

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 013**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/69** (2006.01)  
**C07F 5/02** (2006.01)  
**A61P 31/04** (2006.01)  
**A61K 31/407** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61K 31/546** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2014 PCT/US2014/011144**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.07.2014 WO14110442**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2014 E 14737623 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2943204**

54 Título: **Inhibidores de betalactamasa**

30 Prioridad:

**10.01.2013 US 201361751161 P**  
**14.03.2013 US 201361783261 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.11.2019**

73 Titular/es:

**VENATORX PHARMACEUTICALS INC (100.0%)**  
**30 Spring Mill Drive**  
**Malvern, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**BURNS, CHRISTOPHER, J.;**  
**DAIGLE, DENIS;**  
**LIU, BIN;**  
**MCGARRY, DANIEL;**  
**PEVEAR, DANIEL, C.;**  
**TROUT, ROBERT, E. LEE y**  
**JACKSON, RANDY, W.**

74 Agente/Representante:

**PADIAL MARTÍNEZ, Ana Belén**

ES 2 730 013 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de betalactamasa

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos, composiciones y preparaciones que contienen boro y a su uso como inhibidores de enzimas betalactamasas y como agentes antibacterianos.

## 10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los antibióticos son los fármacos más eficaces para curar clínicamente enfermedades infecciosas bacterianas. Tienen un amplio mercado debido a sus ventajas de buen efecto antibacteriano con efectos secundarios limitados. Entre ellos, la clase de antibióticos betalactámicos (por ejemplo, penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas) se usa ampliamente debido a que tiene un fuerte efecto bactericida y baja toxicidad.

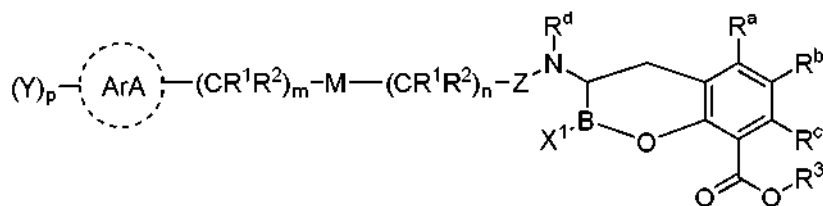
Para contrarrestar la eficacia de los diversos betalactámicos, las bacterias han evolucionado para producir variantes de enzimas desactivadoras de betalactámicos denominadas betalactamasas, y en la capacidad para compartir esta herramienta entre especies y dentro de cada especie. Estas betalactamasas se clasifican como basadas en "serina" o "metal", respectivamente, por presencia de una serina o cinc claves en el sitio activo de la enzima. La rápida propagación de este mecanismo de resistencia bacteriana puede limitar seriamente las opciones de tratamientos con betalactámicos en el hospital y en la comunidad.

El documento de publicación de Patente n.º US 2010/292185 A1 (Burns, C. J. *et al.*) desvela ácidos borónicos y su uso como inhibidores de betalactamasa. El documento de publicación de Patente n.º US 2010/286092 A1 (Burns, C. J. *et al.*) desvela ácidos  $\alpha$ -aminoborónicos y su uso como inhibidores de betalactamasa.

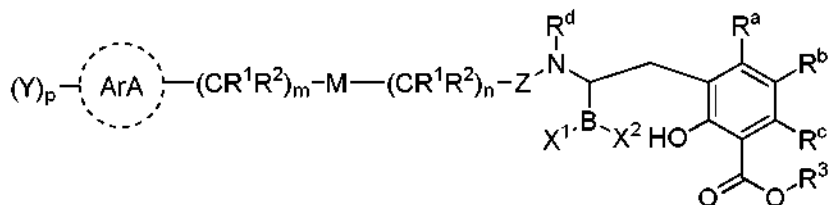
## SUMARIO DE LA INVENCION

En el presente documento se describen compuestos que modulan la actividad de betalactamasas. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento inhiben betalactamasas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas.

En un aspecto, en el presente documento se proporcionan compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia, o sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos, estereoisómeros, dímeros, o trímeros o N-óxidos de los mismos:



Fórmula (I)



Fórmula (Ia),

en las que:

- 45 A) M es un enlace u -O-;  
 m es 0; y  
 n es 1 o 2; o  
 B) M es un enlace; y  
 m y n son 0;  
 50 p es 2, 3, 4 o 5;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre -OH, -OR<sup>8</sup>, o F;

Z es >C=O o >SO<sub>2</sub>;

ArA es un sistema anular aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, y -SR<sup>10</sup>;

cada Y se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>OR<sup>10</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)CR<sup>6</sup>(NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarilo, y -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

o

dos grupos Y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o un heterociclo; en la que el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterociclii-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclii-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, - (CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarilo, y -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterociclii; v es 1-4;

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclii opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y -SR<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados conjuntamente forman un oxo, oxima, o un carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>d</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, aminoalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclii opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliialquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, (polietilenglicol)-etilo, y un sacárido opcionalmente sustituido;

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados conjuntamente forman un heterociclo opcionalmente sustituido con el nitrógeno al que están unidos;

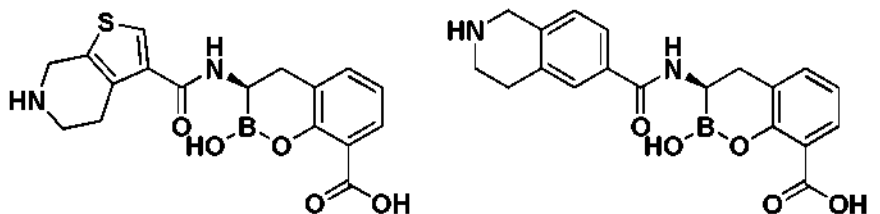
R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, heterociclii opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R<sup>6</sup>

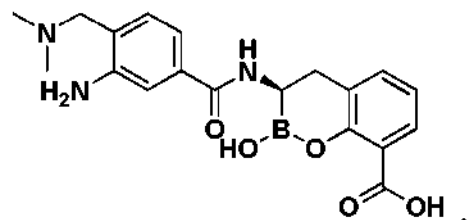
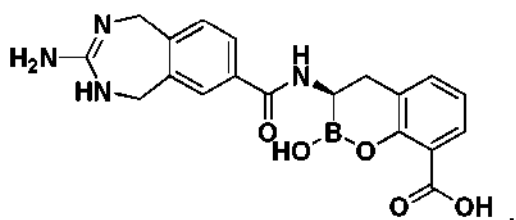
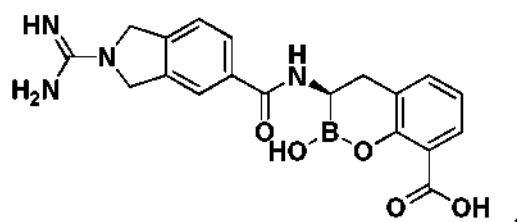
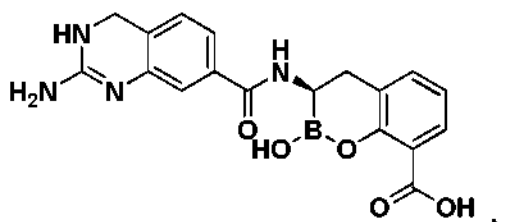
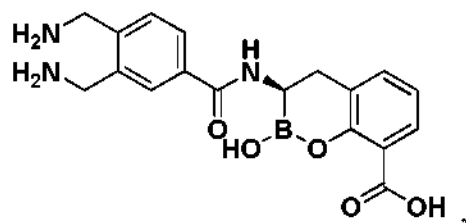
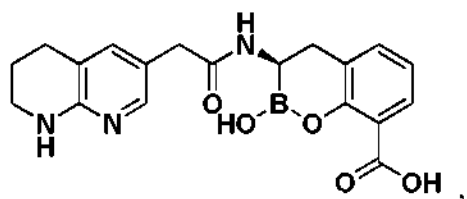
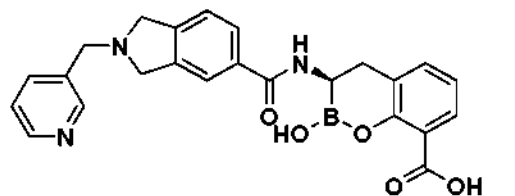
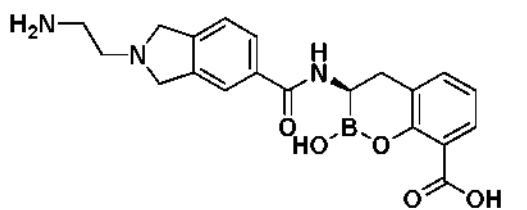
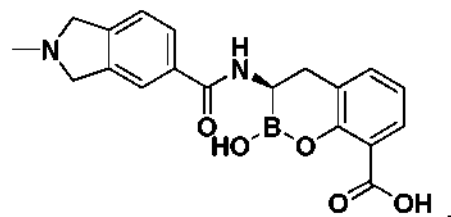
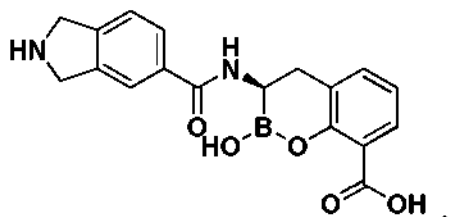
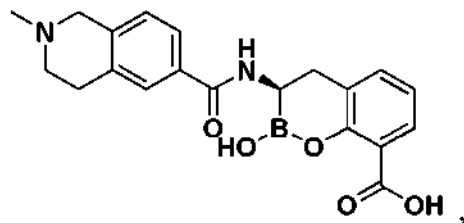
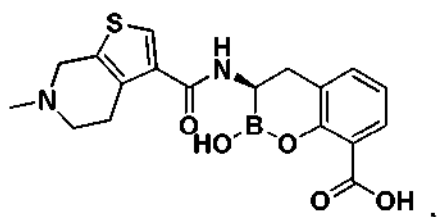
y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente forman un oxo, oxima, o un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos;

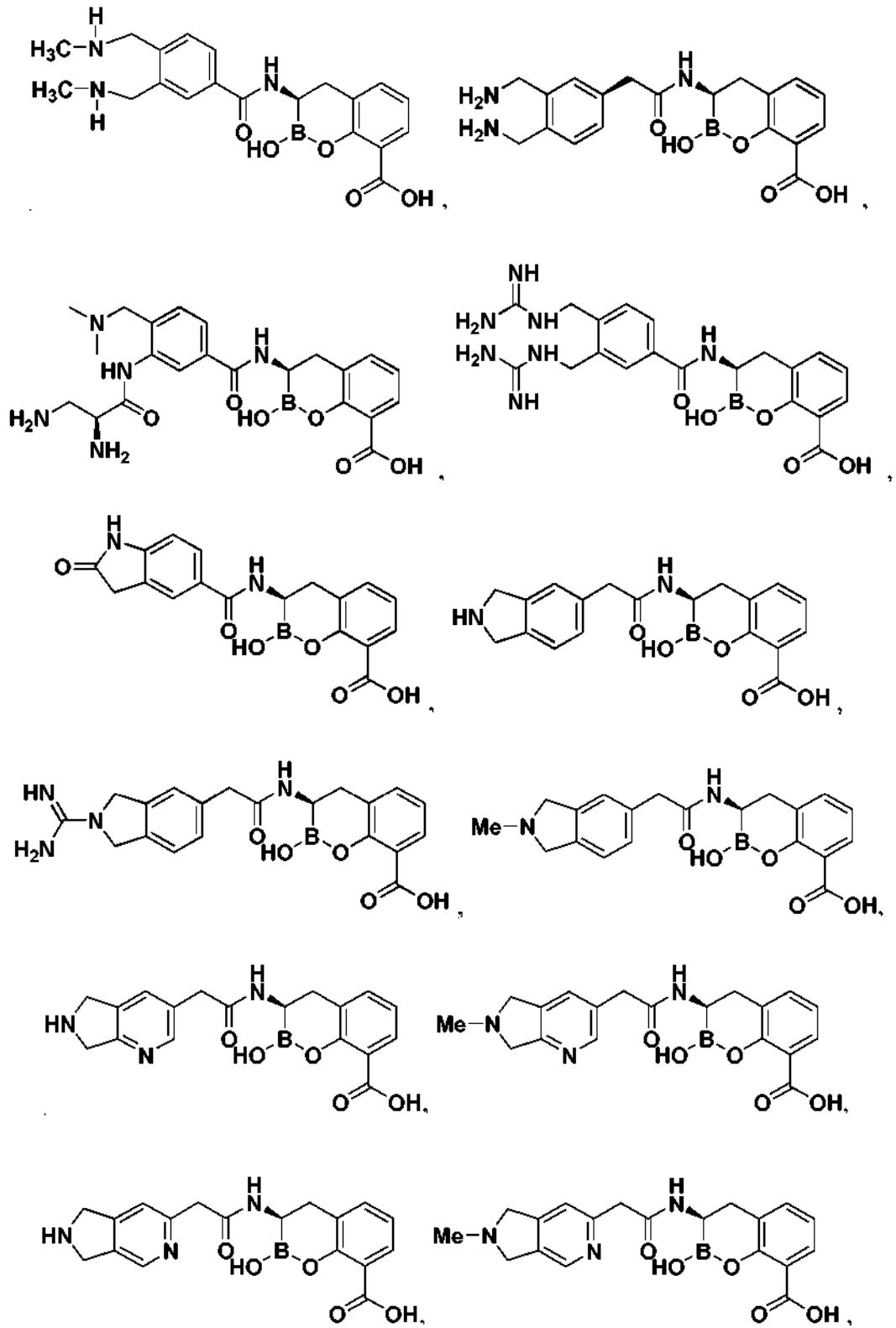
R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo éster de boronato farmacéuticamente aceptable; y

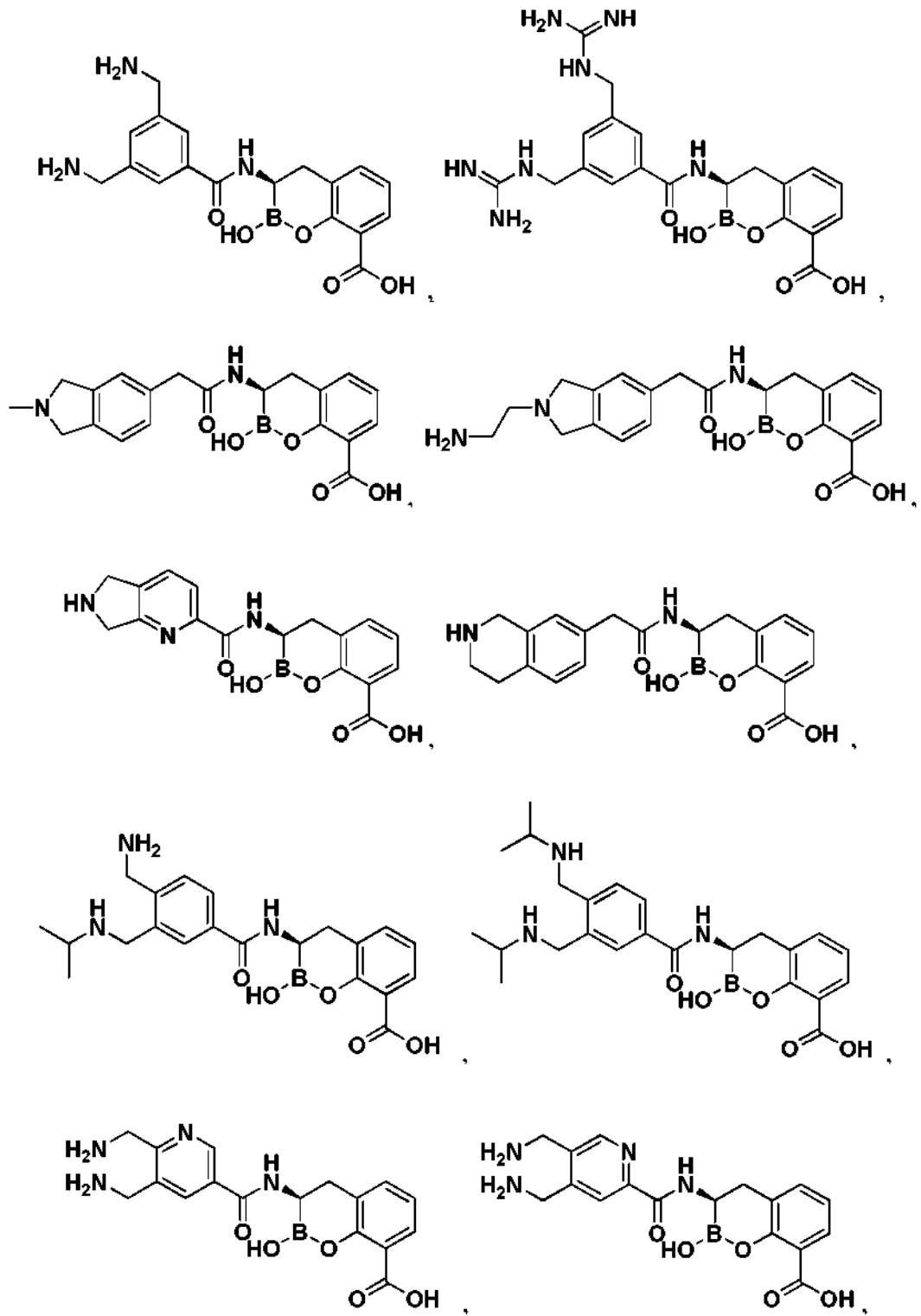
R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

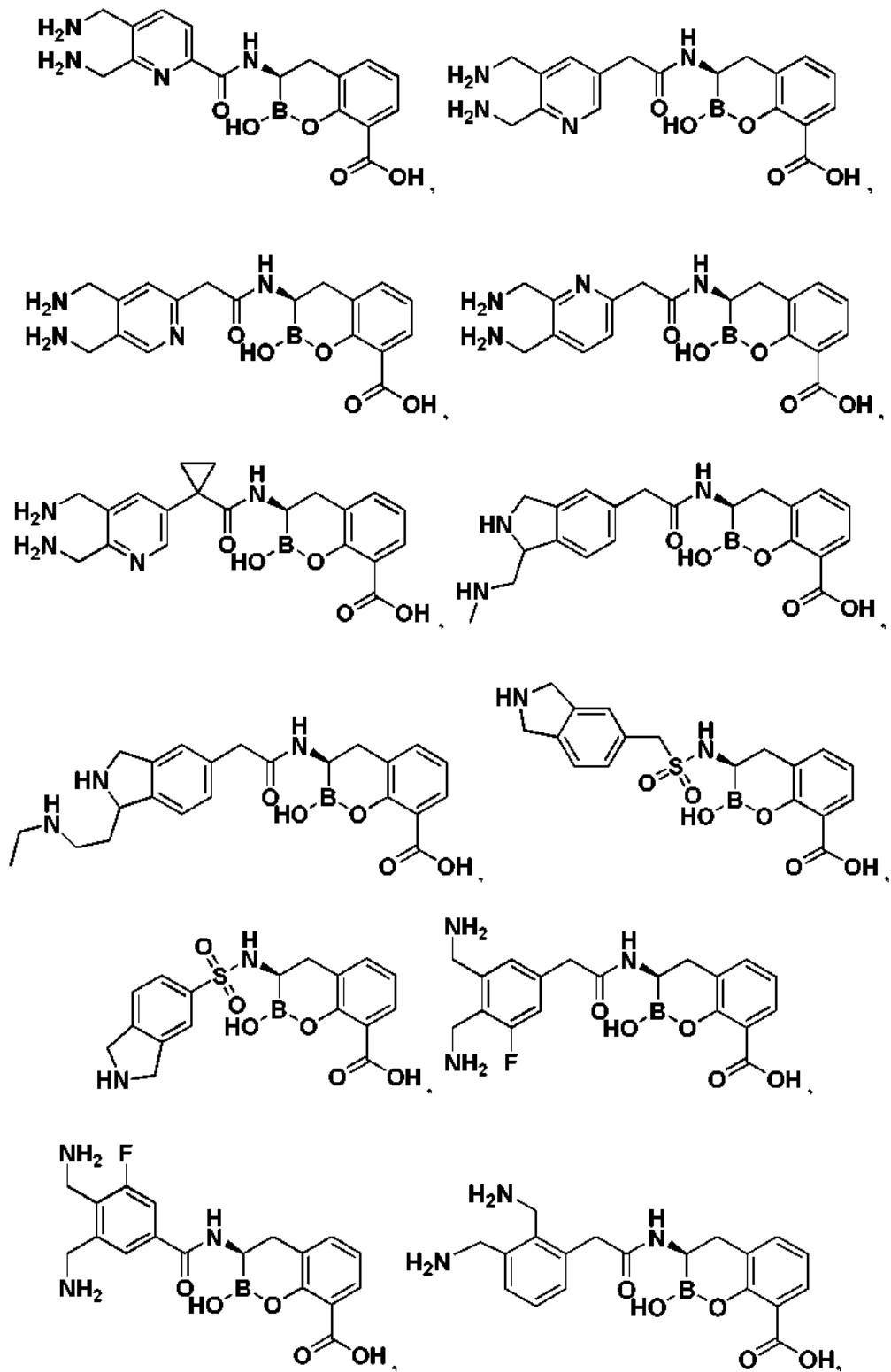
En ciertas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, el compuesto se selecciona entre el grupo representado por las siguientes estructuras:

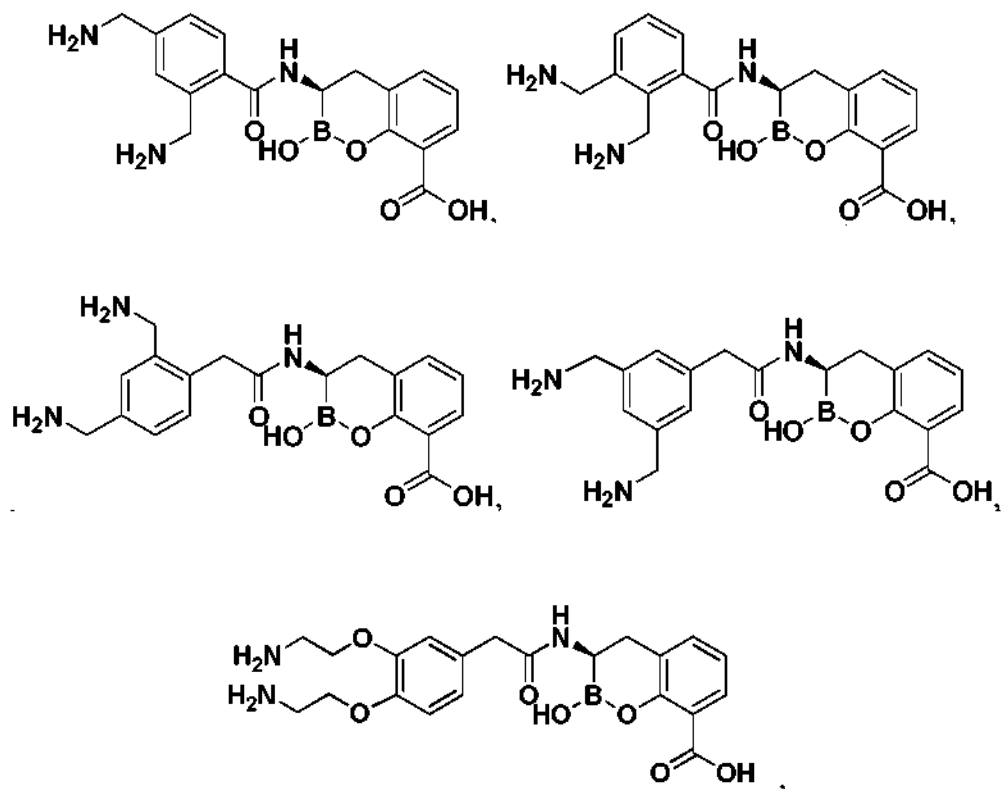












y

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, estereoisómero, N-óxido, dímero, o trímero del mismo, en las que el compuesto está presente en una forma cerrada, cíclica, de acuerdo con la Fórmula I y como se muestra en la estructura anterior, una forma abierta, acíclica de acuerdo con la Fórmula Ia, o mezclas de las mismas.
- 10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es el estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es un enantiómero del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es un diastereómero del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es un racemato del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras en el presente documento.
- 15
- 20 En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto Fórmula I o Fórmula Ia como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato, estereoisómero, dímero, o trímero, o N-óxido del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un antibiótico betalactámico. En ciertas realizaciones, el antibiótico betalactámico es una penicilina, cefalosporina,
- 25 carbapenema, monobactámico, monobactámico con puente, o una combinación de los mismos.

En un aspecto adicional, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprenden administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia como se describe en el presente documento en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de antibiótico betalactámico.

30

En un aspecto adicional, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, opcionalmente en combinación con un antibiótico betalactámico. En ciertas realizaciones, los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto comprenden administrar al sujeto una composición farmacéutica como se describe en el presente documento en combinación con un antibiótico betalactámico.

