoílo.

20 Como se usa en el presente documento, "halo o haluro" es un radical de átomo de cloro, bromo, flúor o yodo. Cloro y flúor son haluros preferidos. El término "halo" también contempla términos a menudo denominados "halógeno", o "haluro".

25 Como se usa en el presente documento, "heterocicliilo" significa un sistema anular cíclico no aromático que comprende al menos un heteroátomo en el esqueleto del sistema anular. Los heterocicliilos pueden incluir múltiples anillos condensados. Los heterocicliilos pueden tener cualquier grado de saturación, con la condición de que al menos un anillo en el sistema anular no sea aromático. El uno o más heteroátomos pueden estar presentes en un anillo no aromático o aromático en el sistema de anillo. En diversas realizaciones, los heterocicliilos pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes, por ejemplo, halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo y otros sustituyentes, y se unen a otros grupos a través de cualquier valencia disponible, preferiblemente cualquier carbono o nitrógeno disponible. Los heterociclos preferidos son de 5-7 miembros. En los heterociclos monocíclicos de seis miembros, el uno o más heteroátomos se seleccionan de uno hasta tres de O, N o S, y cuando el heterociclo tiene cinco miembros, preferiblemente tiene uno o dos heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los ejemplos de heterocicliilo incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, azpanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, oxepanilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tiepanilo, indolinilo y dihidrobenzofuranilo.

35 Como se usa en el presente documento, "amino sustituido" significa un radical amino que está sustituido con uno o dos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo, en los que el alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicliilo se definen como anteriormente.

40 Como se usa en el presente documento, "hidroxilo sustituido" significa un grupo RO en el que R es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo heterocicliilo, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo se definen como anteriormente.

45 Como se usa en el presente documento, "tiol sustituido" significa un grupo RS en el que R es un grupo alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o un grupo heterocicliilo, en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo se definen como anteriormente.

50 Como se usa en el presente documento, "sulfonilo" significa un grupo alquilSO₂, arilSO₂, heteroarilSO₂, carbocicliilSO₂, o heterocicliil-SO₂ en el que el alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo se definen como anteriormente.

55 Como se usa en el presente documento, "sulfamido" significa un grupo alquil-N-S(O)₂N-, aril-NS(O)₂N-, heteroaril-NS(O)₂N-, carbocicliil-NS(O)₂N- o heterocicliil-NS(O)₂N- en el que el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo es como se describe en el presente documento.

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

60 Como se usa en el presente documento, "ureido" significa un grupo alquil-NCON-, aril-NCON-, heteroaril-NCON-, carbocicliil-NCON-, heterocicliil-NCON- o un grupo heterocicliil-CON- en el que el grupo heterocicliilo está unido por un nitrógeno del anillo, y en el que el grupo alquilo, carbocicliilo, arilo, heteroarilo o heterocicliilo es como se describe en el presente documento.

65 Como se usa en el presente documento, "guanidino" significa un grupo alquil-NC(=NR')N-, aril-NC(=NR')N-, heteroaril-NC(=NR')N-, carbocicliil-NC(=NR')N- o heterocicliil-NC(=NR')N- en el que R' es un grupo H, hidroxilo

sustituido o sin sustituir, CN, alquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo, en los que el alquilo, carbociclilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo es como se describe en el presente documento.

5 Como se usa en el presente documento, un grupo sustituido se deriva del grupo parental no sustituido en el que ha habido un intercambio de uno o más átomos de hidrógeno por otro átomo o grupo. Cuando están sustituidos, el grupo o grupos de sustituyentes están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados individual e independientemente de alquilo C₁-C₆, alqueno C₁-C₆, alquino C₁-C₆, carbociclo C₃-C₇ (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, carboxilo, haloalquilo, CN, -SO₂-alquilo, -CF₃, y -OCF₃), heteroalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 5-7 miembros (por ejemplo, tetrahidrofurilo) (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, carboxilo, CN, -SO₂-alquilo, -CF₃, y -OCF₃), arilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, arilalquilo, alcoxi, carboxilo, CN, -SO₂-alquilo, -CF₃, y -OCF₃), arilalquilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, arilo, carboxilo, CN, -SO₂-alquilo, -CF₃, y -OCF₃), heteroarilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, arilo, aralquilo, carboxilo, CN, -SO₂-alquilo, -CF₃, y -OCF₃), heteroarilalquilo (opcionalmente sustituido con halo, alquilo, alcoxi, arilo, carboxilo, CN, -SO₂-alquilo, -CF₃, y -OCF₃), halo (por ejemplo, cloro, bromo, yodo y flúor), ciano, hidroxilo, alcoxi C₁-C₆, alcoxialquilo C₁-C₆ (es decir, éter), ariloxi, sulfhidrilo (mercapto), haloalquilo (C₁-C₆) (por ejemplo, -CF₃), alquiltio C₁-C₆, ariltio, amino (-NH₂), mono- y di-alquilo (C₁-C₆) amino, sales de amonio cuaternario, amino-alcoxi (C₁-C₆) (por ejemplo, -O(CH₂)₄NH₂), aminoalcoxialquilo (C₁-C₆) (por ejemplo, -CH₂O(CH₂)₂NH₂), hidroxialquilamino (C₁-C₆), aminoalquiltio (C₁-C₆) (por ejemplo, -S(CH₂)₂NH₂), cianoamino, nitro, carbamilo, oxo (=O), carboxi, glicolilo, glicilo, hidrazino, guanidinilo, sulfamilo, sulfonilo, sulfinito, tiocarbonilo, tiocarboxi, C-amida, N-amida, N-carbamato, O-carbamato, y urea. Cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", ese grupo puede estar sustituido con los sustituyentes anteriores.

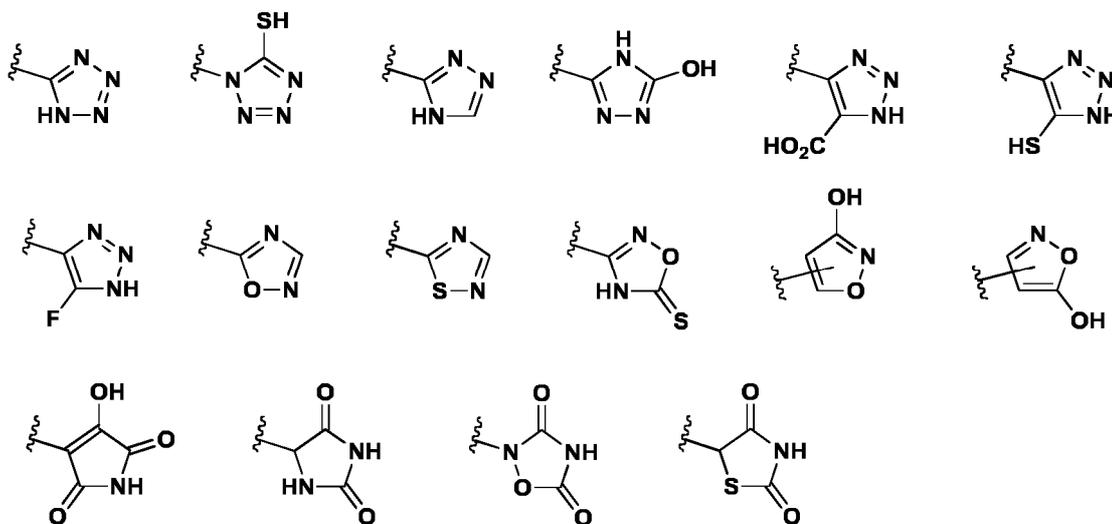
25 En algunas realizaciones, el grupo o grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados individual e independientemente de alquilo C₁-C₆, carbociclo C₃-C₇, amino (-NH₂), aminoalcoxi (C₁-C₆), carboxilo, oxo (=O), alquiltio C₁-C₆, aminoalquiltio (C₁-C₆), guanidinilo, arilo, heterociclilo de 5-7 miembros, heteroarilalquilo, hidroxilo, halo, aminoalcoxi (C₁-C₆), y aminoalcoxialquilo (C₁-C₆).

30 En algunas realizaciones, el grupo o grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados individual e independientemente de alquilo C₁-C₆, amino (-NH₂), aminoalcoxi (C₁-C₆), carboxilo, oxo (=O), alquiltio C₁-C₆, aminoalquiltio (C₁-C₆), guanidinilo, hidroxilo, halo, aminoalcoxi (C₁-C₆), y aminoalcoxialquilo (C₁-C₆).

En algunas realizaciones, el grupo o grupos sustituidos están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados individual e independientemente de alquilo C₁-C₆, amino (-NH₂), carboxilo, oxo (=O), guanidinilo, hidroxilo, y halo.

35 Debe apreciarse que ciertas convenciones de denominación de radicales pueden incluir un mono-radical o un di-radical, dependiendo del contexto. Por ejemplo, cuando un sustituyente requiere dos puntos de unión al resto de la molécula, se entiende que el sustituyente es un di-radical. Por ejemplo, un sustituyente identificado como alquilo que requiere dos puntos de unión incluye di-radicales tales como -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, y similares. Otras convenciones de denominación de radicales indican claramente que el radical es un di-radical. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, "alquilenilo" significa un grupo químico di-radical saturado de cadena ramificada o lineal que contiene solo carbono e hidrógeno, tal como metileno, isopropileno, isobutileno, sec-butileno, y pentileno, que está unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión. Como se usa en el presente documento, "alquenileno" significa un grupo químico di-radical de cadena lineal o ramificada que contiene solamente carbono e hidrógeno y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, tal como 1-propenileno, 2-propenileno, 2-metil-1-propenileno, 1-butenileno, y 2-butenileno, que está unido al resto de la molécula a través de dos puntos de unión.

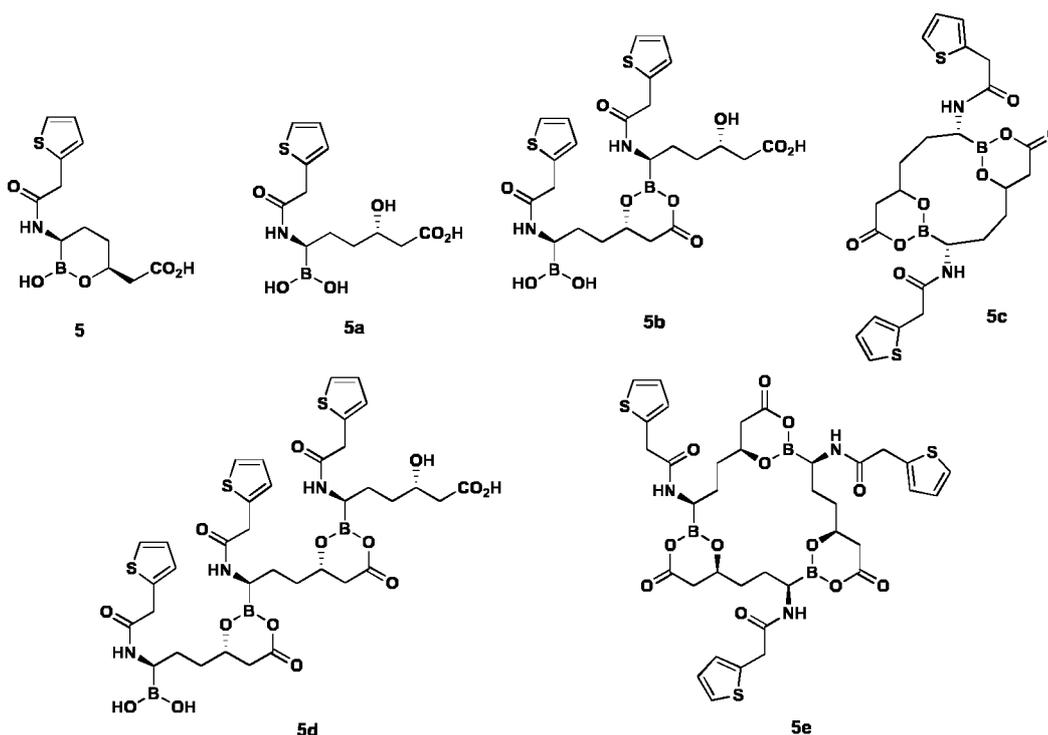
50 Como se usa en el presente documento, los "isósteros" de un grupo químico son otros grupos químicos que presentan las mismas propiedades o similares. Por ejemplo, el tetrazol es un isótero del ácido carboxílico porque imita las propiedades del ácido carboxílico, aunque ambos tienen fórmulas moleculares muy diferentes. Las siguientes estructuras son los isósteros carbocíclicos y heterocíclicos contemplados. Los átomos de dicha estructura anular pueden estar opcionalmente sustituidos en una o más posiciones con R⁹ como se ha definido anteriormente.



También se contempla que cuando se añaden sustituyentes químicos a un isótero carboxílico, el compuesto retiene las propiedades de un isótero carboxílico. Se contempla que, cuando un isótero carboxílico está opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados de R⁹ como se ha definido anteriormente, entonces la sustitución y la posición de sustitución se seleccionan de manera que no eliminen las propiedades isostéricas del ácido carboxílico del compuesto. De manera similar, también se contempla que la colocación de uno o más sustituyentes R⁹ en un isótero del ácido carboxílico heterocíclico o carbocíclico no es una sustitución en uno o más átomos que mantengan o sean integrales con respecto a las propiedades isostéricas del ácido carboxílico del compuesto, si dicho sustituyente o sustituyentes destruyera las propiedades isostéricas del ácido carboxílico.

Los expertos en la técnica reconocerán que algunas estructuras descritas en el presente documento pueden ser formas de resonancia o tautómeros de compuestos que pueden ser relativamente representados a través de otras estructuras químicas, incluso en forma cinética; el experto reconoce que dichas estructuras son únicamente una parte muy pequeña de una muestra de dicho compuesto o compuestos. Dichos compuestos se consideran dentro del alcance de las estructuras representadas, aunque dichas formas de resonancia o tautómeros no estén representados en el presente documento.

En algunas realizaciones, debido al fácil intercambio de ésteres de boro, los compuestos descritos en el presente documento pueden convertirse o existir en equilibrio con formas alternativas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en combinación con una o más de estas formas. Por ejemplo, el Compuesto 5 puede existir en combinación con una o más formas de cadena abierta (**5a**), forma dimérica (**5b**), forma dimérica cíclica (**5c**), forma trimérica (**5d**), forma trimérica cíclica (**5e**) y similares.



- Los compuestos proporcionados en el presente documento pueden comprender varias formas estereoquímicas. Los compuestos también abarcan diastereómeros así como isómeros ópticos, por ejemplo, mezclas de enantiómeros, incluyendo mezclas racémicas, así como enantiómeros y diastereoisómeros individuales, que surgen como consecuencia de la asimetría estructural en ciertos compuestos. La separación de los isómeros individuales o la síntesis selectiva de los isómeros individuales se consigue mediante la aplicación de diversos métodos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.
- 5
- 10 El término "agente" o "agente de ensayo" incluye cualquier sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad o una combinación de los mismos. Incluye, pero sin limitación, por ejemplo, proteína, polipéptido, péptido o mimético, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido, y similares. Puede ser un producto natural, un compuesto sintético o un compuesto químico, o una combinación de dos o más sustancias. Salvo que se especifique otra cosa, los términos "agente", "sustancia" y "compuesto" se usan indistintamente en el presente documento.
- 15
- El término "análogo" se usa en el presente documento para referirse a una molécula que se asemeja estructuralmente a una molécula de referencia pero que se ha modificado de manera selectiva y controlada, reemplazando un sustituyente específico de la molécula de referencia con un sustituyente alternativo. Comparado con la molécula de referencia, un experto en la técnica esperaría que un análogo exhibiera la misma utilidad, similar o mejorada. La síntesis y selección de análogos, para identificar variantes de compuestos conocidos que tienen características mejoradas (tal como una mayor afinidad de unión por una molécula diana) es un enfoque que se conoce bien en la química farmacéutica.
- 20
- El término "mamífero" se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente seres humanos, ganado bovino, caballos, perros, gatos, ratas y ratones, pero también incluye muchas otras especies.
- 25
- El término "infección microbiana" se refiere a la invasión del organismo huésped, ya sea el organismo un vertebrado, invertebrado, pez, planta, ave o mamífero, por microbios patógenos. Esto incluye el crecimiento excesivo de microbios que normalmente están presentes en o sobre el cuerpo de un mamífero u otro organismo. Más en general, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una o más poblaciones microbianas dañe a un mamífero huésped. Por lo tanto, un mamífero "padece" una infección microbiana cuando un número excesivo de una población microbiana está presente en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los efectos de la presencia de una o más poblaciones microbianas daña las células u otro tejido de un mamífero. Específicamente, esta descripción se aplica a una infección bacteriana. Se ha de tener en cuenta que los compuestos de realizaciones preferidas también son útiles en el tratamiento del crecimiento microbiano o la contaminación de cultivos celulares u otros medios, o superficies u objetos inanimados, y nada en el presente documento debe limitar las realizaciones preferidas solo al tratamiento de organismos superiores, excepto cuando se especifique así explícitamente en las reivindicaciones.
- 30
- 35
- 40 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes

retardantes de la absorción e isotónicos, y similares. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. Pueden incorporarse también principios activos complementarios en las composiciones. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tal como los comúnmente utilizados en la técnica. Estos y otros de dichos compuestos se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman y Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª edición, Pergamon Press.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de las realizaciones preferidas y que no son indeseables ni biológicamente ni de cualquier otra manera. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferidas son capaces de formar sales de ácidos y/o bases en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables pueden formarse con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos de los que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden formarse con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares; particularmente se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que pueden obtenerse sales incluyen, por ejemplo, primario, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en el documento WO 87/05297, Johnston et al., publicado el 11 de septiembre de 1987 (incorporado por referencia en el presente documento en su totalidad).

"Solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un EPI, un metabolito, o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, incluyendo hidratos.

"Sujeto", como se usa en el presente documento, se refiere a un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, cardo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la infección, e incluye curar una infección. "Curación" significa que se eliminan los síntomas de la infección activa, incluida la eliminación de miembros excesivos de microbios viables de los involucrados en la infección. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos de la infección a largo plazo o permanentes, incluso después de que se obtiene una curación (tal como daño de tejido extensivo).

"Tratar", "tratamiento" o "que trata", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" se refiere al tratamiento de un paciente que aún no está infectado, pero que es susceptible o tiene riesgo de contraer una infección particular, por lo que el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una infección.

Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz del derivado de éster de ácido borónico cíclico, o su correspondiente enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente, o una sal farmacéuticamente aceptable; y (b) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los derivados de éster de ácido borónico cíclicos se administran en una dosis terapéuticamente eficaz, por ejemplo, una dosis suficiente para proporcionar un tratamiento para las patologías descritas previamente. Aunque los niveles de dosificación en seres humanos aún no se han optimizado para los compuestos de las realizaciones preferidas, en general, una dosis diaria para la mayoría de los derivados de éster de ácido borónico cíclicos descritos en el presente documento es de aproximadamente 0,25 mg/kg a aproximadamente 120 mg/kg o más de peso corporal, de aproximadamente 0,5 mg/kg o menos a aproximadamente 70 mg/kg, de aproximadamente 1,0 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal, o de aproximadamente 1,5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 17 mg al día a aproximadamente 8000 mg al día, de aproximadamente 35 mg al día o menos a aproximadamente 7000 mg al día o más, de aproximadamente 70 mg al día a aproximadamente 6000 mg al día, de aproximadamente 100 mg al día a aproximadamente 5000 mg al día, o de aproximadamente 200 mg a

aproximadamente 3000 mg al día. La cantidad de compuesto activo administrado dependerá, por supuesto, del sujeto y la patología a tratar, la gravedad de la afección, la forma y el calendario de administración y el criterio del médico que prescribe.

5 La administración de los compuestos desvelados en el presente documento o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, puede ser a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares incluyendo, pero sin limitación, por vía oral, por vía subcutánea, intravenosa, intranasal, por vía tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular. Las administraciones orales y parenterales son habituales en el tratamiento de las indicaciones que son objeto de las realizaciones preferidas.

10 Los compuestos útiles como se ha descrito anteriormente, pueden formularse en composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas afecciones. Se usan técnicas de formulación farmacéutica estándar, tales como las divulgadas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), incorporado por referencia en su totalidad.

Además del compuesto seleccionado útil como se describe anteriormente, algunas realizaciones incluyen composiciones que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias de encapsulación, que son adecuadas para la administración a un mamífero. El término "compatible", como se usa en el presente documento, significa que los componentes de la composición pueden mezclarse con el compuesto del sujeto, y entre sí, de manera tal que no haya interacción, lo que reduciría sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso ordinario. Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben, por supuesto, ser de una pureza suficientemente alta y de una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración preferiblemente a un animal, preferiblemente a un mamífero que esté siendo tratado.

Algunos ejemplos de sustancias, que pueden servir como vehículos o componentes farmacéuticamente aceptables de los mismos, son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa, y metil celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, tales como TWEENS; agentes humectantes, tal como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de formación de comprimidos, estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua apirógena; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfato.

La elección de un vehículo farmacéuticamente aceptable a usar junto con el compuesto objeto se determina básicamente por la forma en que se administrará el compuesto.

Las composiciones descritas en el presente documento se proporcionan preferiblemente en forma de dosificación unitaria. Como se usa en el presente documento, una "forma de dosificación unitaria" es una composición que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuado para la administración a un animal, preferiblemente un sujeto mamífero, en una dosis única, de acuerdo con una buena práctica médica. Sin embargo, la preparación de una forma de dosificación única o unitaria no implica que la forma de dosificación se administre una vez al día o una vez por transcurso de terapia. Dichas formas de dosificación se contemplan para administrarse una vez, dos veces, tres veces o más al día y pueden administrarse como infusión durante un periodo de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2-6 horas), o administrarse como una infusión continua, y puede administrarse más de una vez durante un transcurso de terapia, aunque no se excluye específicamente una sola administración. El experto en la técnica reconocerá que la formulación no contempla específicamente el transcurso completo de la terapia y tales decisiones se dejan para los expertos en la técnica del tratamiento en lugar de la formulación.

Las composiciones útiles como se describió anteriormente pueden estar en cualquiera de diversas formas adecuadas para diversas vías de administración, por ejemplo, para administración oral, nasal, rectal, tópica (incluyendo transdérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, inyección intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular, u otras vías de administración parenterales. El experto en la técnica apreciará que las composiciones orales y nasales comprenden composiciones que se administran por inhalación y se hacen usando las metodologías disponibles. Dependiendo de la vía de administración particular deseada, se puede usar diversos vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, cargas sólidas o líquidas, diluyentes, hidrotropias, agentes tensioactivos y sustancias de encapsulación. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad inhibitoria del compuesto. La cantidad de vehículo empleado junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por unidad de dosis del compuesto. Las técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en los métodos descritos en el presente documento se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas por referencia en el presente documento:

Modern Pharmaceutics, 4ª edición, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8ª Edición (2004).

5 Se pueden usar diversas formas de dosificación oral, incluyendo formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas, gránulos y polvos a granel. Estas formas orales comprenden una cantidad segura y eficaz, generalmente al menos aproximadamente el 5 %, con un máximo de aproximadamente el 90 %, del compuesto. Los comprimidos pueden comprimirse, triturarse en comprimidos, recubrirse entéricamente, recubrirse con azúcar, recubrirse con película, o comprimirse de múltiples formas, que contienen aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes de inducción del flujo, y agentes de fusión. Las formas farmacéuticas orales líquidas incluyen soluciones acuosas, emulsiones, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes, y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes, que contienen disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, agentes de fusión, agentes colorantes y saporíferos.

15 El vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de formas de dosificación unitaria para administración peroral se conoce bien en la técnica. Los comprimidos normalmente comprenden adyuvantes farmacéuticamente compatibles convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes, tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden usar emolientes tal como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla en polvo. Los agentes colorantes, tales como los tintes FD&C, se pueden añadir para mejorar la apariencia. Los edulcorantes y agentes saporíferos, tal como aspartamo, sacarina, mentol, menta y sabores de frutas, son adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas normalmente comprenden uno o más diluyentes sólidos divulgados anteriormente. La selección de los componentes del vehículo portador depende de consideraciones secundarias como el sabor, el coste y la estabilidad en almacenamiento, que no son críticas, y pueden realizarse fácilmente por un experto en la técnica.

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

40 Dichas composiciones también pueden recubrirse por métodos convencionales, normalmente con pH o recubrimientos dependientes del tiempo, de tal manera que el compuesto objeto se libere en el tracto gastrointestinal cerca de la aplicación tópica deseada, o en varios momentos para extender la acción deseada. Dichas formas de dosificación normalmente incluyen, pero sin limitación, uno o más de acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropil metil celulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y laca.

45 Las composiciones descritas en el presente documento pueden incluir opcionalmente otros activos de fármaco.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos objeto incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Dichas composiciones comprenden normalmente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa y hidroxipropil metil celulosa. También se pueden incluir emolientes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saporíferos descritos anteriormente.

55 Una composición líquida, que está formulada para uso oftálmico tópico, se formula de tal manera que se puede administrar por vía tópica en el ojo. El confort debe maximizarse tanto como sea posible, aunque a veces las consideraciones de formulación (por ejemplo, la estabilidad del fármaco) pueden requerir un confort menos que óptimo. En el caso de que la comodidad no pueda ser maximizada, el líquido debe formularse de manera que el líquido sea tolerable para el paciente para uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftálmicamente aceptable debe envasarse para un solo uso, o contener un conservante para evitar la contaminación en múltiples usos.

60 Para la aplicación oftálmica, las soluciones o medicamentos a menudo se preparan utilizando una solución salina fisiológica como vehículo principal. Las soluciones oftálmicas deben mantenerse preferiblemente a un pH cómodo con un sistema de tampón apropiado. Las formulaciones también pueden contener conservantes, estabilizantes y tensioactivos convencionales, farmacéuticamente aceptables.

65 Los conservantes que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento incluyen, pero sin limitación, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, fenilmercurio, acetato y nitrato de fenilmercurio. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, pueden usarse diversos vehículos útiles

en las preparaciones oftálmicas divulgadas en el presente documento. Estos vehículos incluyen, pero sin limitación, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietil celulosa y agua purificada.

5 Se pueden añadir ajustadores de tonicidad según sea necesario o conveniente. Incluyen, pero sin limitación, sales, particularmente cloruro sódico, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad aceptable oftálmicamente adecuado.

10 Se pueden usar diversos tampones y medios para ajustar el pH siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. Por consiguiente, los tampones incluyen tampones de acetato, tampones de citrato, tampones de fosfato y tampones de borato. Se pueden usar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

15 En una vena similar, un antioxidante oftálmicamente aceptable incluye, pero sin limitación, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, acetilcisteína, hidroxianisol butilado e hidroxitolueno butilado.

20 Otros componentes excipientes, que pueden incluirse en las preparaciones oftálmicas, son agentes quelantes. Un agente quelante útil es edetato disódico, aunque también se pueden usar otros agentes quelantes en su lugar o junto con éste.

25 Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto divulgado en el presente documento. Las formulaciones tópicas generalmente comprenderán un transportador farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante, y emoliente.

30 Para administración intravenosa, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento pueden disolverse o dispersarse en un diluyente farmacéuticamente aceptable, tal como una solución salina o de dextrosa. Se pueden incluir excipientes adecuados para lograr el pH deseado, incluyendo, pero sin limitación, NaOH, carbonato sódico, acetato de sodio, HCl, y ácido cítrico. En diversas realizaciones, el pH de la composición final varía de 2 a 8, o preferiblemente de 4 a 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfito de sodio de acetona, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados encontrados en la composición intravenosa final pueden incluir fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos tales como dextrosa, manitol y dextrano. Otros excipientes aceptables se describen en Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, *PDA J Pharm Sci and Tech* 1998, 52 238-311 y Nema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, *PDA J Pharm Sci and Tech* 2011, 65 287-332. También se pueden incluir agentes antimicrobianos para lograr una solución bacteriostática o fungistática, incluyendo, pero sin limitación, nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol, y clorobutanol.

40 La composición resultante puede infundirse en el paciente durante un periodo de tiempo. En diversas realizaciones, el tiempo de infusión varía de 5 minutos a infusión continua, de 10 minutos a 8 horas, de 30 minutos a 4 horas, y de 1 hora a 3 horas. En una realización, el fármaco se infunde durante un periodo de 3 horas. La infusión se puede repetir en el intervalo de dosis deseado, que puede incluir, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 12 horas, o 24 horas.

45 Las composiciones para administración intravenosa pueden proporcionarse a los cuidadores en forma de uno más de los sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado tal como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. Las soluciones concentradas reconstituidas se pueden diluir adicionalmente en soluciones parenterales con un volumen de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 ml, de aproximadamente 30 ml a aproximadamente 500 ml, o de aproximadamente 50 ml a aproximadamente 100 ml. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan en solución lista para administrar por vía parenteral. En otras realizaciones adicionales, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye adicionalmente antes de la administración. En realizaciones que incluyen administrar una combinación de un compuesto descrito en el presente documento y otro agente, la combinación puede proporcionarse a los cuidadores como una mezcla, o los cuidadores pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes pueden administrarse por separado.

La dosis real de los compuestos activos descritos en el presente documento depende del compuesto específico y de la afección a tratar; la selección de la dosis adecuada está dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

60 Kits para la administración intravenosa

65 Algunas realizaciones incluyen un kit que comprende un compuesto descrito en el presente documento y un agente adicional, tal como un agente antimicrobiano. En una realización, ambos componentes se proporcionan en un único recipiente estéril. En el caso de sólidos para reconstitución, los agentes pueden mezclarse previamente y añadirse al recipiente simultáneamente, o se pueden llenar con polvo seco en el recipiente en dos etapas separadas. En algunas realizaciones, los sólidos son productos cristalinos estériles. En otra realización, los sólidos son lipófilos. En

una realización, ambos componentes se liofilizan juntos. Los ejemplos no limitantes de agentes para ayudar en la liofilización incluyen fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos tales como dextrosa, manitol y dextrano. Una realización incluye sólidos no estériles que se irradian antes o después de la introducción en el recipiente.

5 En el caso de un líquido, los agentes pueden disolverse o dispersarse en un diluyente listo para la administración. En otra realización, la solución o dispersión puede diluirse adicionalmente antes de la administración. Algunas realizaciones incluyen proporcionar el líquido en una bolsa IV. El líquido puede congelarse para mejorar la estabilidad.

10 En una realización, el recipiente incluye otros ingredientes tales como un ajustador de pH, un agente solubilizante o un agente dispersante. Los ejemplos no limitantes de ajustadores de pH incluyen NaOH, carbonato sódico, acetato de sodio, HCl, y ácido cítrico.

15 La relación molar del compuesto descrito en el presente documento con respecto a un agente adicional (por ejemplo, un agente antibacteriano) puede ser de aproximadamente 10:1 a 1:10, 8:1 a 1:8, 5:1 a 1:5, 3:1 a 1:3, 2:1 a 1:2, o aproximadamente 1:1. En diversas realizaciones, la cantidad de compuesto descrito en el presente documento puede ser de 100 mg a 5 g, 500 mg a 2 g, o aproximadamente 1 g. De manera similar, en diversas realizaciones, la cantidad de agente adicional puede ser de 100 mg a 5 g, 500 mg a 2 g, o aproximadamente 1 g.

20 En una realización alternativa, los dos componentes pueden proporcionarse en recipientes separados. Cada contenedor puede incluir un sólido, solución o dispersión. En dichas realizaciones, los dos recipientes pueden proporcionarse en un solo paquete o pueden proporcionarse por separado. En una realización, el compuesto descrito en el presente documento se proporciona como una solución, mientras que el agente adicional (por ejemplo, un agente antibacteriano) se proporciona como un sólido listo para la reconstitución. En una de dichas realizaciones, la solución del compuesto descrito en el presente documento se usa como diluyente para reconstituir el otro agente.

Métodos de tratamiento

30 Algunas realizaciones de la presente invención incluyen un compuesto como se define anteriormente en el presente documento para su uso en la preparación de un medicamento para tratar infecciones bacterianas. Algunos métodos de tratamiento incluyen administrar un compuesto, composición, composición farmacéutica descrita en el presente documento a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, un sujeto puede ser un animal, por ejemplo, un mamífero, un ser humano. En algunas realizaciones, la infección bacteriana comprende una bacteria descrita en el presente documento. Como se apreciará de lo anterior, los métodos para tratar una infección bacteriana incluyen métodos para prevenir la infección bacteriana en un sujeto en riesgo de la misma.

35 Las realizaciones adicionales incluyen la administración de una combinación de compuestos a un sujeto que lo necesite. Una combinación puede incluir un compuesto, composición, composición farmacéutica descrita en el presente documento con un medicamento adicional.