35

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION



Las betalactamasas se agrupan por lo general en 4 clases: las clases de Ambler A, B, C, y D, basadas en sus secuencias de aminoácidos. Las enzimas de las clases A, C, y D son betalactamasas con serina en el sitio activo, mientras que las enzimas de la clase B son dependientes de Zn. Se han desarrollado cefalosporinas y carbapenemas de nueva generación basándose en parte en su capacidad de evadir el efecto desactivante de las primeras variantes de betalactamasa basadas en serina. Sin embargo, una oleada reciente de versiones nuevas de betalactamasas basadas en serina -por ejemplo, Enzimas Betalactamasas de Espectro Ampliado (ESBL) de Clase A, carbapenemasas de clase A (por ejemplo, KPC-2), cefalosporinasas de clase C mediadas por plásmidos y cromosómicas (AmpC, CMY, etc.), oxacilinasas de Clase D- así como metalobetalactamasas de Clase B (por ejemplo, VIM, NDM) ha comenzado a disminuir la utilidad de la familia de antibióticos betalactámicos, incluyendo la generación más reciente de fármacos betalactámicos, lo que conduce a un grave problema médico. De hecho, el número de betalactamasas basadas en serina catalogadas ha aumentado drásticamente de menos de diez en la década de 1970 a más de 750 variantes (véase, por ejemplo, Jacoby & Bush, "Amino Acid Sequences for TEM, SHV and OXA Extended-Spectrum and Inhibitor Resistant  $\beta$ -Lactamases", en la página web de Lahey Clinic).

Los inhibidores de betalactamasa disponibles comercialmente (ácido clavulánico, sulbactam, tazobactam) se desarrollaron para abordar las betalactamasas que fueron clínicamente pertinentes en las décadas de 1970 y 1980 (por ejemplo, las penicilinas). Estos inhibidores de betalactamasa son muy poco activos frente a la diversidad de enzimas betalactamasas (basadas tanto en serina como en metal) que emergen clínicamente en la actualidad. Además, estos inhibidores enzimáticos están disponibles únicamente como combinaciones fijas con derivados de penicilina. No está disponible clínicamente ninguna combinación con cefalosporinas (o carbapenemas). Este hecho, combinado con el aumento del uso de cefalosporinas y carbapenemas de nueva generación, está conduciendo a la selección y extensión de nuevas variantes de betalactamasa (ESBL, carbapenemasas, Clase C cromosómica y mediada por plásmidos, oxacilinasas de Clase D, etc.). Aunque mantienen una buena actividad inhibitora frente a las ESBL, los inhibidores de betalactamasa heredados son ineficaces en gran medida frente a las nuevas carbapenemasas de Clase A y Clase B, frente a las cefalosporinasas de clase C mediadas por plásmidos y cromosómicas y frente a muchas de las oxacilinasas de Clase D.

Para abordar esta vulnerabilidad terapéutica creciente, y debido a que existen tres clases moleculares principales de betalactamasas basadas en serina, y una clase principal de metalobetalactamasas, y cada una de estas clases contiene un número considerable de variantes de betalactamasas, los presentes inventores han identificado un enfoque para desarrollar nuevos inhibidores de betalactamasa con funcionalidad de amplio espectro. En particular, los presentes inventores han identificado un enfoque para desarrollar compuestos que son activos frente a enzimas betalactamasas basadas tanto en serina como en metal. Los compuestos de la presente invención demuestran una potente actividad frente a las cuatro clases principales de betalactamasas.

La presente invención se refiere a ciertos compuestos basados en boro (ácidos borónicos y ésteres cíclicos de ácidos borónicos) que son inhibidores de betalactamasa y compuestos antibacterianos. Los compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles por sí solos y en combinación con antibióticos betalactámicos para el tratamiento de infecciones bacterianas, en particular infecciones bacterianas resistentes a antibióticos. Algunas realizaciones incluyen compuestos, composiciones, composiciones farmacéuticas, uso, y preparación de los mismos.

### **Definiciones**

En la siguiente descripción, se exponen ciertos detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión exhaustiva de diversas realizaciones. Sin embargo, el experto en la materia entenderá que la invención se puede poner en práctica sin estos detalles. En otros casos, no se han mostrado o descrito con detalle estructuras bien conocidas para evitar complicar innecesariamente las descripciones de las realizaciones. A menos que el contexto lo requiera de otro modo, en la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen a continuación, la palabra "comprender" y las variaciones de la misma, tales como "comprende" y "que comprende" se han de interpretar en sentido abierto e inclusive, es decir, como "que incluye, pero no se limita a". Además, los títulos proporcionados en el presente documento son únicamente por comodidad y no interpretan el alcance y el significado de la invención reivindicada.

La referencia en la presente memoria descriptiva a "cierta realización" o "una realización" significa que un rasgo, estructura o característica particular descrito en relación con la realización está incluido en al menos cierta realización. De ese modo, las apariciones de las frases "en cierta realización" o "en una realización" en diversos lugares en la presente memoria descriptiva no se refieren necesariamente todas a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares se pueden combinar de cualquier forma adecuada en una o más realizaciones. Además, como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural a menos que el contenido lo imponga claramente de otro modo. También se debería observar que el término "o" se emplea generalmente en un sentido que incluye "y/o" a menos que el contenido lo imponga claramente de otro modo.

El término "antibiótico" se refiere a un compuesto o una composición que disminuye la viabilidad de un microorganismo, o que inhibe el crecimiento o la proliferación de un microorganismo. La expresión "inhibe el

crecimiento o la proliferación" significa aumentar el tiempo de generación (es decir, el tiempo requerido para que se divida la célula bacteriana o para que se duplique la población) en al menos aproximadamente 2 veces. Los antibióticos preferentes son los que pueden aumentar el tiempo de generación en al menos aproximadamente 10 veces o más (por ejemplo, al menos aproximadamente 100 veces o incluso indefinidamente, como en la muerte celular total). Como se usa en la presente divulgación, se pretende además que un antibiótico incluya un agente antimicrobiano, bacteriostático o bactericida. Algunos ejemplos de antibióticos adecuados para su uso con respecto a la presente invención incluyen penicilinas, cefalosporinas y carbapenemas.

La expresión "antibiótico betalactámico" se refiere a un compuesto con propiedades antibióticas que contiene una funcionalidad  $\beta$ -lactama. Algunos ejemplos no limitantes de antibióticos betalactámicos útiles con respecto a la invención incluyen penicilinas, cefalosporinas, penemas, carbapenemas y monobactámicos.

El término "betalactamasa" representa una proteína que es capaz de inactivar un antibiótico betalactámico. La betalactamasa puede ser una enzima que cataliza la hidrólisis del anillo de  $\beta$ -lactama de un antibiótico betalactámico. De interés particular en el presente documento son las betalactamasas microbianas. La betalactamasa puede ser, por ejemplo, una serina betalactamasa o una metalobetalactamasa. Las betalactamasas de interés incluyen las desveladas en un sitio web en desarrollo que monitoriza la nomenclatura de betalactamasas ([www.lahey.org](http://www.lahey.org)) y en Bush, K. y G. A. Jacoby. 2010. An updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 54:969-976. Las betalactamasas de interés particular en el presente documento incluyen las betalactamasas que se encuentran en bacterias tales como betalactamasas de clase A incluyendo las subclases SHV, CTX-M y KPC, betalactamasas de clase B tales como VIM, betalactamasas de clase C (tanto cromosómicas como mediadas por plásmidos), y betalactamasas de clase D. La expresión "inhibidor de betalactamasa" se refiere a un compuesto que es capaz de inhibir la actividad de betalactamasa. Inhibir la actividad de betalactamasa significa inhibir la actividad de una betalactamasa de clase A, B, C, o D. Para aplicaciones antimicrobianas, la inhibición para una concentración inhibidora del 50 % se consigue preferentemente a o por debajo de aproximadamente 100 microgramos/ml, o a o por debajo de aproximadamente 50 microgramos/ml o a o por debajo de aproximadamente 25 microgramos/ml. Los expertos en la materia comprenden las expresiones betalactamasas de "clase A", "clase B", "clase C" y "clase D" y se describen en Bush, K. y G. A. Jacoby. 2010. An updated functional classification of  $\beta$ -lactamases. Antimicrob. Agents Chemother. 54:969-976.

Los siguientes términos, como se usan en el presente documento, tienen los siguientes significados, a menos que se indique de otro modo:

"Amino" se refiere al radical  $-\text{NH}_2$ .

"Ciano" o "nitrilo" se refiere al radical  $-\text{CN}$ .

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical  $-\text{OH}$ .

"Nitro" se refiere al radical  $-\text{NO}_2$ .

"Oxo" se refiere al sustituyente  $=\text{O}$ .

"Oxima" se refiere al sustituyente  $=\text{N}-\text{OH}$ .

"Tioxo" se refiere al sustituyente  $=\text{S}$ .

"Alquilo" se refiere a un monorradical de hidrocarburo saturado de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de uno a seis átomos de carbono, en el que un carbono con hibridación  $\text{sp}^3$  del resto alquilo está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, terc-amilo y hexilo, y grupos alquilo superiores, tales como heptilo, octilo y similares. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ " o "alquilo  $\text{C}_{1-6}$ " significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también incluye la aparición del término "alquilo" cuanto no se indica ningún intervalo numérico. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe posteriormente, por ejemplo, con oxo, amino, nitrilo, nitro, hidroxilo, alquilo, alquilenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, y similares.

"Alquenilo" se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono, en el que un átomo de carbono con hibridación  $\text{sp}^2$  del resto alquenilo está unido al resto de la molécula

mediante un enlace sencillo. El grupo puede estar en la conformación *cis* o *trans* alrededor del doble o dobles enlaces, y se ha de entender que se incluyen ambos isómeros. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo [-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>], butenilo, 1,3-butadienilo y similares. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" o "alquenilo C<sub>2-6</sub>" significa que el grupo alquenilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también incluye la aparición del término "alquenilo" cuanto no se indica ningún intervalo numérico.

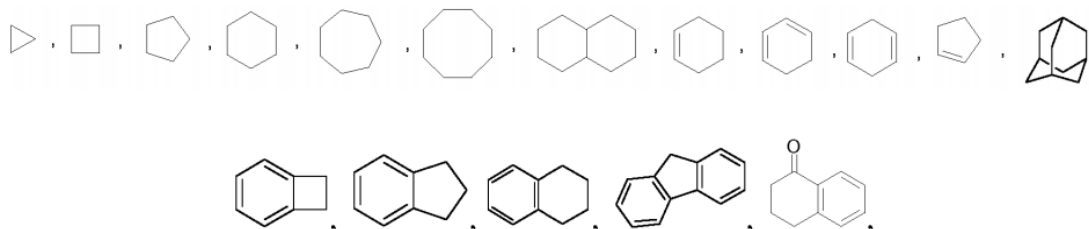
"Alquinilo" se refiere a un monorradical de hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente diez átomos de carbono, más preferentemente de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 1,3-butadiinilo y similares. Siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>" o "alquinilo C<sub>2-6</sub>" significa que el grupo alquinilo puede consistir en 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, 4 átomos de carbono, 5 átomos de carbono o 6 átomos de carbono, aunque la presente definición también incluye la aparición del término "alquinilo" cuanto no se indica ningún intervalo numérico.

"Alquilenilo" o "cadena de alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo divalente lineal o ramificada. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido como se describe posteriormente.

"Alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -OR<sub>a</sub> donde R<sub>a</sub> es un radical alquilo como se ha definido. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo alcoxi puede estar opcionalmente sustituido como se describe posteriormente.

"Ariilo" se refiere a un radical obtenido a partir de un sistema anular de hidrocarburo que comprende hidrógeno, de 6 a 30 átomos de carbono y al menos un anillo aromático. El radical ariilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o formando puente. Los radicales ariilo incluyen, pero no se limitan a, radicales ariilo obtenidos a partir de sistemas anulares de hidrocarburo de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenlo, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenlo, pireno, y trifenileno. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el término "ariilo" o el prefijo "ar" (tal como en "aralquilo") se pretende que incluya radicales ariilo que están opcionalmente sustituidos.

"Cicloalquilo" o "carbociclo" se refiere a un anillo carbocíclico, monocíclico o policíclico, no aromático y estable, que puede incluir sistemas anulares condensados o formando puente, que está saturado o insaturado. Los cicloalquilos o carbociclos representativos incluyen, pero no se limitan a, cicloalquilos que tienen de tres a quince átomos de carbono, de tres a diez átomos de carbono, de tres a ocho átomos de carbono, de tres a seis átomos de carbono, de tres a cinco átomos de carbono, o de tres a cuatro átomos de carbono. Algunos cicloalquilos o carbociclos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Algunos cicloalquilos o carbociclos policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, biciclo[3.3.0]octano, biciclo[4.3.0]nonano, cis-decalina, trans-decalina, biciclo[2.1.1]hexano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, y biciclo[3.3.2]decano, y 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo o carbociclo puede estar opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, los siguientes restos:



50 y similares.

"Aralquilo" indica un radical -(alquilenilo)-R donde R es ariilo como se ha definido anteriormente.

55 "Cicloalquilalquilo" indica un radical -(alquilenilo)-R donde R es cicloalquilo como se ha definido anteriormente; por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, o ciclohexilmetilo, y similares.

"Condensado" se refiere a cualquier estructura anular descrita en el presente documento que está condensada a

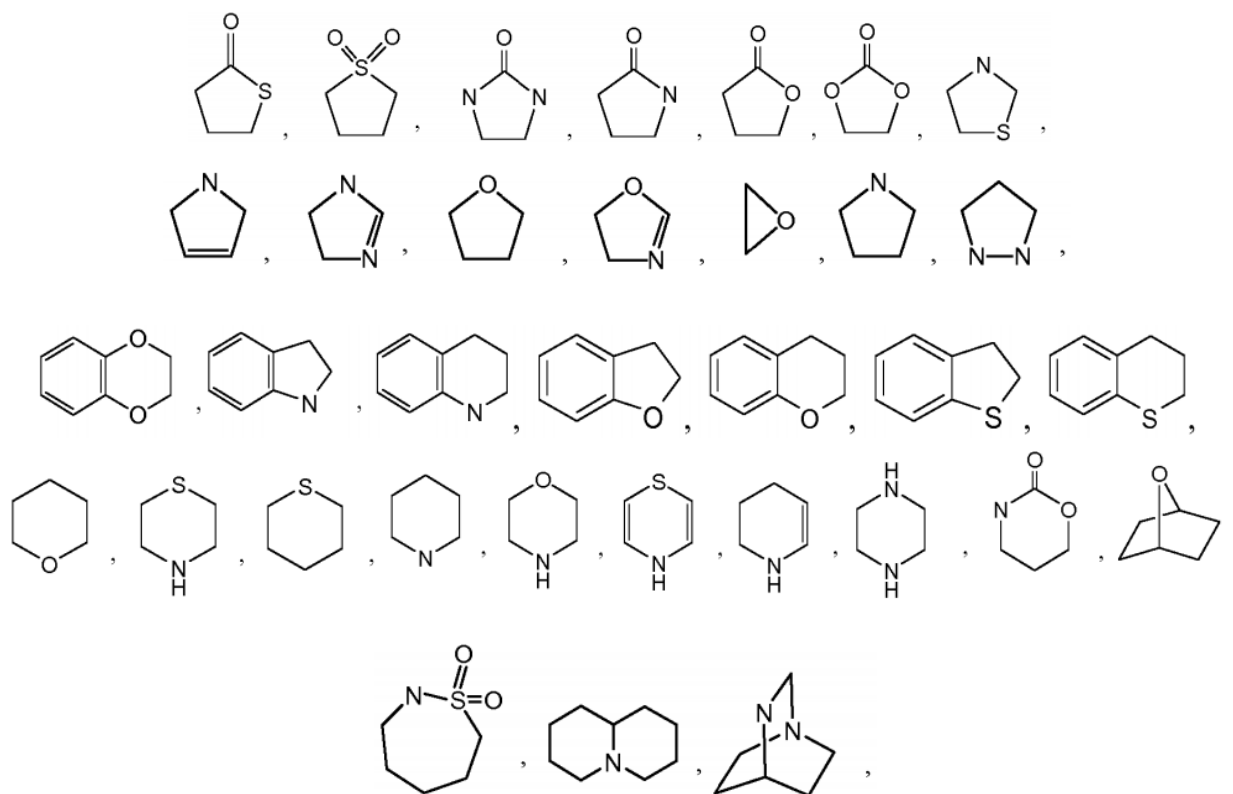
una estructura anular existente. Cuando el anillo condensado es un anillo de heterocíclico o un anillo de heteroarilo, cualquier átomo de carbono en la estructura anular existente que pasa a formar parte del anillo de heterocíclico condensado o el anillo de heteroarilo condensado se puede reemplazar con un átomo de nitrógeno.

5 "Halo" o "halógeno" se refiere a bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Haloalcoxi" se refiere igualmente a un radical de fórmula  $-OR_a$  donde  $R_a$  es un radical haloalquilo como se ha definido. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo haloalcoxi puede estar opcionalmente sustituido como se describe posteriormente.

"Heterocicloalquilo" o "heterocíclico" o "anillo heterocíclico" o "heterociclo" se refiere a un radical anular no aromático estable de 3 a 24 miembros que comprende de 2 a 23 átomos de carbono y de uno a 8 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, el radical heterocíclico puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o formando puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado; y el radical heterocíclico puede estar parcial o totalmente saturado. Algunos ejemplos de tales radicales heterocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidino, dioxolano, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritanilo, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo, 12-corona-4, 15-corona-5, 18-corona-6, 21-corona-7, aza-18-corona-6, diaza-18-corona-6, aza-21-corona-7, y diaza-21-corona-7. A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido. Algunos ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



35 y similares. El término heterocicloalquilo también incluye todas las formas anulares de los carbohidratos, que incluyen, pero no se limitan a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. A menos que se indique de otro modo, los heterocicloalquilos tienen de 2 a 10 carbonos en el anillo. Se ha de entender que cuando se hace

referencia al número de átomos de carbono en un heterocicloalquilo, el número de átomos de carbono en el heterocicloalquilo no es el mismo que el número total de átomos (incluyendo los heteroátomos) que componen el heterocicloalquilo (es decir, los átomos del esqueleto del anillo de heterocicloalquilo). A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo heterocicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema anular de 5 a 14 miembros que comprende átomos de hidrógeno, de uno a trece átomos de carbono, de uno a seis heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, y al menos un anillo aromático. Para los fines de la presente invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados o formando puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternarizado. Algunos ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzo[*b*][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1*H*-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, quinuclidinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique específicamente de otro modo en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido.

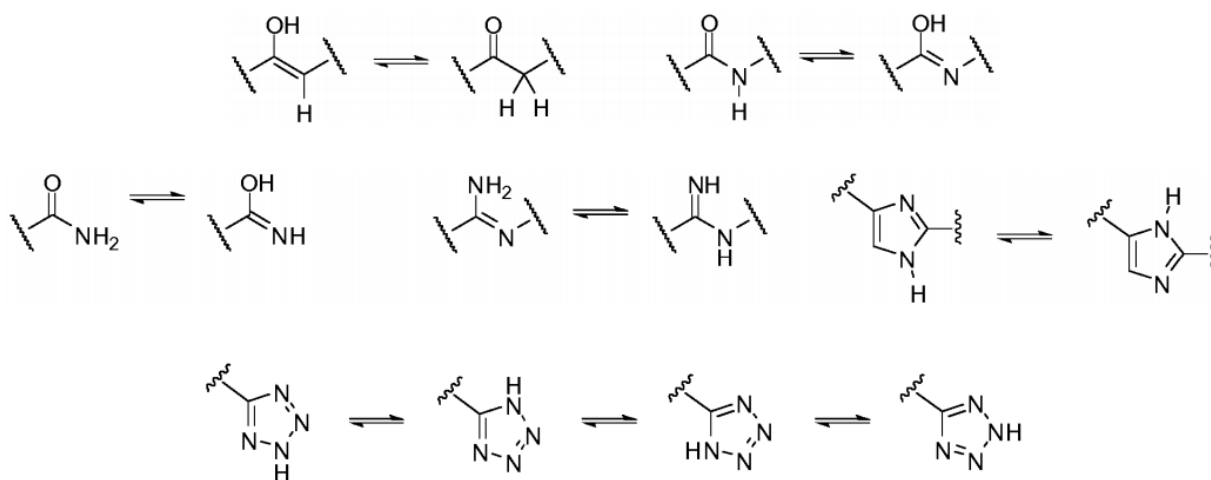
Todos los grupos anteriores pueden estar sustituidos o sin sustituir. El término "sustituido", como se usa en el presente documento, indica que cualquiera de los grupos anteriores (por ejemplo, alquilo, alquileo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterociclilo y/o heteroarilo) puede estar funcionalizado adicionalmente, en los que se reemplaza al menos un átomo de hidrógeno mediante un enlace a un sustituyente que no es un átomo de hidrógeno. A menos que se indique específicamente en la memoria descriptiva, un grupo sustituyente puede incluir uno o más sustituyentes seleccionados entre: oxo, amino, -CO<sub>2</sub>H, nitrilo, nitro, hidroxilo, tiooxi, alquilo, alquileo, alcoxi, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, trialquilamonio (-N<sup>+</sup>R<sub>3</sub>), N-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialquilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, grupos triarilsililo, perfluoroalquilo o perfluoroalcoxi, por ejemplo, trifluorometilo o trifluorometoxi. "Sustituido" también indica cualquiera de los grupos anteriores en los que se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno mediante un enlace de orden superior (por ejemplo, un doble o triple enlace) a un heteroátomo tal como oxígeno en los grupos oxo, carbonilo, carboxilo, y éster; y nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Por ejemplo, "sustituido" incluye cualquiera de los grupos anteriores en los que se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno con -NH<sub>2</sub>, -NR<sub>g</sub>C(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, -NR<sub>g</sub>C(=O)OR<sub>h</sub>, -NR<sub>g</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>h</sub>, -OC(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>, -OR<sub>g</sub>, -SR<sub>g</sub>, -SOR<sub>g</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, -OSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, -SO<sub>2</sub>OR<sub>g</sub>, =NSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>, y -SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>. En los grupos precedentes, R<sub>g</sub> y R<sub>h</sub> son iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquilamino, tioalquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, *N*-heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, *N*-heteroarilo y/o heteroarilalquilo. Además, cada uno de los sustituyentes precedentes también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores. Además, cualquiera de los grupos anteriores puede estar sustituido para incluir uno o más átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno internos. Por ejemplo, un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de oxígeno internos para formar un grupo éter o poliéter. Del mismo modo, un grupo alquilo puede estar sustituido con uno o más átomos de azufre internos para formar un tioéter, disulfuro, etc.

El término "optional" o "opcionalmente" indica que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede suceder o no suceder, y que la descripción incluye los casos en los que dicho suceso o circunstancia sucede y los casos en los que no sucede. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa "alquilo" o "alquilo sustituido", como se ha definido anteriormente. Además, un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), completamente sustituido (por ejemplo, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), monosustituido (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F) o sustituido a un nivel en cualquier lugar intermedio entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CFHCHF<sub>2</sub>, etc.). Los expertos en la materia entenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que no se pretende que tales grupos introduzcan cualquier sustitución o patrón de sustitución (por ejemplo, alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que a su vez se define que incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente de forma indefinida) que sea estéricamente inviable y/o sintéticamente irrealizable. De ese modo, en general, se ha de entender que cualquier sustituyente descrito tiene un peso molecular máximo de aproximadamente 1000 daltons y, más habitualmente, hasta aproximadamente 500 daltons.

Una "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto administrado a un sujeto mamífero, ya sea en una dosis individual o como parte de una serie de dosis, que es eficaz para producir un efecto terapéutico deseado.

"Tratamiento" de un individuo (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) o una célula es cualquier tipo de intervención usada en un intento de alterar el curso natural del individuo o la célula. En algunas realizaciones, tratamiento incluye la administración de una composición farmacéutica, después del inicio de un suceso patológico o contacto con un agente etiológico e incluye la estabilización de la afección (por ejemplo, la afección no empeora) o el alivio de la afección. En otras realizaciones, tratamiento también incluye tratamiento profiláctico (por ejemplo, la administración de una composición descrita en el presente documento cuando se sospecha que un individuo padece una infección bacteriana).

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Los compuestos presentados en el presente documento pueden existir en forma de tautómeros. Los tautómeros son compuestos que son interconvertibles por migración de un átomo de hidrógeno, acompañado por el intercambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente. En las disposiciones de enlace en las que es posible la tautomería, existirá un equilibrio químico entre los tautómeros. Se contemplan todas las formas tautoméricas de los compuestos desvelados en el presente documento. La proporción exacta de los tautómeros depende de diversos factores, que incluyen temperatura, disolvente, y pH. Algunos ejemplos de interconversiones tautoméricas incluyen:

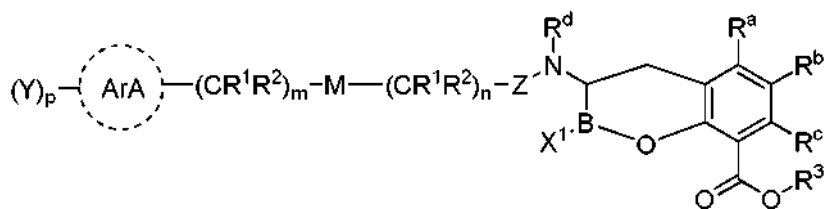


Un "metabolito" de un compuesto desvelado en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. La expresión "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metaboliza", como se usa en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como reacciones de oxidación) mediante los que un organismo cambia una sustancia particular. De ese modo, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una diversidad de reacciones de oxidación y reducción mientras que las uridina difosfato glucuronil transferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Se puede obtener información adicional del metabolismo en *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9ª edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos desvelados en el presente documento se pueden identificar por administración de los compuestos a un hospedador y análisis de muestras de tejido del hospedador, o por incubación de los compuestos en células hepáticas *in vitro* y análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos se conocen bien en la técnica. En algunas realizaciones, se forman metabolitos de un compuesto mediante procesos oxidativos y corresponden al correspondiente compuesto que contiene hidroxilo. En algunas realizaciones, un compuesto se metaboliza en metabolitos farmacológicamente activos.

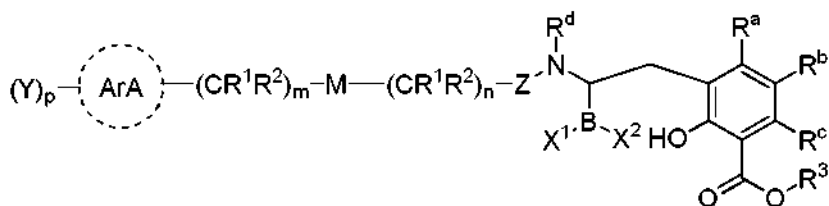
### **Compuestos**

En el presente documento se describen compuestos que modulan la actividad de betalactamasa. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento inhiben betalactamasas. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento son útiles en el tratamiento de infecciones bacterianas. En algunas realizaciones, la infección bacteriana es una infección del tracto respiratorio superior o inferior, una infección del tracto urinario, una infección intraabdominal, o una infección de la piel.

En el presente documento se describen compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia, o sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos, solvatos, estereoisómeros, dímeros, o trímeros, o N-óxidos de los mismos:



Fórmula (I)



Fórmula (Ia),

5

en las que:

A) M es un enlace u -O-;

m es 0; y

n es 1 o 2; o

10 B) M es un enlace; y

m y n son 0;

p es 2, 3, 4 o 5;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre -OH, -OR<sup>8</sup>, o F;15 Z es >C=O o >SO<sub>2</sub>;ArA es un sistema anular aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, y -SR<sup>10</sup>;20 cada Y se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>OR<sup>10</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)CR<sup>6</sup>(NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarilo, y -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

25 o

dos grupos Y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o un heterociclo;

en las que el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo30 opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterocicilil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterocicilil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarilo, y -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>v</sub>Heterocicililo; v es 1-4;35 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterocicililo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y -SR<sup>10</sup>;R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, y -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados conjuntamente forman un oxo, oxima, o un carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo

40 opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;45 R<sup>d</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, aminoalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicililo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, (polietilenglicol)-etilo y un sacárido opcionalmente sustituido; o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados conjuntamente forman un heterociclo opcionalmente sustituido con el nitrógeno al que están unidos;50 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo

- C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente forman un oxo, oxima, o un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos; R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo éster de boronato farmacéuticamente aceptable; y R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.
- 5 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y -SR<sup>10</sup>. En ciertas realizaciones, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, o cloro. En realizaciones preferentes, R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> son hidrógeno.
- 10 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, R<sup>3</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, butilo, o isopropilo. En realizaciones preferentes, R<sup>3</sup> es hidrógeno.
- 15 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son -OH.
- 20 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, R<sup>d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R<sup>d</sup> es metilo. En realizaciones preferentes, R<sup>d</sup> es hidrógeno.
- En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, Z es Z es >C=O o >SO<sub>2</sub>. En realizaciones preferentes, Z es >C=O.
- 25 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, ArA se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, naftaleno, piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, triazina, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, triazol, imidazol, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, indol, indazol, azaindol, azaindazol, isoindol, indolizina, imidazopiridina, pirazolo-piridina, tiazolo-piridina, pirrolo-pirimidina, tieno-pirazol, benzoimidazol, benzotiazol, benzoxazol, benzofurano, benzoisoxazol, benzoisotiazol, quinolina, isoquinolina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, benzotriazina, naftiridina, piridopirimidina, pirido-pirazina, piridopiridazina, isoxazolo-piridina, y oxazolo-piridina. En ciertas realizaciones ArA se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, piridina, pirimidina, tiofeno, tiazol, triazol, indol, benzoimidazol, azaindol, tienopirazol, quinolina, quinazolina, y quinoxalina. En realizaciones preferentes, ArA es benceno, tiofeno, piridina, aza-indol, o quinoxalina.
- 30 En ciertas realizaciones, dos grupos Y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroarilo, y -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heterocicliilo. En ciertas realizaciones, los dos grupos Y, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolidina.
- 35 En algunas realizaciones, p es 2 o 3. En algunas realizaciones, p es 2.
- 40 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, y heterociclilo opcionalmente sustituido. En realizaciones preferentes, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.
- 45 En algunas realizaciones de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y heterociclilo opcionalmente sustituido, o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente forman un heterociclo opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos. En realizaciones preferentes, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.
- 50 En algunas realizaciones, dos grupos Y, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina o tetrahidropiridina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el carbociclo o heterociclo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroarilo, y -
- 55 En algunas realizaciones, dos grupos Y, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina o tetrahidropiridina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el carbociclo o heterociclo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroarilo, y -
- 60 En algunas realizaciones, dos grupos Y, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina o tetrahidropiridina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el carbociclo o heterociclo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroarilo, y -
- 65 En algunas realizaciones, dos grupos Y, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina o tetrahidropiridina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, dos grupos Y junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el carbociclo o heterociclo está sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -O(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroaril-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heterocicliil-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>)<sub>n</sub>Heteroarilo, y -



(CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>), Heterociclilo.

### **Preparación de Compuestos**

5 En el presente documento se describen compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia que inhiben la actividad de betalactamasas, y procesos para su preparación. En el presente documento también se describen sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, y un solvato farmacéuticamente aceptable de tal compuesto, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Los compuestos de de Fórmula I o Fórmula Ia se pueden sintetizar usando reacciones sintéticas convencionales conocidas por los expertos en la materia o usando métodos conocidos en la técnica. Las reacciones se pueden emplear en una secuencia lineal para proporcionar los compuestos o se pueden usar para sintetizar fragmentos que posteriormente se unen mediante métodos conocidos en la técnica.

20 El material de partida usado para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se puede sintetizar o puede obtenerse en fuentes comerciales tales como, pero no limitadas a, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos en el presente documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se pueden sintetizar usando técnicas y materiales conocidos por los expertos en la materia, tales como los descritos, por ejemplo, en March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4<sup>a</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4<sup>a</sup> Ed., vols. A y B (Plenum 2000, 2001); Green y Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3<sup>a</sup> Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley y Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley & Sons, 1991); y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Se pueden encontrar otros métodos para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento en el documento de Patente Internacional N.º WO 01/01982901, Arnold *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170; Burchat *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690. Los métodos generales para la preparación de los compuestos que se desvelan en el presente documento se pueden obtener a partir de reacciones en el campo, y las reacciones se pueden modificar mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, como reconocería el experto en la materia, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas que se proporcionan en el presente documento.

35 Los productos de las reacciones se pueden aislar y purificar, si se desea, usando técnicas convencionales que incluyen, pero no se limitan a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se pueden caracterizar usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales.

40 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar en forma de un isómero individual o una mezcla de isómeros.

### **Formas adicionales de los compuestos desvelados en el presente documento**

#### **Isómeros**

50 En algunas realizaciones, debido a la naturaleza oxófila del átomo de boro, los compuestos descritos en el presente documento se pueden convertir en o existir en equilibrio con formas alternativas, en particular en un medio que contiene agua (solución acuosa, plasma, etc.). Por consiguiente, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en un equilibrio entre la forma cíclica "cerrada" mostrada en la Fórmula I y la forma acíclica "abierta" mostrada en la Fórmula Ia. Además, los compuestos descritos en el presente documento se pueden asociar en dímeros y trímeros intramoleculares, y combinaciones relacionadas.

55 Además, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de isómeros geométricos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más dobles enlaces. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (opuestos) (E), y *zusammen* (juntos) (Z) así como las correspondientes mezclas de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen en forma de tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los posibles tautómeros de las fórmulas descritas en el presente documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R, o la configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas así como las correspondientes mezclas de las mismas. En realizaciones adicionales de los compuestos y los métodos provistos en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, resultantes de una etapa de preparación individual, combinación, o interconversión, son útiles para las aplicaciones descritas en el presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan en forma de sus estereoisómeros individuales

5 haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, son preferentes complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas realizaciones, los diastereómeros tienen distintas propiedades físicas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se preparan sacando partido de estas disimilitudes. En algunas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral o, preferentemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En algunas realizaciones, el enantiómero ópticamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado una racemización.

10 En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es el estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es un enantiómero del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es un diastereómero del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es una mezcla de enantiómeros y/o diastereómeros del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras mostradas en el presente documento. En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia es un racemato del estereoisómero representado por cualquiera de las estructuras en el presente documento.

#### 20 Compuestos marcados

25 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales compuestos marcados isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales compuestos marcados isotópicamente en forma de composiciones farmacéuticas. De ese modo, en algunas realizaciones, los compuestos desvelados en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los indicados en el presente documento, pero en los que se reemplazan uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o el número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento, y las sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, solvatos, hidratos de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos a los que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir de  $^3\text{H}$  y de carbono-14, es decir, de  $^{14}\text{C}$ , son particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos pesados tales como deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , produce ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento de la semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación. En algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente, sal farmacéuticamente aceptable, éster, solvato, hidrato de los mismos se preparan mediante cualquier método adecuado.

45 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento están marcados por otros medios que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o restos fluorescentes, marcas bioluminiscentes, o marcas quimioluminiscentes.

#### 50 Sales farmacéuticamente aceptables

55 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos desvelados en el presente documento incluyen métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales sales farmacéuticamente aceptables en forma de composiciones farmacéuticas.

60 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen grupos ácidos o básicos y por lo tanto reaccionan con cualquiera de una diversidad de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislando la sal formada de ese modo.

65 Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales preparadas por reacción de los compuestos descritos en el presente documento con un ácido mineral, ácido orgánico o base inorgánica, incluyendo

tales sales acetato, acrilato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, butin-1,4-dioato, alcanforato, alcanforsulfonato, caproato, caprilato, clorobenzoato, cloruro, citrato, ciclopentanopropionato, decanoato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hexino-1,6-dioato, hidroxibenzoato,  $\gamma$ -hidroxibutirato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isobutirato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, mandelato metafosfato, metanosulfonato, metoxibenzoato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 1-naftalenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, piro-sulfato, pirofosfato, propiolato, ftalato, fenilacetato, fenilbutirato, propanosulfonato, salicilato, succinato, sulfato, sulfito, succinato, suberato, sebacato, sulfonato, tartrato, tiocianato, tosilato undeconato y xilenosulfonato.

Además, los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar en forma de sales farmacéuticamente aceptables formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable que incluye, pero no se limita a, ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilbis-(ácido 3-hidrox-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico. En algunas realizaciones, se emplean otros ácidos, tales como oxálico, que en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como compuestos intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento que comprenden un grupo ácido libre reaccionan con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, bicarbonato, sulfato, de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria, terciaria o cuaternaria farmacéuticamente aceptable. Las sales representativas incluyen sales alcalinas o alcalinotérreas, tales como sales de litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio, y aluminio y similares. Algunos ejemplos ilustrativos de bases incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico,  $N^+(\text{alquil } C_{1-4})_4$ , y similares.

Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Se ha de entender que los compuestos descritos en el presente documento también incluyen la cuaternarización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico que contengan. Se ha de entender que los compuestos descritos en el presente documento también incluyen la cuaternarización de cualquier grupo que contiene boro que contengan. Tal cuaternarización podría resultar del tratamiento del boro ácido de Lewis con una base de Lewis para formar un complejo o sal. En algunas realizaciones, se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite mediante tal cuaternarización.

#### Solvatos

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de solvatos. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales solvatos. La divulgación también proporciona métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales solvatos en forma de composiciones farmacéuticas.

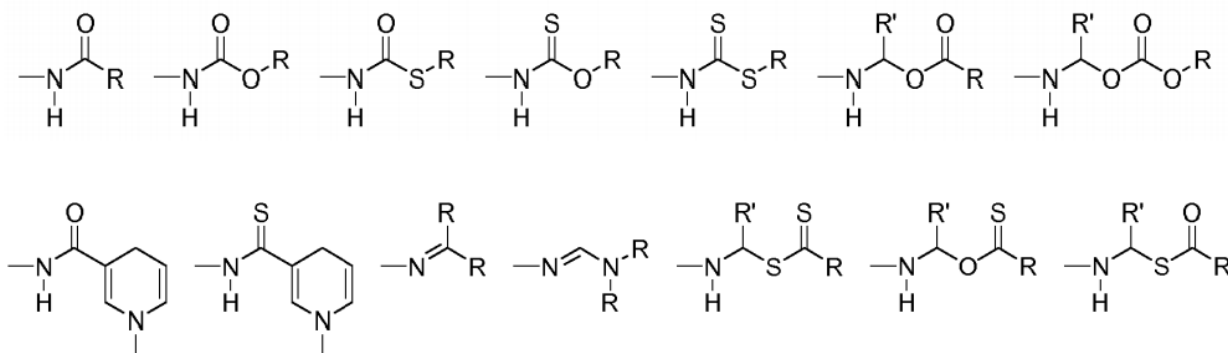
Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es un alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar convenientemente por recristalización en una mezcla de disolventes acuosos/orgánicos, usando disolventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Además, los compuestos provistos en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de los compuestos y los métodos provistos en el presente documento.

#### Polimorfos

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de polimorfos. La divulgación proporciona métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales polimorfos. La

divulgación también proporciona métodos de tratamiento de enfermedades por administración de tales polimorfos en forma de composiciones farmacéuticas.

De ese modo, los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas sus formas cristalinas, conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. En ciertos casos, los polimorfos tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad, y solubilidad. En ciertos casos, diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la tasa de cristalización, y la temperatura de almacenamiento causan que predomine una forma cristalina individual.



### Composiciones/formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o Fórmula la como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato, o N-óxido del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además un antibiótico betalactámico. En ciertas realizaciones, el antibiótico betalactámico es una penicilina, cefalosporina, carbapenema, monobactámico, monobactámico con puente, o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de forma convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida. Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

En el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula I o Fórmula la y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran en forma de composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de Fórmula I o Fórmula la se mezcla con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulgentes, promotores de la disolución, sales para regular la presión osmótica, y/o tampones. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas incluyen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula I o Fórmula la con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes disgregantes, agentes de dispersión, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes hidratantes, plastificantes, estabilizantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, o una o más combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica de los métodos de tratamiento o uso provistos en el presente documento, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en el presente documento en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar. En algunas realizaciones, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y estado de salud relativo del sujeto, la potencia del compuesto usado, y otros

factores. Los compuestos se pueden usar individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un sujeto mediante rutas de administración apropiadas que incluyen, pero no se limitan a, las rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones, dispersiones autoemulgentes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación orales sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, grageas, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, formulaciones de liberación retrasada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsante, formulaciones de micropartículas, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

15 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia se fabrican de forma convencional tal como, únicamente a modo de ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

20 Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia como ingrediente activo en forma de ácido libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de *N*-óxidos (si fuera apropiado), formas cristalinas, y fases amorfas de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma sin solvatar o en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. También se considera que las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento se desvelan en el presente documento.

30 Se obtienen preparaciones farmacéuticas para uso oral por mezcla de uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, moliendo opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Algunos excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se añaden agentes disgregantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, goma de agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato sódico. En algunas realizaciones, se añaden colorantes o pigmentos a los comprimidos o revestimientos de gragea para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

40 Las preparaciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas duras (de ajuste por presión) hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras contienen los ingredientes activos en una mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos estables, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes.

50 En ciertas realizaciones, se pueden emplear sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos tales como, por ejemplo, liposomas o emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones provistas en el presente documento pueden incluir también un polímero mucoadhesivo seleccionado entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextrano.

### **Tratamiento de combinación**

55 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I o Fórmula Ia se pueden usar en combinación con uno o más antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas. Tales antibióticos se pueden administrar, mediante una ruta y en una cantidad usadas habitualmente para los mismos, de forma simultánea o secuencial con un compuesto de Fórmula I o Ia. Cuando un compuesto de Fórmula I o Ia se usa simultáneamente con uno o más antibióticos, es preferente una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contiene tales otros fármacos y el compuesto de la presente invención. Sin embargo, la terapia de combinación también puede incluir terapias en las que se administran el compuesto de Fórmula I o IA y uno o más antibióticos en diferentes programaciones superpuestas. También se contempla que cuando se usa en combinación con uno o más antibióticos, los antibióticos se pueden usar en dosis inferiores que cuando se usan individualmente.

65 Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención también incluyen las que contienen uno



técnicas de ADN recombinante, dado que se conocen los genes y clones de ADNc que codifican numerosas betalactamasas (véase, por ejemplo, Cartwright & Waley, *Biochem J* 221 :505-12 (1984)).

Alternativamente, se puede determinar la sensibilidad de bacterias conocidas, o sometidas a ingeniería, para producir una betalactamasa frente a un inhibidor. Otros ensayos de inhibición bacteriana incluyen difusión en discos de agar y dilución en agar (véase, por ejemplo, Traub & Leonhard, *Chemotherapy* 43 159-67 (1997)). De ese modo, se puede inhibir una betalactamasa poniendo en contacto la enzima betalactamasa con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o poniendo en contacto la bacteria que produce las enzimas betalactamasas con una cantidad eficaz de tal compuesto de modo que la betalactamasa de la bacteria esté en contacto con el inhibidor. La puesta en contacto puede tener lugar *in vitro* o *in vivo*. "Puesta en contacto" significa que la betalactamasa y el inhibidor se reúnen de un modo tal que el inhibidor se pueda unir a la betalactamasa. Las cantidades de un compuesto eficaces para inhibir una betalactamasa se pueden determinar empíricamente, y realizar tales determinaciones está dentro de la habilidad en la técnica. La inhibición incluye tanto la reducción como la eliminación de la actividad de betalactamasa.

### **Métodos**

La presente divulgación también proporciona métodos para inhibir el crecimiento bacteriano, por ejemplo, por reducción de la resistencia bacteriana a un antibiótico betalactámico, comprendiendo tales métodos poner en contacto un cultivo celular bacteriano, o un cultivo celular, tejido u organismo infectado con bacterias, con un inhibidor de betalactamasa descrito en el presente documento. Preferentemente, las bacterias que se inhiben mediante la administración de un inhibidor de betalactamasa de Fórmula I o la son bacterias que son resistentes a antibióticos betalactámicos. Los expertos habituales en la materia comprenden bien el término "resistente" (véase, por ejemplo, Payne *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 38 767-772 (1994), Hanaki *et al.*, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 30 1120-1126 (1995)).

Estos métodos son útiles para inhibir crecimiento bacteriano en una diversidad de contextos. En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I o la se administra a un cultivo celular experimental *in vitro* para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes a betalactámicos. En ciertas otras realizaciones, un compuesto de Fórmula I o la se administra a un mamífero, incluyendo un ser humano, para prevenir el crecimiento de bacterias resistentes a betalactámicos *in vivo*. El método de acuerdo con la presente realización comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un inhibidor de betalactamasa durante un periodo de tiempo terapéuticamente eficaz a un mamífero, incluyendo un ser humano. Preferentemente, el inhibidor de betalactamasa se administra en forma de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente. En algunas realizaciones, el antibiótico betalactámico se administra conjuntamente con el inhibidor de betalactamasa como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, en el presente documento se proporcionan métodos de tratamiento de una infección bacteriana, métodos que comprenden administrar a un sujeto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los métodos de tratamiento de una infección bacteriana en un sujeto comprenden administrar al sujeto una composición farmacéutica como se describe en el presente documento, opcionalmente en combinación con un antibiótico betalactámico. En algunas realizaciones, la infección bacteriana es una infección del tracto respiratorio superior o inferior, una infección del tracto urinario, una infección intraabdominal, o una infección de la piel.

En algunas realizaciones, la infección que se trata o 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 oxitoca*, *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 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*.

En algunas realizaciones, la infección que se trata o 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 oxitoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, o *Bacteroides splanchnicus*.

## EJEMPLOS

### Lista de abreviaturas

Como se ha usado anteriormente, y en la descripción de la invención, se entenderá que, a menos que se indique de otro modo, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados:

20	ACN acetonitrilo
	Bn bencilo
	BOC o Boc carbamato de <i>terc</i> -butilo
	BOP benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio
25	t-Bu <i>terc</i> -butilo
	Cbz carbamato de bencilo
	Cy Ciclohexilo
	DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC dicitclohexilcarbodiimida
30	DCM diclorometano (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )
	DIC 1,3-diisopropilcarbodiimida
	DEAD azodicarboxilato de dietilo
	DIAD azodicarboxilato de diisopropilo
	DIEA diisopropiletilamina
35	DMAP 4-(N,N-dimetilamino)piridina
	Reactivo DMP reactivo de Peryodinano de Dess-Martin
	DMF dimetilformamida
	DMA N,N-Dimetilacetamida
	DME 1,2-Dimetoxietano
40	DMSO dimetilsulfóxido
	Dppf 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDCI 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida HCl
	eq equivalente(s)
	Et etilo
45	Et <sub>2</sub> O dietil éter
	EtOH etanol
	EtOAc acetato de etilo
	HOAt 1-hidroxi-7-azabenzotriazol
	HOBT 1-hidroxibenzotriazol
50	HOSu N-hidroxisuccinamida
	HPLC cromatografía líquida de alto rendimiento
	LAH anhídrido de litio y aluminio
	Me metilo
	MeI yoduro de metilo
55	MeOH metanol
	MOMCl cloruro de metoximetilo
	MOM metoximetilo
	MS espectroscopía de masas
	NMP N-metil-pirrolidin-2-ona
60	RMN resonancia magnética nuclear
	PyBOP hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris-pirrolidino-fosfonio
	SPHOS 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
	TBD 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]-dec-5-eno
	RP-HPLC cromatografía líquida a alta presión en fase inversa
65	TBS <i>terc</i> -butildimetilsililo
	TBSCl cloruro de <i>terc</i> -butildimetilsililo

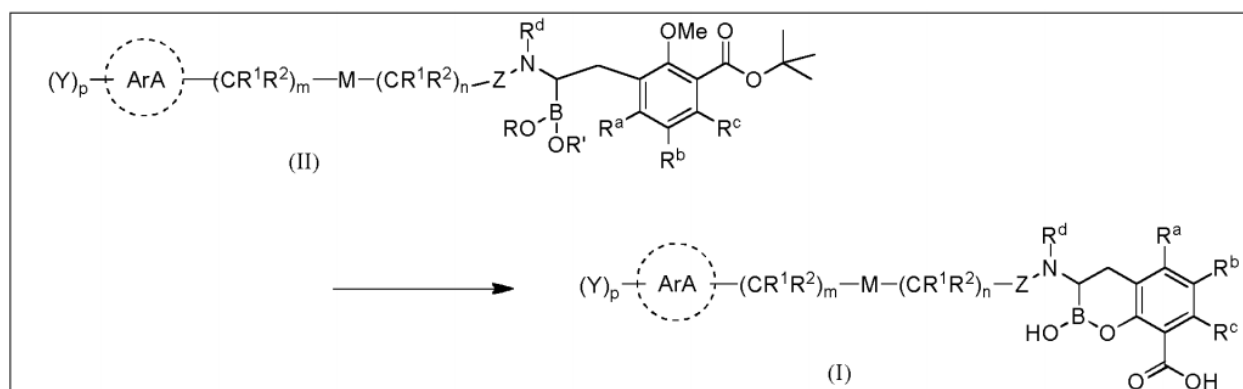


TBTU O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio  
 TEOC Carbamato de 2-trimetilsililetilo  
 TFA ácido trifluoroacético  
 Tf<sub>2</sub>O anhídrido de triflato  
 5 TMG 1,1,3,3-Tetrametilguanidina  
 THF tetrahidrofurano  
 THP tetrahidropirano  
 TLC cromatografía en capa fina  
 10 XPHOS 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

### Ejemplos generales para la preparación de los compuestos de la invención

Los materiales de partida y los compuestos intermedios para los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante la aplicación o adaptación de los métodos descritos posteriormente, sus equivalentes químicos evidentes o, por ejemplo, como se describe en la bibliografía tal como *The Science of Synthesis*, volúmenes 1-8. Editores E. M. Carreira *et al.* Thieme Publishers (2001-2008). Los detalles de las opciones de reactivos y reacciones también están disponibles mediante búsquedas por estructura y reacción usando motores de búsqueda por ordenador comerciales tales como Scifinder ([www.cas.org](http://www.cas.org)) o Reaxys ([www.reaxys.com](http://www.reaxys.com)).

Ciertos compuestos de la invención (I) (ESQUEMA 1) se preparan a partir de los correspondientes ésteres de ácido borónico con el grupo funcional protegido (II) por tratamiento con un ácido de Lewis tal como BCl<sub>3</sub>, en un disolvente tal como diclorometano, a una temperatura entre -78 °C y 0 °C seguido de una inactivación acuosa.