40 Algunas realizaciones incluyen la administración conjunta de un compuesto, composición y/o composición farmacéutica descrita en el presente documento, con un medicamento adicional. Por "coadministración", se entiende que los dos o más agentes pueden encontrarse en el torrente sanguíneo del paciente al mismo tiempo, independientemente de cuándo o cómo se administran realmente. En una realización, los agentes se administran simultáneamente. En una de dichas realizaciones, la administración en combinación se realiza combinando los agentes en una única forma de dosificación. Cuando se combinan los agentes en una forma de dosificación única, pueden mezclarse físicamente (por ejemplo, mediante co-disolución o mezcla en seco) o pueden formar un aducto o unirse covalentemente de manera que se dividan en los dos o más principios activos tras la administración al paciente. En otra realización, los agentes se administran secuencialmente. En una realización, los agentes se administran por la misma ruta, tal como por vía oral. En otra realización, los agentes se administran a través de diferentes vías, tales como una que se administra por vía oral y otra que se administra i.v.

45 Los ejemplos de medicamentos adicionales incluyen un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio y un agente antialérgico.

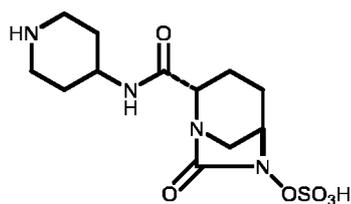
50 Algunas realizaciones incluyen la administración conjunta de un compuesto, composición o composición farmacéutica descritas en el presente documento con un agente antibacteriano, tal como una β -lactama. Los ejemplos de dichas β -lactamas incluyen Amoxicilina, Ampicilina, Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina, Epicilina, Carbenicilina, Carindacilina, Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam, Pivmecilinam, Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Oxacilina, Metcilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetriilo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftazol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicid,

Ceforanida, Cefotiam, Cefprozilo, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodin, Cefteram, Ceftibuten, Ceftiolen, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftribiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 y RWJ-333442.

Las realizaciones preferidas incluyen β -lactamas tales como Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, ME1036, Tomopenem, Razupenem, y Panipenem.

Algunas realizaciones incluyen la co-administración de los compuestos, composiciones y/o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento con un agente adicional, en los que el agente adicional comprende una monobactama. Los ejemplos de monobactamas incluyen aztreonam, tigemonam, BAL30072, SYN 2416 (BAL19764), y carumonam.

Algunas realizaciones incluyen la co-administración de los compuestos, composiciones y/o composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento con un agente adicional, en donde el agente adicional comprende un inhibidor de beta-lactamasa de clase A, B, C o D. Un ejemplo de un inhibidor de la beta-lactamasa de clase B incluye ME1071 (Yoshikazu Ishii *et al*, "In Vitro Potentiation of Carbapenems with ME 1071, a Novel Metallo- β -Lactamase Inhibitor, against Metallo- β -lactamase Producing *Pseudomonas aeruginosa* Clinical Isolates". Antimicrob. Agents Chemother. doi: 10.1128/AAC.01397-09 (July 2010)). Otros ejemplos de inhibidores de beta-lactamasa administrados como un agente adicional incluyen ácido clavulánico, tazobactam, sulbactam, avibactam (NXL-104), MK-7655 y BAL29880. MK-7655 tiene la siguiente estructura:



MK-7655

Indicaciones

Los compuestos y composiciones que comprenden derivados de éster de ácido borónico cíclicos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar infecciones bacterianas. Las infecciones bacterianas que pueden tratarse con los compuestos, composiciones y métodos descritos en el presente documento pueden comprender un amplio espectro de bacterias. Los organismos a modo de ejemplo incluyen bacterias gram-positivas, bacterias gram-negativas, bacterias aerobias y anaerobias, tales como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* y otros organismos.

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

hominis, o *Staphylococcus saccharolyticus*.

Los siguientes ejemplos describirán con más detalle la presente invención, y se utilizan solo con fines ilustrativos, y no deben considerarse como limitativos.

5

Ejemplos

Procedimientos generales

10 Los materiales utilizados en la preparación de los derivados del éster del ácido borónico cíclicos descritos en el presente documento pueden fabricarse por métodos conocidos o están disponibles comercialmente. Los expertos en la técnica podrán apreciar que los métodos para preparar los precursores y la funcionalidad relacionada con los compuestos reivindicados en el presente documento se describen de manera general en la bibliografía incluyendo, por ejemplo, procedimientos descritos en los documentos US7271186 y WO2009064414. En estas reacciones, 15 también es posible usar variantes que sean conocidas por los expertos en la técnica, pero no se mencionan con mayor detalle. El experto en la materia dado en la bibliografía y en esta divulgación está bien equipado para preparar cualquiera de los compuestos.

20 Se reconocerá que el experto en la técnica de la química orgánica puede realizar fácilmente manipulaciones sin dirección adicional, es decir, está dentro del alcance y práctica de los expertos en la técnica para realizar estas manipulaciones. Éstas incluyen reducción de compuestos carbonilo en sus alcoholes correspondientes, oxidaciones, acilaciones, sustituciones aromáticas, tanto electrófilas como nucleófilas, eterificaciones, esterificación y saponificación, y similares. Estas manipulaciones se analizan en textos estándares tales como March Advanced Organic Chemistry (Wiley), Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry y similares.

25

Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que ciertas de las reacciones se realizarán mejor manera cuando otra funcionalidad esté cubierta o protegida en la molécula, evitando de esta forma cualquiera de las reacciones secundarias indeseables y/o aumentando el rendimiento de la reacción. Con frecuencia los expertos en la técnica utilizan grupos de protección para lograr dichos rendimientos aumentados o para evitar las reacciones no deseadas.

30 Estas reacciones se encuentran en la bibliografía y también están dentro del alcance del experto en la técnica. Los ejemplos de muchas de estas manipulaciones pueden encontrarse, por ejemplo, en T. Greene y P. Wuts Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª edición, John Wiley & Sons (2007)

35 Los siguientes esquemas a modo de ejemplo se proporcionan para la guía del lector, y representan métodos preferidos para preparar los compuestos ilustrados en el presente documento. Estos métodos no son limitantes, y será evidente que se pueden emplear otras vías para preparar estos compuestos. Dichos métodos incluyen específicamente químicas basadas en fase sólida, incluida la química combinatoria. Los expertos en la técnica están equipados para preparar estos compuestos a través de los métodos proporcionados en la literatura y en esta divulgación. Las numeraciones de los compuestos utilizados en los esquemas de síntesis ilustrados a continuación, 40 son únicamente para los esquemas específicos, y no deberán interpretarse o confundirse con las mismas numeraciones en otras secciones de la solicitud.

45 Las marcas comerciales utilizadas en el presente documento son únicamente ejemplos que reflejan materiales ilustrativos utilizados al momento de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán que se esperan variaciones en el lote, procesos de fabricación y similares. Por lo tanto, los ejemplos y las marcas comerciales utilizadas en los mismos no son limitantes, y no pretenden ser limitantes, sino que son meramente una ilustración de cómo un experto en la técnica puede elegir realizar una o más de las realizaciones de la invención.

50 Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H) (RMN) se midieron en los disolventes indicados en un espectrómetro Bruker RMN (Avance TM DRX500, 500 MHz para ^1H) o un espectrómetro Varian RMN (Mercury 400BB, 400 MHz para ^1H). Las posiciones pico se expresaron en partes por millón (ppm) campo abajo del tetrametilsilano. Las multiplicidades pico se indican como se señala a continuación, s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; quin., quintuplete; sex., sextuplete; sep., septuplete; non., noneto; dd, doblete de dobletes; td, triplete de dobletes; m, multiplete.

55

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados:

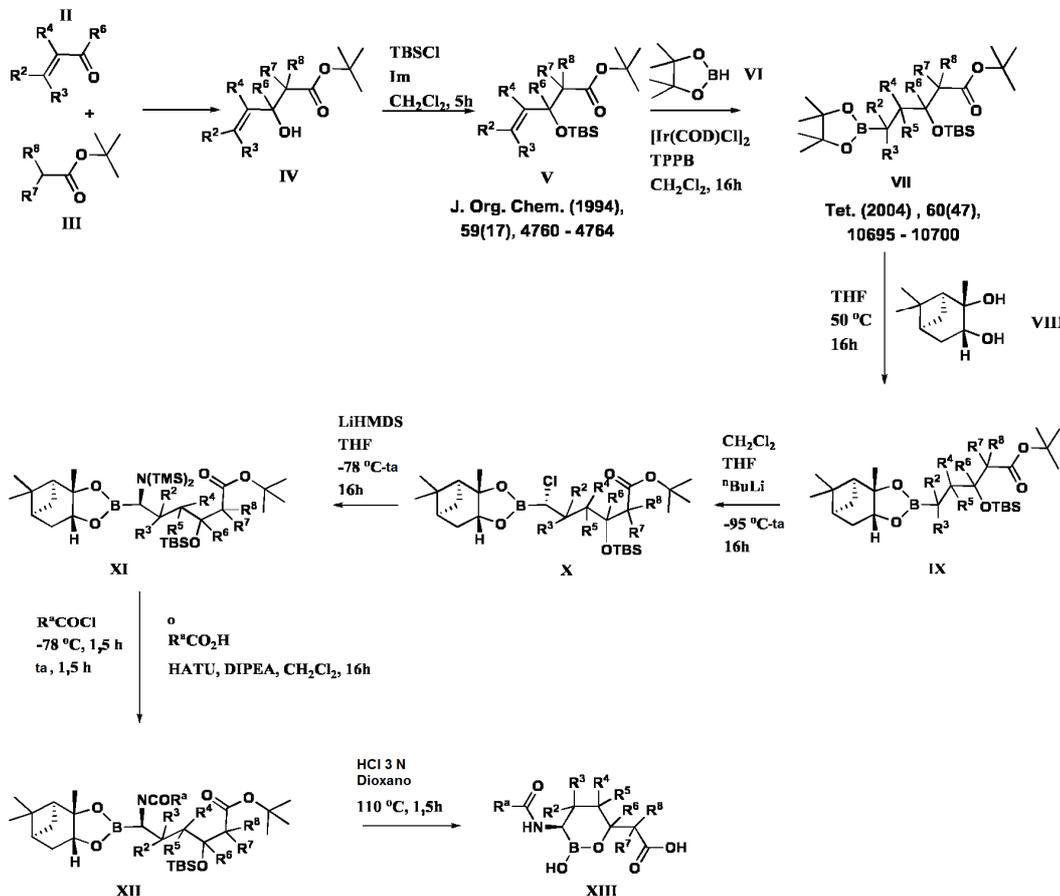
n-BuLi	= <i>n</i> -butil litio
t-Bu	= <i>tert</i> -butilo
DCM	= diclorometano
DMF	= N,N-dimetilformamida
DIPEA	= diisopropiletilamina
EDCI	= 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida
ESBL	= β -lactamasa de espectro extendido
ESIMS	= espectrometría de masas por electronebulización
EtOAc	= acetato de etilo

EtOH	= etanol
HATU	= hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HCl	= ácido clorhídrico
HOBt	= hidroxibenzotriazol
Im	= imidazol
LiHMDS	= bis(trimetilsilil)amida de litio
MeCN	= acetonitrilo
NaHCO ₃	= bicarbonato sódico
Na ₂ SO ₄	= sulfato sódico
NMM	= N-metilmorfolina
RMN	= resonancia magnética nuclear
Pd/C	= paladio sobre carbono
TBDMSCI	= cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
TBS	= <i>tert</i> -butildimetilsililo
TFA	= ácido difluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía de capa fina
TMS	= trimetilsililo
TPPB	= tris(pentafluorofenil)borano monohidrato

Se proporcionan los siguientes esquemas de ejemplo para guía del lector, y representan colectivamente el método de ejemplo para elaborar los compuestos proporcionados en el presente documento. Asimismo, los expertos en la técnica podrán apreciar fácilmente otros métodos para preparar los compuestos descritos en el presente documento, a la luz de los siguientes esquemas de reacción y ejemplos. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se ha definido anteriormente.

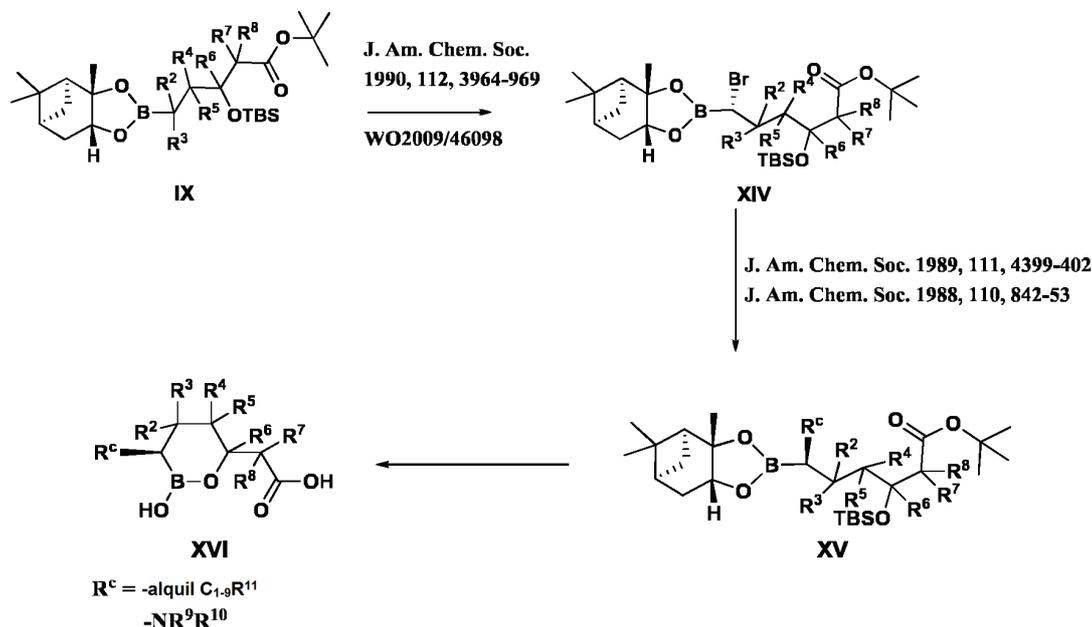
Los compuestos de fórmula I, donde R¹ es un grupo acilamino y X es un ácido carboxílico, pueden prepararse como se representa en el Esquema 1.

Esquema 1



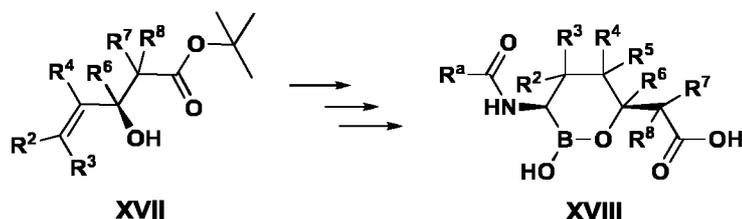
La adición de enolatos a cetonas o aldehídos α,β -insaturados sustituidos para formar β -hidroxi ésteres es una reacción bien conocida (Esquema 1). Los sustituyentes R^7 y R^8 de fórmula I pueden controlarse mediante el uso del éster α -mono o di-sustituido apropiado III. De manera similar, los sustituyentes R^2 , R^3 , y R^4 pueden controlarse mediante el uso de cetonas α,β -insaturadas sustituidas apropiadas o aldehídos análogos II. Los precursores de la estructura IV, donde R^6 y R^7 o R^8 se combinan entre sí, pueden hacerse siguiendo los procedimientos conocidos [J. Am. Chem. Soc. (1982), 104, 1735-7, *Tetrahedron Lett.* (2003), 44, 1259-62]. El β -hidroxi éster de la estructura IV está protegido con un grupo protector sensible al ácido, que proporciona V; esta selección permite la desprotección simultánea del grupo protector éster de boronato y hidroxilo en la etapa final, dando como resultado un producto ciclado. El boronato de pinacol VII se forma a partir de V sustituido usando catálisis de iridio [*Tetrahedron* (2004), 60, 10695-700]. La transesterificación se logró fácilmente con pinano diol ópticamente activo VIII para obtener IX [*Tetrahedron: Asymmetry*, (1997), 8, 1435-40]. La transesterificación también se puede lograr a partir del análogo de éster de catecol de VII. Dichos ésteres de catecol pueden prepararse por reacción de V con catecol borano disponible en el mercado [*Tetrahedron* (1989), 45, 1859-85]. La homologación de IX para dar el producto de adición de clorometileno X con buen estereocontrol se puede lograr a través de las condiciones de reacción de Matteson (documento WO0946098). El derivado de cloro X se puede utilizar para introducir un grupo amino sustituido en la posición C3 del oxaborinano-2-ol. La sustitución estereoespecífica con hexametildisilazano da la correspondiente bis(trimetilsilil)amida XI que puede reaccionar in situ con un cloruro de ácido para dar como resultado directamente análogos de la estructura XII. Dichos análogos de XII también pueden prepararse mediante el acoplamiento de la bis-TMS amina con ácidos carboxílicos disponibles comercialmente en condiciones típicas de acoplamiento de amida (por ejemplo, acoplamiento de carbodiimida o HATU). Los compuestos de Fórmula 1 donde R^1 está sustituido con $-N(R^9)C(=O)C(=O)R^9$ puede sintetizarse a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos a través del acoplamiento de XI a XII como en el esquema 1. Dichos ácidos carboxílicos se pueden producir mediante siguiendo los procedimientos descritos en la Patente de Estados Unidos N.º 5.888.998, la Publicación de Solicitud de Estados Unidos N.º 2004/0019203, y la Patente de Estados Unidos N.º 4.822.786, La desprotección simultánea del pinano éster, el grupo *tert*-butildimetilsililoxi y el grupo éster *tert*-butílico y la ciclación concomitante se logran por calentamiento con HCl diluido, proporcionando los derivados de oxaborinano deseados de la estructura XIII. Esta transformación también se puede lograr mediante el tratamiento con BCl_3 o BBr_3 . Como alternativa, la desprotección puede lograrse a través de la transesterificación con ácido isobutilborónico en presencia de HCl diluido (documento WO09064413).

Esquema 2



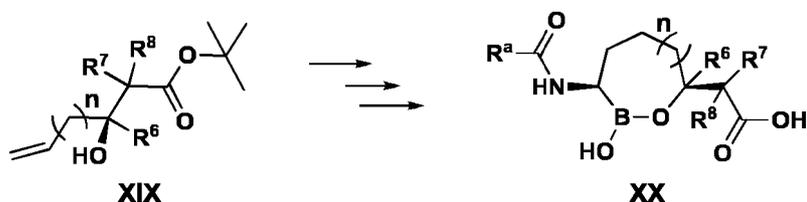
Los compuestos de la estructura XVI donde R^1 de Fórmula I es un grupos alquilo, aralquilo o aminoarilo, pueden fabricarse a partir del intermedio de bromo XIV como se muestra en el Esquema 2 [J. Organomet. Chem. (1992), 431, 255-70]. Dichos derivados de bromo pueden prepararse de manera análoga a los compuestos cloro del Esquema 1, utilizando dibromometano [J. Am. Chem. Soc. (1990), 112, 3964-969]. El desplazamiento del grupo bromo en XIV se puede lograr mediante agentes de alquil-litio α -alcoxi sustituido [J. Am. Chem. Soc. (1989), 111, 4399-402; J. Am. Chem. Soc. (1988), 110, 842-53] o reactivos de organomagnesio (documento WO0946098) o por la sal de sodio de los derivados de carbamato de alquilo o arilo [J. Org. Chem. (1996), 61, 7951-54], dando como resultado XV. La ciclación de XV para proporcionar XVI puede conseguirse en las condiciones descritas en el Esquema 1.

Esquema 3



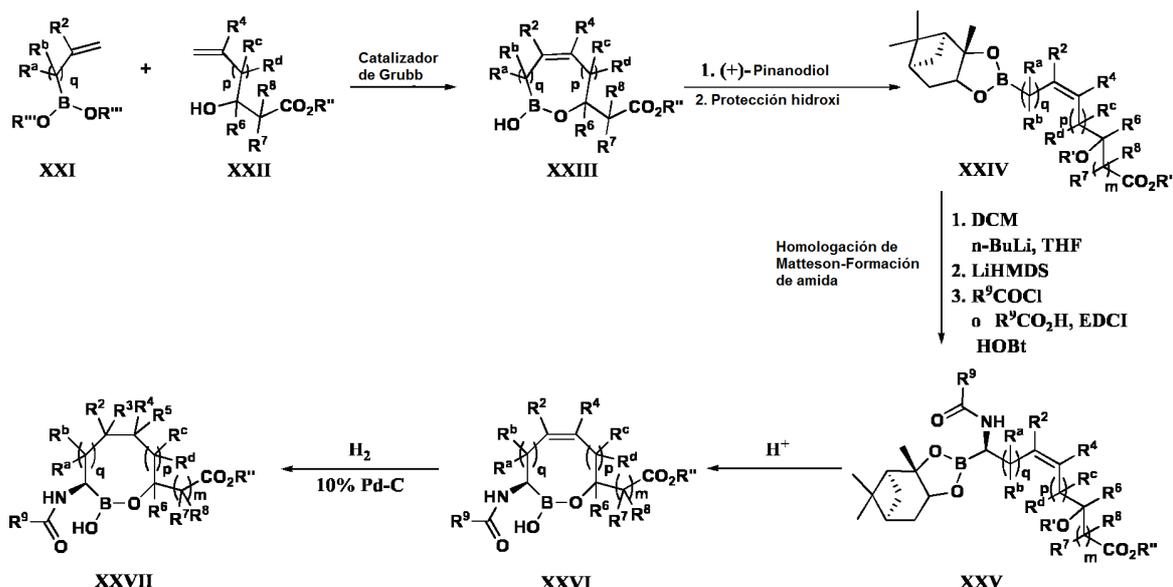
- 5 Los compuestos de fórmula **XIII** y **XVI** son mezclas de los isómeros 3,6-cis y 3,6-trans. Estos análogos se pueden hacer en forma enantioméricamente pura como isómeros individuales comenzando (como en el Esquema 1) con un solo enantiómero (**XVII**), como se muestra en el Esquema 3. Se conocen varios métodos para preparar tales β-hidroxi ésteres enantioméricamente puros en la bibliografía, por ejemplo, a través de resolución [*Org. Lett.*, (2008), 10, 3907-09] o síntesis estereoselectiva [*Tetrahedron*, (2000), 56, 917-47]. Dichos isómeros individuales dan como resultado compuestos cis **XIII** o **XVI** enantioméricamente puros cuando se usan en las secuencias representadas en los Esquemas 1 y 2.

Esquema 4



- 15 La secuencia mostrada en el Esquema 1 también permite tamaños de anillo variados en la fórmula I, tales como anillos de 7 y 8 miembros. Por ejemplo, un análogo **XX** de siete miembros, donde n = 1 puede lograrse utilizando el intermedio alílico correspondiente (**XIX**) como material de partida (Esquema 4). Tales derivados alílicos como **XIX** pueden prepararse utilizando una de varias preparaciones de β-hidroxiéster bien conocidas [*Tetrahedron* (2007), 63, 8336-50]. El intermedio XIX donde n = 2, se puede preparar como se describe en el Esquema 1 para dar el compuesto de 8 miembros correspondiente de estructura XX a partir de pent-4-eno-1-al [*J. Med. Chem.* (1998), 41(6), 965-972].

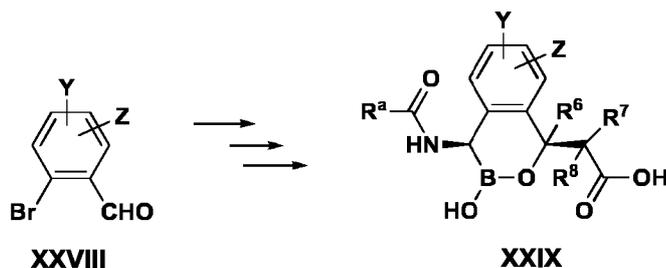
25 Esquema 5



- 30 Los compuestos de fórmula **XXVI** y **XXVII** pueden fabricarse siguiendo la secuencia representada en el Esquema 5. La reacción de metátesis de cierre de anillo con olefinas boradas (**XXI**) y β-hidroxiésteres sustituidos con olefinas (**XXII**) da como resultado boronatos cíclicos de fórmula **XXIII**. Dichos boronatos cíclicos (**XXIII**) se esterifican

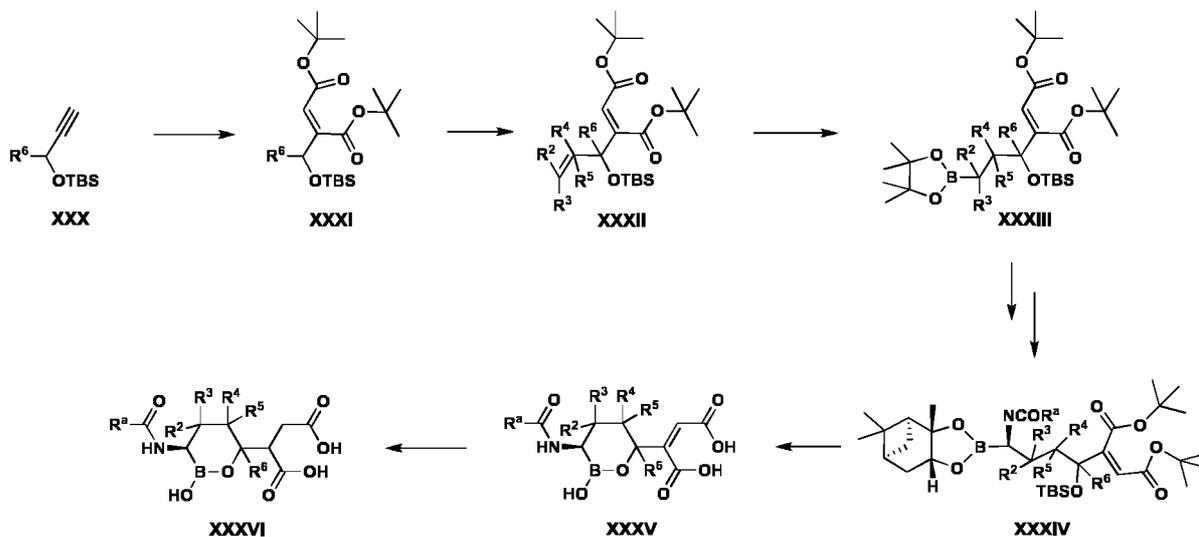
fácilmente con (+)-pinano diol para proporcionar los precursores de reacción de Matteson requeridos tras la protección del alcohol resultante con grupos tales como t-butildimetilsililo o bencilo o tritilo. La homologación de Matteson seguida de la formación de amidas da como resultado compuestos de fórmula **XXV** con alta estereoselectividad, como se ha descrito anteriormente. La hidrólisis mediada por ácido de los compuestos de **XXV** tras la desprotección da boronato cíclico (**XXVI**). La sustitución del doble enlace de **XXVI** se puede modificar adicionalmente con respecto a otros análogos, tal como el boronato cíclico saturado (**XXVII**), mediante hidrogenación catalítica. La secuencia anterior se puede utilizar para hacer anillos de 7 u 8 miembros con doble enlace en una posición deseada variando p y q de **XXI** y **XXII**.

10 Esquema 6



Los compuestos de fórmula I donde R^2 y R^4 tomados juntos forman un anillo de arilo pueden prepararse a partir de precursores de arilo sustituidos disponibles comercialmente como **XXVIII**. La sustitución del átomo de bromo por un éster de boronato se puede realizar en condiciones catalizadas por paladio [*Tetrahedron* (2002), 58, 9633-95]. Las etapas de formación de hidroxiéster, preparación de α -amidoboronato y ciclación se pueden lograr mediante etapas de síntesis análogas a las del Esquema 1 para dar los compuestos **XXIX**.

20 Esquema 7



Los compuestos de fórmula I donde R^7 y R^8 están sustituidos como maleato (**XXXV**) o succinato (**XXXVI**) pueden prepararse siguiendo la secuencia mostrada en el Esquema 7. Los intermedios de maleato tales como **XXXII** se pueden transformar en análogos **XXXV** de manera análoga a las etapas en el Esquema 1. Los análogos de **XXXV** pueden transformarse adicionalmente en los correspondientes ácidos succínicos de la estructura **XXXVI** mediante hidrogenación catalítica. El intermedio de maleato **XXXII** se puede ensamblar a partir del intermedio **XXXI** mediante la desprotección sucesiva del grupo TBS, la oxidación en el aldehído, la adición de vinilo Grignard y la reprotcción como un éter TBS. El intermedio **XXXI** puede formarse a partir de un alcohol propargílico protegido **XXX** siguiendo métodos conocidos en la bibliografía [*Tetrahedron*, (2002), 58, 6545-54].

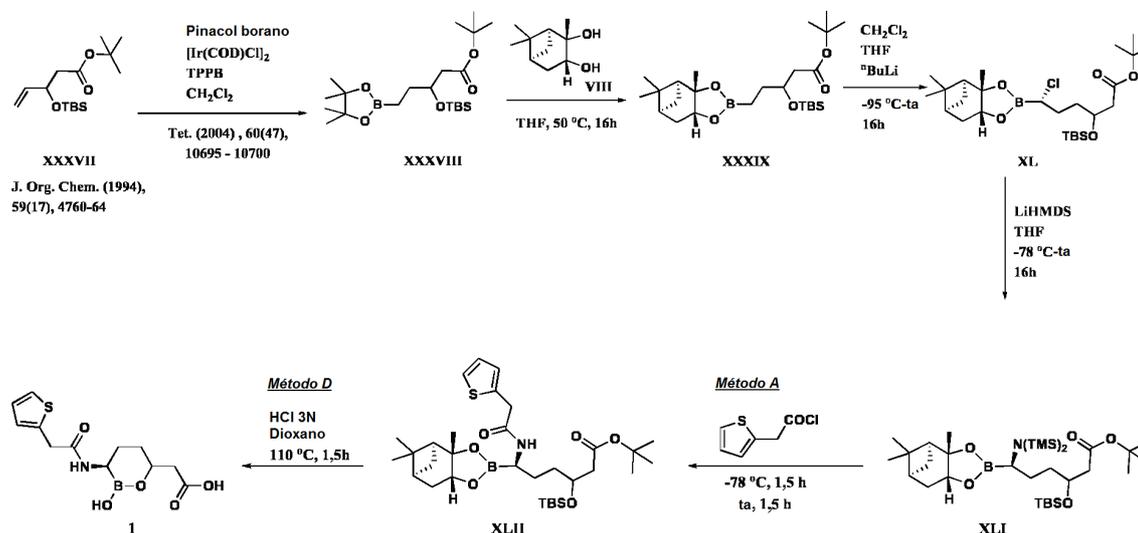
Los compuestos de Fórmula I donde X es un isómero de ácido carboxílico, se pueden preparar siguiendo los protocolos descritos en la bibliografía (véase, *J. Med. Chem.* 2011, 54, 2529-2591, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad).

Ejemplos de compuestos ilustrativos

Síntesis de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético. Una síntesis a modo de ejemplo de 1 se representa en el Esquema 8 y el Ejemplo 1.

5

Esquema 8



10 Ejemplo 1

Etapa 1

Un matraz de fondo redondo cargado con [Ir(cod)Cl]₂ (350 mg, 0,52 mmol) y 1,4-bis(difenilfosfanil)butano (446 mg, 1,04 mmol) se lavó abundantemente con argón. Se añadieron sucesivamente DCM (60 ml), pinacolborano (3 ml, 21 mmol) y 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)pent-4-enoato de *tert*-butilo XXXVII [J. Org. Chem., (1994), 59(17), 4760-4764] (5 g, 17,48 mmol) en 5 ml de DCM a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con MeOH (3 ml) y agua (10 ml), el producto se extrajo con éter, y se secó. El análisis por cromatografía sobre gel de sílice (DCM al 100 % → EtOAc al 50 %/DCM dio 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentanoato de *tert*-butilo XXXVIII (5,5 g, 13,2 mmol, rendimiento del 75,5 %).

Etapa 2

A una solución de 3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pentanoato de *tert*-butilo XXXVIII (5,4 g, 13 mmol) en THF (25 ml) se le añadió (1S,2S,3R,5S)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]heptano-2,3-diol (2,4 g, 14,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y después se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 % → EtOAc al 40 %/hexano) sobre gel de sílice para dar 1-(*tert*-butoxi)-3-[(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0.2.6]decan-4-il]hexan-3-ilo] XXXIX (5,5 g, 11 mmol, rendimiento del 84,6 %).

Etapa 3

A una solución de DCM (1,5 ml, 23,6 mmol) en THF (30 ml) a -100 °C se le añadió lentamente *n*-butil litio 2,5 M en hexano (5,19 ml, 12,98 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se bajó la pared interior del matraz mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -90 °C. El precipitado de color blanco resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de 1-(*tert*-butoxi)-3-[(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-oxo-6-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0.2.6]decan-4-il]hexan-3-ilo] XXXIX (5,5 g, 11 mmol) en THF (10 ml) a -90 °C. Después, se añadió cloruro de cinc (23,6 ml, 0,5 M en éter dietílico, 11,86 mmol) a la mezcla de reacción a -90 °C y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el material concentrado se sometió a cromatografía (hexano al 100 % → EtOAc al 50 %/hexano) para obtener 6-(*tert*-butoxi)-4-[(*tert*-butildimetilsililoxi)-1-cloro-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0.2.6]decan-4-il]hexilo] XL (5,6 g, 10,5 mmol, rendimiento del 95,4 %).

Etapa 4-5

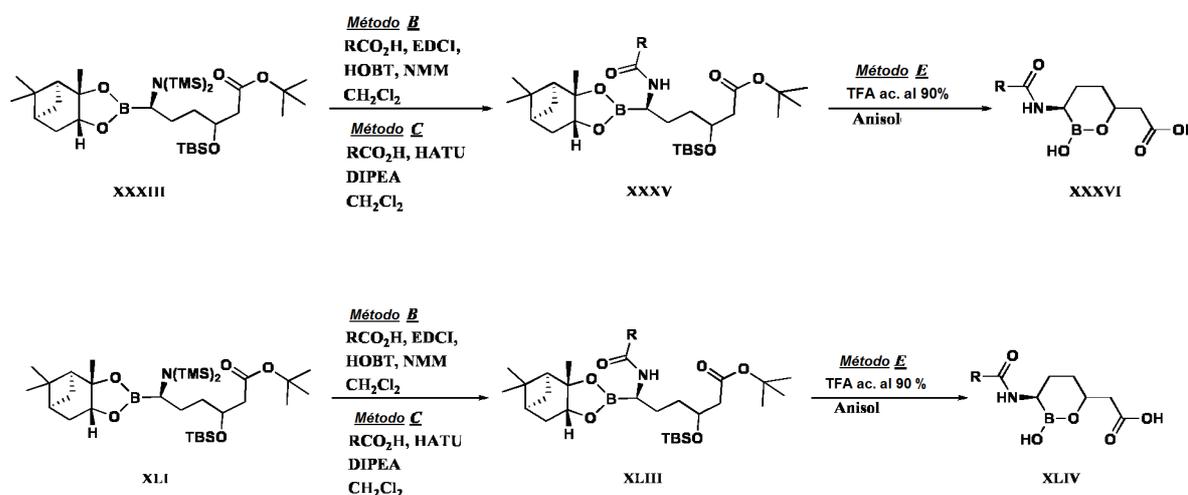
Se enfrió el intermedio de cloro **XL** (1,2 g, 2,33 mmol) en THF (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de LiHMDS (2,33 ml, 1,0 M en THF, 2,33 mmol) y después el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente donde se agitó durante 16 h. **Método A:** El producto resultante se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió cloruro de 5-tiofenoacetilo y la solución se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1,5 h. Después, el baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color amarillo pálido en forma de un producto en bruto. El residuo se cromatógrafió sobre una columna de sílice (DCM al 100 % \rightarrow EtOAc al 40 %/DCM) para proporcionar 570 mg de 6-(*tert*-butoxi)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-oxo-1-(tiofen-2-ilacetamido)-1-[(2*S*,6*R*)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxo-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hexilidina **XLII** en forma de un sólido de color blanco (570 mg, 0,92 mmol, rendimiento del 39,5 %).

Etapa 6

Método D: A una solución de amida **XLII** (250 mg, 0,40 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadieron 10 ml de HCl 3 N. La mezcla se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 90 min. La solución se enfrió, se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo dos veces con 10 ml de éter dietílico. La capa acuosa se concentró para proporcionar un residuo pegajoso en forma del producto en bruto. El residuo se aclaró con 5 ml de agua, se disolvió en MeCN al 10 %-agua y se liofilizó para proporcionar ácido 2-((3*R*)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **1** en forma de un polvo de color blanco (100 mg, 0,337 mmol, rendimiento del 84,1 %). ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 0,94-1,35 (m, 1H), 1,35-1,54 (m, 1H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,68-2,00 (m, 1H), 2,20-2,67 (m, 3H), 3,93 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 4,02-4,23 (m, 2H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 280 (100 %) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$)⁺.

Se muestran procedimientos alternativos para las Etapas 5 y 6 en el Esquema 9.

Esquema 9



Etapa 5, Método B

A una solución del ácido (0,36 mmol) en DCM (10 ml) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron EDCI (86 mg, 0,45 mmol) y HOBT (48 mg, 0,36 mmol). Después de agitar a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos, se añadieron secuencialmente una solución del intermedio de bis-silil amida **XLI** (0,3 mmol) en DCM (2 ml) seguido de *N*-metilmorfolina (65 μl , 0,6 mmol) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua, después con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para producir el intermedio **XLIII**.

Etapa 5, Método C

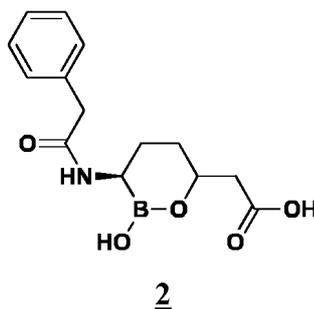
Una solución de bis-silil amida **XLI** (0,5 mmol) y ácido en DCM seco (10 ml) se enfriaron a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Después, se añadió gota a gota DIPEA (1,5 mmol) seguido de HATU (0,75 mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de que el análisis por TLC indicara la conversión completa (~ 3 h) de los materiales de partida, la reacción se diluyó con más cantidad de DCM (20 ml). La mezcla de reacción se lavó con agua ($3 \times > 5$ ml) y salmuera

(10 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo se sometió a cromatografía en columna ultrarrápida para producir el intermedio XLIII.

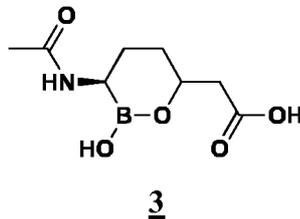
Etapa 6. Método E

5 A una solución de amida (XLIII) (0,1 mmol) en dicloroetano (2 ml) a 0 °C se trató con TFA ac. al 90 % enfriado previamente (4 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se evaporó al vacío, se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 5 ml) y el residuo se trituró con éter (5 ml). El producto separado se filtró, se disolvió en una mezcla de dioxano-agua y se liofilizó para dar el producto final XLIV en forma de un sólido mullido.

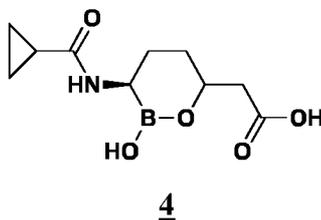
Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior usando los métodos A y D.



15 Ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-fenilacetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético 2. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 0,82-1,33 (m, 1H), 1,33-1,51 (m, 1H), 1,51-1,68 (m, 1H), 1,69-2,00 (m, 1H), 2,14-2,34 (m, 1H), 2,34-2,69 (m, 2H), 3,74-3,76 (m, 2H), 3,98-4,20 (m, 1H), 7,22-7,41 (m, 5H); ESIMS observado para C₁₄H₁₈BNO₅ m/z 274 (100 %) (M-H₂O)⁺.

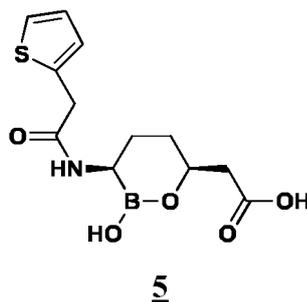


20 Ácido 2-((3R)-3-acetamido-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 3. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,07-1,36 (m, 1H), 1,36-1,59 (m, 1H), 1,59-1,73 (m, 1H), 1,73-2,09 (m, 1H), 2,15-2,16 (d, 3H), 2,35-2,69 (m, 3H), 4,01-4,23 (m, 1H); ESIMS observado para C₈H₁₄BNO₅ m/z 198 (100 %) (M-H₂O)⁺.

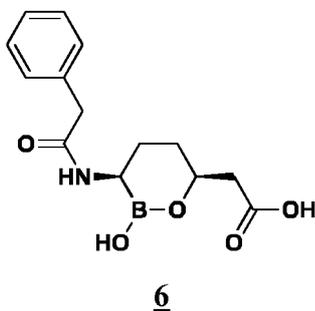


30 Ácido 2-((3R)-3-(ciclopropanocarboxamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 4. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 0,98-1,32 (m, 5H), 1,32-1,67 (m, 2H), 1,67-2,06 (m, 2H), 2,27-2,66 (m, 3H), 3,98-4,16 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₀H₁₆BNO₅ m/z 224 (100 %) (M-H₂O)⁺.

Los siguientes compuestos se preparan partiendo de 3-hidroxipent-4-enoato de (R)-*tert*-butilo enantioméricamente puro (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior.

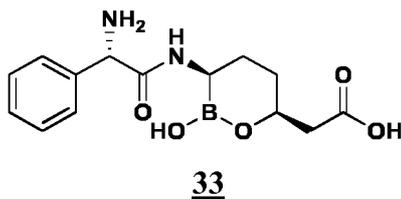


5 Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético 5. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 0,97-1,11 (c, 1H), 1,47-1,69 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 1H), 2,21-2,33 (td, 1H), 2,33-2,41 (dd, 1H), 2,58-2,67 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,34-7,38 (dd, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_5\text{S}$ m/z 280 (100 %) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

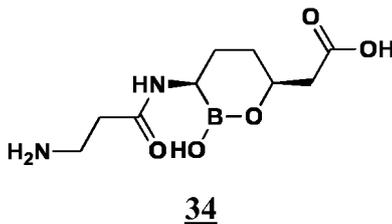


10 Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-fenilacetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético 6. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 0,86-1,02 (m, 1H), 1,44-1,53 (dd, 1H), 1,53-1,66 (td, 1H), 1,68-1,78 (m, 1H), 2,17-2,26 (dd, 1H), 2,26-2,36 (dd, 2H), 3,75 (s, 2H), 4,02-4,12 (m, 1H), 7,22-7,40 (m, 5H); ESIMS observado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BNO}_5$ m/z 274 (100 %) ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

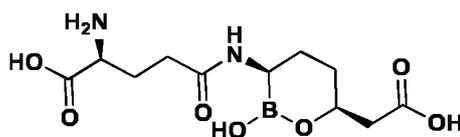
15 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior partiendo de 3-hidroxipent-4-enoato de (R)-*terc*-butilo enantioméricamente puro (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) usando los métodos B y D.



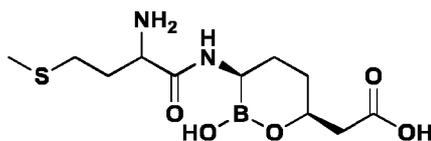
20 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-((S)-2-amino-2-fenilacetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 33 en forma de la sal HCl. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,27 (m, 1H), 1,51-1,72 (m, 3H), 2,45-2,50 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 2,55-2,63 (dd, $J = 2$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 3,66-3,71 (m, 1H), 4,38-4,53 (m, 1H), 4,99-5,09 (d, 1H), 7,48-7,56 (m, 5H); ESIMS observado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 289 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.



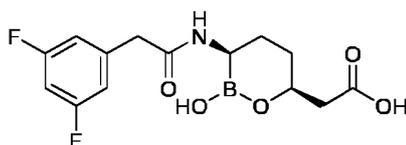
25
30 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(3-aminopropanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético 34 en forma de la sal HCl. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,29 (td, $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 1,55-1,62 (td, $J = 14$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 1,68-1,72 (m, 1H), 1,79-1,82 (m, 1H), 2,43-2,47 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 2,70-2,74 (m, 2H), 2,83-2,86 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,26-3,29 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,10-4,16 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 227 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

**35**

- 5 Se aisló ácido (S)-2-amino-5-((3R,6S)-6-(carboximetil)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-3-ilamino)-5-oxopentanoico **35** en forma de la sal HCl. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,50-1,66 (m, 2H), 1,66-1,84 (m, 2H), 2,10-2,20 (sex., $J = 8$ Hz 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 2H), 2,55-2,59 (c, $J = 7$ Hz 1H), 2,69-2,75 (m, 1H), 2,94-2,98 (td, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz 1H), 3,99-4,12 (m, 2H); ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BN}_2\text{O}_7$ m/z 302,8 (M+H).

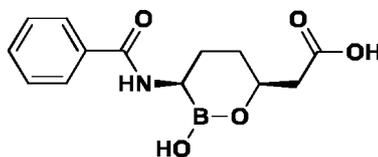
**41**

- 10 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-amino-4-(metiltio)butanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **41** en forma de la sal HCl. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,45-1,65 (m, 1H), 1,65-1,75 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 1H), 1,86-2,05 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 4H), 2,46-2,73 (m, 6H), 2,84-2,86 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 3,99-4,02 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,38-4,46 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5\text{S}$ m/z 287 (M-H $_2\text{O}$) $^+$.

**66**

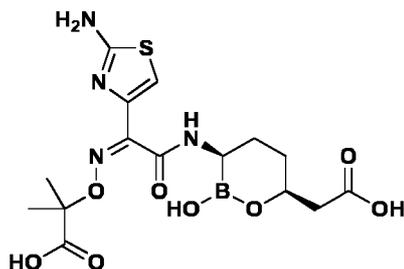
- 15 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(3,5-difluorofenil)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **66** en forma de la sal HCl. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 0,98-1,07 (c, $J = 13$ Hz, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,73-1,79 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2,22-2,26 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,33-2,38 (dd, $J = 13$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,62-2,63 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 6,88-5,93 (tt, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 6,97-7,01 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 2H); ESIMS observado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BF}_2\text{NO}_5$ m/z 310,1 (M-H $_2\text{O}$) $^+$.

- 25 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior partiendo de 3-hidroxipent-4-enoato de (R)-*terc*-butilo enantioméricamente puro (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) usando los métodos A y E.

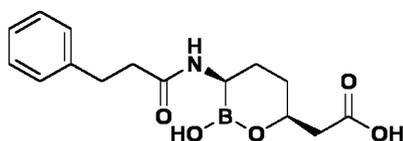
**37**

- 30 Ácido 2-((3R,6S)-3-benzamido-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **37**. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,19 (c, $J = 11$ Hz, 1H), 1,60-1,65 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 1,71-1,80 (td, $J = 9$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 1,91-1,96 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 2,32-2,38 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,44-2,49 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,82-2,84 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 4,10-4,17 (m, 1H), 7,57-7,60 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 7,70-7,73 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,00-8,02 (d, $J = 8$ Hz 2H); ESIMS observado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BNO}_5$ m/z 260 (M-H $_2\text{O}$) $^+$.

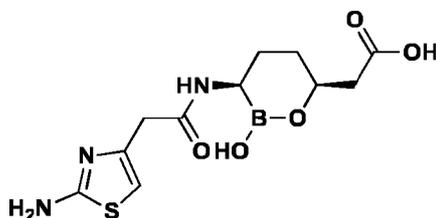
- 35 Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior partiendo de 3-hidroxipent-4-enoato de (R)-*terc*-butilo enantioméricamente puro (J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4175-4177) usando los métodos B y E.

**36**

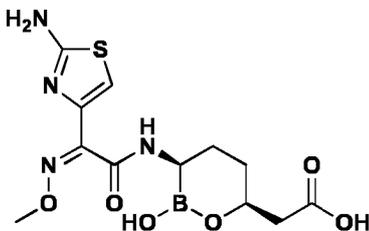
- 5 Se aisló ácido 2-((Z)-1-(2-aminotiazol-4-il)-2-((3R,6S)-6-(carboximetil)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-3-ilamino)-2-oxoetilidenoaminoxil)-2-metilpropanoico **36** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,60 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 1H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,55-2,58 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,90-2,94 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 4,37-4,42 (m, 1H), 7,11 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{BN}_4\text{O}_5\text{S}$ m/z 411 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

**38**

- 10 Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-fenilpropanamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **38**. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 0,78-0,87 (c, $J = 13$ Hz, 1H), 1,40-1,46 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 1,54-1,62 (dt, $J = 8$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 1,63-1,70 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 2,24-2,29 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,36-2,40 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 2,53-2,56 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 2,74-2,78 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2,98-3,01 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3,90-4,03 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 4H); ESIMS observado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BNO}_5$ m/z 288 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

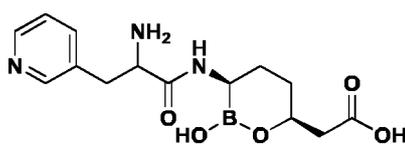
**39**

- 20 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminotiazol-4-il)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **39** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,25-1,36 (m, 1H), 1,63-1,76 (m, 3H), 2,40-2,43 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 2,68-2,70 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 4,17-4,21 (m, 1H), 6,69 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{BN}_3\text{O}_5\text{S}$ m/z 296,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

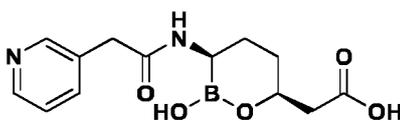
**40**

- 25 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-(metoxiimino)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **40** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,56-1,67 (m, 2H), 1,76-1,81 (m, 1H), 1,86-1,90 (m, 1H), 2,50-2,54 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,59-2,64 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,86-2,90 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,34-4,37 (m, 1H), 7,86 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_6\text{S}$ m/z 339,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

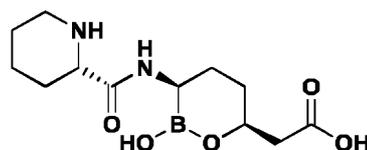
30

**42**

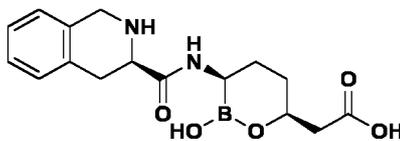
Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-amino-3-(piridin-3-il)propanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **42** en forma de la sal TFA. ^1H RMN ($\text{CD}_3\text{OD}/\text{CF}_3\text{O}_2\text{D}$) δ ppm 1,43-1,56 (m, 2H), 1,72-1,83 (m, 2H), 2,37-2,42 (m, 1H), 2,53-2,57 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2,89-2,93 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3,37-3,43 (m, 2H), 4,17-4,21 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 8,06-8,10 (dd, $J = 6$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 8,53-8,57 (t, $J = 17$ Hz, 1H), 8,80-8,81 (d a, $J = 4$ Hz, 1H), 8,84-8,87 (d a, $J = 6$ Hz, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O} = m/z$ 304,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

**43**

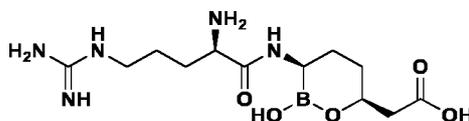
Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(piridin-3-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **43** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,15-1,20 (m, 1H), 1,59-1,63 (m, 1H), 1,68-1,74 (m, 2H), 2,29-2,34 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 2,66-2,68 (m, 1H), 3,94 (s, 2H), 4,11-4,18 (m, 1H), 7,82-7,85 (dd, $J = 8$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 8,30-8,32 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,68-8,70 (d a, $J = 5$ Hz, 1H), 8,72-8,75 (s a, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5 m/z$ 275 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

**45**

Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-((S)-piperidina-2-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **45** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,44-1,51 (m, 1H), 1,54-1,80 (m, 5H), 1,80-1,91 (m, 2H), 1,91-1,98 (d a, $J = 12$ Hz, 1H), 2,16-2,21 (dd, $J = 13$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 2,49-2,57 (non, $J = 7$ Hz, 2H), 2,75-2,78 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2,98-3,03 (dt, $J = 13$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 3,36-3,39 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3,79-3,82 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 4$ Hz, 1H), 4,34-4,38 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5 m/z$ 267 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

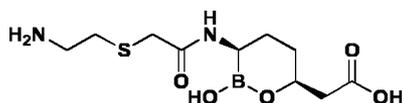
**46**

Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-((R)-1,2,3,4-tetrahidroisquinolina-3-carboxamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **46** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,43-1,51 (m, 1H), 1,56-1,63 (m, 1H), 1,75-1,83 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,46-2,57 (dc, $J = 16$ Hz, $J = 6$ Hz, 2H), 2,82-2,86 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 3,18-3,24 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 12$ Hz, 1H), 3,36-3,41 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4,21-4,24 (dd, $J = 18$ Hz, $J = 13$ Hz, 1H), 4,36-4,40 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 7,23-7,25 (m, 1H), 7,27-7,33 (m, 3H); ESIMS observado para $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BN}_2\text{O}_5 m/z$ 315 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

**47**

Seguendo el método E, mientras el compuesto aún está en ácido trifluoroacético ac. al 90 % (10 ml), se añadió Pd al

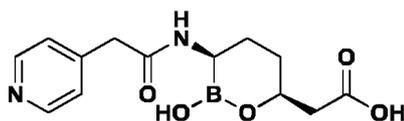
- 10 %/C (50 mg). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 6 h, se filtró a través de Celite y se aclaró con dicloroetano (10 ml). El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con dicloroetano (2 x 10 ml). La trituración con éter dio como resultado un precipitado que se filtró, se lavó con éter (5 ml) y se secó para dar ácido 2-((3R,6S)-3-((R)-2-amino-5-guanidinopentanamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **47** en forma de la sal TFA (50 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,39-1,46 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 3H), 2,34-2,38 (dd, J = 17 Hz, J = 3 Hz, 1H), 2,63-2,68 (dd, J = 17 Hz, J = 7 Hz, 1H), 2,94-2,97 (dd, J = 10 Hz, J = 6 Hz, 1H), 3,20-3,24 (dt, J = 7 Hz, J = 2 Hz, 2H), 3,86-3,88 (t, J = 6 Hz, 1H), 4,27-4,31 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₂H₂₄BN₅O₅ m/z 312,2 (M-H₂O)⁺.

**48**

10

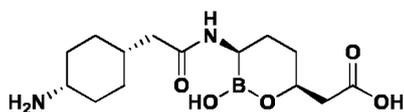
- Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminoetil)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **48** en forma de la sal TFA. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,38-1,46 (m, 1H), 1,46-1,54 (m, 1H), 1,71-1,78 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 1H), 2,30-2,34 (dd, J = 16 Hz, J = 4 Hz, 1H), 2,56-2,61 (dd, J = 16 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,80-2,83 (t, J = 6 Hz, 1H), 2,89-2,97 (non, J = 7 Hz, 2H), 3,17-3,24 (non, J = 5 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 4,15-4,20 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₀H₁₉BN₂O₅S m/z 273 (M-H₂O)⁺.

15

**49**

- 20 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(piridin-4-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **49** en forma de la sal TFA. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,17-1,27 (m, 1H), 1,60-1,67 (m, 1H), 1,67-1,76 (m, 2H), 2,32-2,43 (m, 2H), 2,68-2,70 (t, J = 4 Hz, 2H), 3,22-3,26 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H), 7,94-7,96 (d, J = 7 Hz, 2H), 8,75-8,79 (d, J = 6 Hz, 2H); ESIMS observado para C₁₃H₁₇BN₂O₅ m/z 275,1 (M-H₂O)⁺.

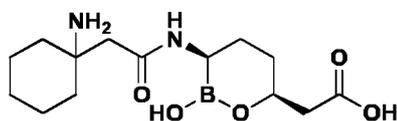
20

**50**

25

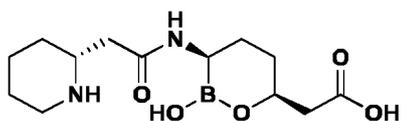
- Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(4-aminociclohexil)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **50** en forma de la sal TFA. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,15-1,25 (m, 1H), 1,44-1,88 (m, 10H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,19-2,21 (d, J = 8 Hz, 1H), 2,30-2,36 (dd, J = 6 Hz, 1H), 2,38-2,47 (m, 3H), 2,61-2,63 (d a, J = 3 Hz, 1H), 3,18-3,22 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₄H₂₅BN₂O₅ m/z 295,1 (M-H₂O)⁺.

30

**51**

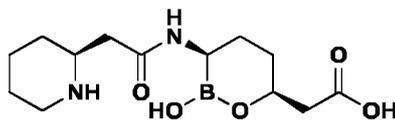
35

- Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(1-aminociclohexil)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **51** en forma de la sal TFA. ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,23-1,34 (m, 1H), 1,34-1,48 (m, 1H), 1,48-1,86 (m, 12H), 2,40-2,50 (m, 2H), 2,65-2,83 (m, 2H), 3,22-3,26 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₄H₂₅BN₂O₅ m/z 295 (M-H₂O)⁺.

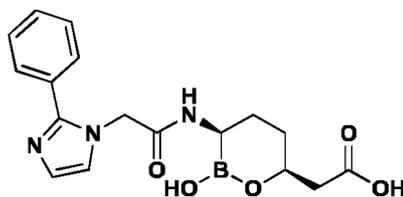


52

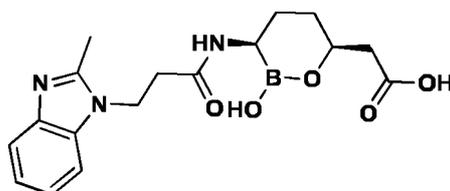
Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-((R)-piperidin-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **52** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,27-1,37 (m, 1H), 1,49-1,80 (m, 7H), 1,86-2,00 (dd a, J = 11 Hz, 3H), 2,44-2,46 (d, J = 6 Hz, 2H), 2,61-2,65 (m, 1H), 2,72-2,73 (d, J = 6 Hz, 1H), 3,03-3,09 (t, J = 13 Hz, 1H), 3,41-3,45 (d, J = 13 Hz, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 4,15-4,21 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 281 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

53

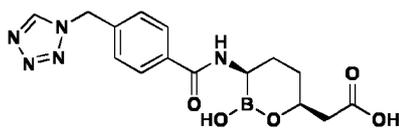
Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-((S)-piperidin-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **53** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,26-1,35 (m, 1H), 1,48-1,59 (m, 1H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,68-1,81 (m, 3H), 1,87-2,00 (m, 3H), 2,45-2,47 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,65-2,67 (t, J = 4 Hz, 1H), 2,74-2,76 (t, J = 6 Hz, 2H), 3,03-3,08 (dt, J = 13 Hz, J = 3 Hz, 1H), 3,42-3,46 (d a, J = 13 Hz, 1H), 3,47-3,55 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 298,1 ($\text{M}+\text{H}$).

54

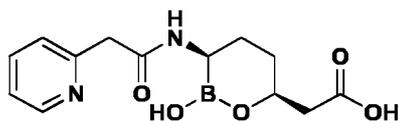
Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(2-fenil-1H-imidazol-1-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **54** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,36-1,44 (m, 1H), 1,44-1,54 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 2,15 (s, 1H), 2,48-2,51 (m, J = 6 Hz, 1H), 2,72-2,75 (t, J = 7 Hz, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 4,94-5,05 (m, 2H), 7,65-7,76 (m, 7H); ESIMS observado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z 358,2 ($\text{M}+\text{H}$).

55

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-il)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **55**. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 0,92-1,00 (m, 1H), 1,47-1,53 (m, 1H), 1,58-1,62 (m, 2H), 2,31-2,33 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,50-2,52 (t, J = 4 Hz, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,08-3,20 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 1H), 4,77-4,81 (t, J = 6 Hz, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,75-7,78 (d, J = 7 Hz, 1H), 7,93-7,95 (d, J = 7 Hz, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$ m/z 342,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

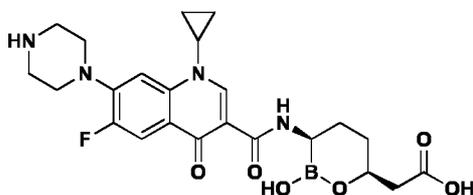
56

Ácido 2-((3R,6S)-3-(4-((1H-tetrazol-1-il)metil)benzamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **56**. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,58-1,64 (m, 1H), 1,70-1,79 (m, 1H), 1,89-1,96 (m, 1H), 2,31-2,36 (dd, J = 15 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,80-2,83 (d a, J = 4 Hz, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 5,83 (s, 2H), 7,53-7,55 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,02-8,05 (d, J = 8 Hz, 2H), 9,30 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z 342,0 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

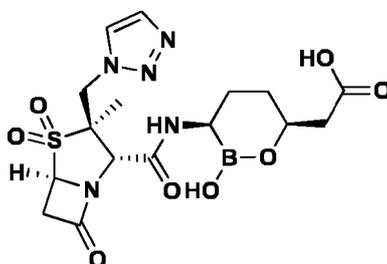
**57**

Se aisló ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(piridin-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **57** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,32-1,67 (m, 1H), 1,59-1,67 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 2,29-2,40 (m, 3H), 2,67-2,72 (m, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 7,62-7,66 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 7,70-7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,14-8,18 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 8,65-8,67 (d, $J = 5$ Hz, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 275,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

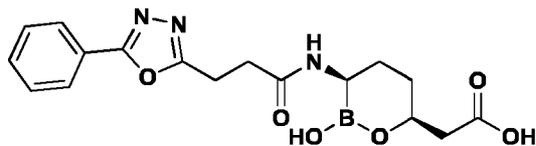
Los siguientes compuestos se preparan de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 anterior usando los métodos C y E.

**58**

Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-7-(piperazin-1-il)-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **58** en forma de la sal TFA. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,14-1,29 (m, 3H), 1,39-1,44 (d a, $J = 7$ Hz, 2H), 1,56-1,63 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,92-1,99 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 2,33-2,38 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,43-2,48 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,85-2,86 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 3,46-3,52 (m, 4H), 3,59-3,64 (m, 4H), 3,73-3,79 (m, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 7,66-7,67 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 8,00-8,03 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 8,81 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{BFN}_4\text{O}_6$ m/z 469,2 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

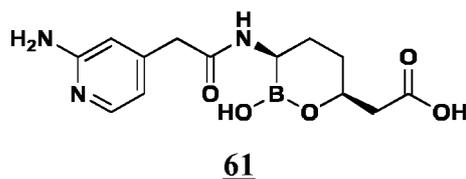
**59**

Ácido 2-[(3R,6S)-2-hidroxi-3-[(2S,3S,5R)-3-metil-4,4,7-trioxo-3-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-4λ⁶-tia-1-azabicyclo[3,2,0]heptano-2-amido]-1,2-oxaborinan-6-il]acético **59**. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,43 (s, 3H), 1,49-1,57 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 3H), 2,51-2,56 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,62-2,67 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 8$ Hz, 1H), 2,80-2,84 (m, 1H), 3,41-3,44 (dd, $J = 17$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 3,63-3,67 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,90-4,94 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H), 5,16-5,19 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5,25-5,28 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,07 (s, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BN}_5\text{O}_8\text{S}$ m/z 438 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

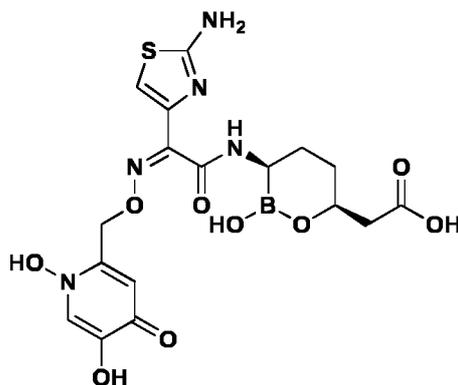
**60**

Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-(5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-il)propanamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **60**. ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,10-1,21 (m, 1H), 1,50-1,58 (dd, $J = 14$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 1,59-1,68 (dt, $J = 11$ Hz, $J = 5$ Hz, 1H), 1,74-1,81 (d a, $J = 13$ Hz, 1H), 2,22-2,26 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,30-2,34 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,63-2,64 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 3,01-3,12 (sex., $J = 7$ Hz, 2H), 3,33-3,43 (sex., $J = 7$ Hz, 2H), 4,03-4,09 (m, 1H), 7,54-7,62 (m,

3H), 8,03-8,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H); ESIMS observado para $C_{17}H_{20}BN_3O_6$ m/z 356,1 ($M-H_2O$)⁺.



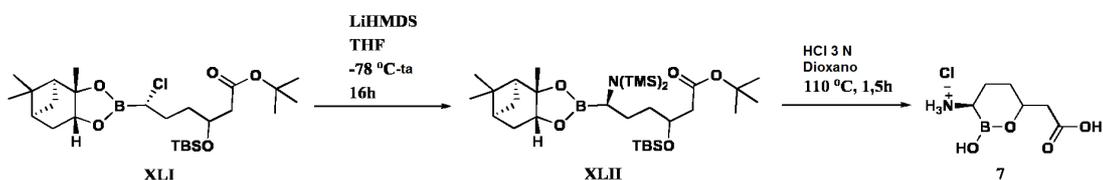
- 5 Se aisló ácido 2-((3R,6S)-3-(2-(2-aminopiridin-4-il)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **61** en forma de la sal TFA. ¹H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,58-1,66 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 3H), 2,31-2,36 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,39-2,44 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,65-2,68 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 4,12-4,19 (m, 1H), 6,85-6,87 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,81-7,82 (d, $J = 7$ Hz, 1H); ESIMS observado para $C_{13}H_{18}BN_3O_5$ m/z 290,1 ($M-H_2O$)⁺.