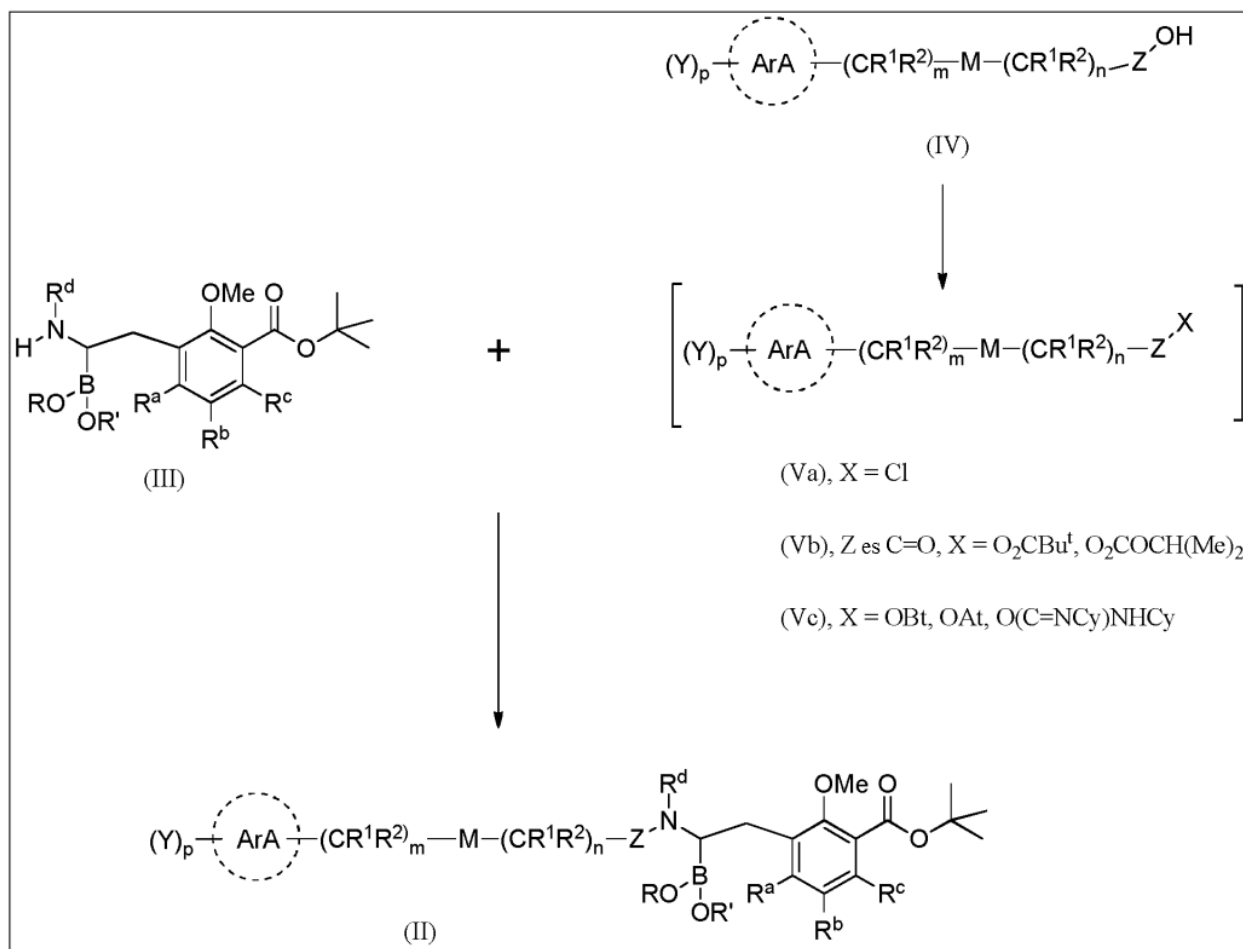
ESQUEMA 1

Alternativamente, (I) se obtiene a partir de (II) por tratamiento de (II) con ácido clorhídrico acuoso (aproximadamente 3-5 Molar) en dioxano a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C.

Los ésteres de ácido borónico (II) requeridos se obtienen (ESQUEMA 2) por acoplamiento de la amina (III) con el ácido (IV) (carboxílico o sulfónico). Esta transformación se efectúa activando en primer lugar la funcionalidad ácido en forma de un cloruro de ácido, anhídrido o éster reactivo (Va, Vb o Vc), seguido de tratamiento del sustrato activado con (III) en un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF o diclorometano (o una mezcla de los mismos) a aproximadamente temperatura ambiente, habitualmente en presencia de una base no nucleófila tal como 4-metil-morfolina, trietilamina o diisopropilamina.

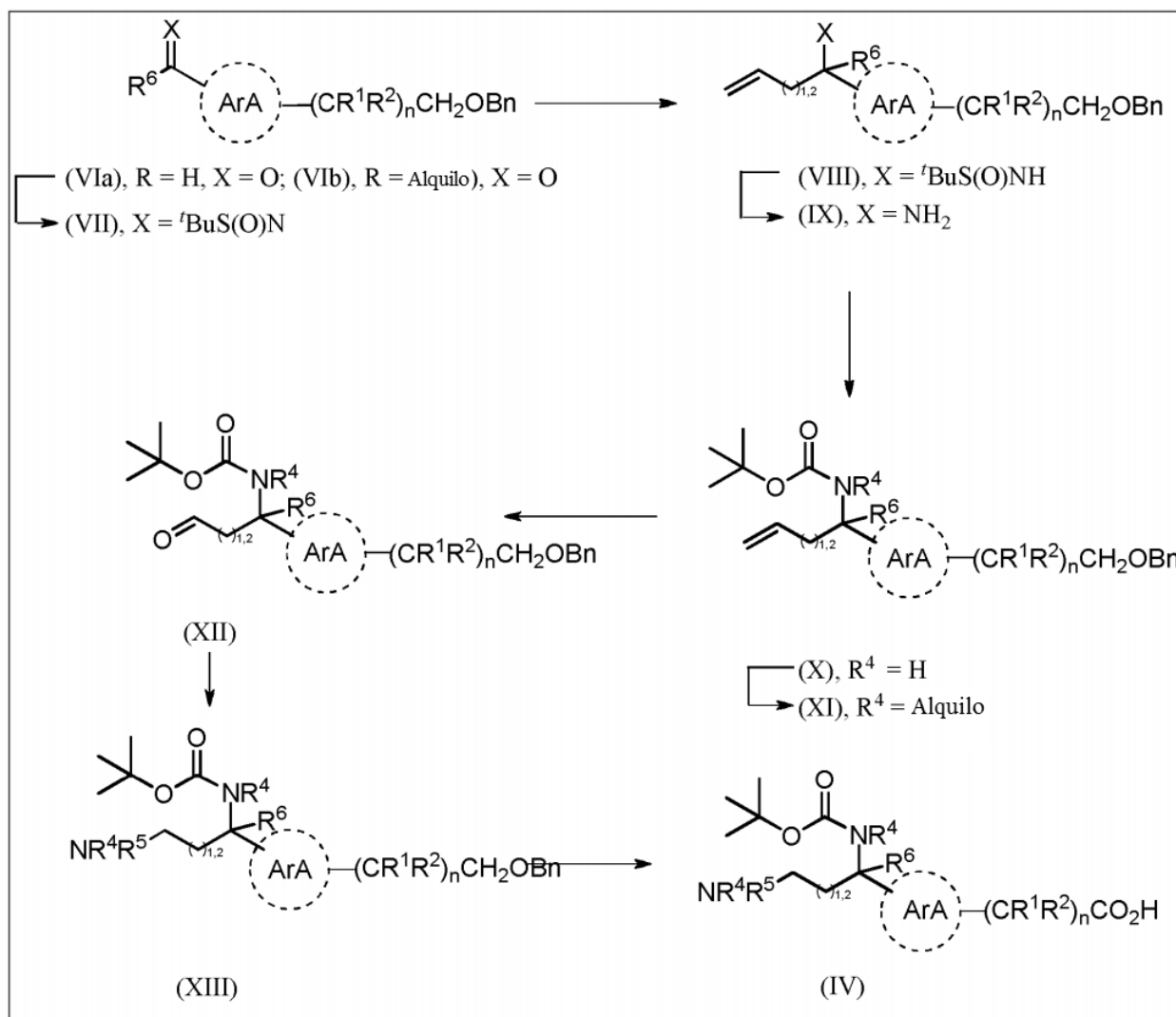
La formación del cloruro de ácido (Va) implica el tratamiento de (IV) con un agente de cloración tal como cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o cloruro de oxalilo, en un disolvente tal como diclorometano, en presencia de un catalizador tal como DMF, aproximadamente a temperatura ambiente. En ciertos casos, también se usa DMF como codisolvente. La formación del anhídrido (Vb) (Z es C=O) implica el tratamiento de (IV) con un cloruro de ácido o cloroformiato impedido estéricamente, tal como cloruro de trimetilacetilo o cloroformiato de isopropilo, en un disolvente inerte tal como diclorometano, en presencia de una base no nucleófila, tal como trietilamina o diisopropilamina a temperatura ambiente o inferior. La formación del éster activado (Vc) implica el tratamiento de (IV) con sistema de reactivos activante tal como los reactivos EDCl, DCC/HOBt, HATU, BOP o TBTU, en un disolvente tal como DMF, DMA, NMP o diclorometano a temperatura ambiente o inferior (*International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* (2011), 8(1), 108-119).

Los ácidos (IV) requeridos se preparan mediante una diversidad de secuencias de reacción diferentes. Aunque hay temas y estrategias comunes entre los ejemplos ilustrativos que se citan posteriormente, la selección de una secuencia de reacción apropiada (incluyendo los requisitos de los grupos protectores) viene impuesta por la naturaleza y la disposición de la funcionalidad presente en la molécula diana y, por lo tanto, puede implicar adaptaciones evidentes de los métodos ilustrados con el fin de aplicarse en un caso particular.



ESQUEMA 2

- 5 En el caso en el que  $Y_1$  = un 1,3-diamino-propilo, o 1,4 diamino-butilo opcionalmente sustituido (ESQUEMA 3), los ácidos (IV) requeridos se preparan por tratamiento del benzaldehído o la fenil-cetona sustituidos con benciloxi-alquilo (VIa VIb) apropiados con *t*-butilsulfinamina (Chemical Reviews, (2010), 110(6), 3600-3740), por lo general en un disolvente tal como diclorometano, éter, benceno o tolueno, en presencia de un ácido de Lewis o desecante tal como MgSO<sub>4</sub>, CuSO<sub>4</sub>, Ti(OEt)<sub>4</sub> o tamices moleculares y, en algunos casos, en un sistema de reactor de tipo Dean Stark.
- 10 La *t*-butilsulfinimina (VII) resultante se condensa a continuación con un organometálico apropiado, tal como un alquil Grignard sustituido con olefina, en un disolvente tal como THF, éter, diclorometano o tolueno a una temperatura entre -60° y 0 °C, para proporcionar el compuesto aromático sustituido con sulfinamina (VIII). La retirada del grupo sulfinilo se efectúa por tratamiento de (VIII) con un ácido, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como diclorometano o HCl en dioxano, aproximadamente a temperatura ambiente, para producir la correspondiente amina primaria (IX).
- 15



ESQUEMA 3

5 La amina primaria (IX) se puede funcionalizar además usando una diversidad de procedimientos. Por ejemplo, la protección de (IX) como BOC u otro derivado apropiado (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis; 4ª edición: John Wiley & Sons, Inc., 2006) proporciona el carbamato (X). El carbamato se trata con un agente de alquilación, tal como un haluro de alquilo o sulfonato de alquilo, en presencia de una base, tal como hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente tal como THF, DMF, DMA o acetonitrilo, a una temperatura entre 0 °C y aproximadamente 100 °C para dar el derivado *N*-alquilado (XI). La escisión oxidativa de la olefina en (XI) se consigue por tratamiento con cantidades catalíticas de tetraóxido de osmio (Org. Synth. Oxid. Met. Compd.(1986), 633-93. Plenum, Nueva York) en presencia de un oxidante conjunto tal como *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, en un sistema de disolventes, tal como *tert*-butanol/agua o acetona/agua, para dar el correspondiente dihidroxiderivado vecinal. Este diol se escinde a continuación usando peryodato sódico, en un disolvente tal como THF/agua, aproximadamente a temperatura ambiente, para dar (XII).

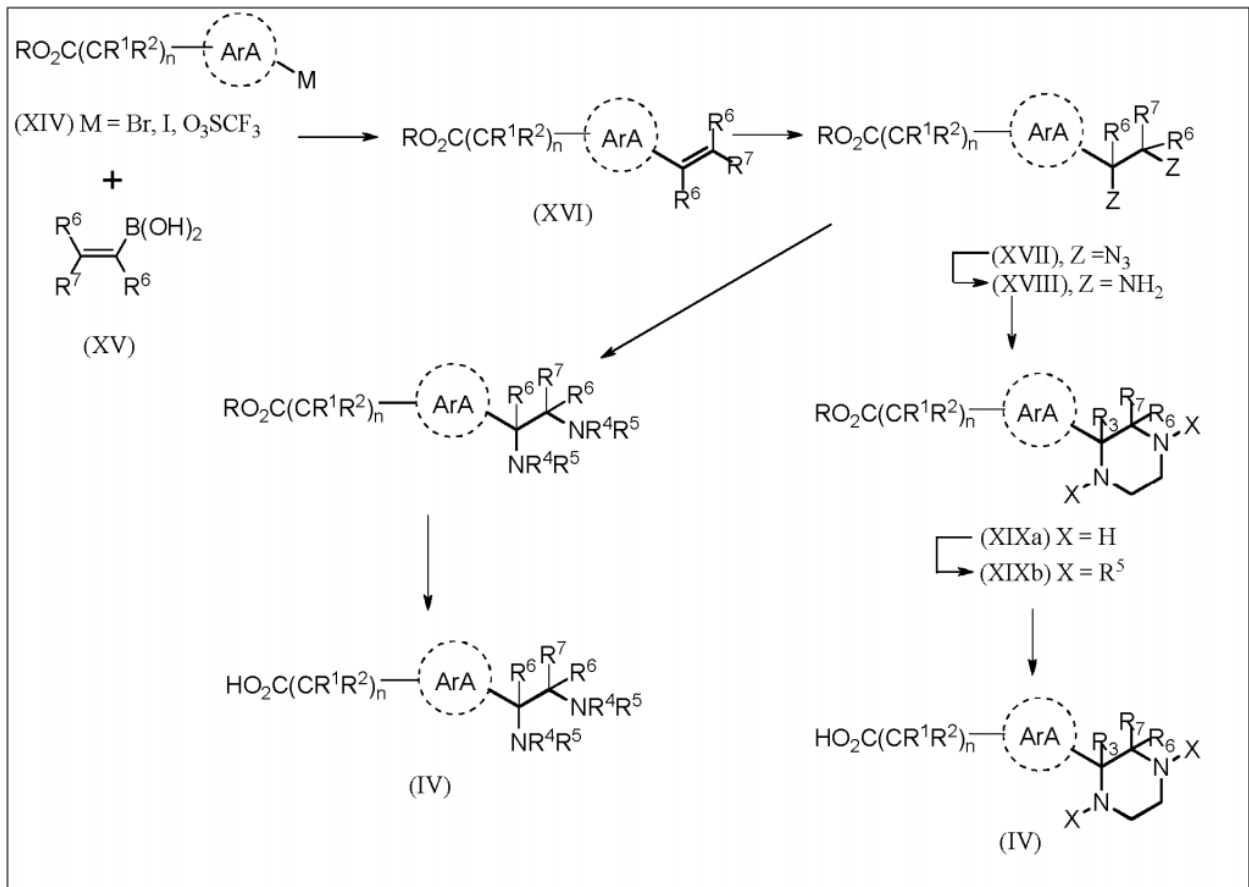
15 La instalación de una segunda funcionalidad amino se consigue por tratamiento de (XII) con una amina secundaria (R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH), en presencia de un agente reductor (Organic Reactions, vol. 59, E. W. Baxter & A. B. Reitz, Wiley 2002), tal como NaBH<sub>4</sub>, NaCNBH<sub>3</sub> o Na(AcO)<sub>3</sub>BH, en un disolvente tal como diclorometano, metanol, 1,4-dioxano, THF o ácido acético (o una combinación de los mismos) aproximadamente a temperatura ambiente o inferior, para dar (XIII). (XIII) se convierte en el ácido carboxílico requerido por retirada en primer lugar del grupo protector bencilo, por lo general mediante una reacción de hidrogenólisis, usando un catalizador heterogéneo, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente tal como acetato de etilo, THF metanol o ácido acético en atmósfera de hidrógeno (1-5 bar) para producir el alcohol primario. Este alcohol se oxida al correspondiente ácido usando un procedimiento en dos etapas; que implica la oxidación inicial al aldehído, usando un sistema oxidante basado en DMSO, tal como oxidación de Swern (Organic Reactions. (1990), 39, 297-572) o por tratamiento con un exceso de peryodinato de Dess-Martin (Journal of Organic Chemistry. (1983), 48, 4155) en un disolvente tal como diclorometano aproximadamente a temperatura ambiente. La oxidación posterior del aldehído intermedio se consigue por tratamiento con clorito sódico/NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y 2,3-dimetil-but-2-eno en un disolvente tal como *t*-butanol/agua

25

aproximadamente a temperatura ambiente (Journal of Organic Chemistry, (1980), 45, 4825). En ciertos casos, el alcohol primario también se puede oxidar a (IV) directamente, usando uno de una diversidad de protocolos de oxidación, tales como con  $\text{NaIO}_4$  y  $\text{RuCl}_3$  catalítico, en una mezcla de disolventes de agua/ $\text{CCl}_4$ / $\text{CH}_3\text{CN}$  en una proporción 3/2/2, aproximadamente a temperatura ambiente (Journal of Organic Chemistry, (1981), 46(19), 3936-8) o con dicromato de piridinio en DMF (Tetrahedron Letters, (1979), 20 (52): 399) aproximadamente a temperatura ambiente.

En el caso en el que  $\text{Y}_1$  = un 1,2-diamino-etilo opcionalmente sustituido, los ácidos (IV) requeridos se preparan (ESQUEMA 4) a partir de un haluro de arilo ( $\text{M} = \text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$ ) o triflato de arilo ( $\text{M} = \text{O}_3\text{SCF}_3$ ) (XIV) adecuado por tratamiento con un ácido vinilborónico (XV) apropiado en presencia de una base tal como  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$  y un catalizador de paladio tal como  $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ ,  $\text{Dppf}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$  o el sistema de catalizador PEPPSI, en un disolvente tal como 1,4-dioxano acuoso, DME, THF, aproximadamente de la temperatura ambiente a  $100^\circ\text{C}$  para dar el derivado de olefina (XVI) (Journal of Organometallic Chemistry, (1999), 576, 147-168). El tratamiento de (XVI) con azida sódica, en presencia de un oxidante suave, tal como  $\text{Mn}(\text{OAc})_3(\text{H}_2\text{O})_2$  y un ácido tal como ácido acético o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como acetonitrilo, a una temperatura entre  $-30^\circ\text{C}$  y  $0^\circ\text{C}$  proporciona la diazida (XVII) (Synthetic Communications, 28(10), 1913-1922; 1998).

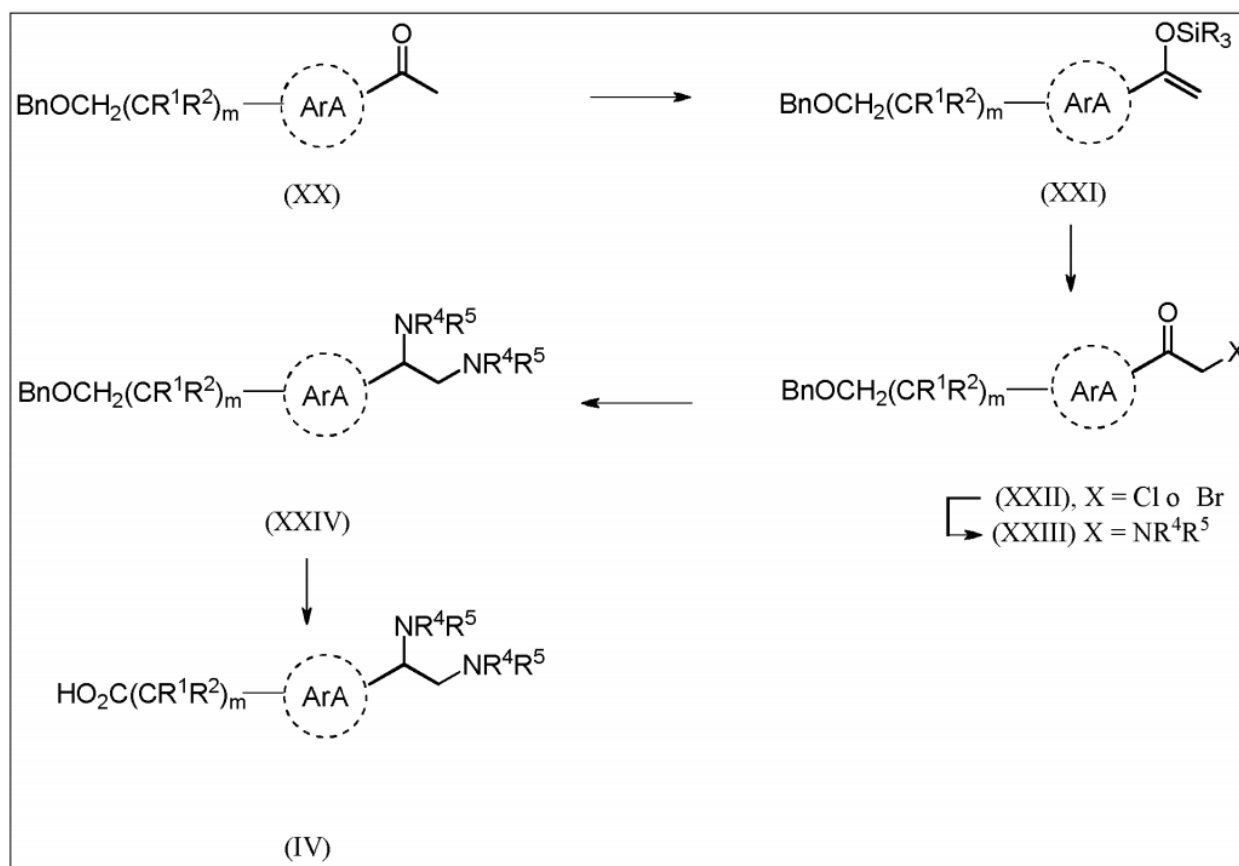
La reducción posterior de la bis-azida por tratamiento con un agente reductor, tal como trifenilfosfina, en un disolvente tal como THF, seguido de hidrólisis *in situ* del aza-fosforano intermedio con exceso de agua produce la bis-amina (XVIII). En ciertos casos, la reducción de la bis-azida se consigue por tratamiento de (XVII) con gas hidrógeno, en presencia de un catalizador, tal como paladio sobre carbono, en un disolvente tal como THF o metanol. La funcionalización posterior de (XVIII) se consigue como se ha descrito anteriormente para producir (XIX). En particular, en el caso en el que  $\text{R}^4$  constituye parte de una estructura anular de piperazina, (XVIII) se trata con un dihaluro de alquilo, tal como 1,2-dibromoetano, en presencia de una base, tal como trietilamina, en un disolvente tal como THF acuoso o diclorometano, aproximadamente a temperatura ambiente, para dar (XIXa). El compuesto intermedio (XIXa) se convierte en (XIXb) como se ha descrito anteriormente. Los ácidos requeridos (IV) se obtienen a partir de los ésteres correspondientes (XIX o XIXb) mediante hidrólisis formal de la funcionalidad éster. Las condiciones de reacción empleadas dependen del tipo de éster usado. En el caso de un éster de metilo, etilo u otro alquilo sencillo, la hidrólisis se consigue habitualmente mediante tratamiento breve con una base acuosa, tal como hidróxido sódico o de litio en una mezcla de disolventes de THF, agua y metanol. Sin embargo, también se pueden usar otros protectores de grupos ácidos, tales como bencilo, 2-trimetilsilil-etilo o 2,2,2-tricloroetilo. En estos casos, la conversión del éster en el ácido correspondiente se consiguió usando los procedimientos de desprotección convencionales de la bibliografía (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. Cuarta edición. John Wiley & Sons, Inc. 2006).



ESQUEMA 4

5 Alternativamente, la subestructura 1,2-diamino-etilo se puede preparar a partir de una arilalquil cetona adecuada tal como (XX) (ESQUEMA 5). Por ejemplo, el tratamiento de (XX) con triflato de trimetilsililo, en éter, aproximadamente a 0 °C, en presencia de trietilamina proporciona silil-enol éter (XXI). El tratamiento de (XXI) con un agente de halogenación, tal como bromo, NCS, o tribromuro de piridinio en un disolvente inerte tal como diclorometano o ciclohexano, a una temperatura entre -78 °C y la temperatura ambiente proporciona la α-halo-cetona (XXII). (XXII) se condensa con una amina (NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) en un disolvente inerte tal como tolueno, THF, acetonitrilo o DMA, a temperatura ambiente o superior, para producir la α-amino-cetona (XXIII). La aminación reductora de (XXIII) como se ha descrito anteriormente, produce el diamino-etil derivado (XXIV) que se procesa adicionalmente (retirada de bencil éter y oxidación) para proporcionar el ácido (IV) requerido como se ha descrito anteriormente.

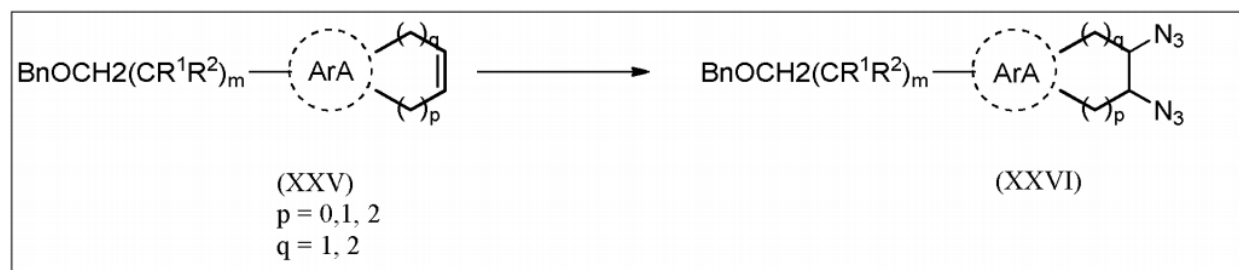
10



ESQUEMA 5

5 En el caso en el que  $\text{Y}_1$  es un grupo propilo o butilo 1,2-diaminosustituido, los sustrato de alqueno requeridos para la química mencionada anteriormente se preparan a partir del haluro de fenilo (I, Br, Cl) o triflato apropiados y un alil o butenil Grignard en presencia de un catalizador de cobre tal como  $\text{CuBr}:\text{DMS}$  en un disolvente tal como THF aproximadamente a temperatura ambiente.