- 10 Tras el método E, la mezcla de reacción se evaporó al vacío, se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 5 ml) y el residuo se trituró con éter (5 ml). El precipitado se filtró, se disolvió en una mezcla de dioxano-agua y se liofilizó para obtener ácido 2-((3R)-3-((Z)-2-(2-aminotiazol-4-il)-2-((1,5-dihidroxi-4-oxo-1,4-dihidropiridin-2-il)metoxiimino)acetamido)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **62** en forma de la sal TFA (25 mg) en forma de un sólido mullido. ESIMS observado para $C_{17}H_{20}BN_5O_9S$ m/z 464,0 ($M-H_2O$).

20 Síntesis de clorhidrato del ácido 2-((3R)-3-amino-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **7**. Una síntesis a modo de ejemplo de 7 se representa en el Esquema 10 y el Ejemplo 2.

Esquema 10



25 Ejemplo 2

Etapa 1

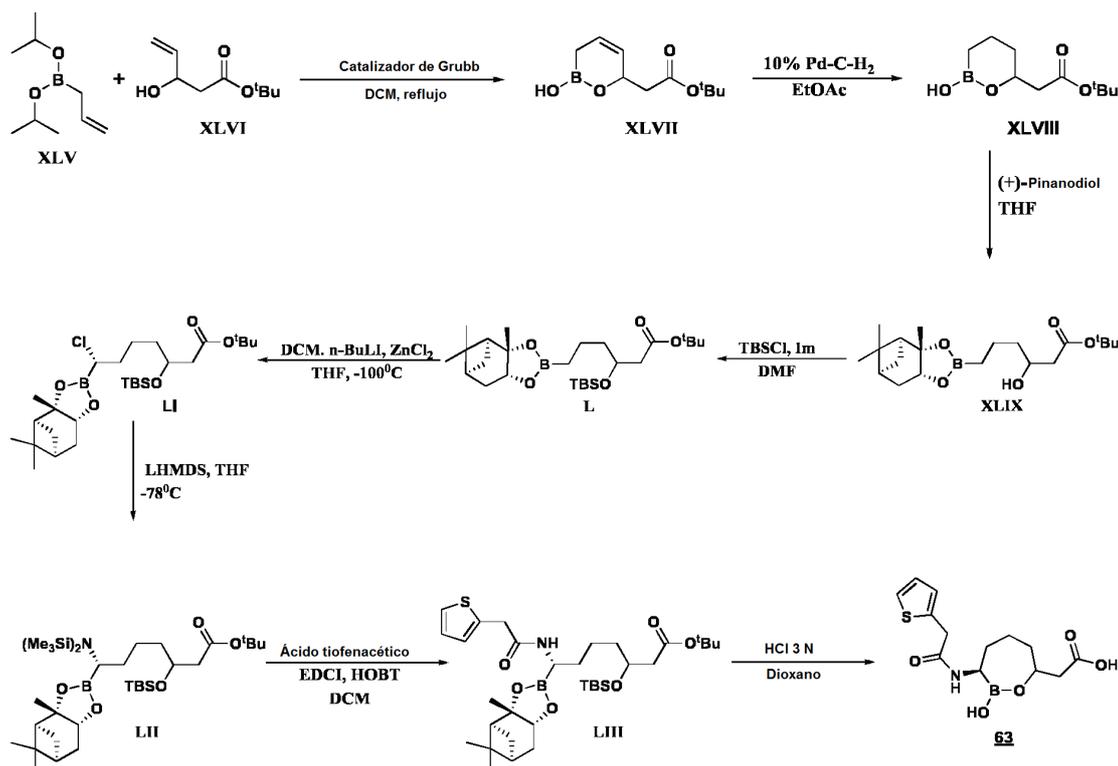
- 30 Se enfrió 6-(*tert*-butoxi)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-1-cloro-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratríciclo[6.1.1.0^{2,6}]]decan-4-il]hexano **XLI** (515 mg, 0,97 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de LiHMDS (1 ml, 1,0 M en THF, 1,0 mmol, 1,0 equiv.) y después, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 h. La solución amarilla se concentró a presión reducida para dar un aceite. Después de añadir hexano (10 ml) al aceite, se formó un precipitado. Después, éste se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 1-[[bis(trimetilsilil)amino]-6-(*tert*-butoxi)-4-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-oxo-1-[(2S,6R)-2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratríciclo[6.1.1.0^{2,6}]]decan-4-il]hexilo **XLII**.

Etapa 2

El procedimiento es idéntico al que se encuentra en el Ejemplo 1 método D. El Compuesto **7** se aisló en forma de un polvo de color blanco (120 mg, 0,573 mmol, rendimiento del 59,1 %). ^1H RMN (CD_3OD) δ ppm 1,43-1,66 (m, 1H), 1,66-1,79 (m, 1H), 1,79-1,97 (m, 1H), 1,97-2,30 (m, 1H), 2,40-2,71 (m, 3H), 4,34-4,54 (m, 1H); ESIMS observado para $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{BNO}_4$ m/z 174 (63 %) (M+H).

Síntesis de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborepan-7-il)acético **63**. Una síntesis a modo de ejemplo de **63** se representa en el Esquema 11 y el Ejemplo 3.

Esquema 11



Ejemplo 3

Etapa 1

A una solución de 3-hidroxipent-4-enoato de *tert*-butilo, **XLVI** (674 mg, 3,92 mmol) en DCM (15 ml) se le añadió diisopropilalilboronato **XLV** (2 g, 11,76 mmol) mediante una jeringa. A la mezcla se le añadió entonces catalizador de primera generación de Grubbs (260 mg, 0,31 mmol, 7,5 % en moles) y el recipiente se purgó con argón. La reacción se calentó a 65 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (hexano al 100 % → EtOAc al 30 % hexano) para proporcionar 2-(2-hidroxi-3,6-dihidro-2H-1,2-oxaborin-6-il)acetato de *tert*-butilo **XLVII** (770 mg, 3,63 mmol, rendimiento del 92,7 %).

Etapa 2

A una solución de 2-(2-hidroxi-3,6-dihidro-2H-1,2-oxaborin-6-il)acetato de *tert*-butilo **XLVII** (670 mg, 3,16 mmol) en EtOAc (45 ml) se le añadió Pd al 10 %/C (135 mg). El recipiente se evacuó aplicando vacío y se lavó abundantemente con gas hidrógeno. La reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con más cantidad de EtOAc (15 ml). La concentración del filtrado dio 2-(2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acetato de *tert*-butilo puro **XLVIII** (641 mg, 3,00 mmol, rendimiento del 94,8 %).

Etapa 3

A una solución de 2-(2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acetato de *tert*-butilo **XLVIII** (641 mg, 3,00 mmol) en THF (20 ml) se le añadió (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-trimetilbicyclo[3,1,1]heptano-2,3-diol (509 mg, 3 mol) a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 %→EtOAc al 40 %/hexano) sobre gel de sílice para dar 3-hidroxi-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hexanoato de *tert*-butilo **XLIX** (790 mg, 2,16 mmol, rendimiento del 71,9 %).

5

Etapa 4

A una solución de alcohol **XLIX** (790 mg, 2,16 mmol) en DMF (7,5 ml) se le añadió imidazol (548 mg, 8,06 mmol) seguido de TBDMSCI (580 mg, 3,87 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. La suspensión de color blanco se disolvió en 100 ml de EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (20 ml), agua (2 x 10 ml) y se secó (Na₂SO₄). El extracto orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 %→EtOAc al 30 %/hexano) sobre gel de sílice para dar 3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hexanoato de *tert*-butilo **L** (1 g, 2,08 mmol, rendimiento del 96,3 %).

15

Etapa 5

A una solución de DCM (0,26 ml, 4,16 mmol) en THF (5 ml) a -100 °C se le añadió lentamente *n*-butil litio 2,5 M en hexano (1 ml, 2,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se bajó la pared interior del matraz mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -90 °C. El precipitado de color blanco resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de **L** (1 g, 2,08 mmol) en THF (3 ml) a -90 °C. Después, se añadió cloruro de cinc (5 ml, 0,5 M en THF, 2,5 mmol) a la mezcla de reacción a -90 °C y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el material concentrado se sometió a cromatografía (hexano al 100 %→EtOAc al 20 %/hexano) para obtener (7S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-cloro-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]heptanoato de *tert*-butilo **LI** (740 mg, 1,40 mmol, rendimiento del 67,2 %).

20

25

Etapa 6

Se enfrió el intermedio de cloro **LI** (727 mg, 1,37 mmol) en THF (7 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de una solución 1 M de LiHMDS en THF (1,37 ml, 1,37 mmol) a -78 °C. Después de que se completara la adición, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió hexano (20 ml). Las sales de litio precipitadas se retiraron por filtración a través de una capa de Celite, se aclararon con más cantidad de hexano y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar (7S)-7-[bis(trimetilsilil)amino]-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo [6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]heptanoato de *tert*-butilo en bruto **LII**.

30

Etapa 7

A una solución agitada de ácido 2-tiofenacético (232 mg, 1,64 mmol) en DCM (45 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron EDCI (391 mg, 2,05 mmol) y HOBT (221 mg, 1,64 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, una solución del intermedio de bis-silil amida **LII** (1,37 mmol) en DCM (10 ml) seguido de *N*-metil-morfolina (0,3 ml, 2,74 mmol) se añadieron secuencialmente a 0 °C. Después de que se completara la adición, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM al 100 %→EtOAc al 50 %/DCM) para proporcionar (7S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]heptanoato de *tert*-butilo **LIII** (340 mg, 0,54 mmol, rendimiento del 39,4 % en 2 etapas).

45

50

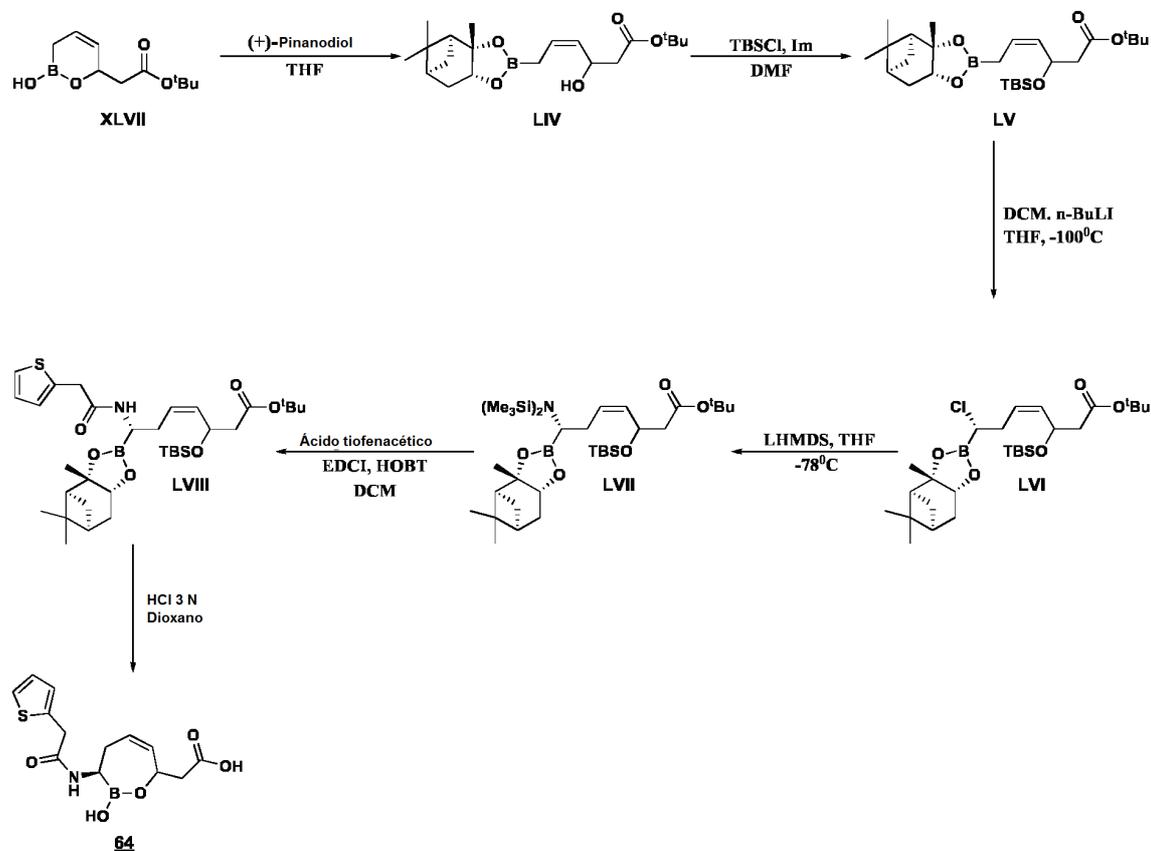
Etapa 8

A una solución de amida **LIII** (300 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml) se le añadieron 9 ml de HCl 3 N. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 90 minutos. La mezcla de reacción enfriada después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml). La capa acuosa se concentró para proporcionar un sólido pegajoso que se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 10 ml). El residuo se disolvió en dioxano al 40 %-agua y se liofilizó para proporcionar ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborepan-7-il)acético **63** en forma de un sólido de color blanquecino (100 mg, 32,1 mmol, rendimiento del 68,4 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 1,21-1,38 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,80-1,94 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 2H), 2,54-2,58 (dd, *J* = 15 Hz, *J* = 6 Hz, 1H), 3,97-3,98 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 6,97-7,01 (m, 1H), 7,02-7,10 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₃H₁₈BNO₅S *m/z* 294,0 (M-H₂O)⁺.

60

65 Síntesis de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7-il)acético **64**. Una síntesis a modo de ejemplo de **64** se representa en el Esquema 12 y el Ejemplo 4.

Esquema 12



5

Ejemplo 4

Etapa 1

10 A una solución agitada de 2-(2-hidroxi-3,6-dihidro-2H-1,2-oxaborin-6-il)acetato de *tert*-butilo **XLVII** (770 mg, 4,58 mmol) en THF (25 ml) se le añadió (1*S*,2*S*,3*R*,5*S*)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptano-2,3-diol (980 mg, 4,58 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 %→EtOAc al 30 %/hexano) sobre gel de sílice para dar (4*Z*)-3-hidroxi-6-[(1*R*,2*R*,6*S*,8*R*)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hex-4-enoato de *tert*-butilo **LIV** (1 g, 2,75 mmol, rendimiento del 59,9 %).

15

Etapa 2

20 A una solución del alcohol **LIV** (650 mg, 1,78 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió imidazol (484 mg, 7,12 mmol) seguido de TBDMSCl (534 mg, 3,56 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró al vacío. La suspensión de color blanco se disolvió en 100 ml de EtOAc, se lavó con agua (2 x 10 ml) y salmuera y se secó (Na₂SO₄). El extracto orgánico se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano al 100 %→EtOAc al 20 %/hexano) sobre gel de sílice para dar (4*Z*)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-6-[(1*R*,2*R*,6*S*,8*R*)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hex-4-enoato de *tert*-butilo **LV** (800 mg, 1,67 mmol, rendimiento del 93,9 %).

25

Etapa 3

30 A una solución de DCM (0,3 ml, 4,68 mmol) en THF (8 ml) a -100 °C se le añadió lentamente *n*-butil litio 2,5 M en hexano (1,12 ml, 2,8 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se bajó la pared interior del matraz mientras se mantuvo la temperatura por debajo de -90 °C. El precipitado de color blanco resultante se agitó durante 30 minutos antes de la adición de **LV** (1,12 g, 2,34 mmol) en THF (3 ml) a -90 °C y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, donde se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio y las fases se separaron. Después, la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el material

35

concentrado se sometió a cromatografía (hexano al 100 %→EtOAc al 20 %/hexano) para obtener (4Z,7S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-cloro-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hept-4-enoato de *tert*-butilo **LVI** (820 mg, 1,56 mmol, rendimiento del 66,5 %).

5 Etapa 4

Se enfrió el intermedio de cloro **LVI** (790 mg, 1,49 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió lentamente una solución de una solución 1 M de LiHMDS en THF (1,5 ml, 1,5 mmol) a -78 °C. Después de que se completara la adición, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió hexano (20 ml). Las sales de litio precipitadas se retiraron por filtración a través de una capa de Celite, se aclaró con más cantidad de hexano y los filtrados combinados se concentraron al vacío para dar (4Z,7S)-7-[bis(trimetilsilil)amino]-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hept-4-enoato de *tert*-butilo en bruto **LVII**.

15 Etapa 5

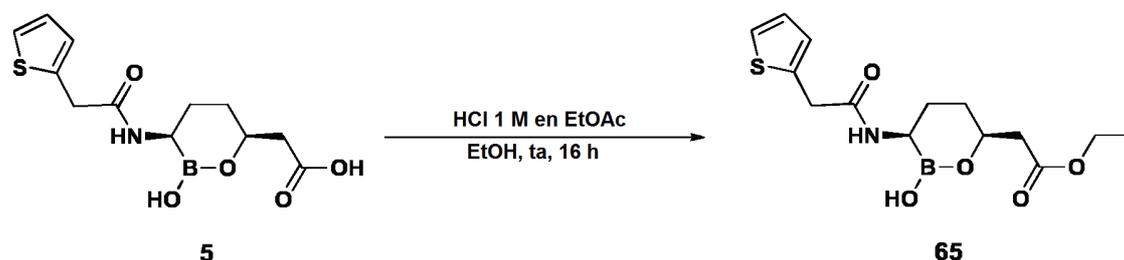
A una solución agitada de ácido 2-tiofenacético (252 mg, 1,78 mmol) en DCM (35 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se le añadieron EDCI (426 mg, 2,23 mmol) y HOBT (240 mg, 1,78 mmol). Después de agitar a 0 °C durante 30 minutos, una solución del intervalo de bis-silil amida en bruto **LVII** en DCM (10 ml) seguido de N-metil-morfolina (0,32 ml, 3 mmol) se añadieron secuencialmente a 0 °C. Después de que se completara la adición, el matraz de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM al 100 %→EtOAc al 25 %/DCM) para proporcionar (4Z,7S)-3-[(*tert*-butildimetilsilil)oxi]-7-[2-(tiofen-2-il)acetamido]-7-[(1R,2R,6S,8R)-6,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-boratriciclo[6.1.1.0^{2,6}]decan-4-il]hept-4-enoato de *tert*-butilo **LVIII** (600 mg, 0,95 mmol, rendimiento del 63,7 % en 2 etapas).

30 Etapa 6

Una solución de amida **LVIII** (100 mg, 0,15 mmol) en anisol (5 ml) a 0 °C se trató con ácido trifluoroacético ac. al 90 % enfriado previamente (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío, se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 5 ml). El residuo se sonicó en agua (10 ml) y éter (10 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con éter (2 x 5 ml) y se liofilizó para dar un sólido mullido de ácido 2-((3R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7-il)acético **64** (15 mg, 0,05 mmol, rendimiento del 32,3 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 2,23-2,35 (m, 2H), 2,40-2,61 (m, 2H), 2,76-2,83 (m, 1H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 5,34-5,40 (m, 1 H), 5,53-5,74 (m, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 7,32-7,39 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₃H₁₆BNO₅S m/z 292 (M-H₂O)⁺.

40 Síntesis de 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acetato de etilo **65**. Una síntesis a modo de ejemplo de **65** se representa en el Esquema 13 y el Ejemplo 5.

Esquema 13



Ejemplo 5

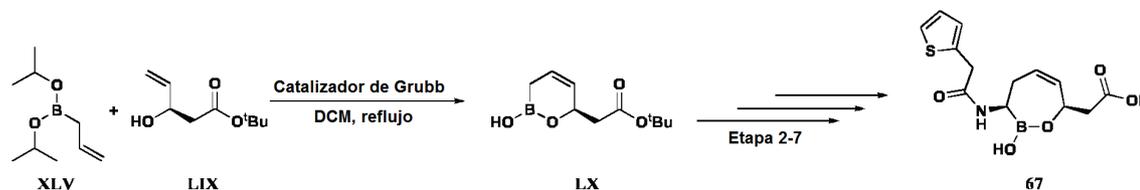
50 Etapa 1

A una solución de **5** (400 mg, 1,35 mmol) en 4 ml de etanol absoluto se le añadió HCl 1 M anhidro en EtOAc (4 ml, 4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, la mezcla se concentró y se destiló azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 10 ml) para dar un sólido pegajoso. Se añadió éter (10 ml) al sólido pegajoso destilado azeotrópicamente, y el precipitado resultante se filtró. El sólido filtrado se aclaró con más cantidad de éter (5 ml) y se secó para dar 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acetato de etilo **65** (300 mg, 0,92 mmol, rendimiento del 68,5 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 0,98-1,09 (c, J = 14 Hz, 1H), 1,23-1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,49-1,54 (dd, J = 14 Hz, J = 3 Hz, 1H), 1,57-1,64 (dt, J = 11 Hz, J = 2 Hz, 1H), 1,72-1,78 (d a, J = 14 Hz, 1H), 2,24-2,28 (dd, J = 15 Hz, J = 6 Hz, 1H), 2,34-2,39 (dd, J = 15 Hz, J = 8 Hz, 1H), 2,63 (s a, 1H), 3,99 (s, 2H), 4,07-

4,13 (c, $J = 4$ Hz, 3H), 6,99-7,01 (t, $J = 4$ Hz, 1H), 7,05-7,06 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 7,35-7,36 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H); ESIMS observado para $C_{14}H_{20}BNO_5S$ m/z 308,1 ($M-H_2O$)⁺.

Síntesis de ácido 2-((3R,7R)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7-il)acético **67**. Una síntesis a modo de ejemplo de **67** se representa en el Esquema 14 y el Ejemplo 6.

Esquema 14



10

Ejemplo 6

Etapa 1

15 Se preparó partiendo de 3-hidroxipent-4-enoato de (*R*)-*terc*-butilo enantioméricamente puro [J. Am. Chem. Soc. (2007), 129, 4175-4177] de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 anterior del Ejemplo 3

Etapas 2-7

20 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1-6 anteriores del Ejemplo 4.

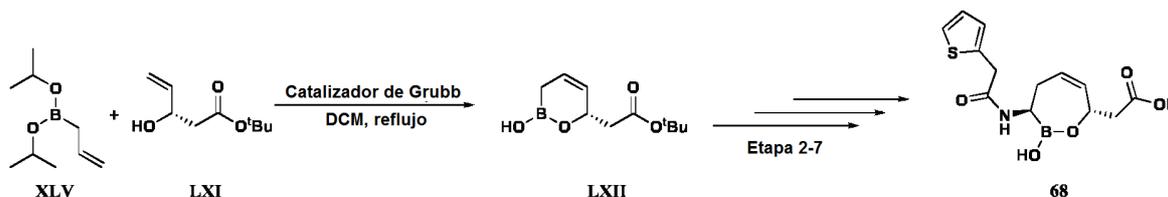
Sólido mullido de color blanco (23 mg, 0,074 mmol, rendimiento del 47 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 2,29-2,31 (m, 1H), 2,40-2,68 (m, 4H), 4,10 (m, 2H), 4,74-4,82 (m, 1H), 5,35-5,38 (m, 1H), 5,53-5,58 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 1H); ESIMS observado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ m/z 292 ($M-H_2O$)⁺.

25

Síntesis de ácido 2-((3R,7S)-2-hidroxi-3-(2-(tiofen-2-il)acetamido)-2,3,4,7-tetrahidro-1,2-oxaborepin-7-il)acético **68**. Una síntesis a modo de ejemplo de **68** se representa en el Esquema 15 y el Ejemplo 7.

Esquema 15

30



Ejemplo 7

35 Etapa 1

Se prepara partiendo de 3-hidroxipent-4-enoato de (*S*)-*terc*-butilo enantioméricamente puro [J. Med. Chem., (2010), 53, 4654-4667] de acuerdo con el procedimiento descrito en la Etapa 1 anterior del Ejemplo 3

40 Etapas 2-7

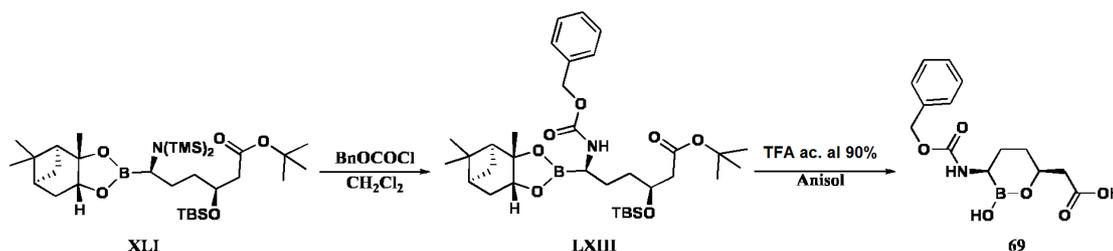
Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1-6 anteriores del Ejemplo 4.

45 Sólido mullido de color blanco (45 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 39 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 2,15-2,18 (m, 1H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,66-2,72 (m, 2H), 3,88-3,91 (m, 1H) 4,00 (s, 2H), 5,24-5,27 (m, 1 H), 5,57-5,63 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H); ESIMS observado para $C_{13}H_{16}BNO_5S$ m/z 292 ($M-H_2O$)⁺.

Síntesis de ácido 2-((3R,6S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **69**. Una síntesis a modo de ejemplo de **69** se representa en el Esquema 16 y el Ejemplo 8.

50

Esquema 16



Ejemplo 8

5

Etapa 1

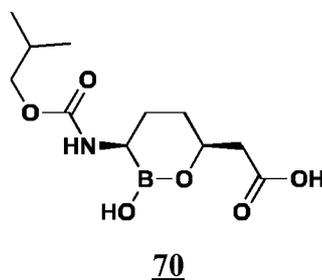
Una solución de bis-silil amida **XLI** (0,2 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió cloroformiato de bencilo (0,056 ml, 0,4 mmol). Después, el baño de refrigeración se retiró y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido en forma de un producto en bruto. El residuo se cromatografió sobre una columna de sílice (DCM al 100 %→EtOAc al 40 %/DCM) para proporcionar carbamato **LXIII** (90 mg, 0,143 mmol, rendimiento del 71,5 %).

15

Etapa 2

Una solución de carbamato **LXIII** (70 mg, 0,11 mmol) en anisol (5 ml) a 0 °C se trató con ácido trifluoroacético ac. al 90 % enfriado previamente (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío, se destiló azeotrópicamente con MeCN (3 x 5 ml). El residuo se sonicó en agua (10 ml) y éter (10 ml). La fase acuosa se separó, se lavó con éter (2 x 5 ml) y se liofilizó para dar ácido 2-((3R,6S)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-hidroxi-1,2-oxaborinan-6-il)acético **69** en forma de un sólido mullido (10 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 29,6 %). ESIMS observado para C₁₄H₁₈BNO₆S *m/z* 289,9 (M-H₂O)⁺.

25 El siguiente compuesto se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8 anterior.

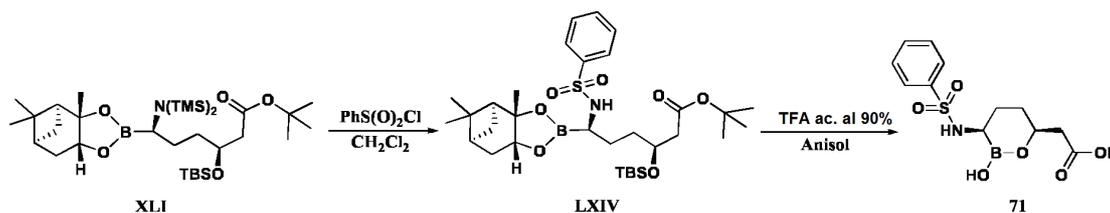


70

30 Ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(isobutoxicarbonilamino)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **70** en forma de un sólido de color blanquecino (20 mg, 0,073 mmol, rendimiento del 27 %). ¹H RMN (CD₃OD) δ ppm 0,95 (d, *J* = 7 Hz, 6H), 1,62-1,67 (m, 1H), 1,70-1,75 (m, 2H), 1,87-1,90 (m, 2H), 2,42-2,60 (m, 3H), 3,77-3,86 (m, 2H), 4,35-4,38 (m, 1H); ESIMS observado para C₁₁H₂₀BNO₆S *m/z* 256 (M-H₂O)⁺.

35 Síntesis de ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(fenilsulfonamido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **71**. Una síntesis a modo de ejemplo de **71** se representa en el Esquema 17 y el Ejemplo 9.

Esquema 17



40

Ejemplo 9Etapa 1-2

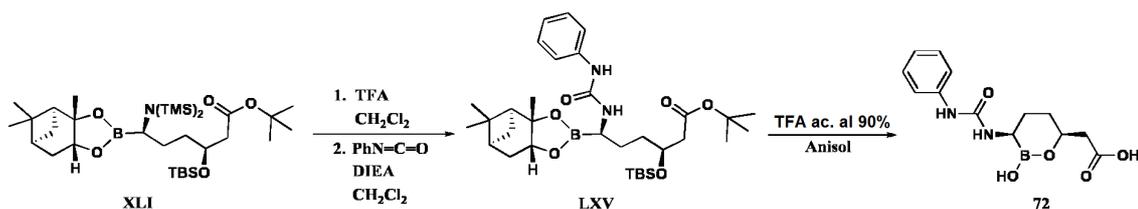
5 Se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en las Etapas 1-2 anteriores del Ejemplo 8.

Sólido de color blanquecino (30 mg, 0,096 mmol, rendimiento del 43 %). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ ppm 1,57-1,83 (serie de m, 4 H), 2,49-2,71 (serie de m, 3H), 4,35-4,89 (m, 1H), 7,51-7,59 (m, 3H), 7,85-7,89 (m, 2H); ESIMS observado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BNO}_6\text{S}$ m/z 296,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

10 Síntesis de ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-fenilureido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **72**. Una síntesis a modo de ejemplo de **72** se representa en el Esquema 18 y el Ejemplo 10.

Esquema 18

15

**Ejemplo 10**20 Etapa 1

A una solución de bis-silil amida **XLI** (0,2 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se le añadió una solución de TFA en hexano (0,6 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 min antes de añadir isocianato de fenilo (0,04 ml, 0,4 mmol) seguido de N,N-diisopropiletilamina (0,18 ml, 1 mmol). El baño de refrigeración se retiró entonces y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido en forma de un producto en bruto. El residuo se cromatografió sobre una columna de sílice (DCM al 100 % \rightarrow EtOAc al 25 %/DCM) para proporcionar la urea pura (50 mg, 0,081 mmol, rendimiento del 40,7 %).

30

Etapa 2

La desprotección se realizó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente en la etapa 2 del ejemplo 8 para dar ácido 2-((3R,6S)-2-hidroxi-3-(3-fenilureido)-1,2-oxaborinan-6-il)acético **72** en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 0,068 mmol, rendimiento del 86 %). $^1\text{H RMN}$ (CD_3OD) δ ppm 1,24-1,31 (m, 1H), 1,56-1,64 (m, 2H), 1,78-1,81 (m, 1H), 2,36-2,40 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 6$ Hz, 1H), 2,46-2,58 (dd, $J = 13$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H), 2,68-2,71 (m, 1H), 4,07-4,12 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,34-7,37 (m, 4H); ESIMS observado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_2\text{O}_5$ m/z 275,1 ($\text{M}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

35

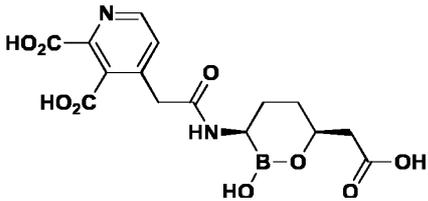
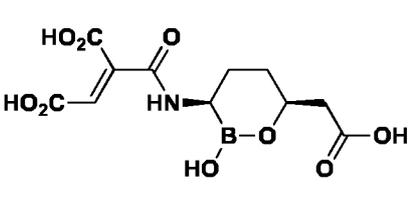
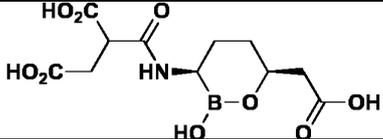
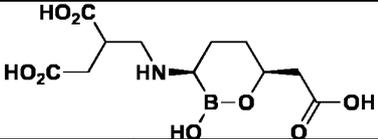
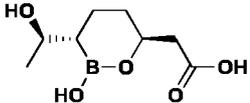
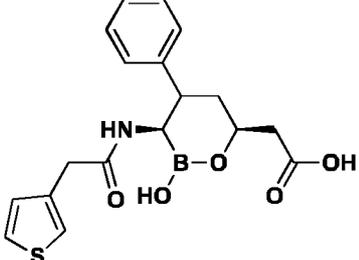
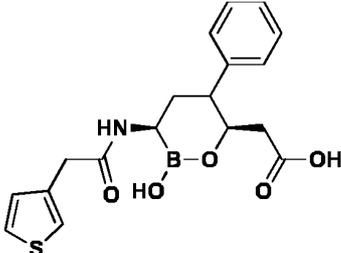
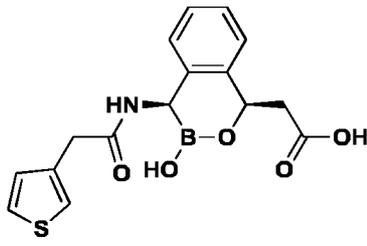
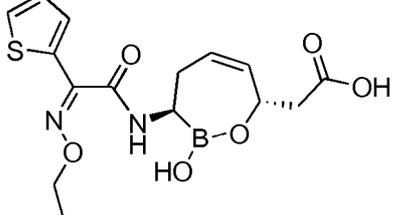
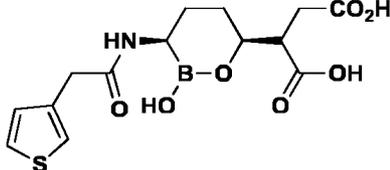
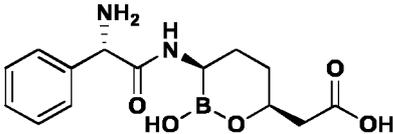
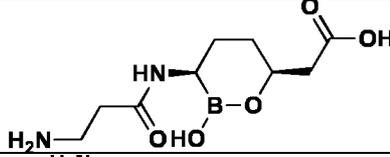
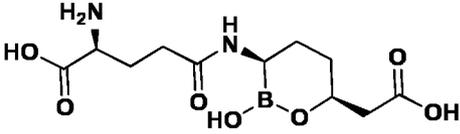
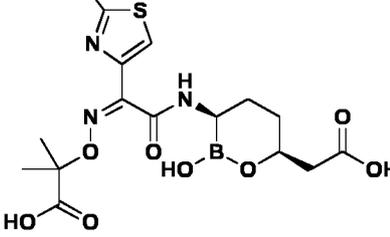
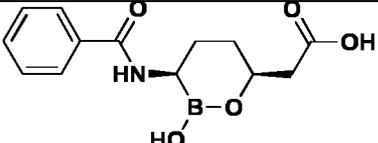
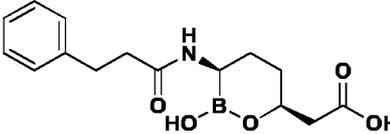
Los compuestos ilustrativos de Fórmula (I) se muestran en la Tabla 1. Algunas estructuras se muestran con configuraciones definidas en estereocentros seleccionados, pero las estereoquímicas mostradas no pretenden ser limitantes y todos los estereoisómeros posibles de las estructuras mostradas deben considerarse incluidos en el presente documento. Los compuestos de cualquier configuración absoluta y relativa en los estereocentros, así como mezclas de enantiómeros y diastereoisómeros de cualquier estructura dada también se incluyen en el presente documento.

45

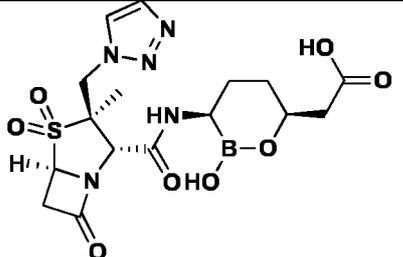
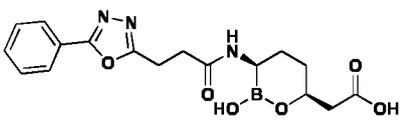
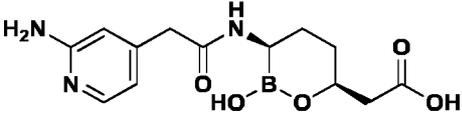
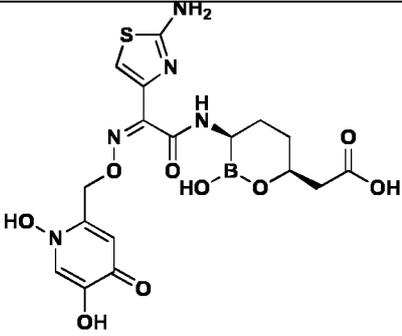
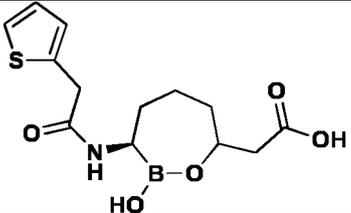
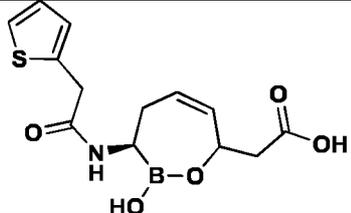
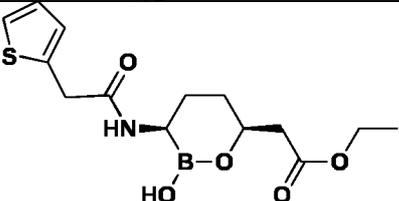
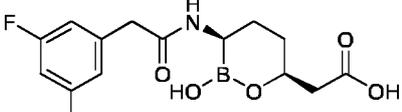
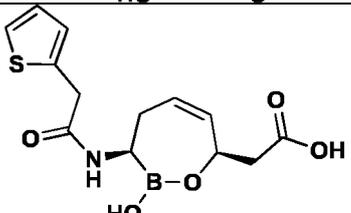
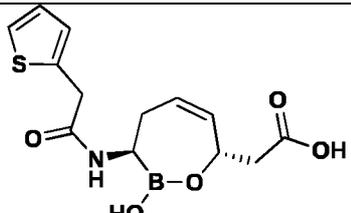
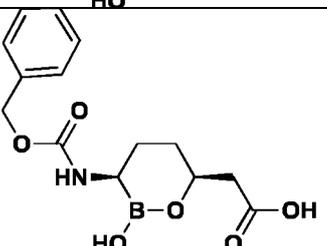
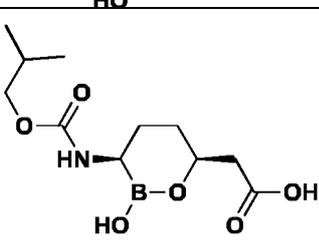
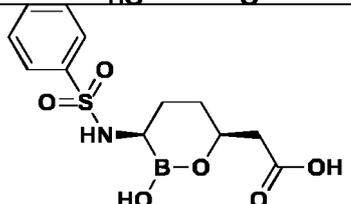
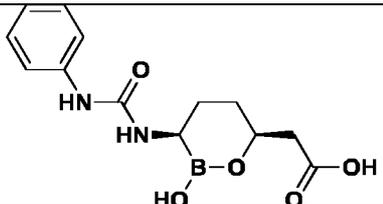
TABLA 1

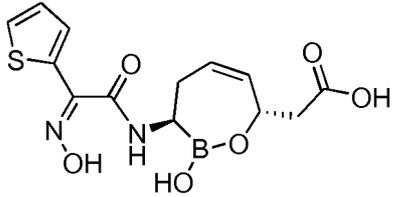
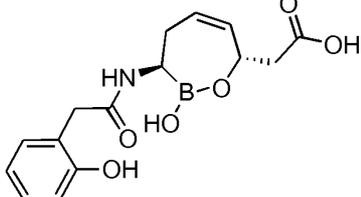
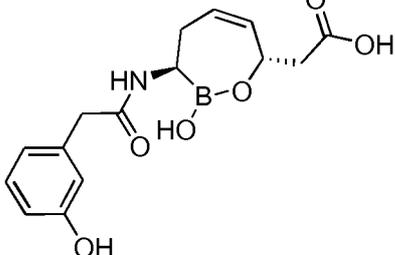
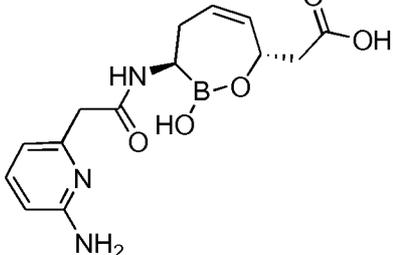
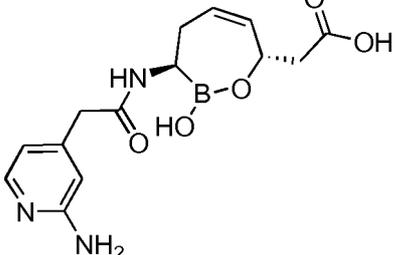
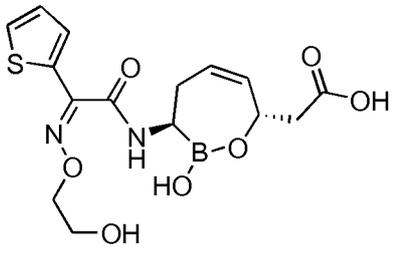
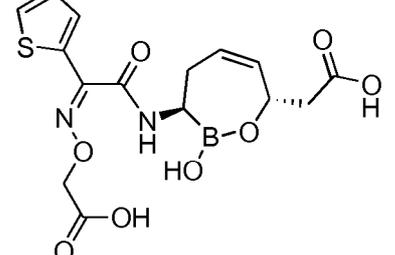
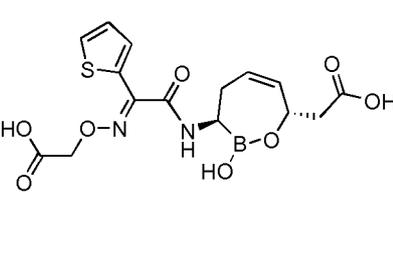
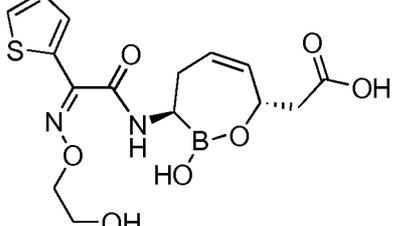
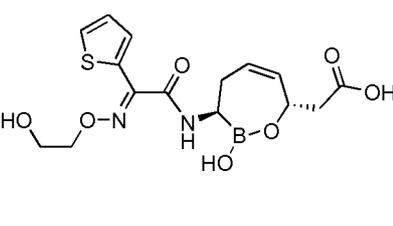
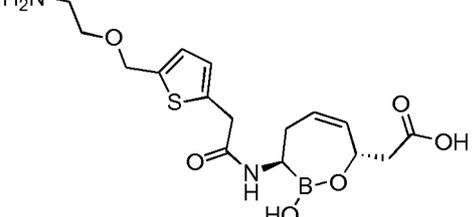
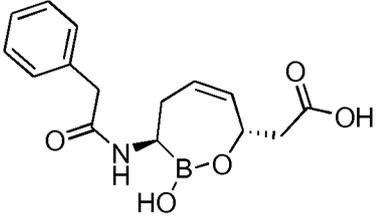
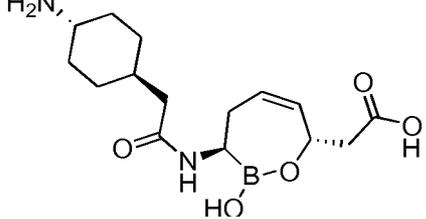
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		2	

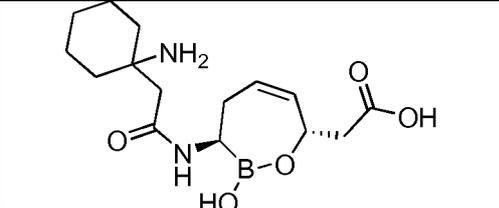
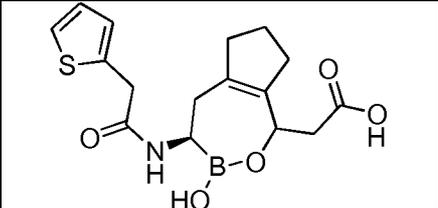
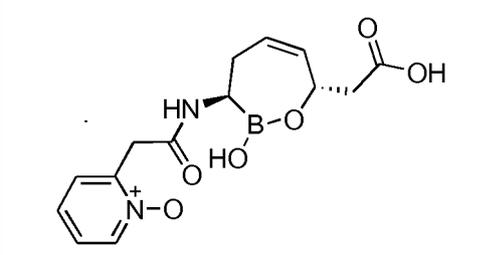
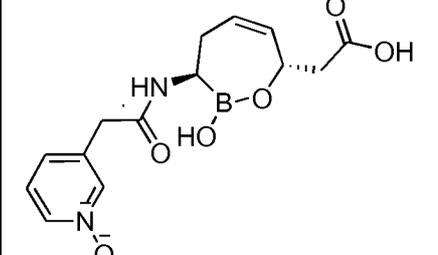
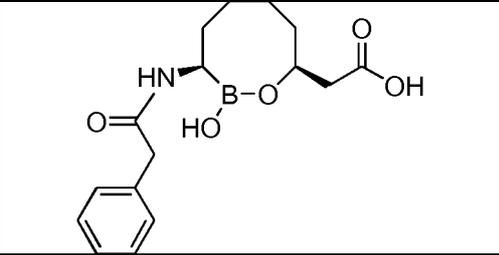
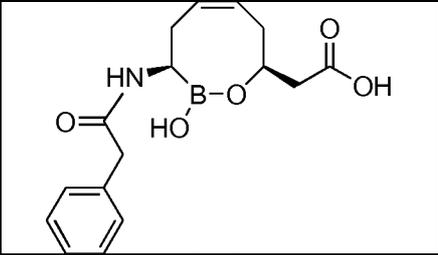
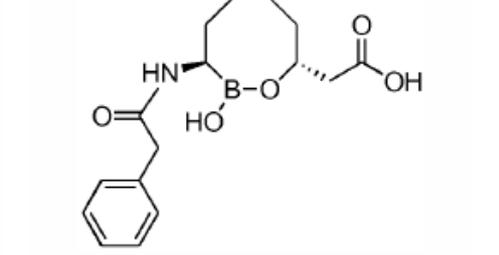
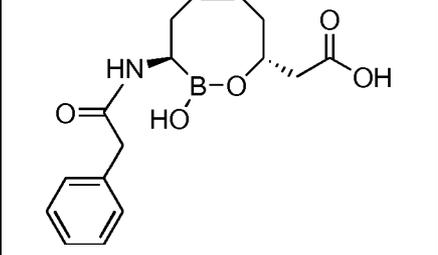
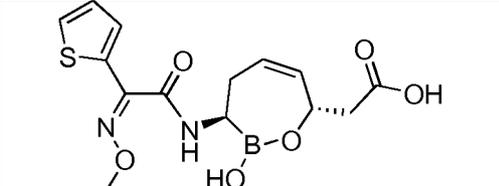
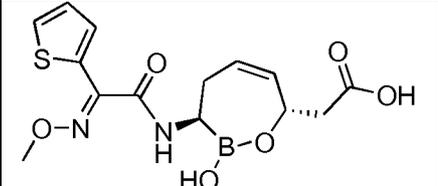
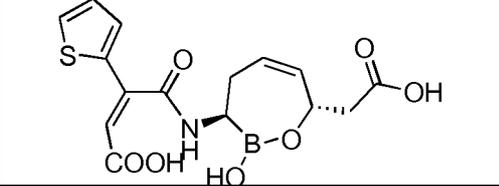
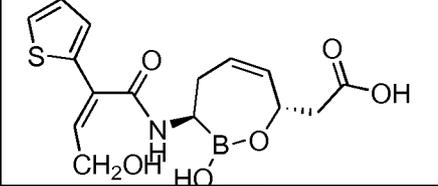
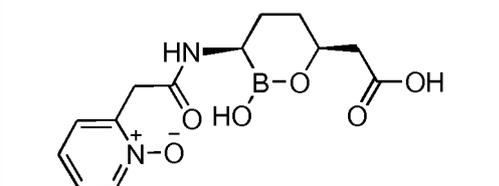
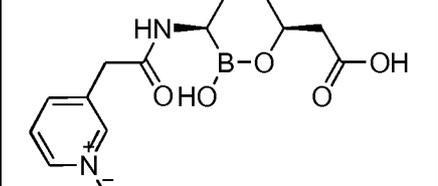
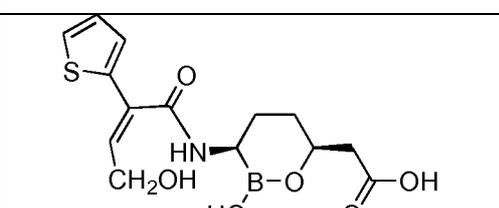
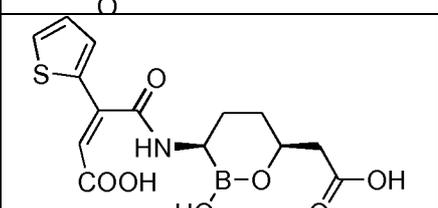
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

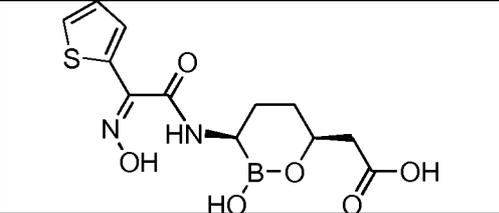
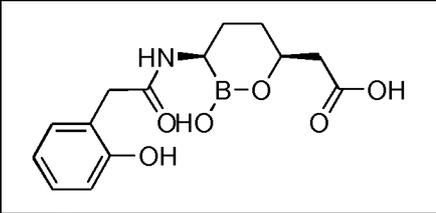
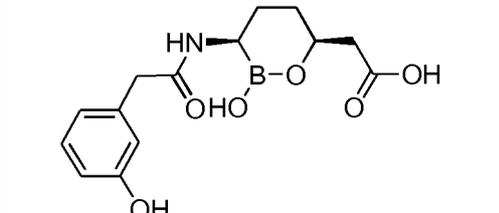
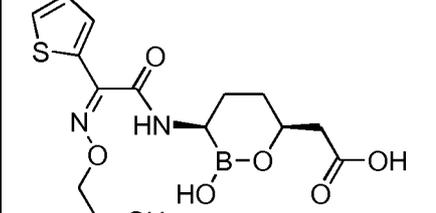
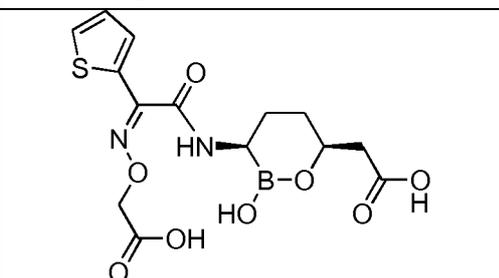
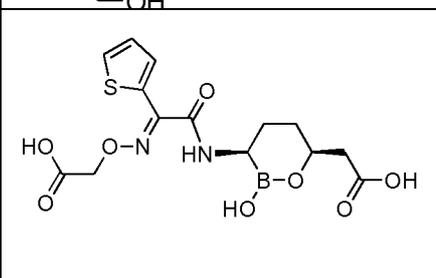
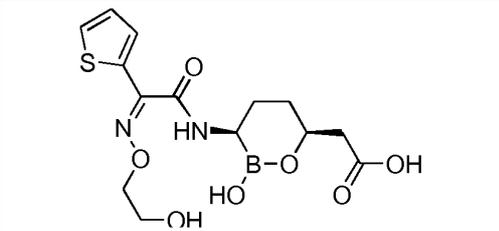
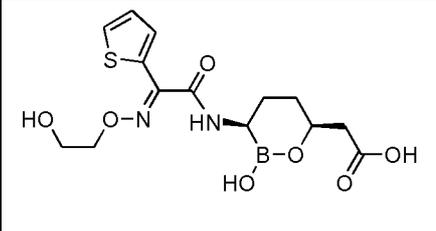
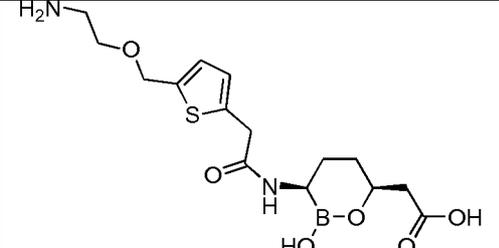
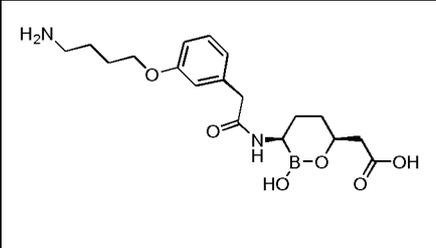
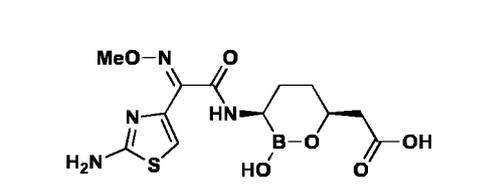
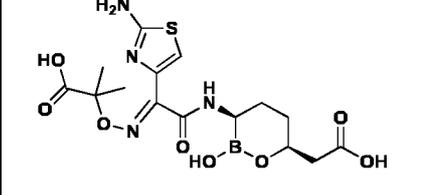
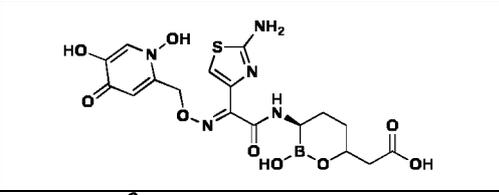
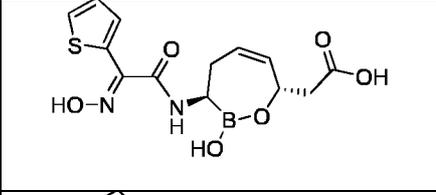
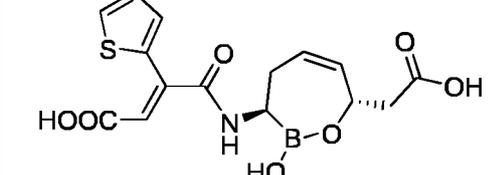
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	

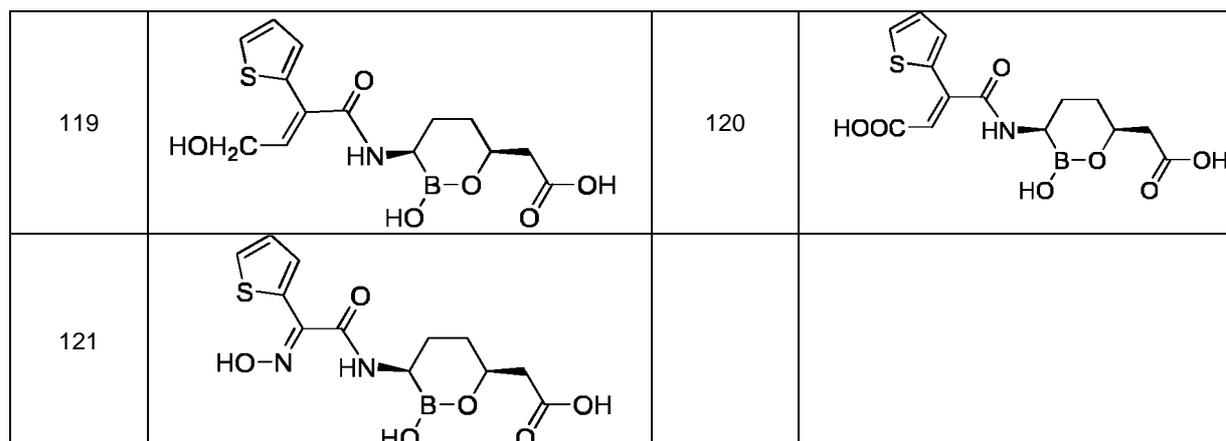
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	
57		58	

59		60	
61		62	
63		64	
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	

73		74	
75		76	
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	

87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	

103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

**Ejemplo 11**

La potencia y espectro de inhibidores de β -lactamasa se determinan al evaluar su actividad potenciadora antibiótica.

5 El efecto potenciador se observa por reducción de la concentración inhibitoria mínima de antibióticos de β -lactama en presencia de inhibidores de β -lactamasa (BLI). La actividad de BLI en combinación con ceftazidima o biapenem se evalúa por el ensayo de tablero de ajedrez (Antimicrobial Combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine, Ed. Victor Lorian, M.D., Cuarta edición, 1996, págs. 333-338) utilizando el método de microdilución en caldo realizado según lo recomendado por el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). 1997. Methods for Dilution of Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically-Cuarta Edición; Estándar aprobado. NCCLS Documento M7-A4, Vol. 17 N.º 2). En este ensayo, se prueban múltiples diluciones de dos fármacos, concretamente, BLI y β -lactama (ceftazidima o biapenem), solos y en combinación, a concentraciones iguales, superiores e inferiores a sus respectivas concentraciones inhibitorias mínimas (MIC). Los BLI se solubilizan en DMSO al 10 % a 10 mg/ml. Las soluciones madre se diluyen aún más, según las necesidades de un ensayo particular, en el caldo Mueller Hinton (MHB). La solución madre se puede almacenar a -80 °C.

20 El ensayo de tablero de ajedrez (CB) se realiza en placas de microtitulación. La ceftazidima o biapenem se diluyen en el eje x, cada columna contiene una concentración única de antibiótico. Los BLI se diluyen en el eje y, cada fila contiene una concentración igual de BLI. El resultado de estas manipulaciones es que cada pocillo de la placa de microtitulación contiene una combinación única de concentraciones de los dos agentes. El ensayo se realiza en MHB con un inóculo bacteriano final de 5×10^5 UFC/ml (de un cultivo de fase logarítmica temprana). Las placas de microtitulación se incuban durante 20 h a 35 °C y se leen con un lector de placas de microtitulación (Molecular Devices) a 650 nm, así como con observación visual usando un espejo de lectura de placas de microtitulación. La MIC se define como la concentración más baja de antibióticos, dentro de la combinación, en la que el crecimiento visible del organismo se inhibe por completo. La actividad de los BLI se indica en MPC8, o la concentración de potenciación mínima para reducir la MIC del antibiótico 8 veces.

30 La potenciación de la ceftazidima se estudia en cepas de diversas bacterias que son resistentes a la ceftazidima debido a la expresión de enzimas hidrolizantes de β -lactamasa. El panel de cepas utilizadas en los experimentos de tablero de ajedrez contiene β -lactamasas que pertenecen a todas las clases conocidas de estas enzimas: A, B, C y D. La actividad del Compuesto 1 se prueba a la concentración máxima de 40 μ g/ml. A esta concentración, no muestra inhibición del crecimiento de ninguna bacteria ensayada, sin embargo, a una concentración tan baja como 0,6 μ g/ml, redujo las MIC a 8 veces la cantidad de ceftazidima en algunas bacterias (Tabla 2). Basándose en los resultados de CB, 1 tiene una actividad de potenciación de β -lactamas de amplio espectro contra las cepas que expresan β -lactamasas. El Compuesto 1 fue el más potente contra las cepas que expresan KPC y otras enzimas de clase A (CTX-M-3), y algunas enzimas de clase C (MIR-1, CMY-2) y clase D (OXA-2).

TABLA 2

Cepa	Organismo	Descripción	PCR	Clase	MPC8
KP1005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-14	A	Z
KP1009	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-15	A	Y
EC1008	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	CTX-M-3	A	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	X
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	X
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	X
KP1010	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-12	A	Y
KP1012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-18	A	Y
ec306	<i>Escherichia coli</i>	Primera ESBL descrita	SHV-2	A	Y

ES 2 691 468 T3

ec307	<i>Escherichia coli</i>	ESBL de SHV común	SHV-4	A	Y
ec308	<i>Escherichia coli</i>	ESBL de SHV común	SHV-5	A	Y
EC1009	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-10	A	Z
ec302	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-10	A	Z
EC1012	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-12	A	Y
ec303	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-12	A	Y
EC1011	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-26	A	Z
ec304	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-26	A	Z
ec300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en Francia	TEM-3	A	Y
ec301	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-6	A	Z
CF,000	<i>Citrobacter freundii</i>	Hiper expresión de AmpC		C	Y
ECL1003	<i>Enterobacter cloacae</i>	Hiper expresión de AmpC		C	Z
ec310	<i>Escherichia coli</i>	Amp-C de tipo E. cloacae	ACT-1	C	X
EC1004	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	CMY-2	C	X
EC1010	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	CMY-6	C	Y
EC1014	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	DHA-1	C	Z
EC1006	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FOX-5	C	Y
EC1016	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	FOX-5	C	Z
ec309	<i>Escherichia coli</i>	Amp-C de tipo E. cloacae	MIR-1	C	X
KP1007	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	OXA-10, qnrB4	D	Y
KX1000	<i>Klebsiella oxytoca</i>	ESBL	OXA-2	D	X
X = MPC8 de 2,5 µg/ml o menos. Y = MPC8 de más de 2,5 µg/ml a 10 µg/ml. Z = MPC8 de más de 10 µg/ml.					

- 5 A continuación, se ensayó la actividad de potenciación de ceftazidima de varios derivados del éster del ácido borónico cíclico utilizando un panel más grande de cepas que expresan enzimas hidrolizantes de β-lactamasa. Las MIC de ceftazidima se determinaron en solitario y en presencia de concentraciones fijas de diversos derivados éster del ácido borónico cíclico. La mayoría de los compuestos se ensayaron a 10 µg/ml. Los derivados del éster del ácido borónico cíclico fueron capaces de reducir las MIC de ceftazidima de 4 a >64 veces, dependiendo de la β-lactamasa (Tabla 3).

TABLA 3 MIC de ceftazidima (µg/ml) con o sin derivado de éster del ácido borónico cíclico

Cepa	Organismo	Descripción	PCR	Clase	MIC de ceftazidima (µg/ml) con o sin derivado de éster del ácido borónico cíclico							
					En solitario	3 10 µg/ml	4 10 µg/ml	5 10 µg/ml	6 10 µg/ml	7 10 µg/ml	a	
KP1005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-14	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1009	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-15	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1006	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M2	A	Y	X	X	X	X	X	X	ND
EC 1008	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	CTX-M3	A	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Z
pa 1063	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ESBL	GES-1	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Z
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	Y	X	X	X	X	X	X	Z
EC 1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	Z	X	X	X	X	X	X	Z
KP1010	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	Z
KP1012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-18	A	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	Z
ec306	<i>Escherichia coli</i>	Primera ESB� descrita	SHV-2	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec307	<i>Escherichia coli</i>	ESBL de SE1V común	SHV-4	A	Z	Z	Z	Y	Z	Z	Z	Z
ec308	<i>Escherichia coli</i>	ESBL de SE1V común	SHV-5	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1011	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-5	A	Y	X	X	X	X	X	X	ND
EC1009	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec302	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-10	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
EC 1012	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	Z
ec303	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-12	A	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	Z
EC 1011	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-26	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
ec300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en Francia	TEM-3	A	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	Z
ec301	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-6	A	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
KP1014	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Metalo β-lactamasa	Vim-1	B	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	ND
CF1000	<i>Citrobacter freundii</i>	Hiper expresión de AmpC		C	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	Z
CF1001	<i>Citrobacter freundii</i>	Hiper expresión de AmpC		C	Z	Z	Z	Y	Y	Y	Y	ND

Biapenem es una β -lactama de carbapenem; solo las β -lactamasas seleccionadas confieren resistencia a esta clase de antibióticos. Entre ellas se encuentran las serina carbapenemasas que pertenecen a la clase A y la clase D. La potenciación de Biapenem se estudia en cepas que expresan diversas carbapenemasas de estas clases utilizando ensayos de CB. Varios derivados del éster del ácido borónico cíclico mostraron una potenciación significativa de biapenem contra las cepas que expresan carbapenemasas de clase A: MPC8 (concentración mínima de potenciación del derivado del éster del ácido borónico cíclico ($\mu\text{g/ml}$) para reducir la MIC de Biapenem 8 veces) varió de 0,02 $\mu\text{g/ml}$ a 0,16 $\mu\text{g/ml}$ (Tabla 4). Los derivados del éster del ácido borónico cíclico fueron capaces de reducir las MIC de biapenem hasta 1000 veces (Tabla 4).

5

10

TABLA 4

Cepa	Organismo	Descripción	PCR	Clase	Compuesto	MPC8
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serina carbapenemasa	NMC-A	A	1	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	1	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	1	Y
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	1	Y
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serina carbapenemasa	NMC-A	A	2	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	2	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	2	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	2	Y
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serina carbapenemasa	NMC-A	A	3	X
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	3	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	3	X
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	3	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	3	Y
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-24	D	3	z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-23	D	3	z
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-58	D	3	z
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serina carbapenemasa	NMC-A	A	4	X
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	4	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	4	X
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	4	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	4	X
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-24	D	4	Z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-23	D	4	z
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-58	D	4	z
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serina carbapenemasa	NMC-A	A	5	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	5	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	5	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	5	Y
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-24	D	5	z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-23	D	5	z
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-58	D	5	z
ECL1004	<i>Enterobacter cloacae</i>	Serina carbapenemasa	NMC-A	A	6	Y
EC1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	6	X
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	6	X
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	6	Y
AB1052	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-24	D	6	z
AB1054	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-23	D	6	X
AB1057	<i>Acinetobacter baumannii</i>	OXA-carbapenemasa	OXA-58	D	6	z

X = MPC8 de menos de 0,16 $\mu\text{g/ml}$.
Y = MPC8 de 0,16 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$.
Z = MPC8 de más de 1 $\mu\text{g/ml}$.