10 En una variante del sistema 1,2-diamino en la que,  $\text{Y}_1$  es un amino-alquilo,  $\text{Y}_2$  es un amino alquilo tal que el sustituyente en el carbono que porta la amina de  $\text{Y}_1$  y el sustituyente en el carbono que porta la amina de  $\text{Y}_2$  forman conjuntamente un anillo, los ácidos (IV) requeridos se preparan a partir del alqueno cíclico benzocondensado (XXV) apropiado (ESQUEMA 6). La bis azidación de (XXV) proporciona la bis azida cíclica (XXVI) que se procesa como se ha descrito previamente para proporcionar el ácido (IV) requerido.



ESQUEMA 6

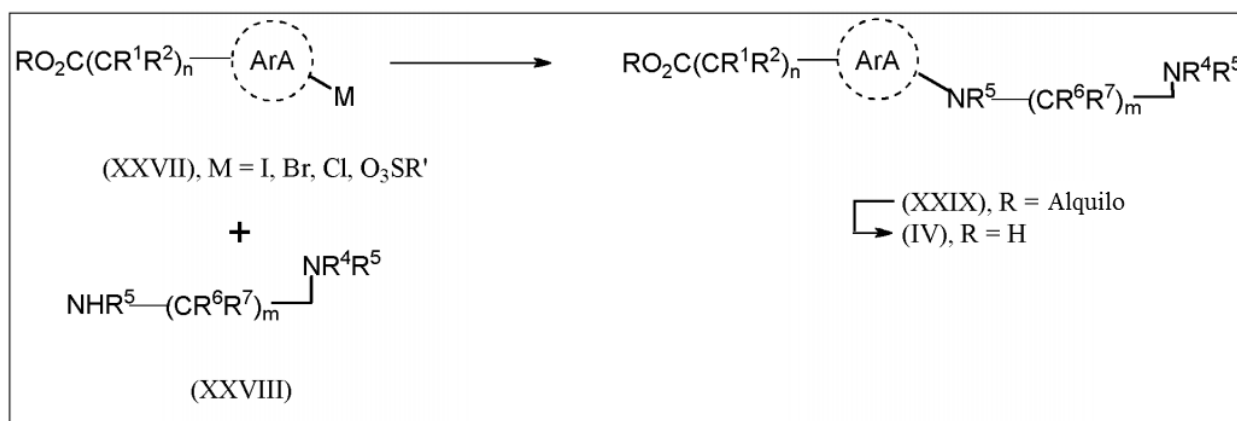
15 En el caso en el que  $\text{Y}_1$  = un amino-alquil-amino opcionalmente sustituido, los ácidos (IV) requeridos se preparan (ESQUEMA 7) mediante acoplamiento cruzado de un bromuro de arilo (XXVII, M = Br), yoduro de arilo (XXVII; M = I), cloruros de arilo (XXVII; M = Cl) o éster de aril-sulfonato (XXVII; M =  $\text{O}_3\text{SR}$ ) apropiados con una diamina (o diamina mono-*N*-protegida) (XXVIII) (Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions, 2ª ed., Wiley-VCH: 2004) para dar el compuesto intermedio (XXIX). Esto va seguido de hidrólisis de la funcionalidad éster para dar (IV). El acoplamiento cruzado de (XXVII) con aminas se lleva a cabo generalmente con catálisis de paladio, usando una fuente de paladio tal como bis(dibencilidenacetona)paladio, tris(dibencilidenacetona)bis-paladio o diacetato de paladio en un disolvente tal como tolueno, THF, DMF o DMA a temperaturas entre 80 y 110 °C en presencia de una base tal como *t*-butóxido sódico, fosfato potásico o hexametildisilazida de litio y un ligando tal como 2-diciclohexilfosfina-2'-dimetilamino-bifenilo, 2,2'-bis(difenil-fosfina)-1,1'-binaftileno, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)-xanteno,

20

25

tri(*tert*-butil)-fosfina, 2-(di-*tert*-butilfosfino)-1,1'-bifenilo, 2,8,9-triisobutil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano, 2-metil-*N,N'*-bis(isobutil)-2-[[*iso*-butil]amino]-metil]-1,3-propanodiamina o el sistema PEPPSI (Chemical Society Reviews, (2011), 40, 5151-5169). En ciertos casos, el acoplamiento cruzado de (XXVII) y (XXVIII) emplea un catalizador de cobre, tal como yoduro de cobre y un ligando 1,3-dicarbonilo tal como 2-isobutil-ciclohexanona en DMF en presencia de una base tal como Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a una temperatura entre la temperatura ambiente y 100 °C. En el caso en el que M es un nonaflato, la base es generalmente DBU o MTBD (7-metil-1,5,7-triaza-biciclo-[4.4.0]-dec-5-eno) y los ligandos son 2,4,6-triisopropil-2'diciclohexilfosfino-bifenilo o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)-xanteno en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura de 100-150 °C (Journal of Organic Chemistry (2006), 71, 430).

El grupo protector de *N* empleado en (XXVIII) es generalmente un carbamato, tal como *tert*-butilo, bencilo o 2-trimetilsilil-etilo. La retirada de tales grupos emplea condiciones convencionales descritas en la bibliografía (Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, John Wiley & Sons, Inc., 2006).



ESQUEMA 7

En el caso en el que Y<sub>1</sub> = un amino-alquilo opcionalmente sustituido e Y<sub>2</sub> es, independientemente, un amino alquilo opcionalmente sustituido, los ácidos requeridos ((IV), FIGURA 1) se preparan habitualmente mediante la introducción secuencial de la funcionalidad amina en la correspondiente estructura de carbono sustituida con hidroxilo u oxo. La conversión de un grupo funcional hidroxilo en una amina se consigue mediante una de una diversidad de secuencias de reacción conocidas en la bibliografía (Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989). Estas implica generalmente la conversión del alcohol en un grupo saliente, tal como un yoduro, bromuro, bencenosulfonato, mesilato o triflato, seguido del desplazamiento del grupo saliente usando una sal de anión de azida, tal como azida sódica o azida de tetrabutilamonio, en un disolvente tal como DMF, DMA DMSO o acetonitrilo. La azida se reduce a continuación a la correspondiente amina primaria por hidrogenación o reacción de Staudinger, como se ha descrito anteriormente. Alternativamente, la introducción de la funcionalidad amina primaria se efectúa por conversión de la funcionalidad alcohol en la correspondiente ftalimida en condiciones de Mitsunobu (Chemical Reviews, (2009) 2551-2651), seguido de desprotección de la ftalimida por tratamiento con un exceso de hidrazina, en un disolvente tal como etanol, a temperatura ambiente o superior.

La conversión de una funcionalidad oxo en la correspondiente amina se consigue por aminación reductora o formación de *t*-butil-sulfinimida y adición de hidruro/alquilación de la funcionalidad C=N de la imina (Chemical Reviews, (2010), 110(6), 3600-3740). En un caso especial en el que el oxo es parte de un grupo ácido carboxílico, la funcionalidad amina se puede introducir mediante una transposición de Curtius (Tetrahedron (1974), 30 (14): 2151-2157).

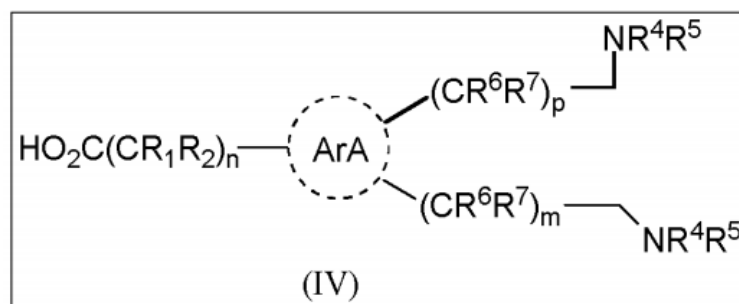
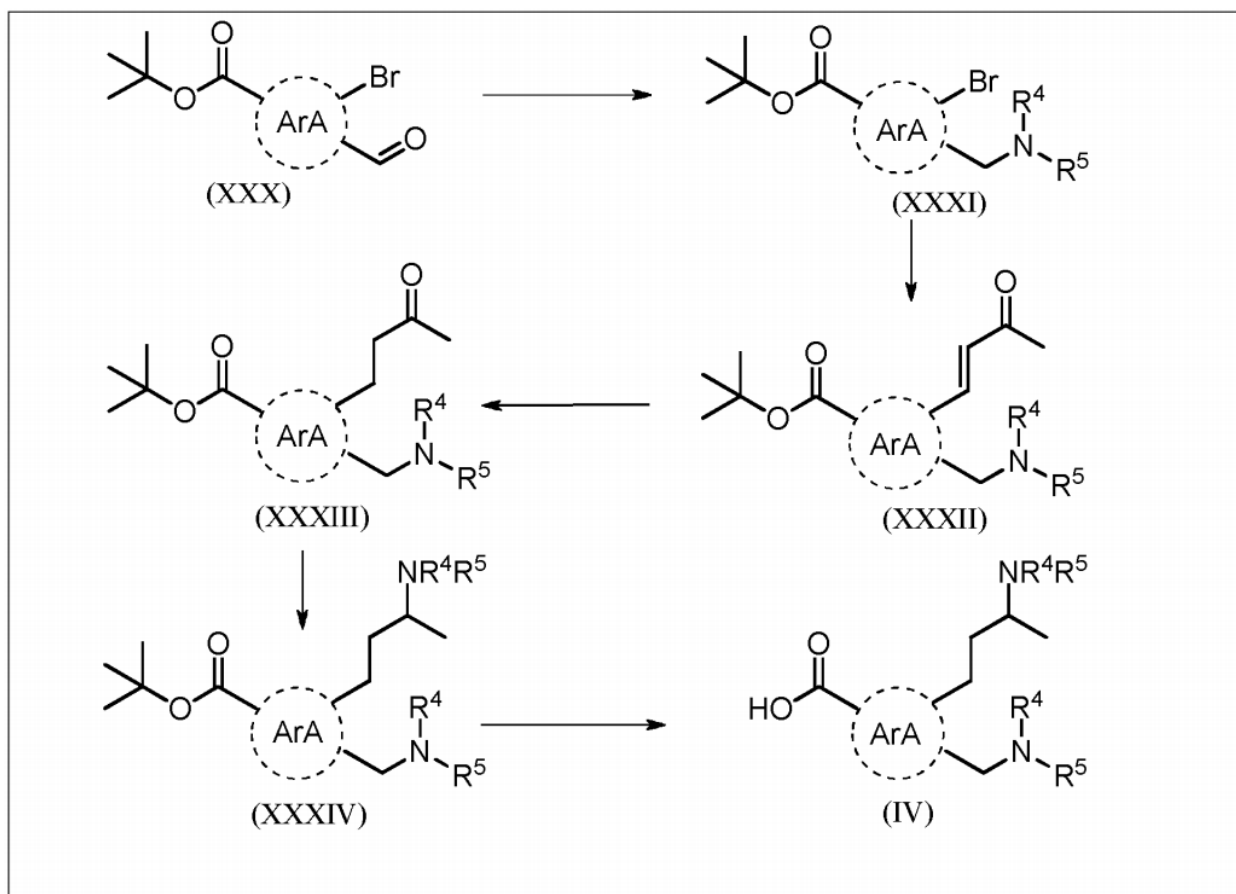


FIGURA 1

La estructura de carbono sustituida con hidroxilo u oxo apropiada se prepara mediante una de una amplia diversidad

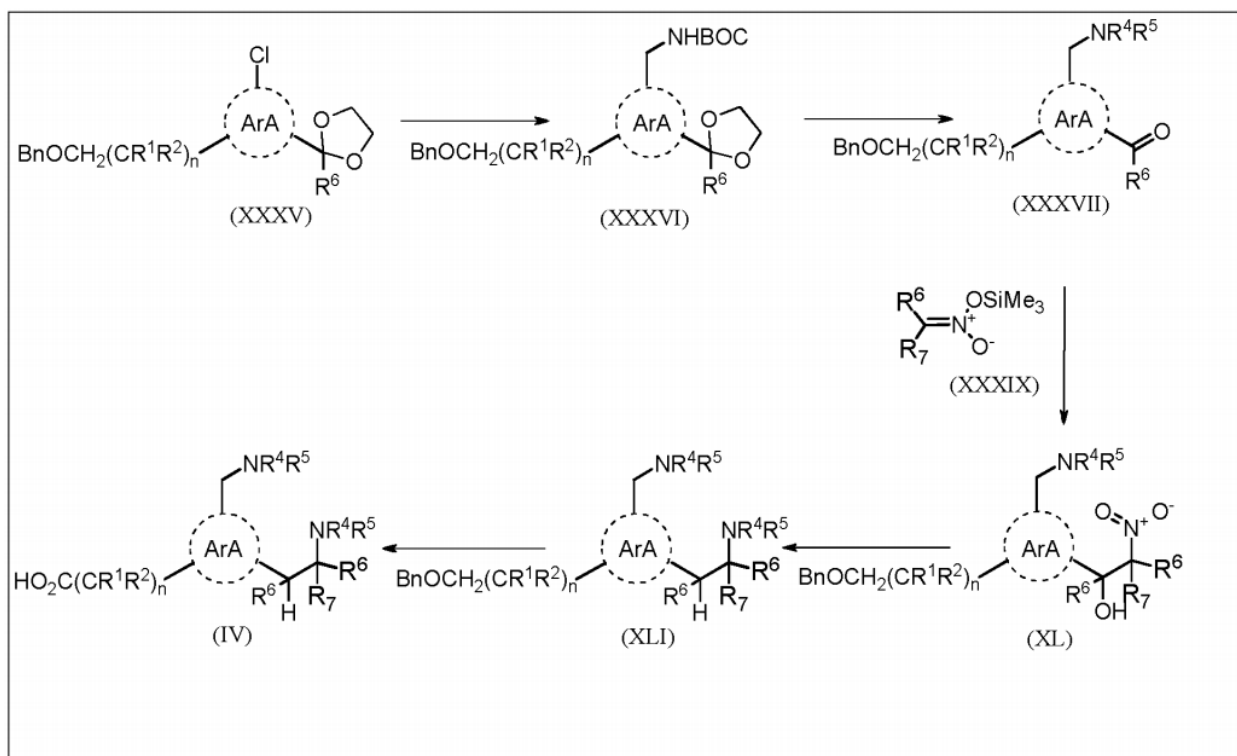
de secuencias conocidas en la bibliografía. La secuencia empleada en un caso dado depende de la disposición específica de la funcionalidad diamina requerida. Por ejemplo, en el caso en el que  $p = 0$  y  $m = 2$  (IV), FIGURA 1), la estructura de carbono se prepara como se ilustra en el ESQUEMA 8. El tratamiento del 3-bromo-4-formil-benzoato (XXX) con una amina secundaria ( $R^3R^4NH$ ) en presencia de un agente reductor tal como borohidruro sódico, como se ha descrito previamente, proporciona la amina bencílica (XXXI). La exposición de este compuesto intermedio a una metil-vinil cetona en las condiciones de la reacción de Heck produce la cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada (XXXII). La reducción de (XXXII) usando un catalizador de Pd, Rh o Pt, tal como Pd al 10 % sobre carbono, o catalizador de Wilkinson en atmósfera de gas hidrógeno (1-4 atm), en un disolvente tal como tolueno, acetato de etilo, metanol o THF (o una mezcla de los mismos) de la temperatura ambiente a 70 °C da la acetona saturada (XXXIII). Alternativamente, la cetona insaturada (XXXII) se reduce por tratamiento con un exceso de magnesio, en un disolvente tal como metanol, aproximadamente a temperatura ambiente (Tetrahedron Letters, (1986); 27(21), 2409-2410). La aminación reductora de (XXXIII) con una amina secundaria ( $R^4R^5NH$ ), como se ha descrito anteriormente, proporciona (XXXIV). Finalmente, la hidrólisis de la funcionalidad éster en (XXXIV) produce el ácido (IV) requerido.



ESQUEMA 8

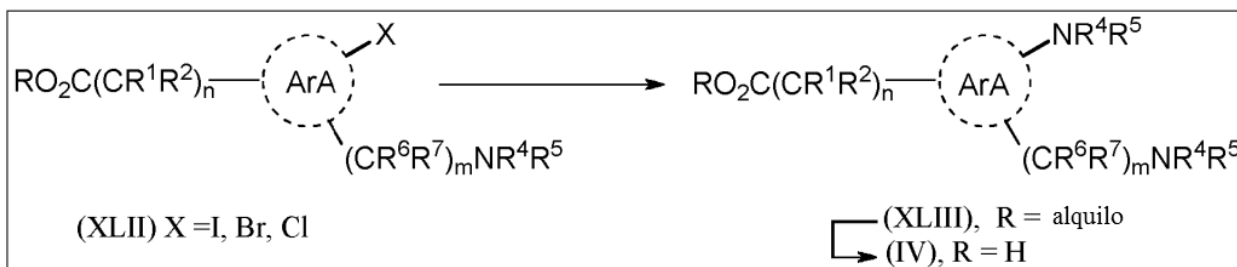
Además de la derivatización de un alcohol o carbonilo, la funcionalidad amino también se puede introducir, en forma latente (tal como un nitro, ciano, o amida) o directamente durante una reacción de formación de enlace C-C empleada en la construcción de la estructura de carbono. Por ejemplo (ESQUEMA 9), el acoplamiento del cloruro de arilo (XXXV) con (BOC-aminometil)-trifluoroborato potásico en presencia de  $Pd(OAc)_2$  y un ligando de fosfina tal como SPhos o XPhos y una base, tal como carbonato potásico, en una mezcla de disolventes de tolueno y agua, produce el derivado de bencilamina (XXXVI) (Organic Letters, (2011), 13(15), 3956-3959). La funcionalización de la BOC amina se consigue como se ha descrito anteriormente para dar (XXXVII). El acoplamiento de este compuesto intermedio con un nitronato de sililo (XXXVIII) en presencia de una fuente de iones fluoruro proporciona el producto de nitroaldol (XXXIX) (European Journal of Organic Chemistry, (2007), 16, 2561-2574). La reducción de (XXXIX) con hidruro de litio y aluminio en THF produce la bis-amina (XL). Este compuesto intermedio se derivatiza de nuevo como se ha descrito anteriormente para producir (XLI). (XLI) se convierte a continuación en el correspondiente ácido (IV) como se ha descrito anteriormente.





ESQUEMA 9

5 En el caso en el que  $Y_1$  = un amino-alquilo opcionalmente sustituido e  $Y_2$  es un grupo amino opcionalmente sustituido, los ácidos (IV) requeridos se preparan a partir del correspondiente bromuro (XXVI) (ESQUEMA 10) mediante una aminación catalizada con paladio como se ha descrito anteriormente (Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions, 2ª ed., Wiley-VCH: 2004) como se ilustra en el ESQUEMA 7.

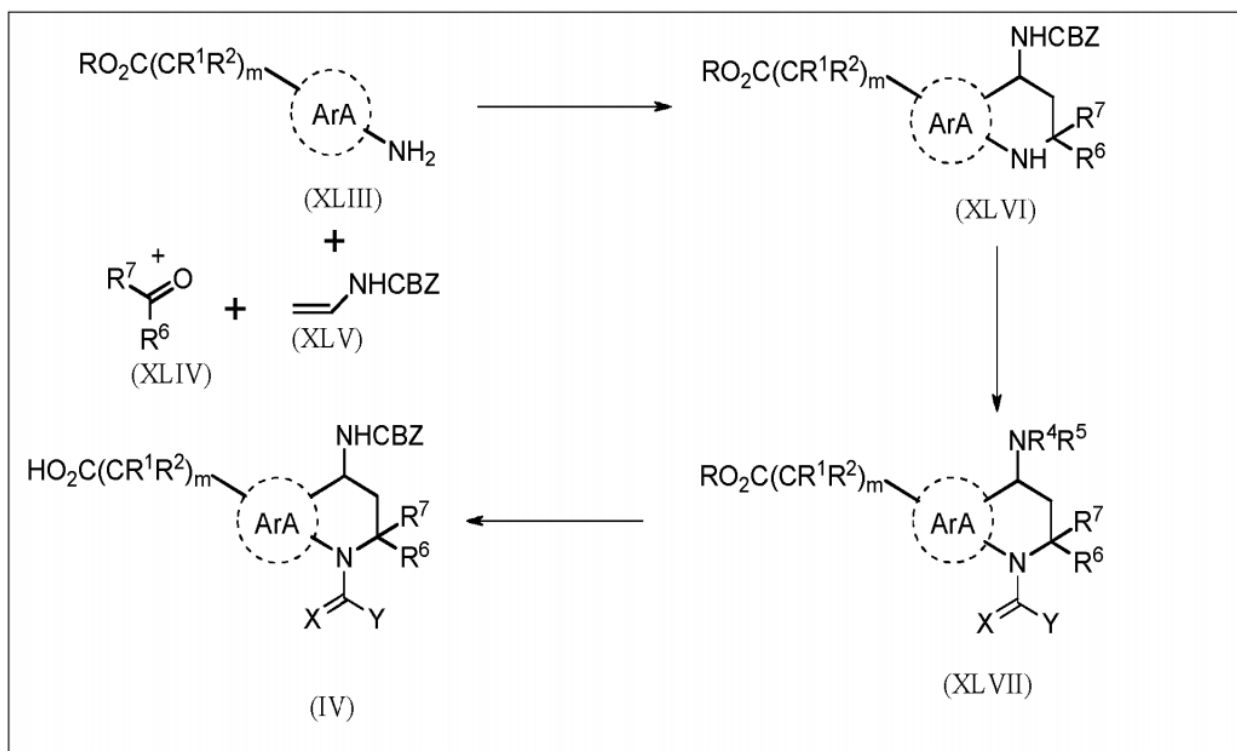


ESQUEMA 10

10 En una variante de este sistema en la que,  $Y_1$  = un amino-alquilo sustituido e  $Y_2$  es un grupo amino sustituido, tal que el sustituyente en el carbono portador de la amina de  $Y_1$  y el sustituyente de N de  $Y_2$  forman conjuntamente un anillo, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 11) se preparan usando una reacción de Povarov, (Name Reactions in Heterocyclic Chemistry II, (2011), 385-399 Wiley) a partir de la anilina (XLIII), aldehído o cetona (XLIV) sustituidos apropiadamente y un carbamato de *N*-vinilo (XLV) en presencia de un ácido tal como un éster de diarilo de ácido fosfórico (por ejemplo, el éster de ácido fosfórico de BINOL (Journal of the American Chemical Society, (2011), 133(37), 14804-14813) en un disolvente tal como diclorometano aproximadamente a 0 °C para dar (XLVI). La derivatización posterior de la funcionalidad amina en (XLVI), como se ha descrito previamente, seguido de hidrólisis de éster produce (IV).