Ejemplo 12

Se estudió la capacidad de los inhibidores de β -lactamasa para inhibir la hidrólisis de ceftazidima y biapenem. Los lisados se prepararon a partir de bacterias que expresan diversas β -lactamasas como fuente de enzimas. Los lisados bacterianos se prepararon como se indica a continuación. Una sola colonia de la placa fresca durante una noche se transfirió a 5 ml de caldo LB y se cultivó a $\text{OD}_{600} = 0,6-0,8$. A continuación, este cultivo se transfirió a 500 ml de LB y se cultivó a $\text{OD}_{600} = 0,7-0,9$. Las células se sedimentaron por centrifugación a 5000 RPM (rotor JA-14) durante 15 minutos a temperatura ambiente. El sedimento se resuspendió en 10 ml de PBS. A continuación se aplicaron cinco ciclos de congelación-descongelación colocando las células a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y descongelándolas a temperatura ambiente. Después de la última etapa de descongelación, las células se centrifugaron a 18 K durante 30 minutos y se recogió el sobrenadante. Este lisado se almacenó a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

15

20

A continuación, la actividad de los lisados bacterianos se optimizó para la escisión de ceftazidima y biapenem de la siguiente manera. Se añadieron 50 µl de tampón A (fosfato sódico 50 mM, pH = 7; glucosa al 0,5 %, MgCl₂ 1 mM) a cada pocillo de una placa transparente a los rayos UV de 96 pocillos. 50 µl de lisado se titularon verticalmente en una columna de placa de 96 pocillos para generar diluciones de lisado de 2 veces. Se añadieron 100 µl de tampón A a cada pocillo, se colocaron en un lector de placas a 37 °C y se incubaron durante 15 minutos. Se añadieron a cada pocillo 50 µl de soluciones de 50 µg/ml de ceftazidima o biapenem en tampón A (preincubado a 37 °C durante 15 minutos). La hidrólisis de ceftazidima y biapenem se midió a 250 nm y 296 nm, respectivamente. Este experimento se utilizó para determinar la dilución óptima del lisado que produjo una curva lineal de señal UV relativa que disminuyó a aproximadamente OD = 0,3-0,5 durante 1 hora.

Finalmente, se determinó la potencia del derivado de éster de ácido borónico cíclico para inhibir la escisión de ceftazidima y la escisión de biapenem por lisados bacterianos. Se añadieron 100 µl de tampón A (fosfato sódico 50 mM, pH = 7; glucosa al 0,5 %, MgCl₂ 1 mM) a cada pocillo de una placa transparente a los rayos UV de 96 pocillos. 50 µl de 6 x solución de derivado de éster de ácido borónico cíclico en tampón A se valoraron verticalmente en una columna de placa de 96 pocillos para generar diluciones de 3 veces. Se añadieron 50 µl de lisado diluido en tampón A (la dilución óptima se determina en el experimento anterior), y la placa se incubó en el lector de placas a 37 °C durante 15 minutos. A continuación se añadieron 50 µl de soluciones de 50 µg/ml de ceftazidima o biapenem en tampón A (preincubado a 37 °C durante 15 minutos) a cada pocillo y se registró la hidrólisis de ceftazidima o biapenem a 250 nm y 296 nm, respectivamente. La CE 50 de inhibición se determinó representando la tasa de escisión ceftazidima o biapenem frente a la concentración del derivado de éster de ácido borónico cíclico.

Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 5 y la Tabla 6. Estos experimentos demuestran que los compuestos descritos son inhibidores con una actividad de amplio espectro hacia diversas β-lactamasas.

25 **TABLA 5**

Cepa	Organismo	Descripción	PCR	Clase	Cl ₅₀ (µg/ml) de inhibición de hidrólisis de Ceftazidima					
					Tazobactam	3	4	5	6	7
KP1005	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-14	A	X	Z	z	X	Y	z
KP1009	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	CTX-M-15	A	X	Z	z	X	Y	Y
pa 1063	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ESBL	GES-1	A	Y	z	Y	X	Y	Y
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	z	X	X	X	X	z
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	z	Y	X	X	X	z
EC 1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	z	Y	X	X	X	z
KP1010	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-12	A	X	z	z	Y	z	z
KP1012	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	SHV-18	A	X	z	z	Y	Y	z
ec306	<i>Escherichia coli</i>	Primera ESBL descrita	SHV-2	A	Y	z	z	Y	Y	z
ec308	<i>Escherichia coli</i>	ESBL de SE1V común	SHV-5	A	X	z	z	z	z	z
ec302	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-10	A	X	Y	z	X	Y	Y
ec303	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-12	A	X	z	z	Y	z	Y
ec304	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en EE.UU.	TEM-26	A	X	z	z	Y	Y	Y
ec300	<i>Escherichia coli</i>	ESBL común en Francia	TEM-3	A	X	z	z	Y	z	z
ec301	<i>Escherichia coli</i>	ESBL	TEM-6	A	X	z	z	Y	Y	Y
ECL1003	<i>Enterobacter cloacae</i>	Hiper expresión de AmpC		C	ND	z	z	Y	z	z
EC 1014	<i>Escherichia coli</i>	pAmpC	DHA-1	C	ND	z	z	Y	z	z
KP1007	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ESBL	OXA-IO	D	Y	z	z	Y	z	z
KX1000	<i>Klebsiella oxytoca</i>	ESBL	OXA-2	D	X	z	z	X	Y	z

X = Cl_{50} de menos de 0,1 $\mu\text{g/ml}$.
 Y = Cl_{50} de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$.
 Z = Cl_{50} de más de 1 $\mu\text{g/ml}$.
 ND = No determinado.

TABLA 6

Cepa	Organismo	Descripción	PCR	Clase	Cl_{50} ($\mu\text{g/ml}$) de inhibición de hidrólisis de biapenem					
					Tazobactam	3	4	5	6	7
EC 1007	<i>Escherichia coli</i>	Serina carbapenemasa	KPC-3	A	Z	Y	Y	X	X	Z
KP1004	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	Z	Z	Y	X	Y	ND
KP1008	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Serina carbapenemasa	KPC-2	A	z	Z	z	Y	Y	ND
SM1000	<i>Serratia marcescens</i>	Serina carbapenemasa	SME-2	A	Y	z	Y	X	Y	Z

X = Cl_{50} de menos de 0,1 $\mu\text{g/ml}$.
 Y = Cl_{50} de 0,1 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$.
 Z = Cl_{50} de más de 1 $\mu\text{g/ml}$.
 ND = No determinado.

5 La potencia y el espectro de los inhibidores de la β -lactamasa también se determinan mediante la evaluación de su actividad de potenciación de aztreonam en un ensayo de potenciación de la titulación de dosis utilizando cepas de diversas bacterias que son resistentes a aztreonam debido a la expresión de diversas β -lactamasas. El aztreonam es un antibiótico monobactámico y, similar a la ceftazidima, se hidroliza por la mayoría de las beta-lactamasas que pertenecen a la clase A, C o D (pero no a la clase B). El efecto de potenciación se observa como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en presencia de una concentración subinhibitoria de aztreonam. La MIC de las cepas de ensayo varía de 32 $\mu\text{g/ml}$ a >128 $\mu\text{g/ml}$. El aztreonam está presente en el medio de ensayo a 4 $\mu\text{g/ml}$. Los compuestos se ensayaron a la concentración más alta de 40 $\mu\text{g/ml}$. En este ensayo, la potencia de los compuestos se determina como una concentración de BLI para inhibir el crecimiento de bacterias en presencia de 4 $\mu\text{g/ml}$ de aztreonam (MPC@4). Las tablas 7, 8 y 9 resumen la potencia de BLI de la potenciación de aztreonam (MPC@4) para diversas cepas que sobreexpresan beta-lactamasas de clase A (ESBL), clase A (KPC), y beta-lactamasas de clase C y D, respectivamente. También se muestra la MIC de aztreonam para cada cepa. La Tabla 7 resume la actividad de los BLI para potenciar el aztreonam contra cepas que expresan ESBL de clase A. La Tabla 8 resume la actividad de los BLI para potenciar el aztreonam contra cepas que expresan KPC de clase A. La Tabla 9 resume la actividad de los BLI para potenciar el aztreonam contra cepas que expresan enzimas de clase C y D.

20

TABLA 7

MIC de Aztreonam ($\mu\text{g/ml}$)	>128	>128	64	>128	32	128	>128	64
	AZT mpc ₄ CTX-M-14 KP1005	AZT mpc ₄ CTX-M-15 KP1009	AZT mpc ₄ SHV-5 ec308	AZT mpc ₄ SHV-12 KP1010	AZT mpc ₄ SHV-18 KP1012	AZT mpc ₄ TEM-10 EC 1009	AZT mpc ₄ TEM-10 ec302	AZT mpc ₄ TEM-26 ec304
Ácido clavulánico	1,25	1,25	0,08	0,04	0,04	0,16	0,3	0,04
Tazobactam	10	20	10	1,25	1,15	2,5	5	0,6
3	z	Z	Z	Z	z	Z	Z	Z
4	z	z	z	z	z	Z	Z	z
5	z	Y	Y	Y	X	Y	z	Y
6	z	z	z	Y	Y	Y	z	Y
7	z	z	z	z	Y	X	Y	Y
33	z	z	z	z	z	z	z	z
34	z	z	z	z	z	z	z	z
35	z	z	z	z	z	z	z	z
36	z	z	z	Y	Y	z	z	Y
37	z	z	z	Y	X	Y	z	Y
38	z	z	z	Y	z	z	z	z
39	z	z	z	z	Y	z	z	Y
40	z	z	z	Y	z	z	z	z
41	z	z	z	z	z	z	z	z
42	z	z	z	z	z	z	z	z
43	z	z	z	Y	Y	Y	z	Y

ES 2 691 468 T3

45	z	z	z	z	z	z	z	z
46	z	z	z	z	z	z	z	z
47	z	z	z	z	z	z	z	z
48	z	z	z	z	z	z	z	z
49	z	z	z	z	Y	z	z	z
50	z	z	z	z	z	z	z	z
51	z	z	z	z	Y	Y	z	z
52	z	z	z	z	z	z	z	z
53	z	z	z	z	z	z	z	z
54	z	z	z	z	z	z	z	z
55	z	z	z	z	z	z	z	Y
56	z	z	z	z	z	z	z	z
57	z	z	z	z	Y	z	z	z
58	z	z	z	z	z	z	z	z
59	z	z	z	z	z	z	z	z
60	z	z	z	z	z	z	z	z
61	z	z	z	Y	Y	z	z	z
62	X	X	X	X	X	X	Y	X
63	Y	Y	Y	X	X	Y	z	Y
64	Y	Y	X	X	X	Y	Y	X
65	z	z	z	z	z	z	z	z
66	z	z	z	z	z	z	z	z

X = MPC@4 de menos de 5 µg/ml.
 Y = MPC@4 de 5 µg/ml a 20 µg/ml.
 Z = MPC@4 de más de 20 µg/ml.
 ND = No determinado.

TABLA 8

MIC de Aztreonam	>128	64	>128	MIC de Aztreonam	>128	64	>128
	AZT mpc ₄ KPC-2 KP1004	AZT mpc ₄ KPC-2 KP1008	AZT mpc ₄ KPC-3 EC 1007		AZT mpc ₄ KPC-2 KP1004	AZT mpc ₄ KPC-2 KP1008	AZT mpc ₄ KPC-3 EC 1007
Ácido clavulánico	>40	20	40	Ácido clavulánico	>40	20	40
Tazobactam	>40	>40	>40	Tazobactam	>40	>40	>40
3	X	X	X	48	X	X	X
4	X	X	X	49	X	X	X
5	X	X	X	50	X	X	X
6	X	X	X	51	X	X	X
33	X	X	X	52	Y	X	X
34	X	X	X	53	Y	X	X
35	Y	X	X	54	z	X	Y
36	z	z	z	55	Y	X	X
37	X	X	X	56	Y	X	X
38	z	X	X	57	X	X	X
39	Y	X	X	58	z	z	z
40	z	Y	z	59	z	z	z
41	Y	X	X	60	z	Y	Y
42	Y	X	X	61	X	X	X
43	X	X	X	62	Y	X	Y
				63	z	Y	Y
45	z	Y	X	64	z	X	Y
46	X	X	X	65	z	z	z
47	z	Y	Y	66	Y	X	X

X = MPC@4 de menos de 5 µg/ml.
 Y = MPC@4 de 5 µg/ml a 20 µg/ml.
 Z = MPC@4 de más de 20 µg/ml.
 ND = No determinado.

TABLA 9

Clase	C	c	c	D	D
MIC de Aztreonam	64	>128	32	128	128
	AZT MPC@4 ECL1002	AZT MPC@4 CMY-6 EC1010	AZT MPC@4 PAM2035	AZT MPC@4 OXA-10, qnrB4 KP1007	AZT MPC@4 OXA-2, KPX1001
Ácido clavulánico	>40	40	>40	0,08	5
Tazobactam	>40	20	20	5	>40
3	Z	Z	Z	Z	Z
4	Y	Y	z	Z	Z
5	Y	Y	X	X	Y
6	Y	z	Y	Y	Z
33	z	z	z	z	Z
34	z	z	z	z	Z
35	z	z	z	z	Z
36	z	z	z	Y	Z
37	z	z	z	z	X
38	z	z	z	z	Z
39	z	z	z	z	Z
40	z	z	z	z	Z
41	z	z	z	z	Z
42	z	z	z	z	Z
43	Y	Y	Y	z	Y
45	z	z	z	z	Z
46	z	z	z	z	Z
47	z	z	z	z	Z
48	z	z	z	z	Z
49	z	z	Y	z	Y
50	z	z	z	z	Y
51	z	z	z	z	Y
52	z	z	z	z	Z
53	z	z	z	z	Y
54	z	z	z	z	Z
55	z	z	z	z	z
56	z	z	z	z	Y
57	z	z	z	z	z
58	z	z	z	z	z
59	z	z	z	z	z
60	z	z	z	z	z
61	Y	Y	Y	Y	Y
62	z	X	X	X	Y
63	Y	Y	Y	Y	Y
64	Y	z	Y	X	Y
65	z	z	z	z	z
66	z	z	z	z	z

X = MPC@4 de menos de 5 µg/ml.
Y = MPC@4 de 5 µg/ml a 20 µg/ml.
Z = MPC@4 de más de 20 µg/ml.
ND = No determinado.

5 La potencia y el espectro de los inhibidores de la β -lactamasa también se determinan mediante la evaluación de su actividad de potenciación de biapenem en un ensayo de potenciación de la titulación de dosis utilizando cepas que expresan serina carbapemenasas (tal como KPC). El efecto de potenciación se observa como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en presencia de una concentración subinhibitoria de biapenem. La MIC de las cepas de ensayo varía de 4 µg/ml a >1 µg/ml. Biapenem está presente en el medio de ensayo a 1 µg/ml. Los compuestos se ensayaron a la concentración más alta de 40 µg/ml. En este ensayo, la potencia de los compuestos se determina como una concentración de BLI para inhibir el crecimiento de bacterias en presencia de 1 µg/ml de biapenem (MPC_{@1}). La Tabla 10 resume la potencia de BLI de la potenciación de biapenem (MPC_{@1}). También se muestra la MIC de biapenem para cada cepa.

10

TABLA 10

MIC de Biapenem	>8 BPM MPC@1 KP1004 KPC- 2	8 BPM MPC@1 KP1008 KPC- 2	4 BPM MPC@1 EC 1007 KPC-3	8 BPM MPC@1 ECL1004 NMC- A	MIC de Biapenem	>8 BPM MPC@1 KP1004 KPC- 2	8 BPM MPC@1 KP1008 KPC- 2	4 BPM MPC@1 EC 1007 KPC-3	8 BPM MPC@1 ECL1004 NMC- A
Tazobactam	40	0,3	5	0,6	Tazobactam	40	0,3	5	0,6
3	X	X	X	Y	48	X	X	X	X
4	X	X	X	X	49	X	X	X	X
5	X	X	X	X	50	X	X	X	X
6	X	X	X	X	51	X	X	X	Y
33	X	X	X	X	52	X	X	X	Y
34	X	X	X	Y	53	X	X	X	Y
35	X	X	X	Y	54	X	X	X	X
36	Z	X	Y	X	55	X	X	X	X
37	X	X	X	X	56	X	X	X	X
38	X	X	X	X	57	X	X	X	X
39	X	X	X	X	58	X	Z	Z	Z
40	Y	X	Y	Y	59	Y	X	X	X
41	X	X	X	Y	60	X	X	X	X
42	X	X	X	Y	61	X	X	X	X
43	X	X	X	X	62	X	X	X	X
45	Y	X	X	Z	63	Y	X	Y	Y
46	X	X	X	X	64	Y	X	X	X
47	Y	X	X	Z	65	Y	X	Y	Z
					66	X	X	X	X

X = MPC@1 de menos de 1 µg/ml.
 Y = MPC@1 de 1 µg/ml a 5 µg/ml.
 Z = MPC@1 de más de 5 µg/ml.
 ND = No determinado.

Algunos lisados bacterianos también fueron optimizados para la escisión de aztreonam y nitrocefina. La CE50 de la inhibición se determinó representando la tasa de escisión de aztreonam o nitrocefina frente a la concentración de BLI. Los resultados de estos experimentos se presentan en la Tabla 11. Estos experimentos confirmaron que los compuestos descritos son inhibidores con una actividad de amplio espectro hacia diversas β -lactamasas.

5

TABLA 11

	AZT Cl ₅₀ KP1005 CTX-M-14	AZT Cl ₅₀ KP1009 CTX-M-15	AZT Cl ₅₀ TEM- ec302 TEM- 10	AZT Cl ₅₀ TEM- ec304 TEM- 26	AZT Cl ₅₀ KP1004 KPC-2	AZT Cl ₅₀ KPC- 1008 KPC- 2	AZT Cl ₅₀ EC 1007 KPC-3	AZT Cl ₅₀ OXA- 1007 OXA- 10	AZT Cl ₅₀ OXA- 1001 OXA- 2	NCF Cl ₅₀ EC1010 pAmpC (CMY-6)
Ácido clavulánico	0,0548	0,247	0,027	0,027	0,74	2,22	1,48	1,48	0,08	ND
Tazobactam	<0,0274	0,027	0,055	0,027	0,74	2,22	0,74	4,44	0,0274	ND
3	X	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Z	Z
4	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
5	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	X	Z
6	X	X	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
33	X	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Y	Z
34	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
35	Z	Z	Z	Z	Z	Z	X	Z	Z	Z
36	X	X	X	X	Y	Y	X	Z	Z	Z
37	X	X	Z	Z	X	X	X	Y	Y	X
38	X	Y	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Y
39	Y	Y	Z	Y	X	Y	X	Z	Y	Z
40	X	X	Z	Y	Y	Z	Y	Y	X	Y
41	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
42	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
43	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
45	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
46	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
47	Z	Z	Z	Z	Y	Y	X	Z	Z	Z
48	Y	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Y	Z
49	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
50	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
51	Z	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
52	Z	Z	Z	Z	X	Y	Y	Z	Z	Z
53	Z	Z	Z	Z	X	Y	X	Z	Y	Z
54	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
55	Y	Z	Z	Y	X	X	X	Z	Y	Z
56	X	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
57	X	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
58	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Z	Z
59	Z	Z	Z	Z	Y	X	Y	Z	Y	Z
60	Y	Y	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Y
61	Y	Z	Z	Z	X	X	X	Z	Y	Z
62	Y	Y	Z	Y	Y	X	X	Z	Z	Z
63	Y	Y	Z	Z	Y	Y	Y	Z	Y	Y
65	Y	Z	Z	Z	Y	Y	Z	Z	Y	Z
66	Y	Z	Z	Z	X	X	Z	Z	X	Z

X = Cl₅₀ de menos de 0,5 µg/ml.
 Y = Cl₅₀ de 0,5 µg/ml a 2 µg/ml.
 Z = Cl₅₀ de más de 2 µg/ml.
 ND = No determinado.

Ejemplo 13

Los inhibidores de la β-lactamasa seleccionados también se ensayaron para determinar su capacidad para potenciar el monobactam tigemonam. El efecto de potenciación se observa como la capacidad de los compuestos BLI para inhibir el crecimiento en presencia de una concentración subinhibitoria de tigemonam. La MIC de las cepas de ensayo varía de 8 µg/ml a >128 µg/ml. Tigemonam está presente en el medio de ensayo a 4 µg/ml. Los compuestos se ensayaron a la concentración más alta de 40 µg/ml. En este ensayo, la potencia de los compuestos se determina como una concentración de BLI para inhibir el crecimiento de bacterias en presencia de 4 µg/ml de aztreonam (MPC@4). Las tablas 12 y 13 resumen la potencia de BLI de la potenciación de tigemonam (MPC@4) para diversas cepas que sobreexpresan beta-lactamasas de clase A (ESBL), de clase C y se clase D, respectivamente. También se muestra la MIC de tigemonam para cada cepa. La Tabla 12 resume la actividad de los BLI para potenciar el tigemonam contra cepas que expresan ESBL de clase A. La Tabla 13 resume la actividad de los BLI para potenciar el aztreonam contra cepas que expresan enzimas de clase C y D.

TABLA 12

MIC de Tigemonam (µg/ml)	512	256	>512	256	64	256	>512	512
	mpc ₄ CTX-M-14 KP1005	mpc ₄ CTX-M-15 KP1009	mpc ₄ SHV-5 ec308	mpc ₄ SHV-12 KP1010	mpc ₄ SHV-18 KP1012	mpc ₄ TEM-10 EC 1009	mpc ₄ TEM-10 ec302	mpc ₄ TEM-26 ec304
Tazobactam	10	10	5	1,25	1,25	2,5	5	1,25
Ácido clavulánico	2,5	1,25	<=0,6	<=0,6	<=0,6	<=0,6	2,5	<=0,6
5	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
9	Z	z	Z	Z	Z	Z	Z	Z
18	X	X	Y	X	X	X	Y	Y
37	z	z	z	z	z	z	z	z
48	z	z	z	z	z	z	z	z
63	z	Y	z	Y	Y	z	z	z
64	z	Y	Y	X	Y	Y	z	z
67	z	Y	z	Y	Y	z	z	z
68	Y	Y	Y	X	X	Y	Y	Y

X = MPC@4 de menos de 2 µg/ml.

Y = MPC@4 de 2 µg/ml a 10 µg/ml.

Z = MPC@4 de más de 10 µg/ml.

ND = No determinado.

TABLA 13

Clase	C	c	c	D	s
MIC de Tigemonam (µg/ml)	32	16	8	256	8
	mpc ₄ ECL1002	MPC ₄ CMY-6, EC1010	mpc ₄ PAM2035	MPC ₄ OXA-10, KP1007	MPC ₄ OXA-2, KPX1001
Tazobactam	10	2,5	5	5	40
Ácido clavulánico	>40	40	>40	<=0,6	1,25
5	Y	X	X	Z	X
9	Y	Y	Y	Z	X
18	Y	X	X	Y	Y
37	X	X	X	z	X
48	Y	X	Y	z	X
63	Y	X	Y	Y	X
64	X	X	Y	X	Y
67	Y	X	X	z	X
68	Y	X	Y	X	X

X = MPC@4 de menos de 2 µg/ml.

Y = MPC@4 de 2 µg/ml a 10 µg/ml.

Z = MPC@4 de más de 10 µg/ml.

ND = No determinado.

Ejemplo 14

Se usaron ensayos de tablero de ajedrez para evaluar la capacidad del Compuesto 5 para potenciar diversos carbapenems (biapenem, doripenem, ertapenem, imipenem y meropenem) contra las cepas que expresan KPC en

solitario o junto con beta-lactamas adicionales. La mayor concentración del Compuesto 5 fue de 10 mg/l. Los resultados están presentes en la Tabla 14. El Compuesto 5 fue capaz de potenciar significativamente múltiples carbapenems.

TABLA 14

Organismo	Cepa	Enzimas	Concentración del Compuesto 5 (mg/l) para potenciar Carbapenem (mg/l)											
			Antibiótico	0	0,16	0,31	0,625	1,25	2,5	5	10			
Klebsiella pneumoniae	KP1004	KPC-2	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1004	KPC-2	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1004	KPC-2	Ertapenem	Z	Z	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X
	KP1004	KPC-2	Imipenem	Z	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1004	KPC-2	Meropenem	Z	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1008	KPC-2	KPC-2	Z	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG	NG
	KP1008	KPC-2	KPC-2	Y	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG	NG
	KP1008	KPC-2	KPC-2	Z	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG	NG
	KP1008	KPC-2	KPC-2	Y	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG	NG
	KP1082	KPC-2, SHV-1	KPC-2, SHV-1	Biapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1082	KPC-2, SHV-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1082	KPC-2, SHV-1	Ertapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1082	KPC-2, SHV-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1082	KPC-2, SHV-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X	X	X
	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X	X
	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y
	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X	X
	KP1087	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	KPC-2, CTX-M-15, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Z	Z	Z	Z	Z	Y	Y	Y	X
	Klebsiella oxitoca	KX101 9	KPC-2, OXA-2	Biapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
KX101 9		KPC-2, OXA-2	Doripenem	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
KX101 9		KPC-2, OXA-2	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X	X
KX101 9		KPC-2, OXA-2	Imipenem	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
KX101 9		KPC-2, OXA-2	Meropenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X
KX101 7		KPC-2, OXA-2, SHV-30	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Biapenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X
KX101 7		KPC-2, OXA-2, SHV-30	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Doripenem	Y	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X	X
KX101 7		KPC-2, OXA-2, SHV-30	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X
KX101 7		KPC-2, OXA-2, SHV-30	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X	X	X
KX101 7		KPC-2, OXA-2, SHV-30	KPC-2, OXA-2, SHV-30	Meropenem	Y	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella oxitoca	KX101 8	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	NG	NG	NG	NG

Klebsiella oxitoca	KX101 8	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxitoca	KX101 8	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxitoca	KX101 8	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG
Klebsiella oxitoca	KX101 8	KPC-2, SHV-40, OXY-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	NG	NG
Escherichia coli	EC 1007	KPC-3	Biapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC 1007	KPC-3	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC 1007	KPC-3	Ertapenem	Z	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC 1007	KPC-3	Imipenem	Z	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Escherichia coli	EC 1007	KPC-3	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECL10 58	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Enterobacter cloacae	ECL10 58	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 58	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	Z	z	z	z	z	z	z	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 58	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 58	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 59	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Biapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 59	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Doripenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 59	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Ertapenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 59	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Imipenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Enterobacter cloacae	ECHO 59	KPC-3, SHV-12, TEM-1	Meropenem	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Biapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Doripenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Ertapenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Imipenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1083	KPC-3, SHV-1, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	z	z	z	z	z	z	z	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Z	z	z	z	z	z	z	z	Y	Y
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	z	z	z	z	z	z	z	Y	Y

Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	z	z	z	Y	Y	Y	Y	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1084	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	z	z	z	z	z	Y	Y	Y	Y	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Biapenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Doripenem	Y	Y	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Ertapenem	Z	z	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Imipenem	Z	Y	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Klebsiella pneumoniae	KP1088	KPC-3, SHV-11, TEM-1	Meropenem	Z	Y	Y	Y	X	X	X	X	X	X	X

X = MIC de menos de 0,5 mg/l.
Y = MIC de 0,5 mg/l a 4 mg/l.
Z = MIC de más de 4 mg/l.
NG = Sin crecimiento.

Ejemplo 15

Se puede usar un modelo *in vivo* para evaluar las propiedades farmacocinéticas de dosis única y la biodisponibilidad oral absoluta de un compuesto de ensayo. Como se describe más específicamente a continuación, se administra un compuesto de ensayo a ratas Sprague-Dawley (SD) por vía intravenosa u oral en un diseño de estudio cruzado y se miden las propiedades farmacocinéticas resultantes y la biodisponibilidad oral.

Para administración intravenosa, a las ratas macho se les administró una dosis de infusión intravenosa de 30 minutos de 20 o 50 mg/kg del Compuesto 5 a través de una cánula de la vena femoral. Las muestras de plasma (0,3 ml) se recogieron de la cánula de la vena yugular 0,17, 0,33, 0,47, 0,58, 0,68, 0,75, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosificación. Para administración oral, a las ratas macho se les administraron 50 mg/kg del Compuesto 5 (en solución salina) o Compuesto 62 (en etanol al 100 %) por vía oral utilizando una punta de sonda nasogástrica. Se recogieron muestras de plasma de cada rata 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,50, 0,75, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la dosificación.

Las concentraciones plasmáticas de los compuestos se ensayaron usando el método por LC/MS/MS con un límite inferior de cuantificación de 10 ng/ml para el Compuesto 5 y 100 ng/ml para el Compuesto 62. Extracción: Se extrajeron 50 µl de plasma de muestras y estándares utilizando 200 µl de metanol con acetato de amonio 100 mM, 2 µg/ml de gatifloxacina (patrón interno para el Compuesto 62) y 2 µg/ml del Compuesto 38 (patrón interno para el Compuesto 5). Las muestras se mezclaron y se centrifugaron durante 30 minutos a 3000 xg. Se eliminaron 150 µl de sobrenadante y se añadieron a 450 µl de agua.

HPLC - espectrometría de masas: Una bomba Agilent 1100 HPLC, un automuestreador HTC PAL y un espectrómetro de masas Sciex 3200Q se utilizaron para la separación y la cuantificación. El Compuesto 62 y su patrón interno se detectaron utilizando +ESI. El Compuesto 5 y su patrón interno se detectaron utilizando -ESI. LC/MS/MS: 1) Columna: Chromolith FastGradient RP-18e, 50 x 2 mm; 2) Fase móvil A: Agua acuosa con TFA al 0,1 %, Fase orgánica B: Acetonitrilo con TFA al 0,1 %; Caudal: 600 µl/min; Volumen de inyección: 10 µl; Gradiente de HPLC: 5 % de B → 60 % de B, 0,01 → 1,5 min; 60 % de B, 1,5 → 1,6 min; 60 % de B → 5 % de B, 1,6 → 1,7 min; 5 % de B, 1,7 → 2,7 min.

Las concentraciones de plasma se modelaron usando WinNonlin® (Pharsight Corp, Mountain View, CA).

En este experimento, tres ratas Sprague Dawley macho recibieron el Compuesto 5 por vía intravenosa u oral. En los puntos de tiempo designados, se tomaron muestras de sangre y se analizaron. Como se muestra en la Tabla 15 y la Figura 1 anteriores, el Compuesto 5 tiene una PK lineal en ratas. Sin embargo, el Compuesto 5 no se absorbe por vía oral.

TABLA 15

Ruta de adm.	Dosis/ (mg/kg)	T1/2 (h)	Cmáx (mg/l)	CL/F (l/h/kg)	AUC (mg*h/l)
IV	20	1,56	19,82	1,65	12,15
IV	50	4,53	45,93	1,77	28,19
PO	50	1,55	0,29	60,38	0,81

En este experimento, tres ratas Sprague dawley macho recibieron el Compuesto 5 por vía intravenosa o el Compuesto 62 por vía oral (profármaco para el Compuesto 5). Las muestras de plasma se recogieron en los puntos de tiempo designados y se analizaron para determinar la presencia del Compuesto 5. Este estudio se diseñó para determinar la biodisponibilidad oral del Compuesto 62 y el profármaco del Compuesto 5. A ratas macho (sin ayunar) se les administró por vía oral 50 mg/kg del profármaco del Compuesto 62. Como se muestra en la Figura 2, el profármaco del Compuesto 5 tiene una biodisponibilidad oral superior al 80 %.

Los polimorfos pueden detectarse, identificarse, clasificarse y caracterizarse usando técnicas ya conocidas tales como, pero sin limitación, calorimetría de barrido diferencial (DSC), termogravimetría (TGA) y difracción de polvo de rayos X (PXRD).

Ejemplo 16

La estructura cristalina del Compuesto 5 se analizó usando difracción de polvo de rayos X ("PXRD"). Los datos de difracción de rayos X se recolectaron a temperatura ambiente utilizando un difractómetro PANalytical X'Pert Pro (radiación Cu Kα) equipado con un cambiador de muestras automático, un goniómetro theta-theta, rendijas automáticas de divergencia de haz, un monocromador secundario y un contador de centelleo. Las muestras se prepararon para el análisis empaquetando el polvo en una cavidad de 12 mm de diámetro y 0,25 mm de profundidad que se había cortado en un soporte de espécimen de oblea de fondo nulo de Si. La muestra se hizo girar mientras se irradiaba con rayos X de cobre K-alfa 1 (longitud de onda = 1,5406 Angstroms) con el tubo de rayos X operado a 45 kV/40 mA. Los análisis se realizaron con el goniómetro funcionando en modo continuo configurado para un recuento de 5 segundos por paso de 0,02° en un intervalo dos theta de 2° a 55°. El patrón ilustrativo de PXRD para el Compuesto 5 se muestra en la Figura 3.