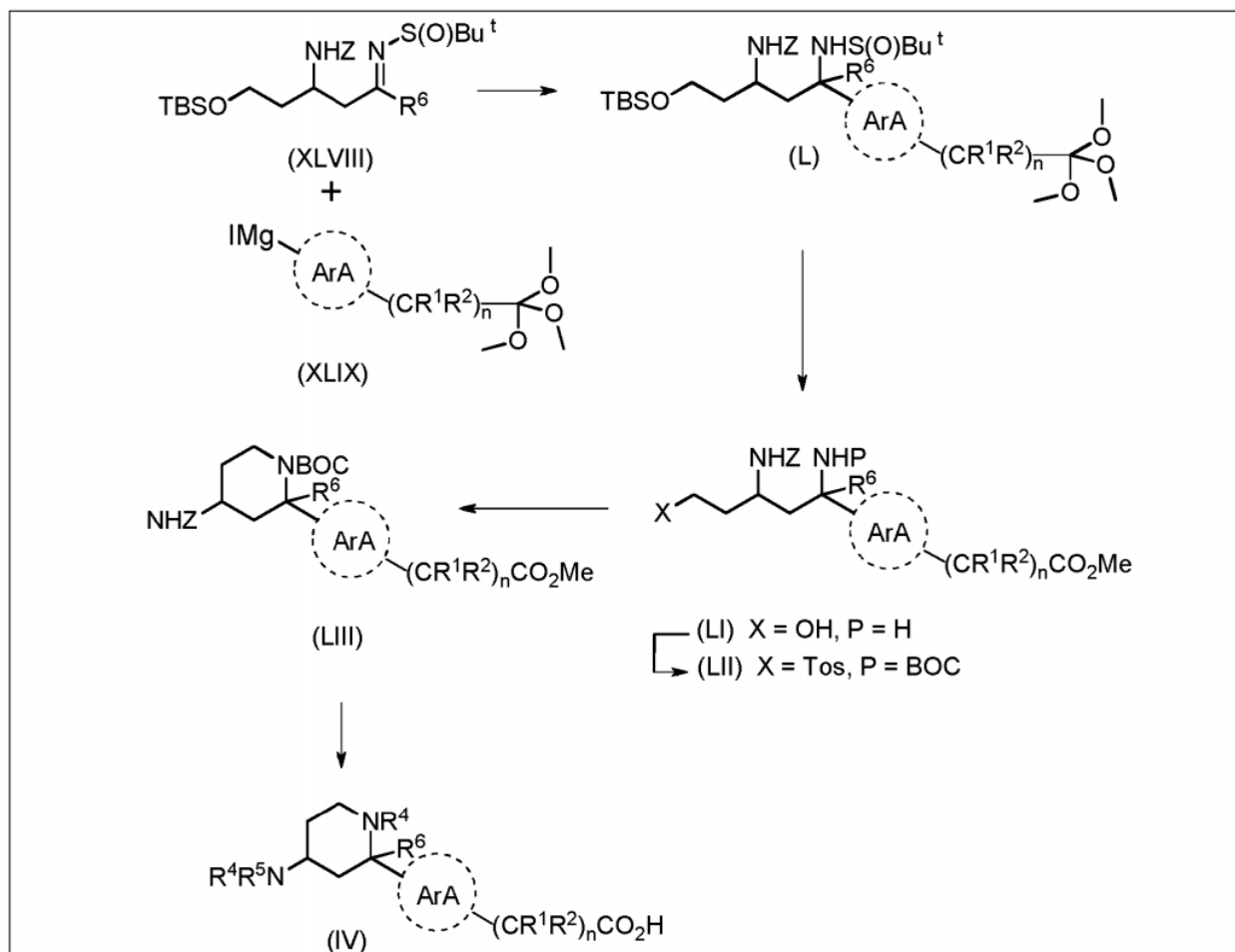
15

20



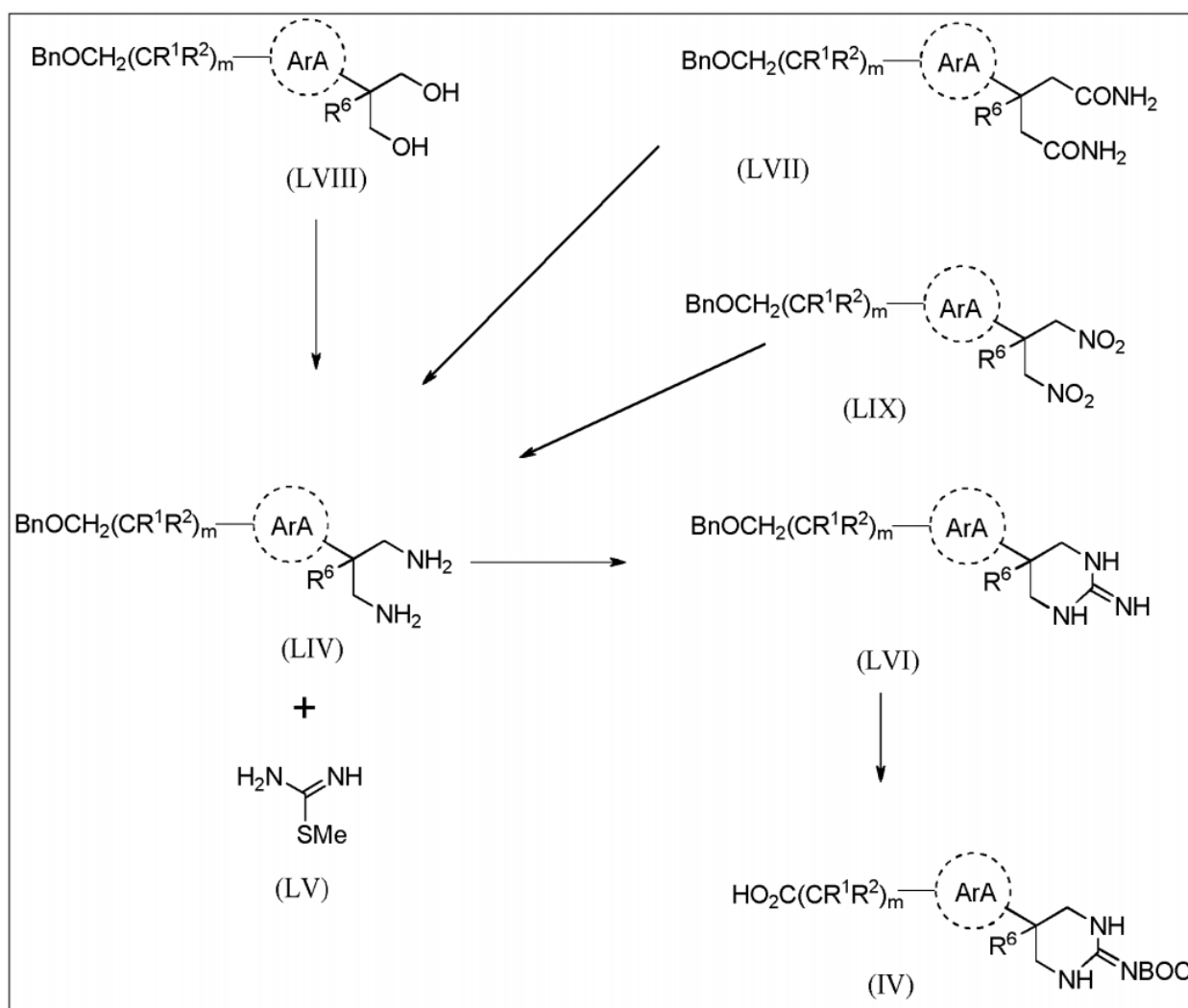
ESQUEMA 11

- 5 En el caso en el que  $\text{Y}_1$  = una piperidina opcionalmente sustituida con amino e  $\text{Y}_2$  es un H, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 12) se preparan por reacción de un reactivo de aril Grignard tal como (XLIX) con una sulfonimida protegida apropiadamente tal como (XLVIII), como se ha descrito previamente, para proporcionar el compuesto intermedio (L). El tratamiento de (L) con un ácido tal como TFA en diclorometano o HCl en dioxano produce el amino éster desprotegido (LI). La protección con Boc de (LI), seguido de la conversión del alcohol primario en el correspondiente tosilato, usando métodos convencionales, produce (LII). El tratamiento de (LII) con una base tal como  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , NaH, DBU o TMG en un disolvente tal como DMA, NMP o DMF efectúa la ciclación para dar (LIII). (LIII) se desprotege y se derivatiza, como se ha descrito previamente, para producir el ácido (IV) requerido.
- 10



ESQUEMA 12

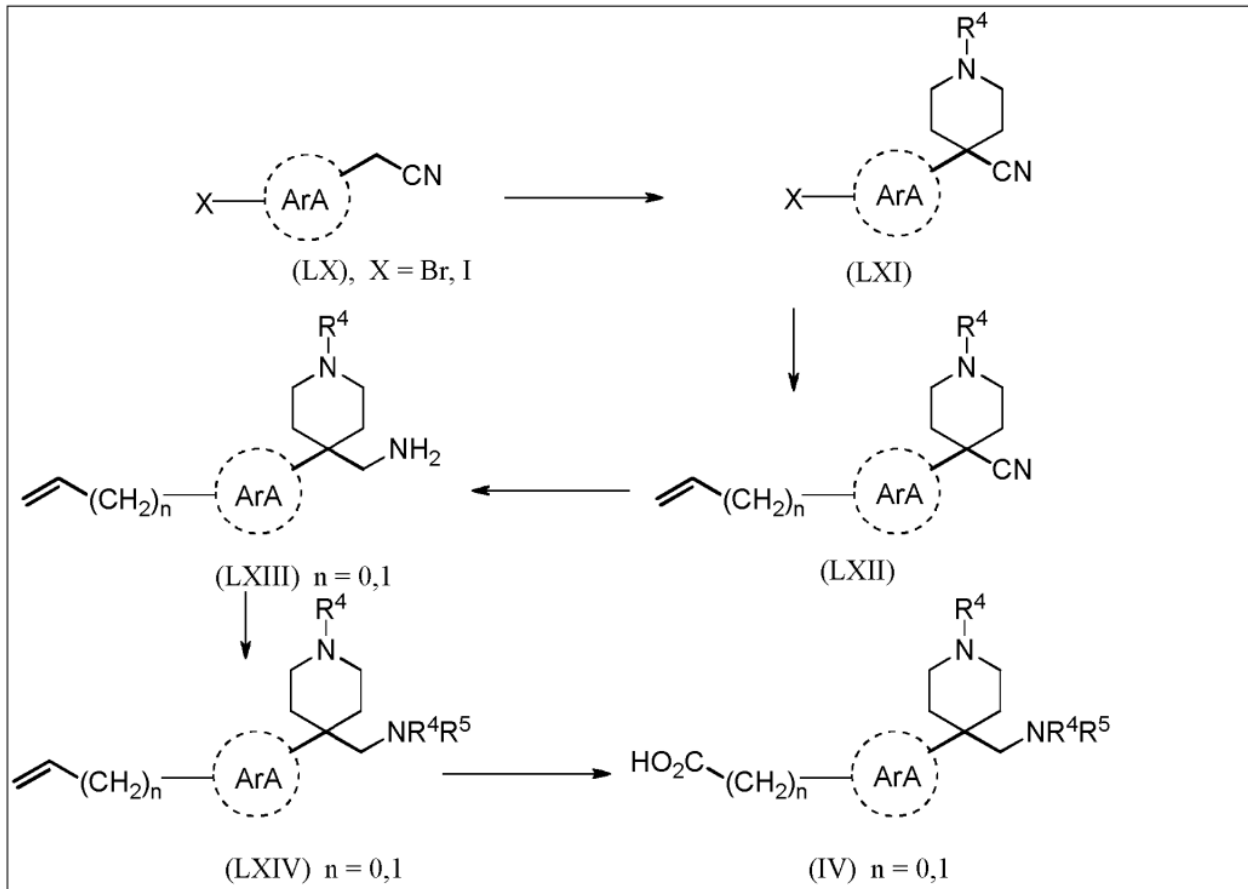
5 En una variante de este sistema, en la que  $Y_1$  = hexahidropirimin-2-imina e  $Y_2$  es un H, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 13) se preparan por condensación de un derivado de 2-fenil-1,3-diaminopropano (LIV) con sulfato de 2-metil-2-tiopseudourea (LV) (Journal of Medicinal Chemistry, (1985), 28(6), 694-8) para dar (LVI) que se procesa para dar (IV) como se ha descrito previamente. La 1,3-diamina (LIV) requerida se obtiene mediante degradación de Hofmann de la bis amida (LVII); mediante la introducción de la funcionalidad diamina en la correspondiente estructura de carbono sustituida con hidroxilo (LVIII) como se ha descrito previamente (Organic Letters, (2207), 10 9(21), 4203-4206) o mediante reducción del dinitroderivado (LIX) con un donador de hidruro, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF. El dinitroderivado se obtiene a partir de un aldehído/cetona apropiado por condensación con nitrometano en presencia de alúmina a temperatura ambiente (European Journal of Organic Chemistry, (2010), (3), 483-493) o mediante una condensación de nitroalqueno nitronato de sililo en presencia de una fuente de iones de fluoruro de amonio cuaternario (Angewandte Chemie International Edition, (2006), 45, 7606-15 7608).



ESQUEMA 13

En el caso en el que  $Y_1$  = una piperidina opcionalmente sustituida con amino-alquilo, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 14) se preparan por alquilación de un fenilacetnitrilo, fenil-acetona o derivado de ácido fenilacético sustituidos apropiadamente tales como (LX) con una bis-(cloroalquilamina), en presencia de una base tal como, hidruro sódico, *t*-butóxido potásico o hidróxido sódico, en un disolvente tal como THF, DMSO, tolueno o DMF. En el caso en el que la base es NaOH acuoso, también se puede usar un catalizador de transferencia de fase, tal como cloruro de metil-trioctanilamonio (Journal of Heterocyclic Chemistry, (1986), 23(1), 73-5) para proporcionar (LXI).

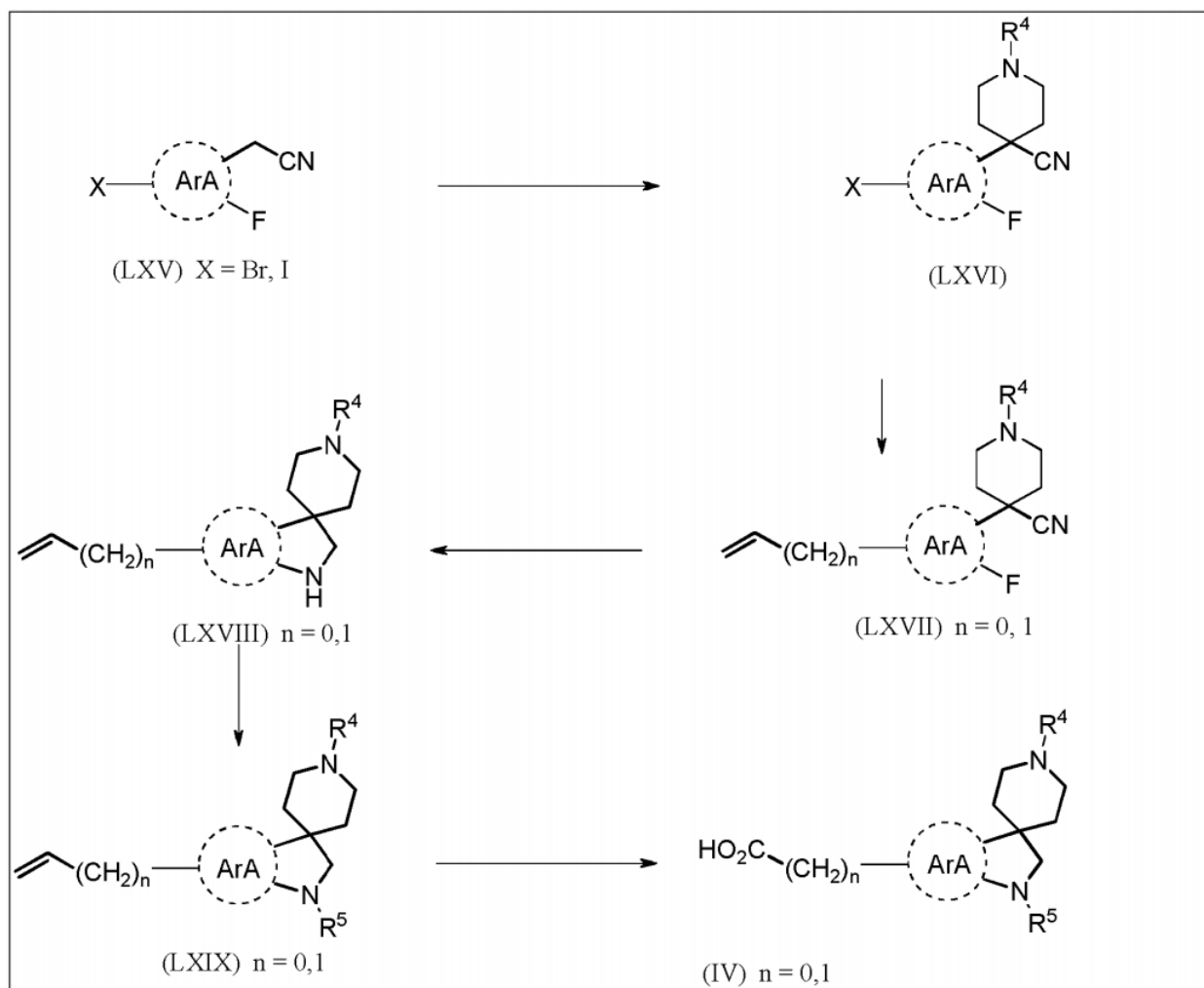
La funcionalización del yoduro/bromuro en (LXI) con un vinil o alil estannano, en un disolvente tal como DMF, en presencia de un catalizador de paladio, tal como  $(Ph_3P)_4Pd$ , produce la piperidina funcionalizada con olefina (LXII). El tratamiento de (LXII) con un agente reductor fuerte tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como THF o glime, proporciona una piperidina 4,4-disustituida (LXIII). La derivatización de la funcionalidad amina para dar (LXIV) se consigue como ya se ha descrito. La instalación de la funcionalidad carboxilo para dar (IV) se consigue mediante hidrobromación/oxidación para dar el correspondiente alcohol primario; o escisión oxidativa de la funcionalidad olefina para dar el aldehído con un carbono truncado, seguido de la oxidación adicional al ácido como se ha descrito previamente.



ESQUEMA 14

5 En una variante particular de este sistema, Y<sub>1</sub> = una piperidina 4-sustituida e Y<sub>2</sub> es a una amina sustituida tal que el sustituyente en la posición 4 de la piperidina y el sustituyente en la amina (Y<sub>2</sub>) forman conjuntamente un anillo, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 15) se preparan a partir de un 2-fluoro-aril/heteroarilacetonitrilo sustituido apropiadamente (Tetrahedron, (2004), 60(22), 4874-4878). Por ejemplo, el tratamiento de un 2-fluoro-acetonitrilo sustituido con bromo o yodo (LXV) con un derivado de bis-(2-cloroetil)-amina, como se ha descrito anteriormente, proporciona la piperidina (LXVI). La funcionalización del yoduro/bromuro con un vinil o alil estannano, en un disolvente tal como DMF, en presencia de un catalizador de paladio, tal como (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub>Pd, produce la piperidina funcionalizada con olefina (LXVII). El tratamiento de (LXVII) con un agente reductor fuerte tal como hidruro de litio y aluminio/etanol en un disolvente tal como glime, proporciona el espiro-indol (LXVIII).

10

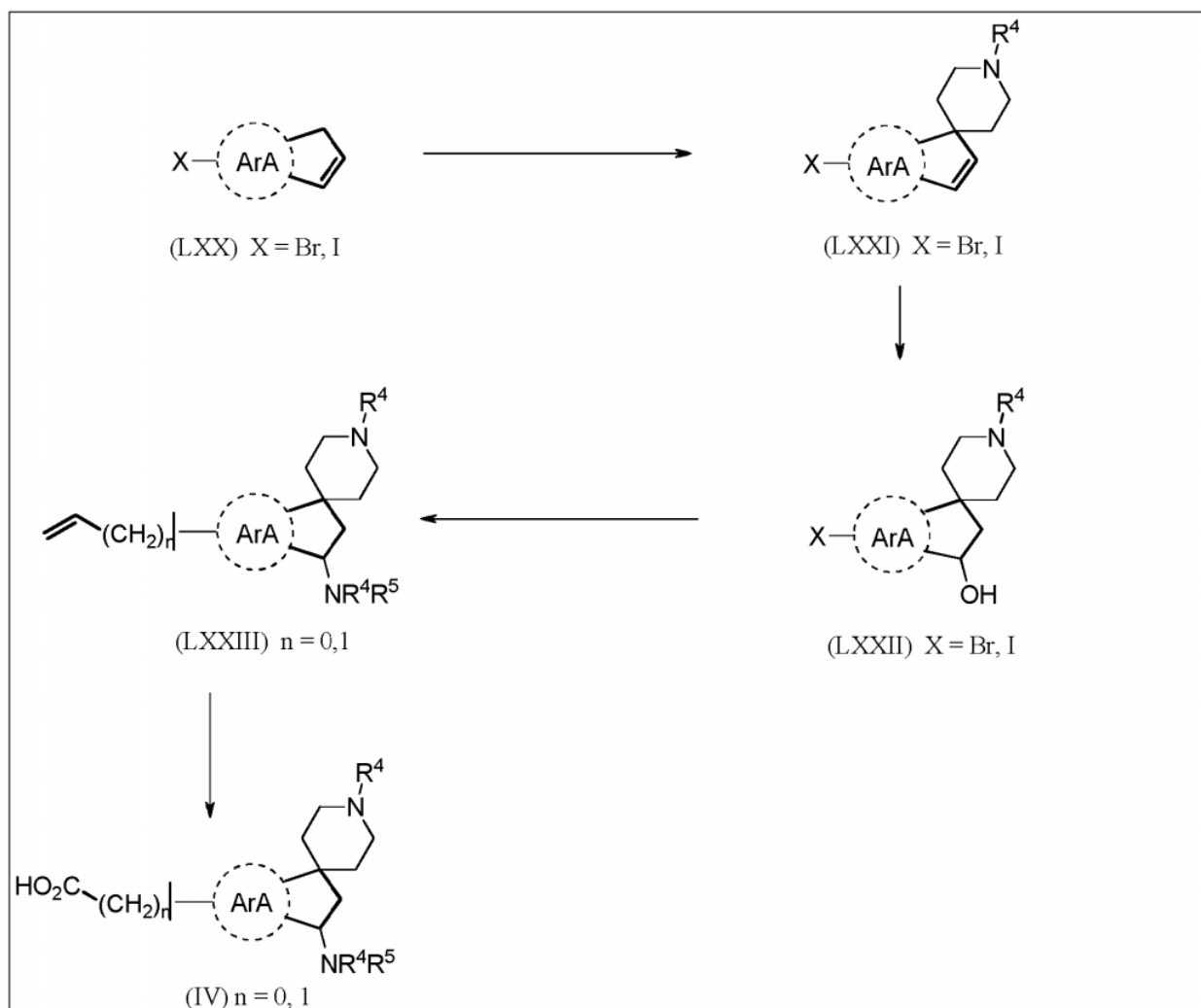


ESQUEMA 15

5 La derivatización de la funcionalidad amina para dar (LXIX) se consigue como ya se ha descrito. La instalación de la funcionalidad carboxilo para dar (IV) se consigue por oxidación de la funcionalidad olefina como se ha descrito previamente.

10 En otra variante de este sistema,  $Y_1$  = una piperidina 4-sustituída tal que el sustituyente en la posición 4 de la piperidina y el sustituyente orto en A, tomados conjuntamente, forman un anillo carbocíclico. En este caso, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 16) se preparan a partir de un ciclopentadieno condensado con arilo apropiado. Por ejemplo, el tratamiento de (LXX) con un derivado de bis-(2-cloroetil)-amina en presencia de una base fuerte, tal como LHMDs, en un disolvente tal como THF, aproximadamente a 0 °C, produce el espiro-ciclopentadieno (LXXI) (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (2012), 22(1), 363-366). La hidrobromación de la olefina con 9-BBN en THF aproximadamente a 0 °C seguido de procesamiento oxidativo (NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) proporciona el

15



ESQUEMA 16

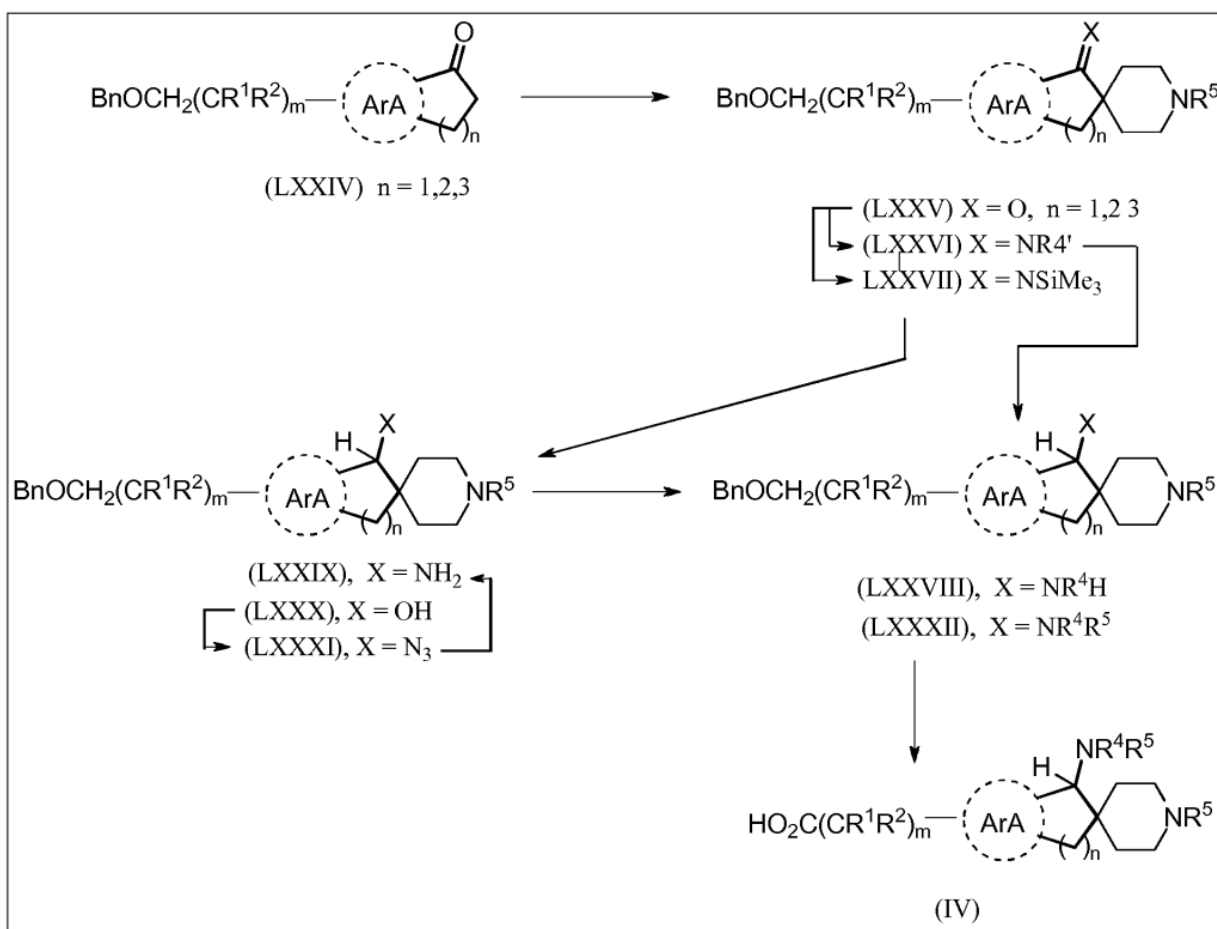
5 derivado de hidroxilo (LXXII). La derivatización de la funcionalidad alcohol, como se ha descrito anteriormente, produce el derivado de diamina (LXXIII). La instalación de la funcionalidad ácido se consigue, como se ha descrito anteriormente, mediante acoplamiento de Stille del bromuro con un alil o vinil estannano seguido de oxidación del grupo olefina y oxidación adicional del alcohol/aldehído resultante al ácido correspondiente.

10 En el caso en el que Y<sub>1</sub> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> sustituido con piperidin-4-ilo, Y<sub>2</sub> es un grupo Cl-amino-alquilo tal que el C4 de la piperidina de Y<sub>1</sub> y el grupo alquilo C1 de Y<sub>2</sub> están conectados a través de un enlace para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 17) se preparan a partir de la cetona carbocíclica condensada con arilo/heteroarilo sustituida apropiadamente. Por ejemplo, el tratamiento de la cetona (LXXIV) con una bis-(bromoetil)-amina sustituida en presencia de una base tal como NaH, en un disolvente tal como DMF, DMA o NMP aproximadamente a 50 °C (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (2010) 20(2), 746-754) produce la espiro-piperidina-cetona (LXXV). La instalación de una segunda funcionalidad amino se consigue por tratamiento de (LXXV) con una amina (NHR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>) en presencia de un ácido de Lewis tal como TiCl<sub>4</sub>(OiPr)<sub>4-n</sub> (n = 0-4) en un disolvente, tal como benceno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y la de reflujo para dar la imina (LXXVI) (European Journal of Organic Chemistry, (2007), 18, 2945-2957. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1988), 12, 3399-406). La imina (LXXVI) se reduce con un agente reductor de hidruro tal como NaBH<sub>4</sub> o LiBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como THF, glime o metanol para dar (LXXVIII). Alternativamente, el tratamiento de (LXXV) con LHMDMS para formar la N-trimetilsililimina (LXXVII) *in situ*, seguido de reducción con NaBH<sub>4</sub> o LiBH<sub>4</sub> en un disolvente tal como THF proporciona la amina primaria (LXXIX) que se derivatiza a continuación como ya se ha descrito. Un tercer enfoque implica el tratamiento de (LXXV) con NaBH<sub>4</sub> o LiBH<sub>4</sub> seguido de la reacción del alcohol resultante (LXXX) con difenilfosforil azida, en presencia de DBU, en un disolvente tal como benceno o tolueno aproximadamente a 0 °C seguido de un periodo de calentamiento a una temperatura entre 50 y 100 °C para dar la azida (LXXXI). La azida se reduce y la amina primaria resultante (LXXIX) se derivatiza como se ha descrito previamente. El procesamiento de la cadena lateral de benciloxialquilo en (LXXXII) para proporcionar (IV) se consigue como se ha descrito previamente.

15

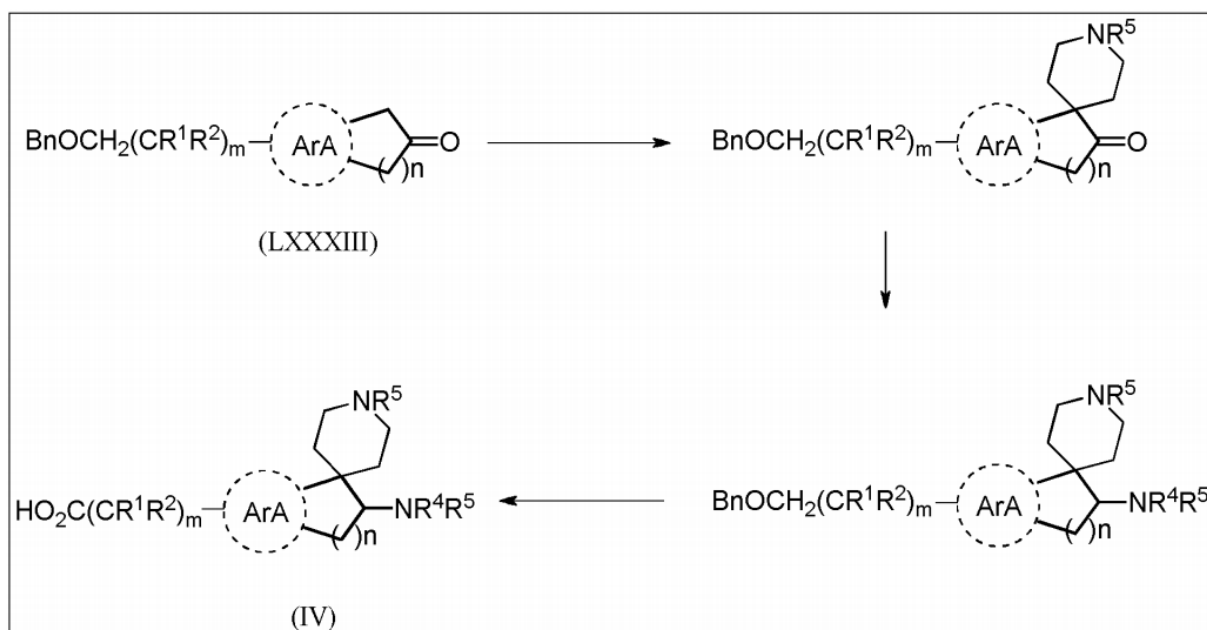
20

25



ESQUEMA 17

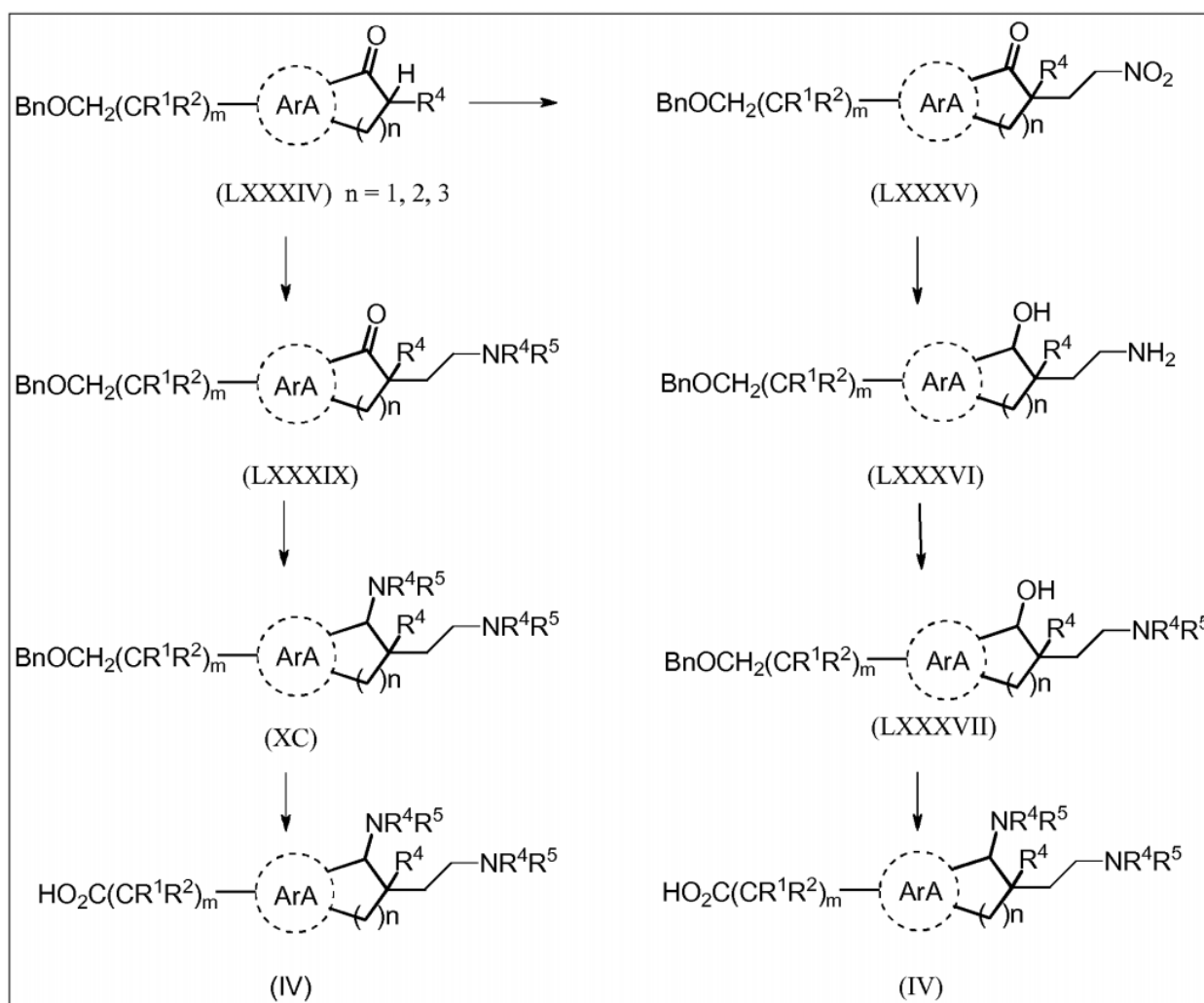
5 En una variante de este sistema, en la que  $\text{Y}_1$  es un alquilo  $\text{C}_2\text{-C}_4$  sustituido con amino,  $\text{Y}_2$  es un grupo piperidin-4-ilo tal que el sustituyente en C-4 en la piperidina de  $\text{Y}_2$  y el carbono sustituido con amino de  $\text{Y}_1$  forman conjuntamente un anillo de 5, 6 o 7 miembros, los ácidos carboxílicos (IV) requeridos (ESQUEMA 18) se preparan a partir de una cetona cíclica apropiada (LXXXIII) usando básicamente los mismos métodos para la formación del anillo de piperidina y la instalación de amina que se han descrito anteriormente.



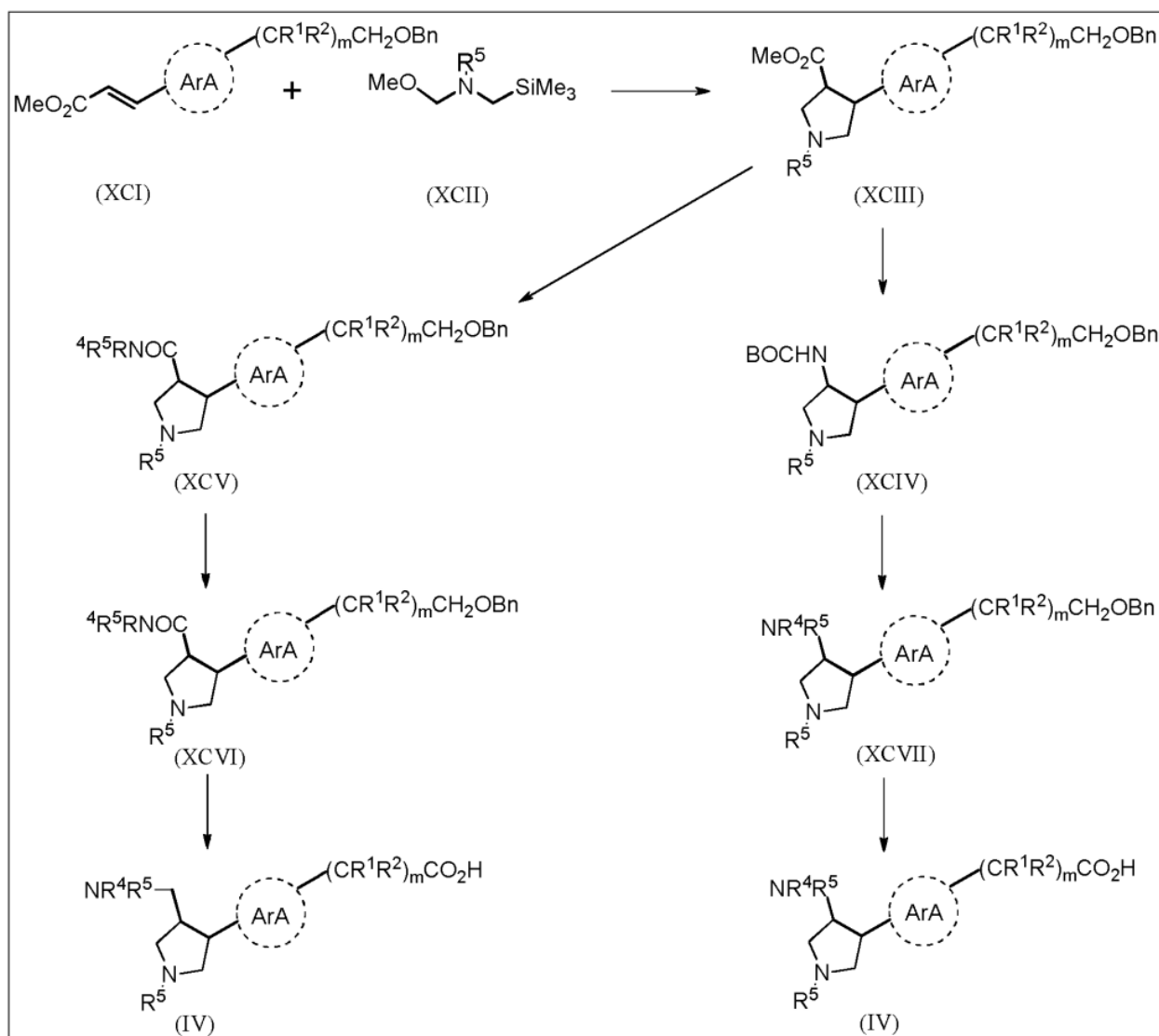
ESQUEMA 18



En una variante particular de este sistema, en la que  $Y_1$  es un alquilo  $C_3-C_4$  sustituido dibásico o catiónico, tal que el sustituyente en C2 en  $Y_1$  y el sustituyente en ArA, situado en orto con respecto a  $Y_1$ , forman conjuntamente un anillo, los ácidos carboxílicos (IV) requeridos (ESQUEMA 19) se preparan a partir de la cetona carbocíclica condensada con arilo/heteroarilo apropiada (LXXXIV). Por ejemplo, la formación del silil-enol éter de (LXXXIV), en condiciones convencionales, seguido de condensación del silil enol éter con un nitroalqueno apropiado en presencia de un ácido de Lewis, tal como  $TiCl_nO_iPr_{4-n}$  ( $n = 0-4$ ), en un disolvente tal como diclorometano, proporciona la cetona sustituida con nitro-etilo (LXXXV) (Journal of the American Chemical Society, (1984) 106(7), 2149-56). La reducción de (LXXXV) con un donador de hidruro tal como hidruro de litio y aluminio en THF produce el amino alcohol (LXXXVI). La derivatización del grupo amino primario de (LXXXVI), como se ha descrito previamente, produce el alcohol (LXXXVII). La conversión del alcohol en la azida y a continuación la amina derivatizada como se ha descrito previamente proporciona la diamina (LXXXVIII). Este compuesto intermedio se procesa para producir (IV) como se ha descrito anteriormente. De forma análoga, la reacción del silil-enol éter obtenido a partir de (LXXXIV) con un acetal de amina (Tetrahedron, (1988), 44(13), 4157-4172) en presencia de TMSOTf proporciona (LXXXIX) que se procesa, a través de (XC) para proporcionar (IV) como se ha descrito anteriormente.

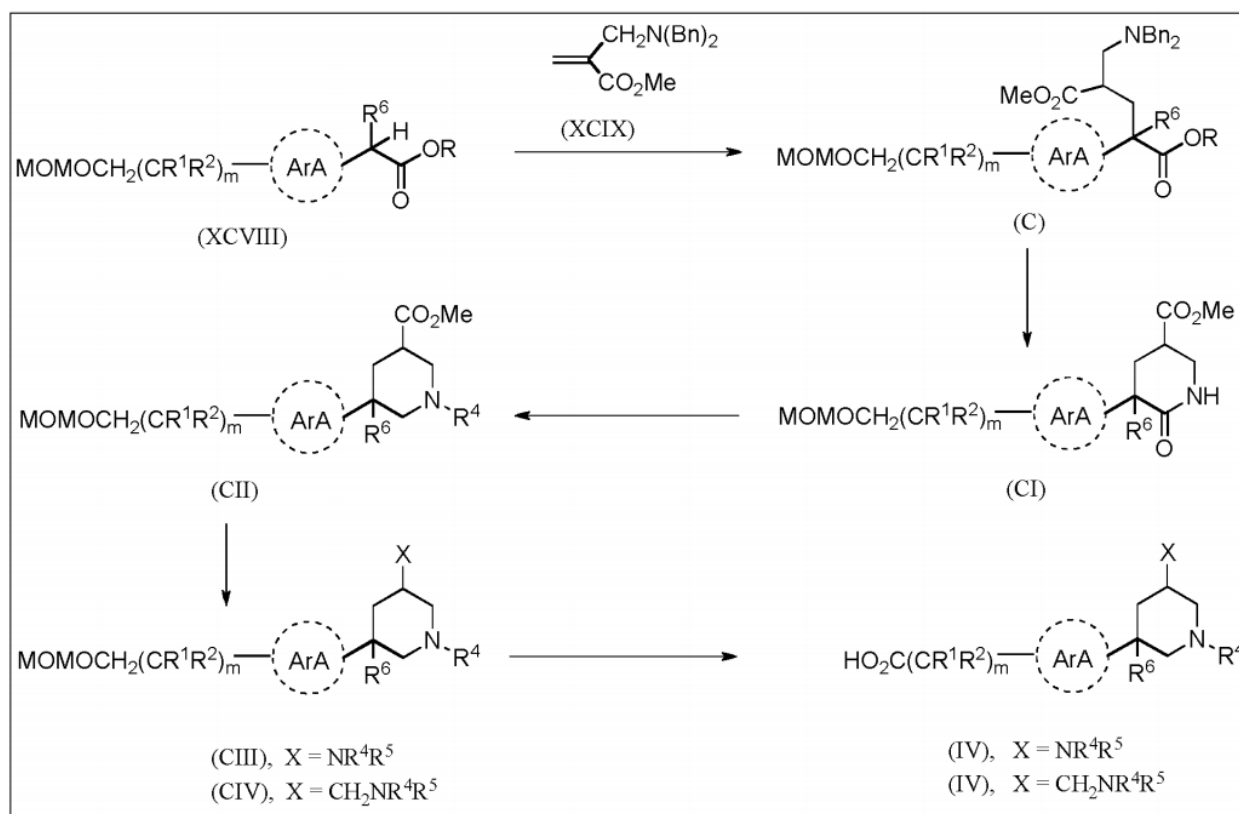


En el caso en el que  $Y_1$  es una pirrolidina sustituida con amino o aminometilo, los ácidos carboxílicos (IV) requeridos (ESQUEMA 20) se preparan a partir del cinamato apropiado (XCI) y un derivado de *N*-(metoximetil)-*N*-(trimetilsililmetil)-amina (XCII) en presencia de un ácido, tal como TFA, en un disolvente tal como tolueno o diclorometano, a  $0^\circ C$  o superior para dar (XCIII). El éster (XCIII) se procesa, mediante hidrólisis del éster y una transposición de Curtius, para proporcionar (XCIV) o mediante formación de amida para dar (XCV) y reducción del carbonilo de la amida para producir (XCVI) como se ha descrito previamente. El compuesto intermedio (XCIV) se derivatiza para dar (XCVII). Los compuestos intermedios (XCV) y (XCVII) se convierten en los correspondientes ácidos (IV) por retirada del bencil éter y oxidación del alcohol primario resultante como se ha descrito previamente.



ESQUEMA 20

- En una variante de este sistema, en la que  $Y_1$  es un grupo piperidin-5-ilo 3-amino o 3-aminometil-sustituido, los ácidos carboxílicos requeridos (IV) (ESQUEMA 21) se preparan por tratamiento de un éster del ácido fenil acético (XCVIII) apropiado con una base fuerte, tal como LDA o LHMDS, en un disolvente tal como THF, a una temperatura entre  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y  $0\text{ }^\circ\text{C}$  para formar el enolato, y a continuación reacción de este compuesto intermedio con un éster de 2-(*N,N*-dibencilamino)-metacrilato (XCIX) adecuado para dar (C). La desbencilación de (C) por hidrogenólisis, como se ha descrito anteriormente seguido de la ciclación del éster de amina primaria resultante en presencia de una base tal como DBU o TMG en un disolvente tal como tolueno a una temperatura entre la temperatura ambiente y  $100\text{ }^\circ\text{C}$  proporciona la lactama (CI).



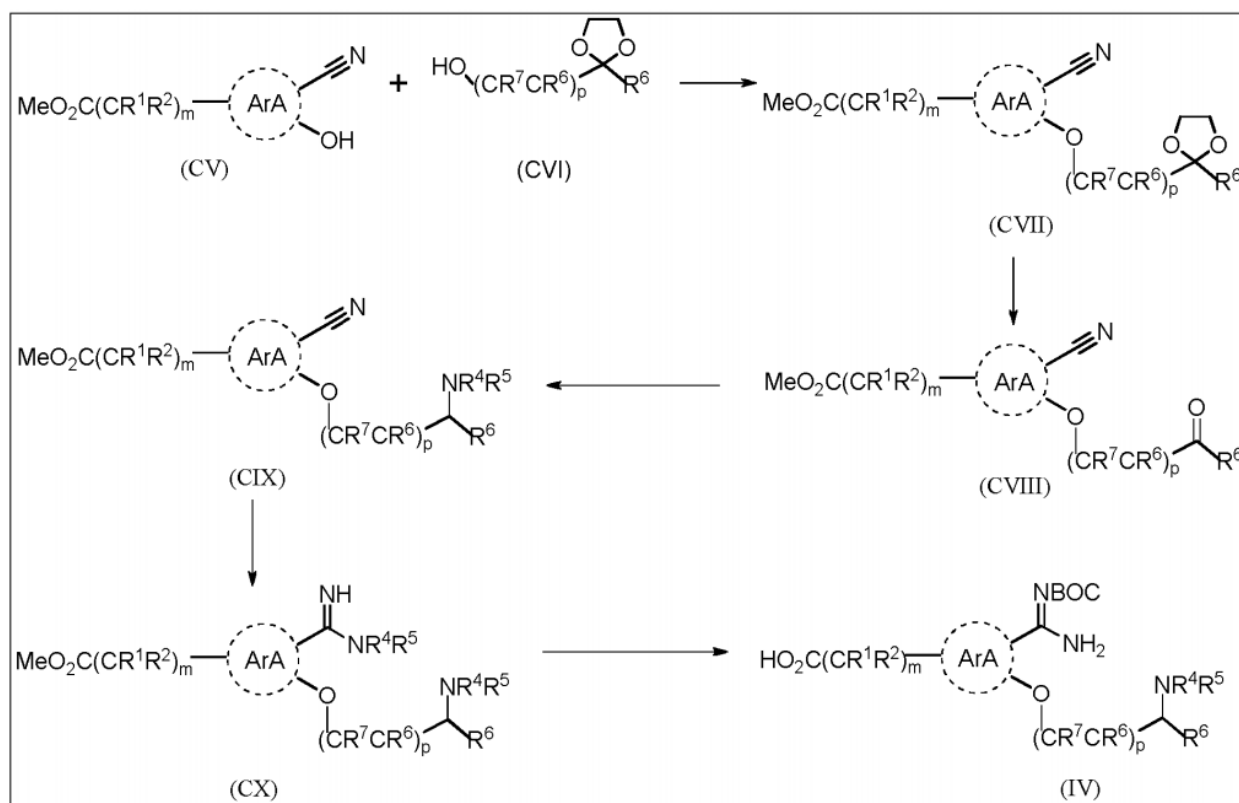
ESQUEMA 21

5 La derivatización del nitrógeno de la amida en (CI) y la reducción del carbonilo de la amida, como ya se ha descrito, proporciona la piperidina (CII). El procesamiento de la funcionalidad éster en (CII) para producir (CIII) o (CIV) se lleva a cabo como se ha descrito previamente. La retirada del grupo protector MOM, en condiciones convencionales, seguido de oxidación del alcohol primario resultante proporciona los ácidos (IV) requeridos.

10 En el caso en el que, Y<sub>1</sub> es un alcoxi aminosustituido, e Y<sub>2</sub> es una amidina unida al anillo de arilo a través de carbono, los ácidos (IV) requeridos (ESQUEMA 22) se preparan a partir del fenol cianosustituido (CV) apropiado por tratamiento con un alcohol funcionalizado adecuadamente (CVI) en presencia de un éster de azodicarboxilato tal como DEAD o DIAD y una fosfina tal como Ph<sub>3</sub>P, en un disolvente tal como THF en condiciones de reacción de Mitsunobu para dar (CVII). La desprotección de la funcionalidad carbonilo latente en (CVII) en condiciones convencionales proporciona (CVIII). El procesamiento posterior de (CVIII) produce la correspondiente amina (CIX).

15 La conversión de (CIX) en la amidina (CX) se consigue por tratamiento con HCl en metanol para formar el correspondiente éster de imidato seguido de la reacción de este compuesto intermedio con una amina apropiada (R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH), en un disolvente tal como metanol o THF aproximadamente a temperatura ambiente. Además, en el caso en el que R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH anterior es amoníaco, la funcionalidad amidina también se puede introducir por tratamiento del nitrilo (CIX) con hidroxilamina para dar la correspondiente N-hidroxil-amidina. Esto va seguido de hidrogenólisis catalítica (Pd sobre carbono en ácido acético/anhídrido acético) para proporcionar la amidina (CX). La acilación de la

20 funcionalidad amidina en (CX) e hidrólisis selectiva de la funcionalidad éster produce (IV).