Como se apreciará por el experto en cristalografía, las intensidades relativas de los diversos picos indicados en la Figura 3 pueden variar debido a una serie de factores tales como los efectos de orientación de los cristales en el haz de rayos X o la pureza del material que se analiza, o el grado de cristalinidad de la muestra. Las posiciones de los picos también pueden cambiar por variaciones en la altura de la muestra, pero las posiciones de los picos seguirán siendo sustancialmente como se definen en la Figura 3. El cristalógrafo experto también apreciará que las mediciones que utilizan una longitud de onda diferente darán lugar a diferentes cambios de acuerdo con la ecuación de Bragg - $n\lambda = 2d \text{ sen } \theta$. Dichos patrones de PXRD adicionales generados por el uso de longitudes de onda alternativas se consideran representaciones alternativas de los patrones de PXRD de los materiales cristalinos de la presente invención y, como tales, están dentro del alcance de la presente invención.

La tabla 16 enumera las posiciones de los picos y las intensidades relativas para el patrón de PXRD de la Figura 3. Por consiguiente, algunas realizaciones incluyen una forma cristalina del Compuesto 5 que tiene tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, o diez o más picos característicos de PXRD (longitud de onda = 1,5406 Å) seleccionados de 9,0°, 15,7°, 17,3°, 17,6°, 18,1°, 21,3°, 22,4°, 23,5°, 24,9°, 27,2°, 27,4°, 28,1°, 29,1°, 31,2°, y 35,7° 2θ. Algunas realizaciones incluyen una forma cristalina del Compuesto 5 que tiene tres o más, cuatro o más, cinco o más, o seis picos característicos de PXRD (longitud de onda = 1,5406 Å) seleccionados de 9,0°, 17,3°, 17,6°, 18,1°, 22,4°, y 27,2° 2θ. Algunas realizaciones incluyen una forma cristalina del Compuesto 5 que tiene picos característicos de PXRD (longitud de onda = 1,5406 Å) a 9,1°, 17,3°, 17,6°, y 18,1° 2θ.

TABLA 16

°2θ	Área [cts°2θ]	Espaciado d [Å]
9,0088	870,8	9,80831
12,0132	29,19	7,36118
13,2369	19,12	6,68332
15,4527	55,73	5,72961
16,6911	41,97	5,30719
17,3464	285,76	5,10815
17,59	171,25	5,03794
18,1212	475,59	4,89145
19,9585	23,95	4,4451
20,1214	18,12	4,40949
21,3328	84,5	4,16175
22,4035	147,38	3,96521
22,9212	39,45	3,87681
23,48	60,99	3,78579
24,8881	77,52	3,5747
26,1352	20,92	3,40689
26,3458	20,23	3,38013
27,2278	162,9	3,27261
27,357	50,29	3,25744
28,0871	54,62	3,17441
29,0644	51,29	3,06985
29,63	30,23	3,01253
30,1989	19,34	2,95706
31,2457	65,66	2,86033
32,1641	32,04	2,78073
33,7983	19,84	2,64992
35,1614	21,23	2,55025
35,6871	57,8	2,51388
36,5979	22	2,45338
37,7599	33,73	2,3805
39,8439	31,99	2,26066

Como se entiende bien en la técnica, debido a la variabilidad experimental cuando se miden los patrones de difracción de rayos X en diferentes instrumentos, se asume que las posiciones de los picos son iguales si los dos valores theta (2θ) concuerdan dentro de 0,2° (es decir, ± 0,2°). Por ejemplo, la Farmacopea de Estados Unidos establece que si el ajuste angular de los 10 picos de difracción más fuertes concuerda dentro de ± 0,2° con el de un material de referencia, y las intensidades relativas de los picos no varían en más del 20 %, la identidad se confirma. Por consiguiente, se asume que las posiciones de los picos dentro de 0,2° de las posiciones citadas en el presente documento son idénticas.

Ejemplo 17

5 La DSC mide las temperaturas de transición térmica a las que una forma cristalina absorbe o libera calor cuando su estructura cristalina cambia o se funde. La TGA se utiliza para medir la estabilidad térmica y la fracción de componentes volátiles de una muestra controlando el cambio de peso a medida que la muestra se calienta. Si se realiza una espectroscopia infrarroja en los componentes volátiles desgasificados durante el análisis TGA de un pseudopolimorfo (TGA-IR), se puede determinar la composición molecular del pseudopolimorfo. Por lo tanto, estas técnicas son útiles para caracterizar formas en estado sólido existentes como solvatos y/o hidratos.

10 El compuesto 5 se analizó usando calorimetría diferencial de barrido (DSC). Se utilizó un calorímetro de barrido diferencial TA Instruments Q100 equipado con un automuestreador y un sistema de enfriamiento refrigerado a una purga de N₂ de 40 ml/min para realizar el análisis. Cada muestra se calentó de 25 a 300 °C a 15 °C por minuto en una bandeja de aluminio con la tapa colocada en la parte superior, con un gas de purga de nitrógeno. Los datos de los análisis de DSC dependen de varios factores, incluida la velocidad de calentamiento, la pureza de la muestra, el tamaño del cristal y el tamaño de la muestra. El termograma DSC obtenido para la muestra del Compuesto 5 se muestra en la Figura 4 superpuesta con el termograma TGA. Estos datos revelan una única transición endotérmica a 155 °C.

20 El análisis termogravimétrico-infrarrojo (TG-IR) se realizó en un analizador termogravimétrico TA Instruments Q5000 interconectado a un espectrómetro Nicolet 6700 FT-IR (Thermo Electron) equipado con un módulo externo TGA-IR con una celda de flujo de gas y un detector DTGS. La verificación de la longitud de onda FT-IR se realizó utilizando poliestireno, y los estándares de calibración TG fueron níquel y Alumel™. La muestra se colocó en una bandeja de muestras de platino o aluminio, y la bandeja se insertó en el horno TG. El instrumento TG se inició primero, seguido inmediatamente por el instrumento FT-IR. El instrumento TG se hizo funcionar bajo un flujo de helio a 90 y 10 cc/min para la purga y el equilibrio, respectivamente. El horno se calentó en una atmósfera de nitrógeno a una velocidad de 25 15 °C/minuto hasta una temperatura final de 230 °C. Los espectros de IR se recogieron aproximadamente cada 32 segundos durante aproximadamente 13 minutos. Cada espectro de IR utilizó 32 exploraciones co-añadidas recogidas a una resolución espectral de 4 cm⁻¹. El termograma TGA obtenido para la muestra del Compuesto 5 se muestra en la Figura 4 superpuesta con el termograma DSC. Estos datos TGA con análisis IR del gas desprendido 30 indican que el material de entrada no está solvatado pero pierde un equivalente molar de agua entre 135 y 181 °C.

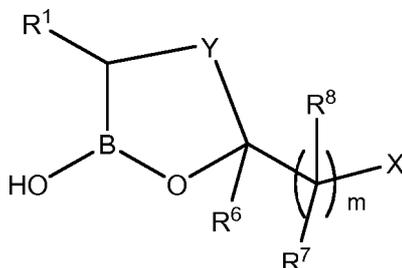
35 El término "que comprende" tal como se usa en el presente documento es sinónimo de "que incluye", "que contiene", o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas adicionales, elementos o etapas de métodos adicionales que se hayan mencionado.

40 Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción y otros que se usan en la memoria descriptiva están previstos como modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos expuestos en el presente documento son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se pretende obtener. Al final, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique la prioridad de la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y enfoques de redondeo ordinarios.

45 La descripción anterior describe varios métodos y materiales que son susceptibles de modificaciones, así como alteraciones en los métodos y equipos de fabricación. Dichas modificaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una consideración de esta divulgación o práctica de los métodos divulgados en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula I:



5

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Y es un enlazador alquileo C₂₋₄ o alqueniilo C₂₋₄;

10 R¹ se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo C₁₋₉, -alqueniilo C₂₋₉, -alquinilo C₂₋₉, -NR⁹R¹⁰, -alquil C₁₋₉R¹¹, -alqueniil C₂₋₉R¹¹, -alquinil C₂₋₉R¹¹, -carbocicliil-R¹¹, -CH(OH)alquil C₁₋₉R⁹, -CH(OH)alqueniil C₂₋₉R⁹, -CH(OH)alquinil C₂₋₉R⁹, -CH(OH)carbocicliil-R⁹, -C(=O)R⁹, -C(=O)alquil C₁₋₉R⁹, -C(=O)alqueniil C₂₋₉R⁹, -C(=O)alquinil C₂₋₉R⁹, -C(=O)carbocicliil C₂₋₉-R⁹, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=O)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)C(=O)OR⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=NR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)C(=CR¹⁰)R⁹, -N(R⁹)C(=O)alquil C₁₋₄N(R⁹)C(=O)R⁹, -N(R⁹)C(=NR¹⁰)R⁹, -C(=NR¹⁰)NR⁹R¹⁰, -N=C(R⁹)NR⁹R¹⁰, -N(R⁹)SO₂R⁹, -N(R⁹)SO₂NR⁹R¹⁰, -N=CHR⁹, arilo, heteroarilo, carbocicliilo y heterocicliilo;

R⁶ es H;

R⁷ es H;

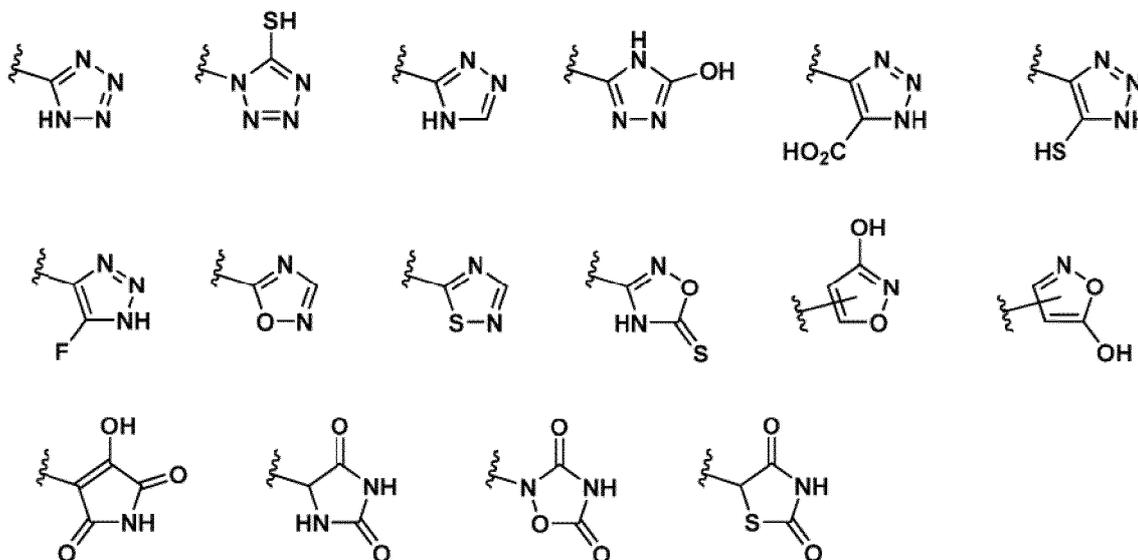
R⁸ es H;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₉, -alqueniilo C₂₋₉, -alquinilo C₂₋₉, -alquil C₁₋₉R¹¹, -alqueniil C₂₋₉R¹¹, -alquinil C₂₋₉R¹¹, -carbocicliil-R¹¹, arilo, heteroarilo, carbocicliilo y heterocicliilo;

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C₁₋₉, -OR⁹, -CH(=NH), -C(=O)OR⁹, arilo, heteroarilo, carbocicliilo y heterocicliilo;

25 cada R¹¹ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en arilo, heteroarilo, carbocicliilo y heterocicliilo; X se selecciona del grupo que consiste en -CO₂R¹², -P(O)(OR⁹)₂, -P(O)(R⁹)(OR⁹), -P(O)(OR¹²)₂, -P(O)(R⁹)(OR¹²), -CON(R⁹)OH, -SO₃H, -SO₂N(R⁹)OH, -CONHNHNSO₂R⁹, -COHNNSO₂R⁹ y un isómero de ácido carboxílico seleccionado de un carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros, en donde el carbociclo o el heterociclo de 5-7 miembros se selecciona del grupo que consiste en:

30



y en los que cualquier átomo de la estructura anular del carbociclo o del heterociclo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con R⁹;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en H, R^{11} , $-(R^{13})_2OC(O)$ alquilo C_{1-9} , $-(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)$ Oalquilo C_{1-9} y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

R^{12} se selecciona de un grupo que consiste en H, alquilo C_{1-9} , $-(CH_2)_{0-3}-R^{11}$, $-(R^{13})_2OC(O)$ alquilo C_{1-9} , $-C(R^{13})_2OC(O)R^{11}$, $-C(R^{13})_2OC(O)$ Oalquilo C_{1-9} y $-C(R^{13})_2OC(O)OR^{11}$;

5 cada R^{13} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H y alquilo C_{1-4} ; y m es 1;

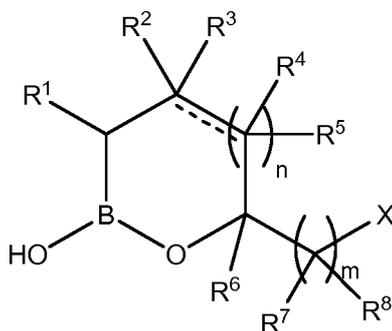
en donde cada alquilo C_{1-9} , alqueno C_{2-9} y alquino C_{2-9} está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, guanidino, amidino, mercapto, carboxi, sulfonilo, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo, carbociclilo, heterociclilo;

10 en donde cada arilo y heteroarilo está independientemente opcionalmente sustituido con amino, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-9} , haloalquilo, alcoxi, nitro, halo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo o heteroarilo;

en donde cada carbociclilo y heterociclilo está independientemente opcionalmente sustituido con halógeno, alcoxi, aciloxi, amino, amido, ciano, nitro, hidroxilo, mercapto, carboxi, carbonilo, benciloxi, arilo, heteroarilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula II:

15



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

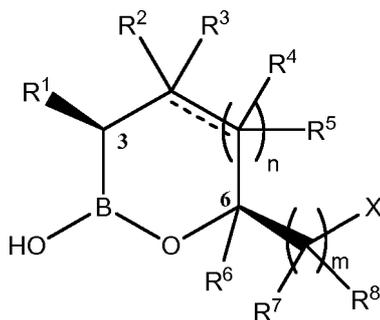
20 el enlace representado por una línea discontinua y una continua representa un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace con la condición de que las líneas discontinua y continua puedan ser solamente un doble enlace cuando n sea 1;

R^2 y R^4 son H;

25 R^3 y R^5 son H; con la condición de que si el enlace representado por una línea discontinua y una continua es un doble enlace entonces R^3 y R^5 estén ausentes; y

n es independientemente cero o un número entero de 1 a 2.

3. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la estereoquímica 3,6-cis definida mostrada en la fórmula IIa:



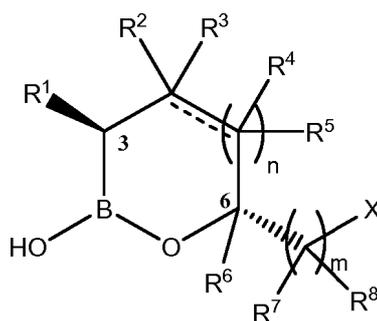
IIa

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 2 que tiene la estereoquímica 3,6-trans definida mostrada en la fórmula IIb:

35

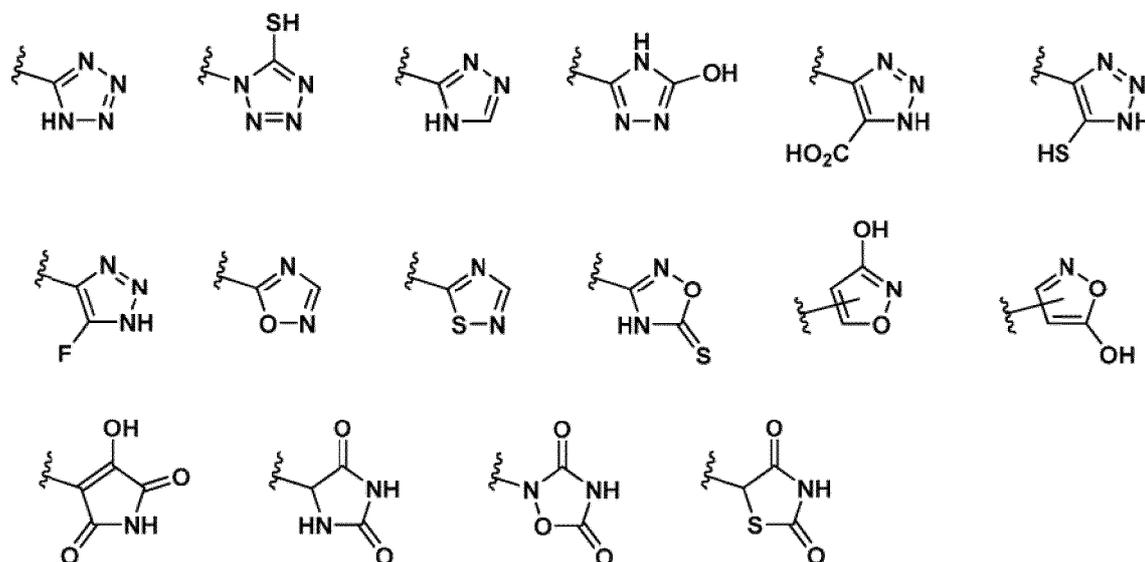


IIb

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que:

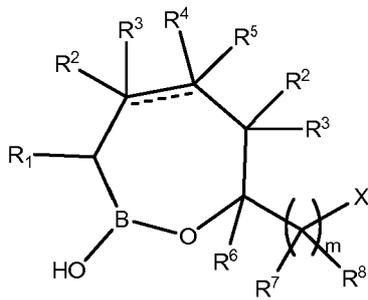
- 10 R^1 se selecciona de un grupo que consiste en -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , $-NR^9R^{10}$, -alquil $C_{1-9}R^{11}$, -alquenil $C_{2-9}R^{11}$, -alquinil $C_{2-9}R^{11}$, -CH(OH)alquil $C_{1-9}R^9$, -CH(OH)alquenil $C_{2-9}R^9$, -CH(OH)alquinil $C_{2-9}R^9$, -C(=O) R^9 , -C(=O)alquil $C_{1-9}R^9$, -C(=O)alquenil $C_{2-9}R^9$, -C(=O)alquinil $C_{2-9}R^9$, -C(=O) NR^9R^{10} , -N(R^9)C(=O) R^9 , -N(R^9)C(=O) NR^9R^{10} , -N(R^9)C(=O)OR 9 , -N(R^9)C(=O)C(=NR 10) R^9 , -N(R^9)C(=O)alquil $C_{1-4}N(R^9)C(=O)R^9$, -N(R^9)C(=NR 10) R^9 , -C(=NR 10) NR^9R^{10} , -N=C(R^9) NR^9R^{10} , -N(R^9)SO $_2R^9$, -N(R^9)SO $_2NR^9R^{10}$, arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo;
- 15 cada R^9 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , -alquenilo C_{2-9} , -alquinilo C_{2-9} , -alquil $C_{1-9}R^{11}$, -alquenil $C_{2-9}R^{11}$, -alquinil $C_{2-9}R^{11}$, arilo, heteroarilo, -(CH $_2$) $_0-3$ carbociclilo y heterociclilo;
- 20 cada R^{10} se selecciona independientemente de un grupo que consiste en H, -alquilo C_{1-9} , -OR 9 , -CH(=NH), arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo; y
- X se selecciona del grupo que consiste en -CO $_2$ H, -P(O)(OR 9) $_2$, -P(O)(R 9)(OR 9), -P(O)(OR 12i) $_2$, -P(O)(R 9)(OR 12i), -CON(R 9)OH, -SO $_3$ H, -SO $_2$ N(R 9)OH, -CONHNHSO $_2R^9$, -COHNSO $_2R^9$ y un isómero de ácido carboxílico seleccionado de un carbociclo o un heterociclo de 5-7 miembros, en donde el carbociclo o heterociclo de 5-7 miembros se selecciona del grupo que consiste en:



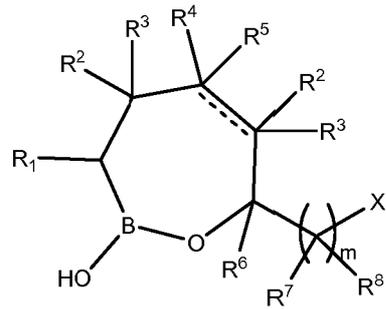
25 y en los que cualquier átomo de la estructura anular del carbociclo o del heterociclo de 5-7 miembros está opcionalmente sustituido en una o más posiciones con R^9 .

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en el que n es 1.

30 7. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmula IIIa o IIIb:



IIIa

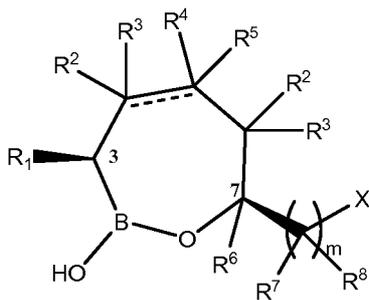


IIIb

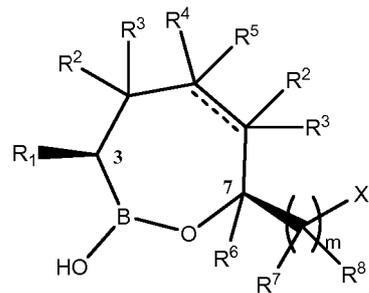
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

- 5 el enlace representado por las líneas discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace;
 cada R^2 y R^4 son H;
 cada R^3 y R^5 son H; con la condición de que si el enlace representado por las líneas discontinua y continua es un
 10 doble enlace
 entonces R^3 y R^5 estén ausentes.

8. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estereoquímica 3,7-cis mostrada en las fórmulas IIIc y IIId:



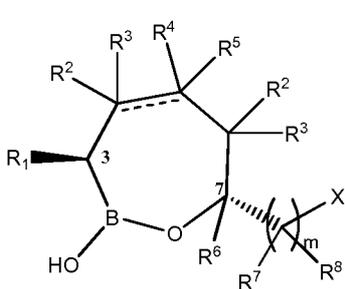
IIIc



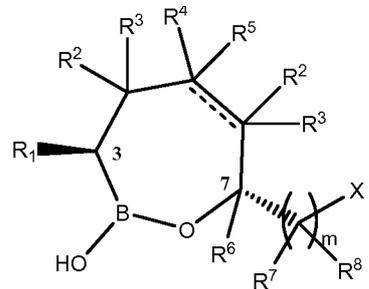
IIIId

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 7, que tiene la estereoquímica 3,7-trans mostrada en las fórmulas IIIe y IIIf:



IIIe

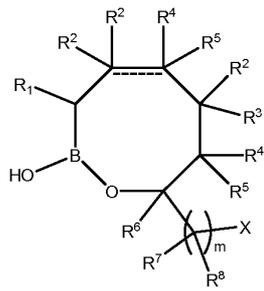


IIIIf

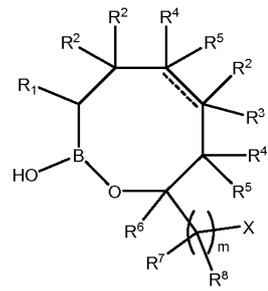
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura de fórmulas IVa, IVb o IVc:

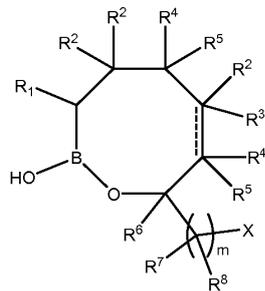
25



IVa



IVb



IVc

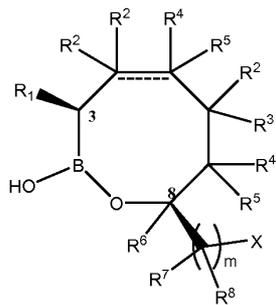
5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que:

el enlace representado por las líneas discontinua y continua representa un enlace seleccionado del grupo que consiste en un enlace sencillo y un doble enlace;

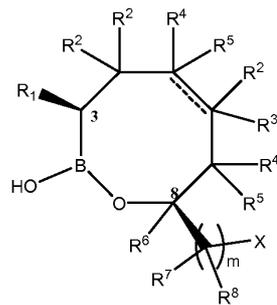
cada R^2 y cada R^4 son H;

10 cada R^3 y cada R^5 son H; con la condición de que si el enlace representado por las líneas discontinua y continua es un doble enlace entonces R^3 y R^5 unidos a los átomos de carbono unidos a ese enlace estén ausentes.

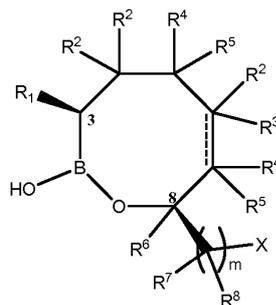
11. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la estereoquímica 3,8-cis mostrada en las fórmulas IVd, IVe y IVf:



IVd



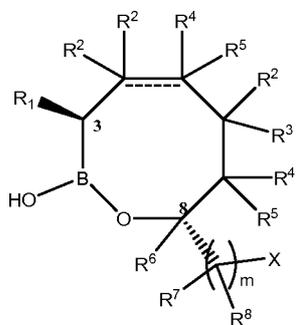
IVe



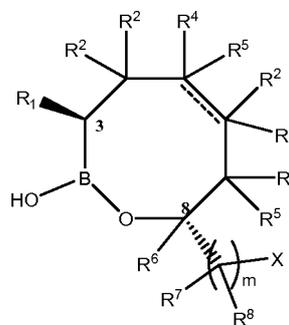
IVf

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

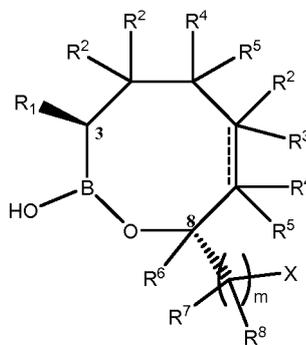
5 12. El compuesto de la reivindicación 10, que tiene la estereoquímica 3,8-trans mostrada en las fórmulas IVg, IVh y IVi:



IVg



IVh



IVi

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que el enlace representado por las líneas discontinua y continua es un enlace sencillo.

15 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 2-12, en el que el enlace representado por las líneas discontinua y continua es un doble enlace.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R¹ es -NHC(=O)alquil C₁₋₉R¹¹.

20 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R¹¹ es arilo o heteroarilo.

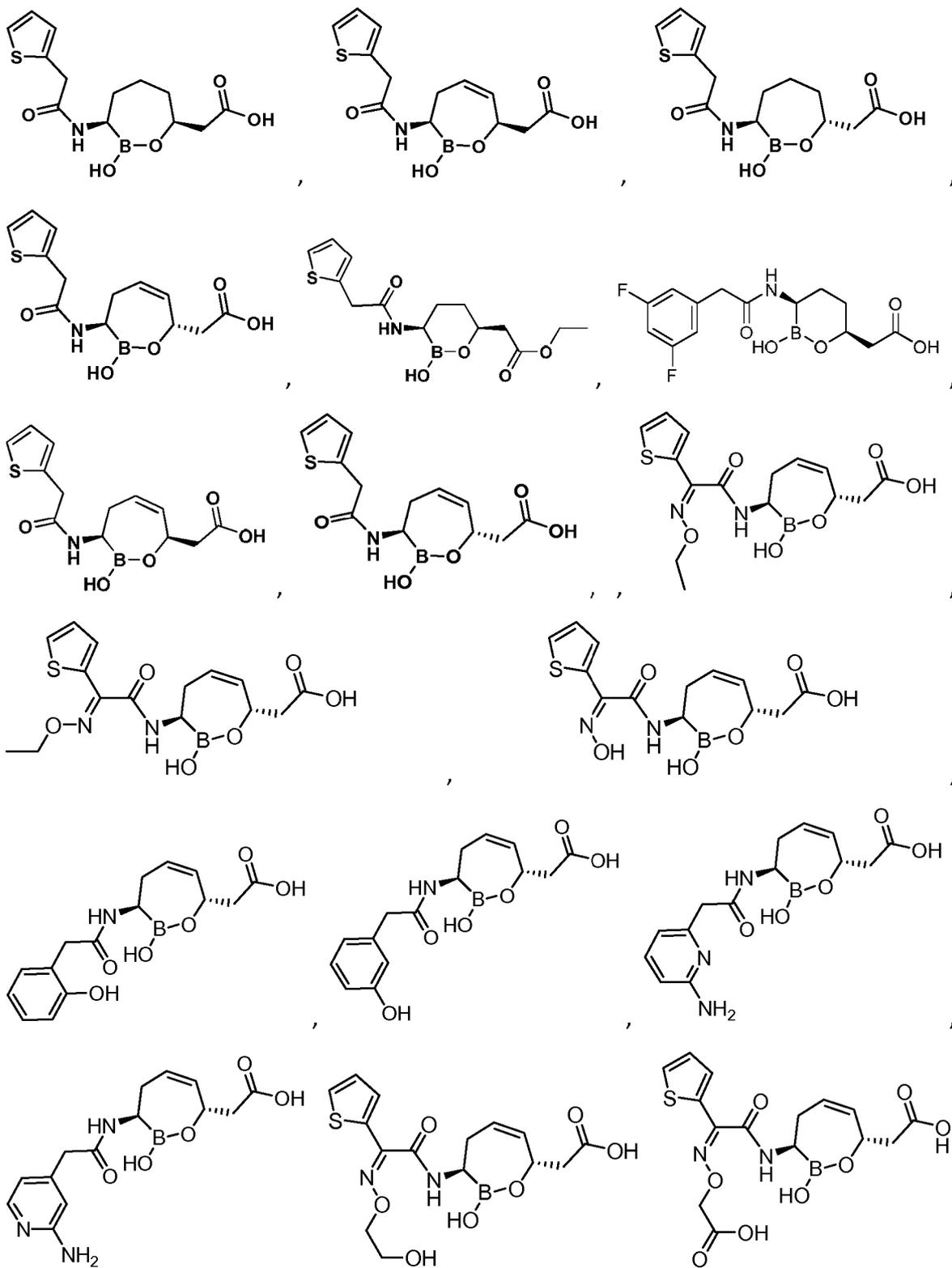
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que R¹¹ es tien-2-ilo.

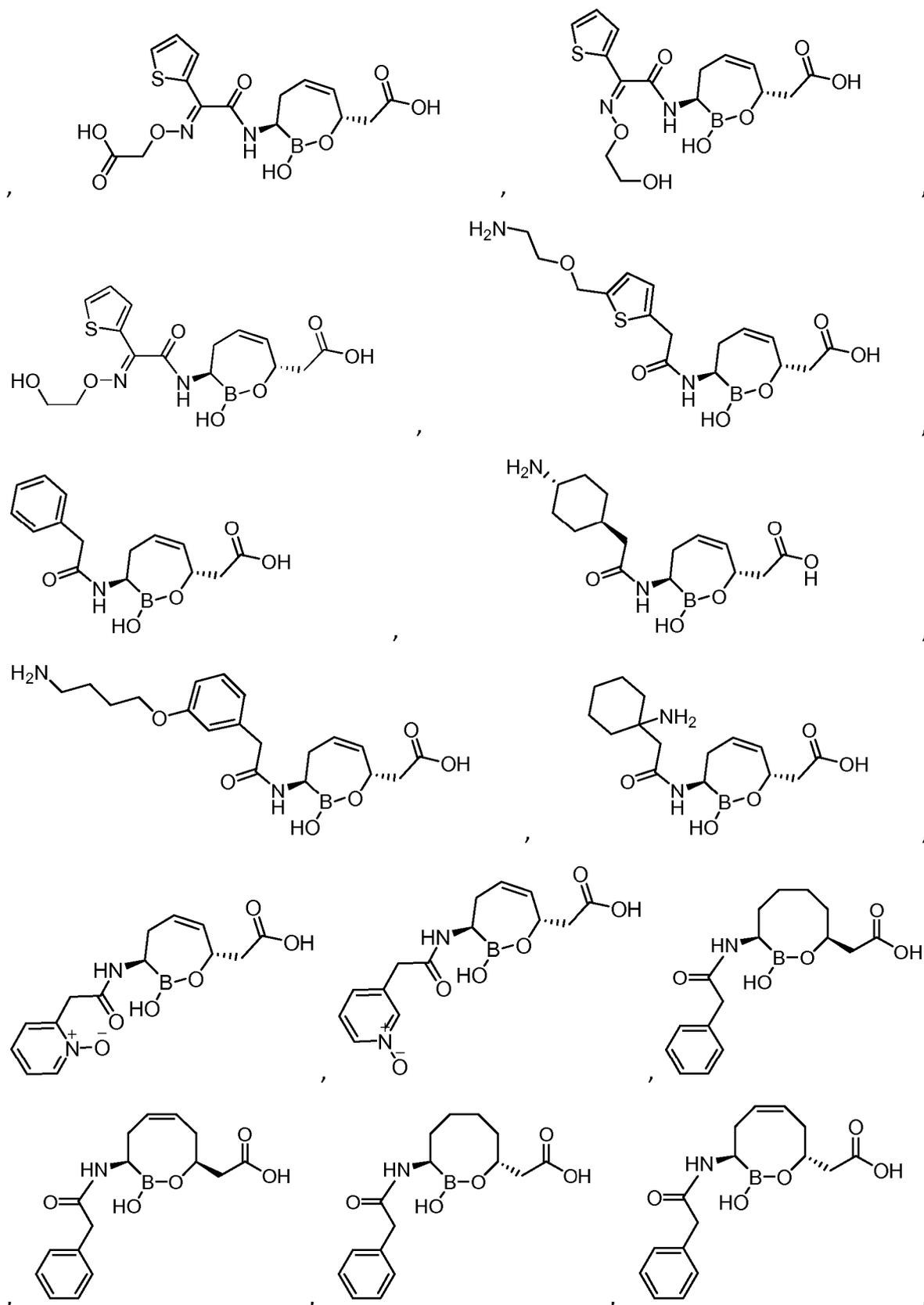
25 18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que R¹ es -NHC(=O)C(=NOR⁹)R⁹, en donde R⁹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₉, arilo, heteroarilo, carbociclilo y heterociclilo.

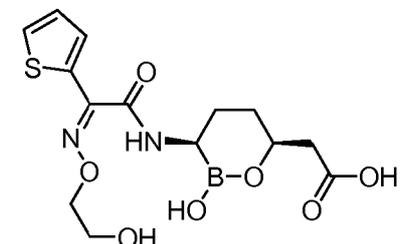
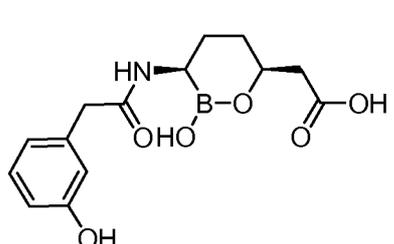
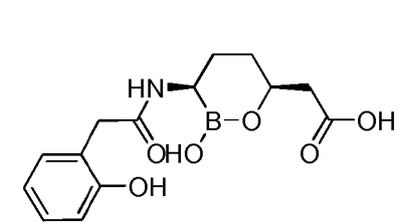
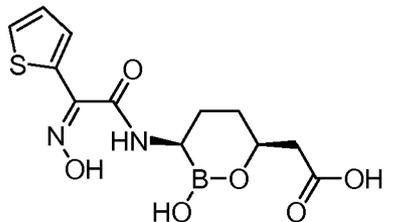
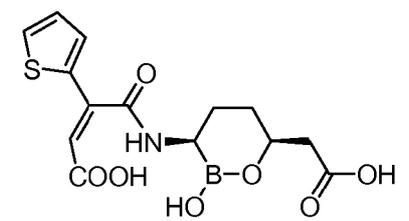
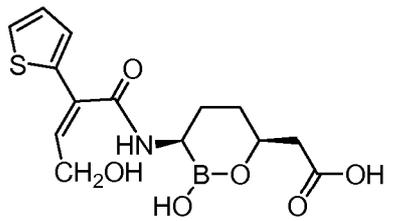
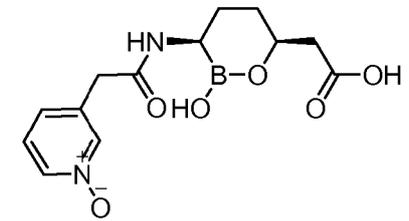
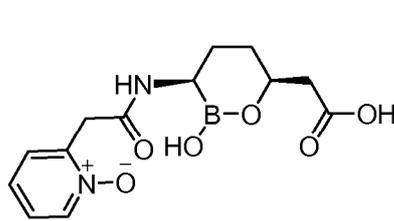
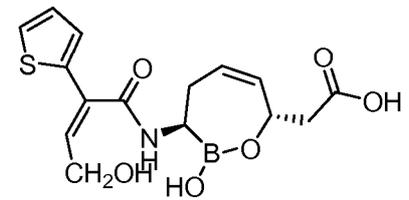
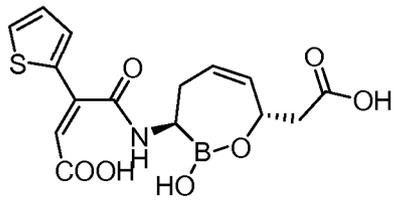
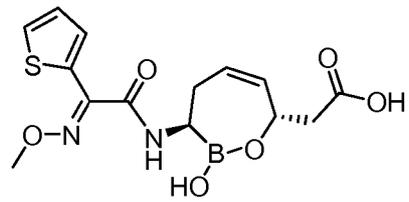
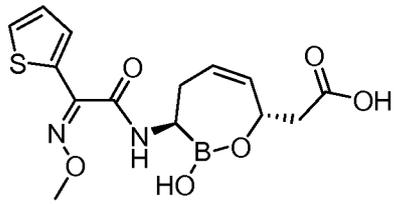
19. El compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que X es -CO₂H.

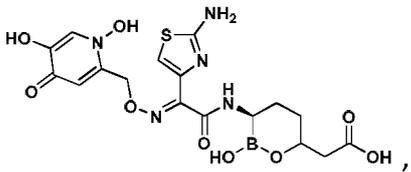
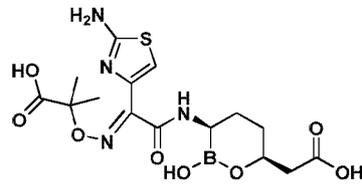
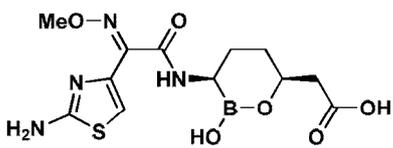
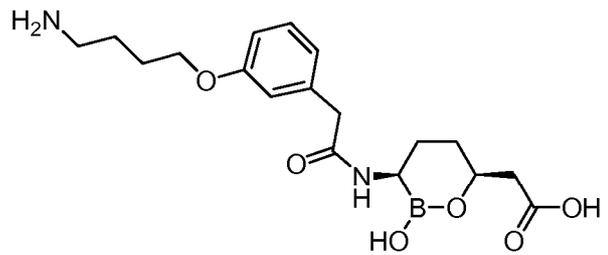
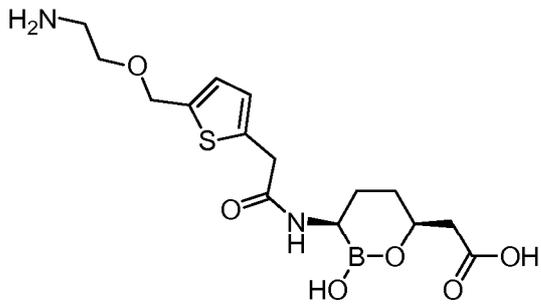
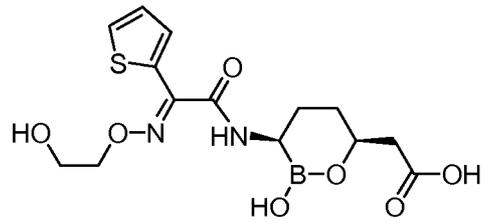
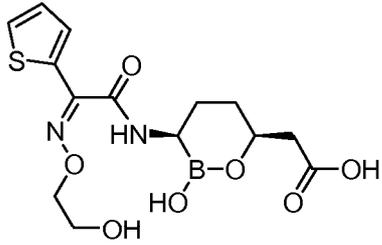
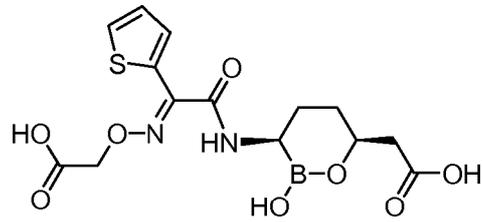
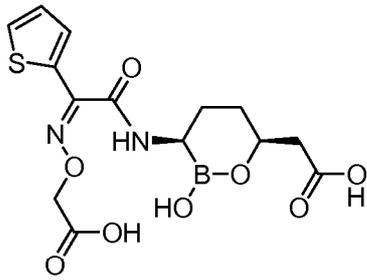
30 20. El compuesto como en una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que X es un isómero de ácido carboxílico.

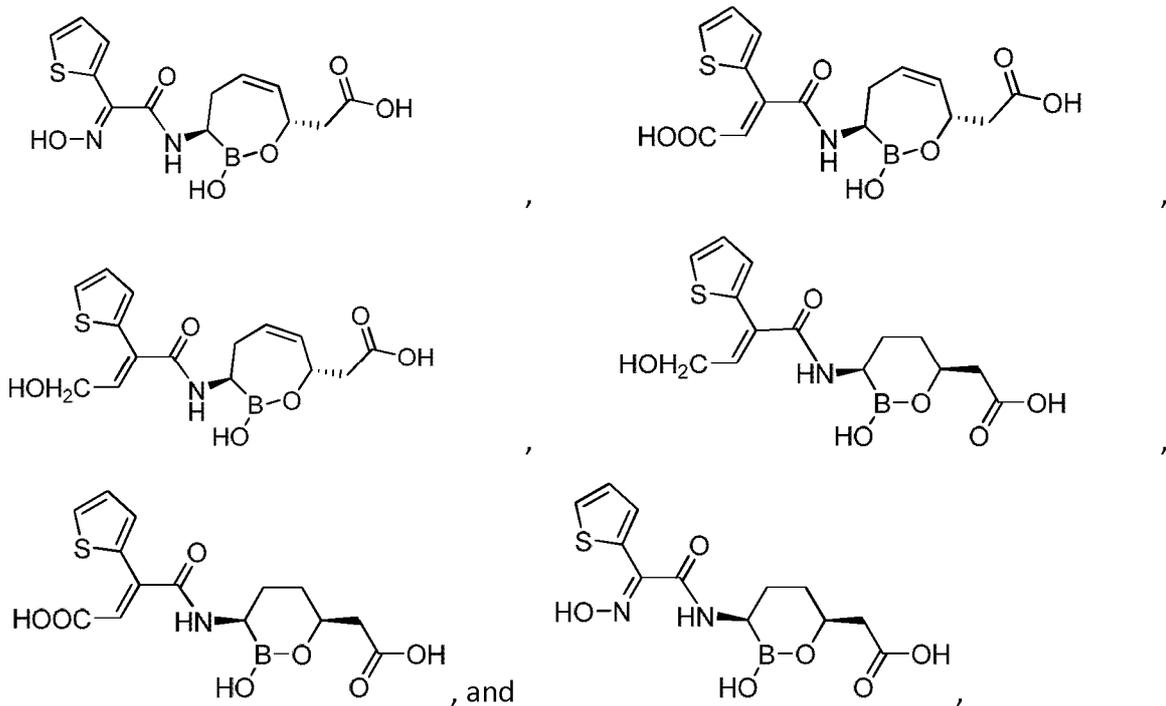
21. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la estructura seleccionada del grupo que consiste en:





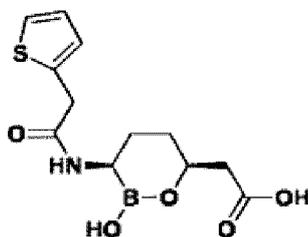






o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 22. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 23. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 24. La composición de la reivindicación 23, que comprende además un medicamento adicional.
25. La composición de la reivindicación 24, en la que el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.
- 20 26. La composición de la reivindicación 25, en la que el medicamento adicional es un agente antibacteriano de β -lactama.
27. La composición de la reivindicación 26, en la que la β -lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina, Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina, Epicilina, Carbenicilina, Carindacilina, Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam, Pivmecilinam, Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetilo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefactor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozilo, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Cefazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida,
- 25
- 30

Cefpodoxima, Cefsulodin, Ceferam, Ceftibuten, Ceftioloeno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 o RWJ-333442.

5 28. La composición de la reivindicación 27, en la que la β -lactama se selecciona de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

10 29. La composición de la reivindicación 27, en la que la β -lactama se selecciona de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, BAL19764 o Carumonam.

30. La composición de la reivindicación 29, en la que:

15 la β -lactama es Tigemonam;
la composición es adecuada para administración oral;
X es $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$; y
 R^{12} se selecciona de un grupo que consiste en $-\text{alquilo C}_{1-9}$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{alquilo C}_{1-9}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{R}^{11}$, $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{Oalquilo C}_{1-9}$ y $-\text{C}(\text{R}^{13})_2\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{11}$.

20 31. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección bacteriana en un sujeto.

32. El uso de la reivindicación 31, para su uso junto con un medicamento adicional.

25 33. El uso de la reivindicación 32, en el que el medicamento adicional se selecciona de un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.

34. El uso de la reivindicación 32, en el que el medicamento adicional comprende un agente antibacteriano de β -lactama.

30 35. El uso de la reivindicación 34, en la que la β -lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina, Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina, Epicilina, Carbenicilina, Carindacilina, Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam, Pivmecilinam, Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetil-penicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina, Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetilo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftazol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozilo, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodin, Ceferam, Ceftibuten, Ceftioloeno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072, BAL19764, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 o RWJ-333442.

36. El uso de la reivindicación 34, en la que la β -lactama se selecciona de Ceftazidima, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

50 37. El uso de la reivindicación 34, en la que la β -lactama se selecciona de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072, BAL19764 o Carumonam.

38. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 31-37, en el que el sujeto es un mamífero.

55 39. El uso de la reivindicación 38, en el que el mamífero es un ser humano.

40. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 31-39, en donde la infección comprende una bacteria seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*,

5 *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*,
Campylobacter fetus, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio*
parahaemolyticus, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*,
10 *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología de
Bacteroides 3452A, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*,
Bacteroides eggerthii, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium*
avium, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium*
ulcerans, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*,
15 *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus epidermidis*. *Staphylococcus saprophyticus*.
20 *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus*
hominis o *Staphylococcus saccharolyticus*.

41. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 31-39, en el que la infección comprende una bacteria
15 seleccionada de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia*
coli, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*,
Shigella dysenteriae, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella*
pneumoniae, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*,
20 *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*,
Haemophilus parainfluenzae, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*,
Campylobacter fetus, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella*
pneumophila, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*,
25 *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*
o *Bacteroides splanchnicus*.

42. Un recipiente estéril, que comprende:

un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 en forma sólida; y un agente antibacteriano en
forma sólida.

43. El recipiente de la reivindicación 42, en el que el agente antibacteriano es una β -lactama.

44. El recipiente de la reivindicación 43, en la que la β -lactama se selecciona de Amoxicilina, Ampicilina,
Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina, Epicilina, Carbenicilina, Carindacilina,
35 Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinam, Pivmecilinam, Sulbenicilina, Bencilpenicilina
(G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetil-
penicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina, Dicloxacilina, Flucloxacilina,
Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem, Panipenem,
Tomopenem, Razupenem, Cefazolina, Cefacetilo, Cefadroxilo, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina,
40 Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazafur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftazol, Cefaclor, Cefamandol,
Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozilo, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina,
Cefotetán, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir,
Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida,
Cefpodoxima, Cefsulodin, Ceftem, Ceftibuten, Ceftiofeno, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima,
45 Cefozopran, Cefpiroma, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, CXA-101, RWJ-54428, ME1036, BAL30072,
BAL19764, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441 o
RWJ-333442.

45. El recipiente de la reivindicación 43, en la que la β -lactama se selecciona de Ceftazidima, Biapenem,
50 Tomopenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Meropenem o Panipenem.

46. El recipiente de la reivindicación 43, en la que la β -lactama se selecciona de Aztreonam, Tigemonam, BAL30072,
BAL19764 o Carumonam.

47. El recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en el que el compuesto y el agente antibacteriano
55 están mezclados.

48. El recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 42-46, en el que el compuesto y el agente antibacteriano
no están mezclados.

49. El recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en el que el compuesto está en forma cristalina; y
60 opcionalmente, en el que el agente antibacteriano está en forma cristalina.

50. El recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 42-48, en el que el compuesto y el agente antimicrobiano
son lipófilos.

51. El recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 42-50, en el que la relación molar del compuesto con
65

respecto al agente antibacteriano es de 1:8 a 8:1, preferiblemente de 1:2 a 2:1, o más preferiblemente es 1:1.

52. El recipiente de una cualquiera de las reivindicaciones 42-51, que comprende además un ajustador de pH.

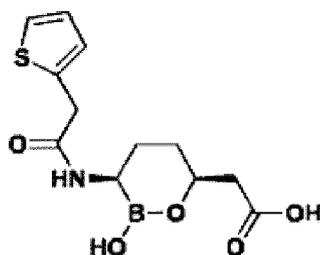
5 53. El recipiente de la reivindicación 52, en el que el ajustador de pH se selecciona del grupo que consiste en NaOH y ácido cítrico.

54. Un método para preparar una composición farmacéutica para su administración, que comprende reconstituir el contenido del recipiente estéril de la reivindicación 44 usando un diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 55. El procedimiento de la reivindicación 54, en el que el diluyente se selecciona del grupo que consiste en una solución salina y una solución de dextrosa.

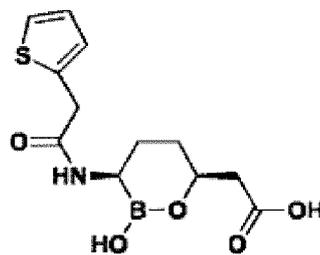
56. La composición de la reivindicación 27, en la que la β -lactama es Meropenem y el compuesto es:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

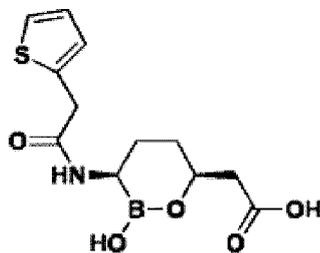
20 57. El uso de la reivindicación 35, en el que la β -lactama es Meropenem y el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

58. El recipiente de la reivindicación 44, en el que la β -lactama es Meropenem y el compuesto es:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

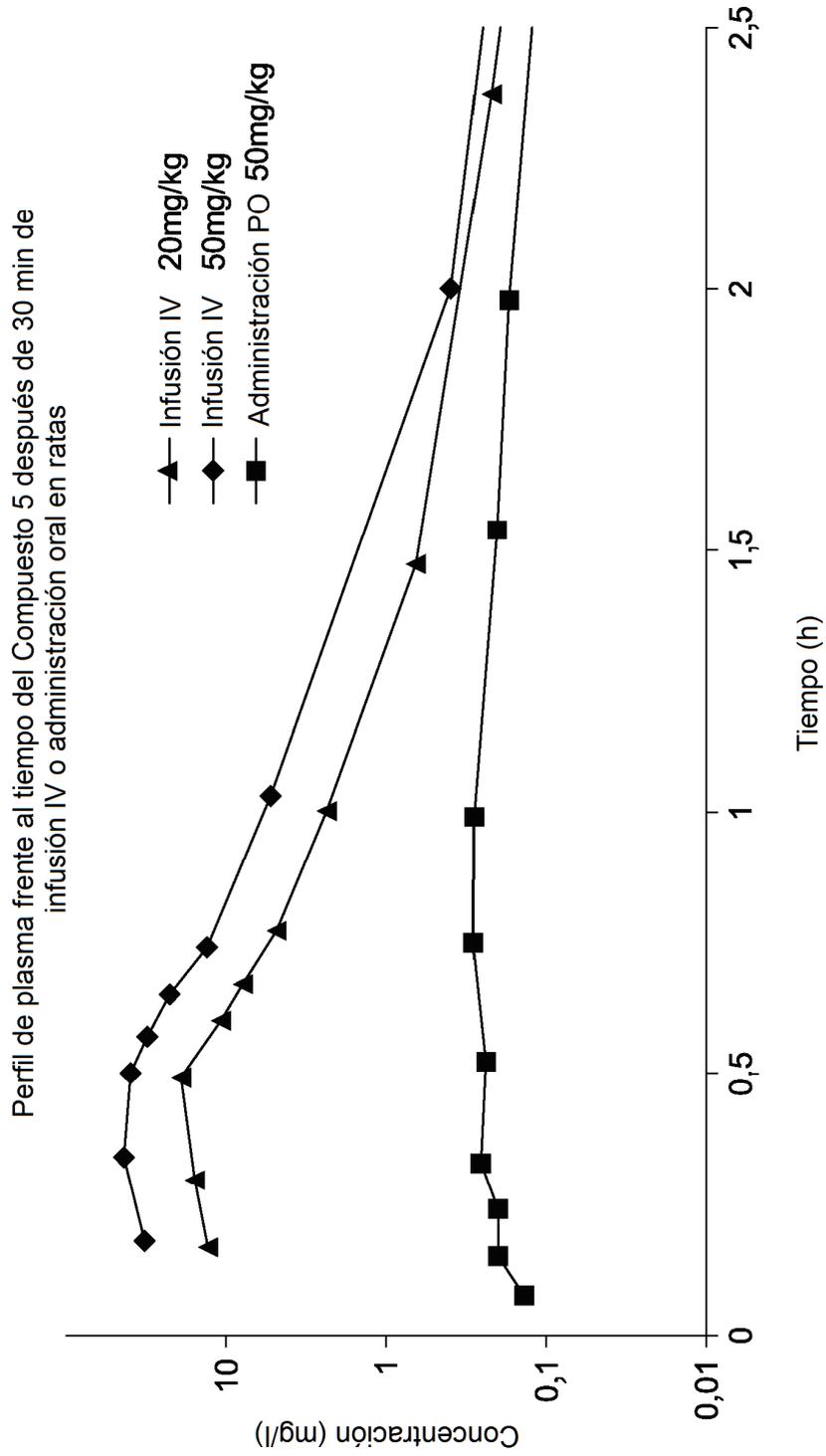


FIG. 1

Comparación de perfil de plasma frente al tiempo del Compuesto 5 después de 30 min de infusión IV o administración por vía oral como un profármaco

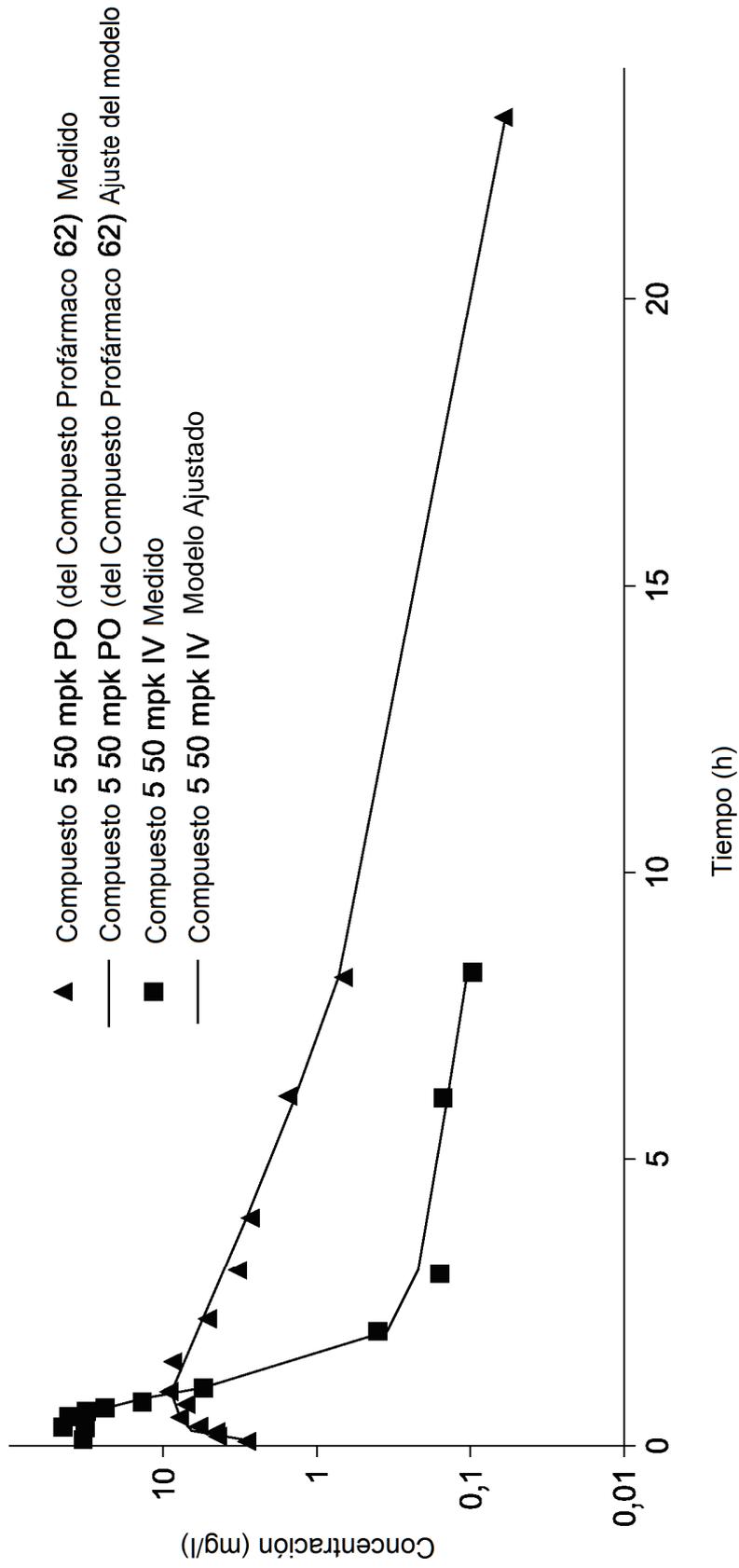


FIG. 2

- XRPD -

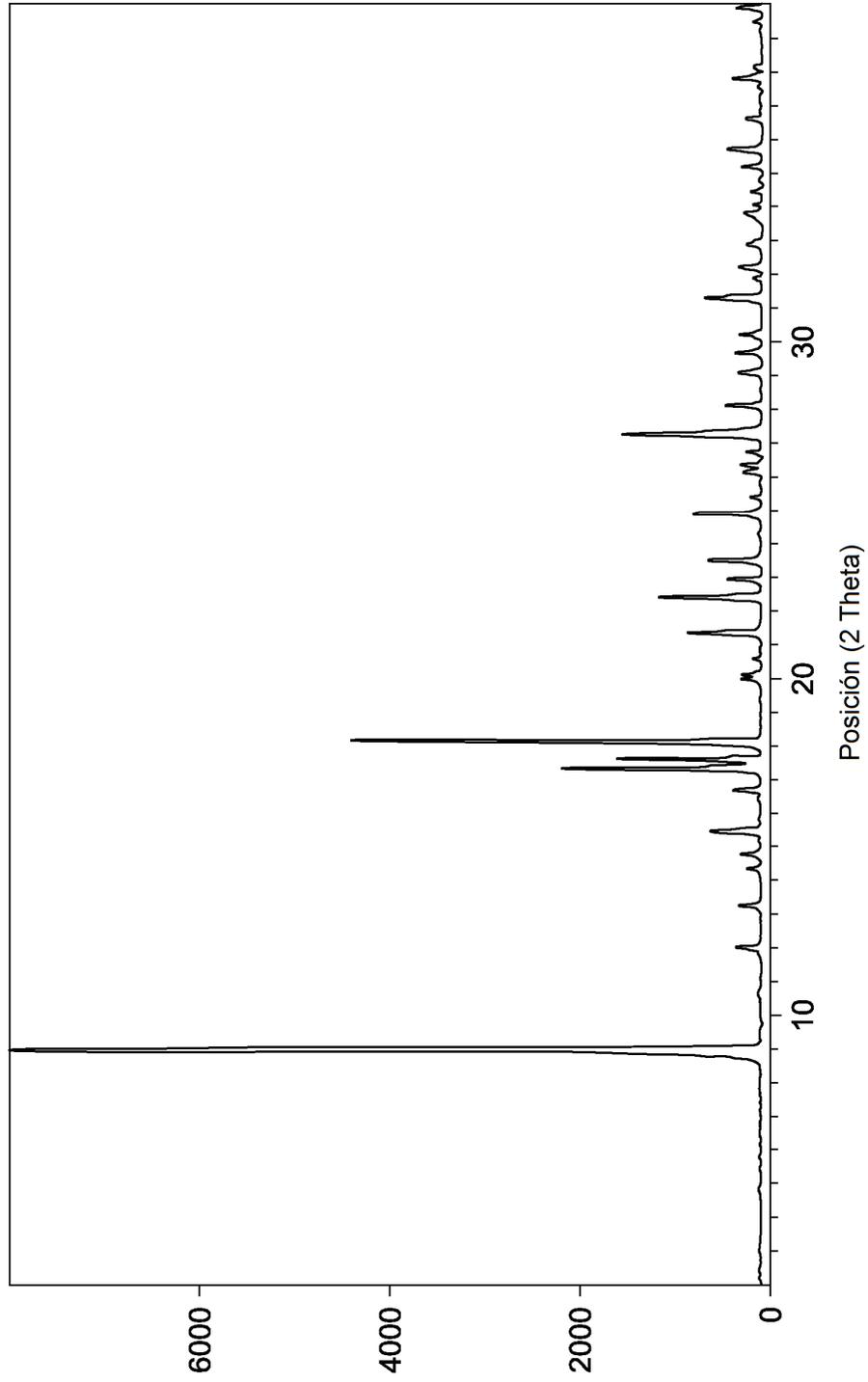


FIG. 3

- Superposición de DSC y TGA -

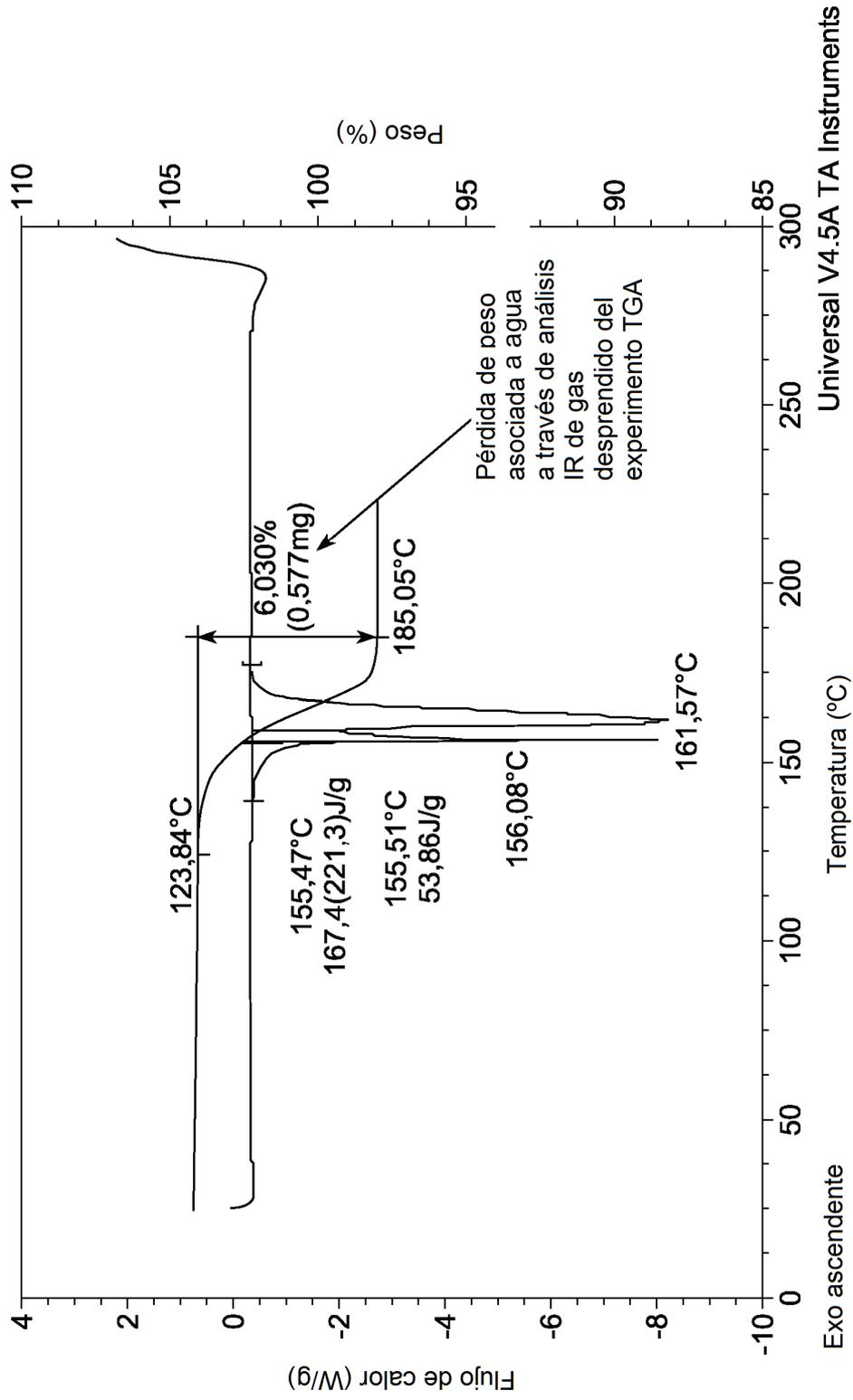


FIG. 4