ESQUEMA 22

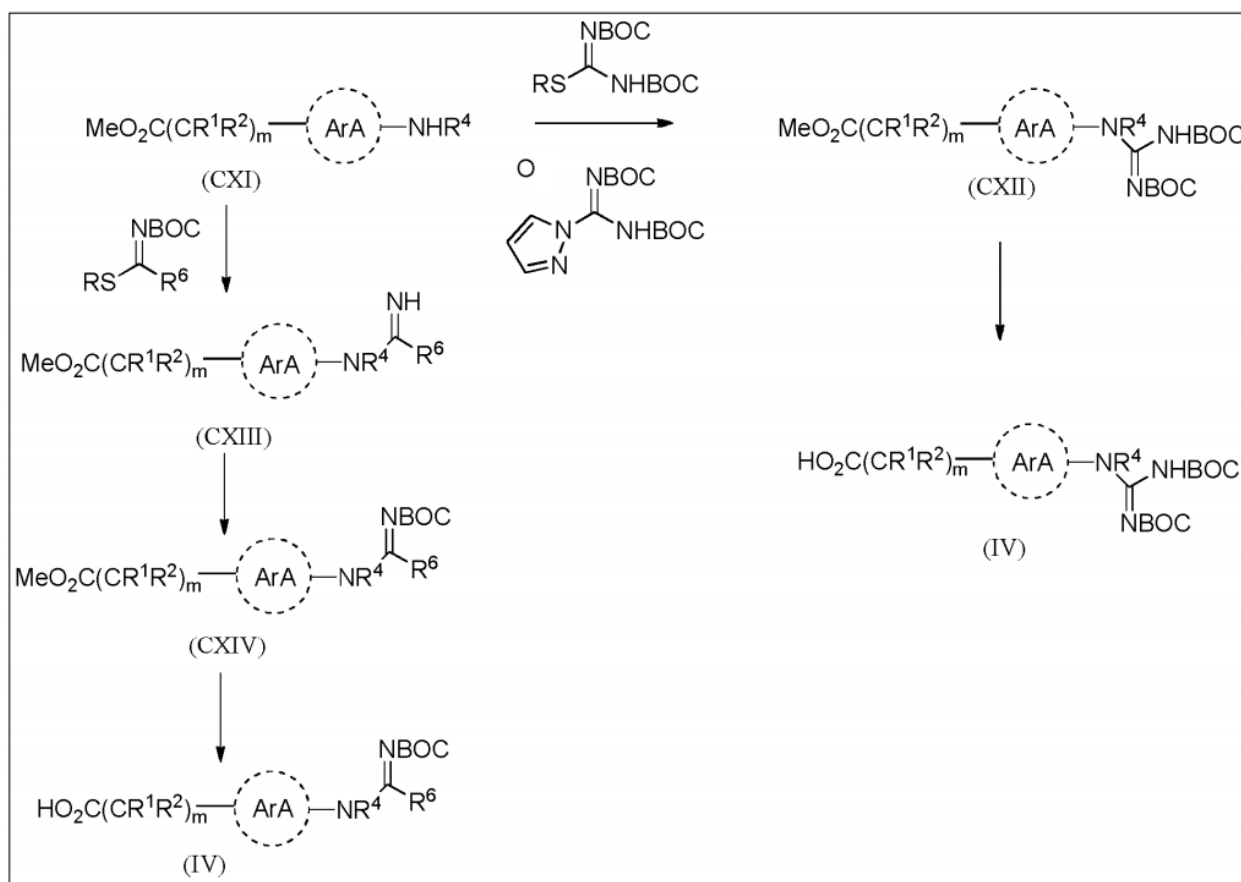
5 En el caso en el que  $Y_1$  es (o contiene) una guanidina, el grupo guanidino se obtiene a partir de la amina primaria o secundaria apropiada (CXI) (ESQUEMA 23) por tratamiento con un reactivo tal como 1,3-di-terc-butiloxi-carbonil-S-metilisotiurea, en un disolvente tal como DMF, (Synthesis, (2004), 37-42) o piridina a temperatura ambiente o superior, o por tratamiento con *N,N'* Bis-(BOC)-1H-pirazol-1-carboxamidina en presencia de una base tal como diisopropiletilamina, en un disolvente tal como DMF o DMA aproximadamente a temperatura ambiente para dar (CXII). La escisión selectiva de la funcionalidad éster en (CXII), como ya se ha descrito, proporciona el correspondiente ácido (IV). De forma análoga, la amina primaria o secundaria (CXI) se convierte en la funcionalidad amidina por tratamiento con un tioimidato de alquilo adecuado, tal como el derivado de tioimidato de 2-naftilmetilo (XVI), en un disolvente tal como etanol a una temperatura entre 0 °C y la temperatura ambiente (Tetrahedron Letters, (1997), 38(2), 179-182) para dar (CXIII). La protección de la amidina (CXIII) en forma de un derivado de carbamato, tal como BOC o Cbz (CXIV) en condiciones convencionales, seguido de hidrólisis selectiva del éster proporciona el ácido (IV).

10

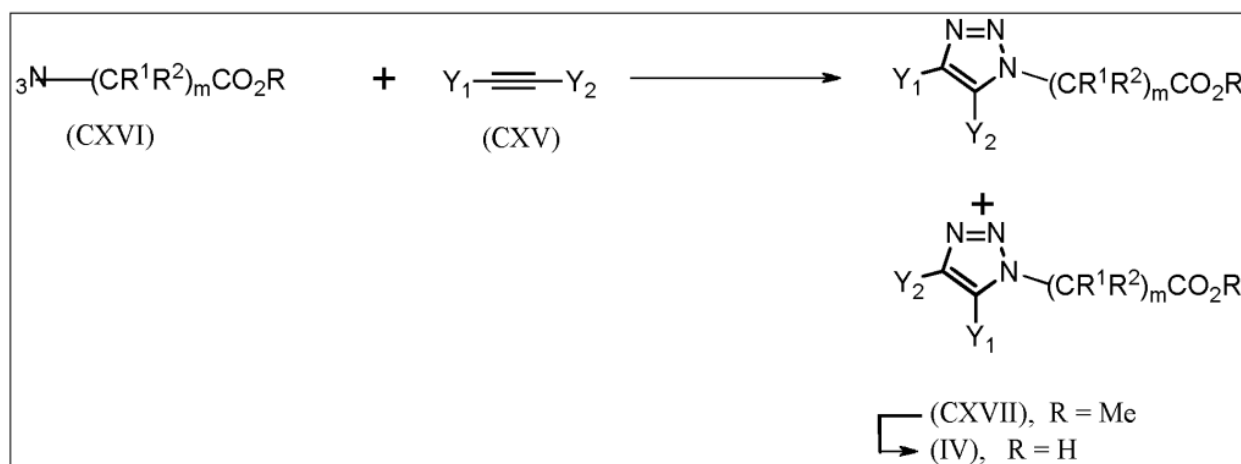
15

En ciertos casos, es conveniente ensamblar  $Y_1$  y/o  $Y_2$  antes de la formación del anillo heteroaromático. Por ejemplo, en el caso en el que ArA es un 1,2,3-triazol, los ácidos carboxílicos (IV) requeridos (ESQUEMA 24) se preparan por condensación de un alquino sustituido apropiadamente (CXV) con una azida sustituida apropiadamente (CXVI) en presencia de un catalizador de cobre (Chemical Society Reviews (2010), 39(4), 1302-1315) tal como sulfato de cobre/ascorbato sódico, en un disolvente tal como DMF/agua para dar (CXVII). La escisión de la funcionalidad éster en (CXVII) como se ha descrito previamente, proporciona (IV).

20



ESQUEMA 23

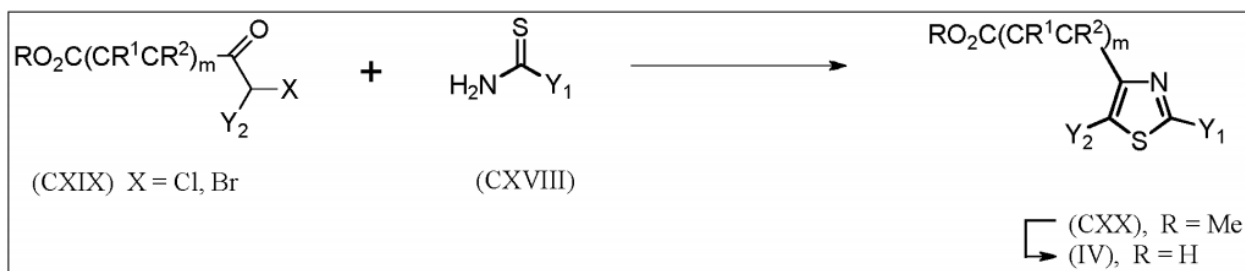


ESQUEMA 24

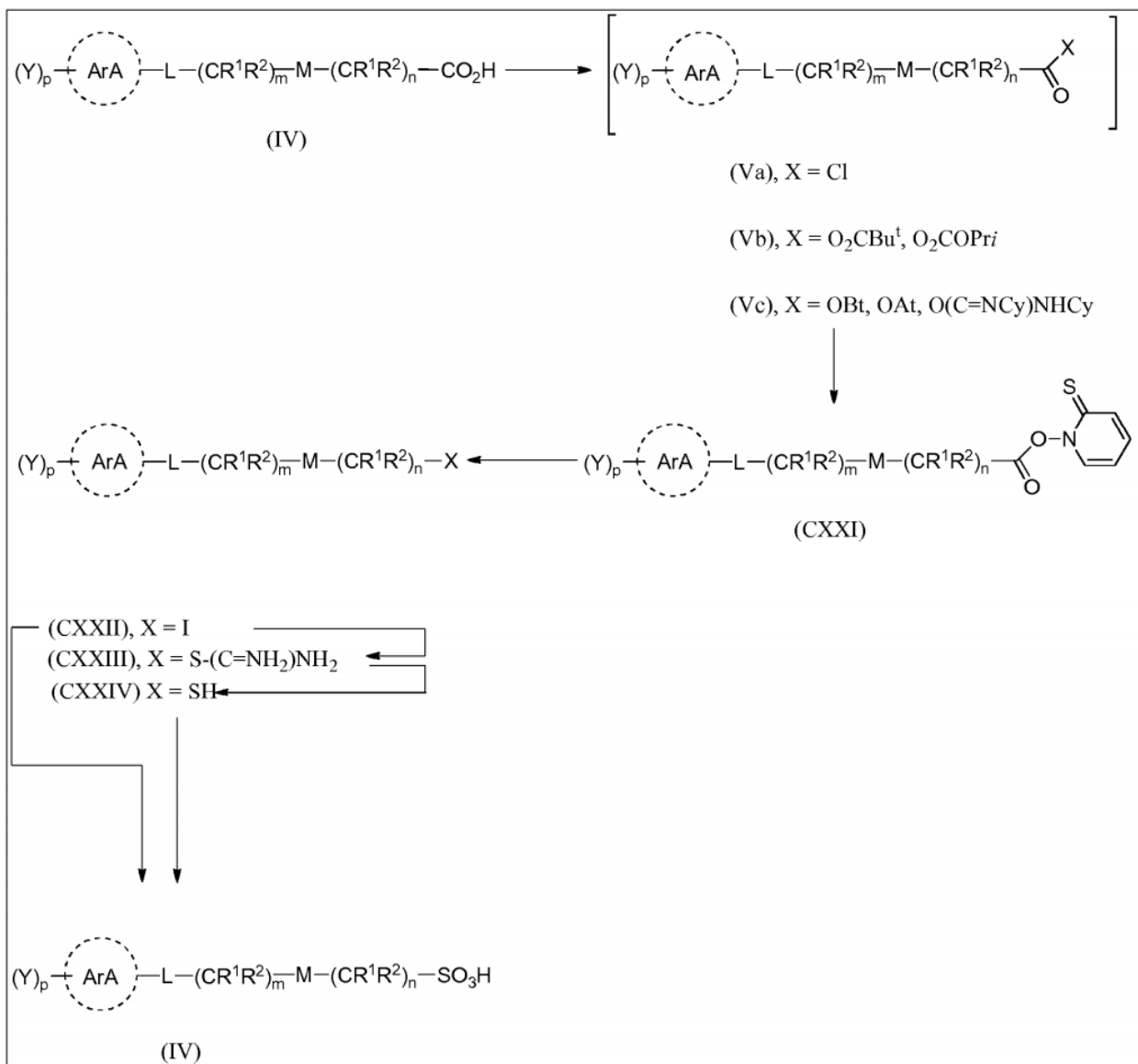
5

10

En el caso en el que ArA es un tiazol, los ácidos carboxílicos (IV) requeridos (ESQUEMA 25) se preparan a partir de una tioamida primaria/tiourea sustituida apropiadamente (CXVIII) y una  $\alpha$ -halo-cetona sustituida apropiadamente (CXIX) en un disolvente tal como tolueno, a una temperatura entre la temperatura ambiente y 120 °C para dar (CXX). La escisión de la funcionalidad éster en (CXX) como se ha descrito previamente proporciona (IV).



ESQUEMA 25



ESQUEMA 26

5

10

15

En el caso en el que Z es un grupo sulfonilo (ESQUEMA 26), el ácido sulfónico requerido se prepara a partir del correspondiente ácido carboxílico activado (V) por tratamiento con hidroxitiopiridona sódica en un disolvente tal como diclorometano, aproximadamente a temperatura ambiente para producir el éster de Barton intermedio (CXXI). (CXXI) se trata con yodoformo en CCl<sub>4</sub> bajo una lámpara UV de tungsteno aproximadamente a la temperatura de reflujo para proporcionar el producto de yodación descarboxilativa (CXXII) (Journal of Organic Chemistry, 75(19), 6489-6501; 2010). Alternativamente, el tratamiento del ácido (IV) con yodoso-benceno-diacetato y yodo en CCl<sub>4</sub>, bajo una lámpara UV de tungsteno, aproximadamente a la temperatura de reflujo (Journal of Organic Chemistry, (1986), 51, 402) proporciona (CXXII) directamente. El tratamiento de (CXXII) con sulfito sódico en etanol, isopropanol o acetona acuosos, a una temperatura entre 60 y 90 °C, seguido de acidificación produce el ácido sulfónico (IV). Alternativamente, el tratamiento de (CXXII) con tiourea en acetona, aproximadamente a 60 °C,

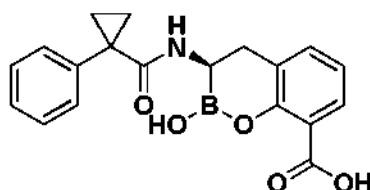
proporciona el derivado de sal de isotiuronio (CXXIII) (Synthetic Letters, (2010), 7, 1037). La escisión de (CXXIII) con tiosulfato sódico ac. da el tiol (CXXIV). El tratamiento de (CXXIV) con ácido per fórmico (ácido fórmico y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuosa de aproximadamente 0 °C a la temperatura ambiente) proporciona (IV).

- 5 Las aminas (III) requeridas se preparan de acuerdo con métodos de la bibliografía (documento de Patente WO2010/130708).

### **Ejemplos sintéticos**

- 10 Las siguientes preparaciones de compuestos de Fórmula I o Fórmula Ia y compuestos intermedios se dan para permitir que los expertos en la materia comprendan con mayor claridad y pongan en práctica la presente invención. No se deberían considerar como limitantes del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativas y representativas de la misma.

- 15 **EJEMPLO 1. Ácido (R)-2-hidroxi-3-(1-fenilciclopropanocarboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



- 20 **Etapa 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(1-fenilciclopropanocarboxamido)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo .**

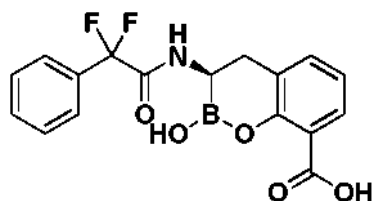
- A CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,61 ml, 9,4 mmol) en THF (20 ml) en atmósfera de argón a -100 °C (MeOH/N<sub>2</sub> líq.) se añadió n-BuLi (2,7 ml, 2,5 M en hexano) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 min. Se añadió una solución en THF (5 ml) de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico (2,37 g, 5,92 mmol) durante un periodo de 10 min. Después de 20 min, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a -78 °C, se añadió lentamente LHMDs (8,0 ml, 1 M en THF) y la mezcla de reacción resultante se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente gradualmente durante una noche. Se añadió MeOH anhidro (0,29 ml, 7,1 mmol) a -10 °C, la reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 1 h.

- En un matraz separado que contenía 1,1 g de ácido 1-fenilciclopropanocarboxílico (6,8 mmol), se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (15 ml). A esta mezcla de reacción se añadió NMM (0,92 ml, 8,4 mmol), seguido de HATU (2,66 g, 7,0 mmol). Se añadió DMF (1 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, momento en el que se añadió la solución de la reacción anterior al matraz y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró al vacío para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar el producto (1,0 g, 29 %).

### **Etapa 2. Ácido (R)-2-hidroxi-3-(1-fenilciclopropanocarboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

- 45 A una solución de 3-((2R)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(1-fenilciclopropanocarboxamido)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo de la etapa 1 (200 mg, 0,35 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 ml) a -78 °C se añadió BCl<sub>3</sub> (2,5 ml, 1 M en DCM, 2,5 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, momento en el que la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante un periodo adicional de 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml) a 0 °C. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El producto en bruto se recristalizó en EtOAc/Hexano para proporcionar el producto (35 mg) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 352 (MH)<sup>+</sup>.

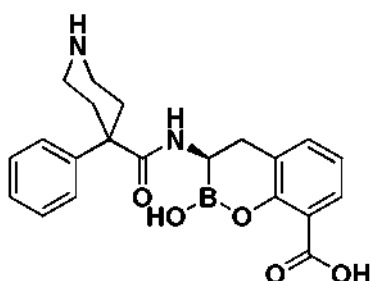
- 55 **EJEMPLO 2: ácido (R)-3-(2,2-difluoro-2-fenilacetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-3-(2,2-difluoro-2-fenilacetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

5 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2,2-difluoro-2-fenilacético siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 1 para proporcionar el producto (5,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 362 (MH)<sup>+</sup>.

10 **EJEMPLO 3: ácido (R)-2-hidroxi-3-(4-fenilpiperidina-4-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



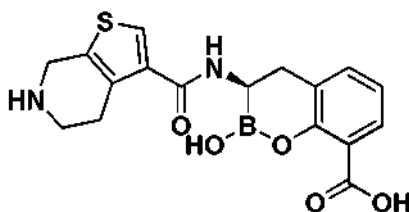
15 **Etapa 1. Síntesis de 4-((1R)-2-(3-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etilcarbamoil)-4-fenilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo.**

20 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenilpiperidina-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 717,1 (MH)<sup>+</sup>.

25 **Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(4-fenilpiperidina-4-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

30 A una solución del producto de la etapa 1 (460 mg, 0,64 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (15 ml) a -78 °C se añadió BCl<sub>3</sub> (5,0 ml, 1 M en DCM, 5,0 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h, momento en el que la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó a la misma temperatura durante un periodo adicional de 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml) a 0 °C. Después de la separación de fases, el producto en fase acuosa se purificó por HPLC preparativa en fase inversa [Phenomenex Luna, 5 µm, 30 x 75 mm, 5-100 % de AcCN:H<sub>2</sub>O (con TFA al 0,1 %)] y se secó usando liofilización para proporcionar el producto (10 mg) en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 395 (MH)<sup>+</sup>.

35 **EJEMPLO 4: ácido (R)-2-hidroxi-3-(4,5,6,7-tetrahidrotieno [2,3-c]piridin-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

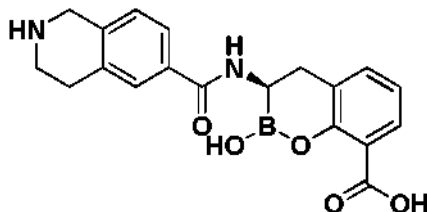
40 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 6-(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxílico siguiendo el



procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 373 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 5:** ácido (R)-3-(2-borono-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamido)etil)-2-hidroxibenzoico

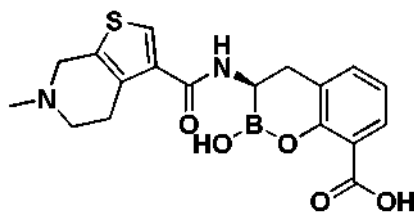
5



**Síntesis de ácido (R)-3-(2-borono-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamido)etil)-2-hidroxibenzoico.**

10 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 367 (MH)<sup>+</sup>.

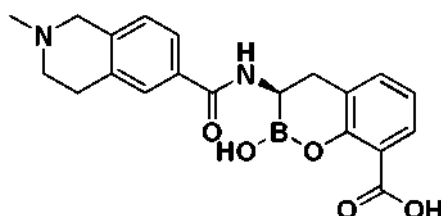
15 **EJEMPLO 6:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



20 **Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(6-metil-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

A ácido (R)-3-(2-borono-2-(4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridin-3-carboxamido)etil)-2-hidroxibenzoico (10,0 mg del Ejemplo 4) en MeOH (5 ml) se añadió formaldehído (1,0 ml, solución al 37 %), seguido de Pd al 10 %/C (20 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó con un globo de H<sub>2</sub> durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se retiró al vacío. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 387 (MH)<sup>+</sup>.

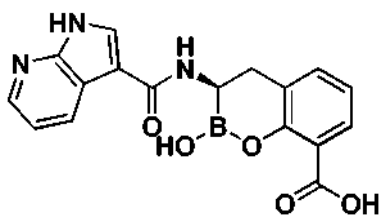
30 **EJEMPLO 7:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



35 **Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de ácido (R)-3-(2-borono-2-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxamido)etil)-2-hidroxibenzoico (del Ejemplo 5) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 381 (MH)<sup>+</sup>.

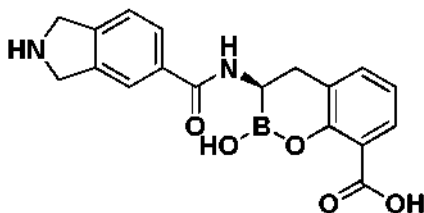
40 **EJEMPLO 8:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 352 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 9: ácido (R)-2-hidroxi-3-(isoindolina-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Etapa 1. Síntesis de 5-((1R)-2-(3-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etilcarbamoil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo.**

Preparado a partir de ácido 2-(benciloxicarbonil)isoindolina-5-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 709,1 (MH)<sup>+</sup>.

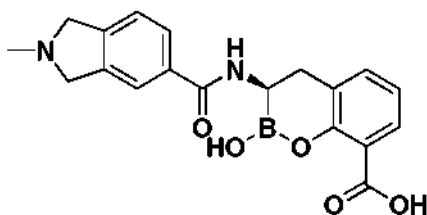
**Etapa 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(isoindolina-5-carboxamido)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A 5-((1R)-2-(3-(terc-butoxicarbonil)-2-metoxifenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etilcarbamoil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo (250 mg) en MeOH (10 ml) se añadió Pd sobre C (25 mg, 10 %) y la mezcla de reacción se agitó en un globo de hidrógeno durante 4 h. El catalizador se filtró y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar la amina libre (180 mg, 89 %). ESI-MS m/z 575,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(isoindolina-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

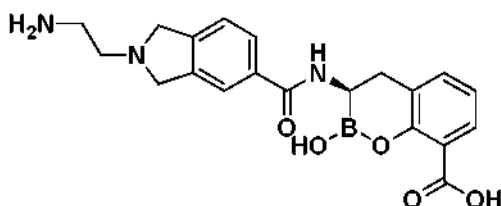
Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(isoindolina-5-carboxamido)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 353 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 10: ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-metilisoindolina-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-metilisoindolina-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

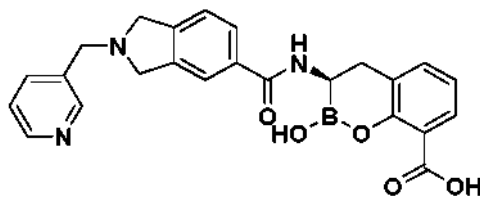
Preparado a partir de ácido (R)-3-(2-borono-2-(isoindolina-5-carboxamido)etil)-2-hidroxibenzoico siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 6. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 367 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 11: ácido (R)-3-(2-(2-aminoetil)isoindolina-5-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico****Etapas 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)isoindolina-5-carboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A 3-((2R)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(isoindolina-5-carboxamido)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo de la etapa 2 del Ejemplo 9 (263 mg, 0,46 mmol) en DMF (5 ml) se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (252 mg, 1,84 mmol) y 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (122 mg, 0,54 mmol). La reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 718,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapas 2. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(2-aminoetil)isoindolina-5-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)isoindolina-5-carboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 396 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 12: ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(piridin-3-ilmetil)isoindolina-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico****Etapas 1. Síntesis de 2-metoxi-3-((2R)-2-(2-(piridin-3-ilmetil)isoindolina-5-carboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)benzoato de terc-butilo.**

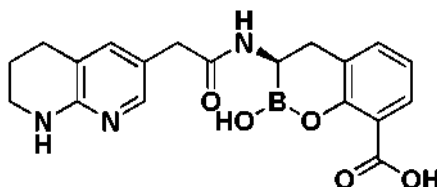
A 3-((2R)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-2-(isoindolina-5-carboxamido)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo de la etapa 2 del Ejemplo 9 (240 mg, 0,42 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadieron nicotinaldehído (90 mg, 0,84 mmol) y Na(OAc)<sub>3</sub>BH<sub>4</sub> (211 mg, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua (10 ml) a 0 °C y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z 666,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapas 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(piridin-3-ilmetil)isoindolina-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 2-metoxi-3-((2R)-2-(2-(piridin-3-ilmetil)isoindolina-5-carboxamido)-2-(2,9,9-tri-metil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)benzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del

Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 344 (MH)<sup>+</sup>.

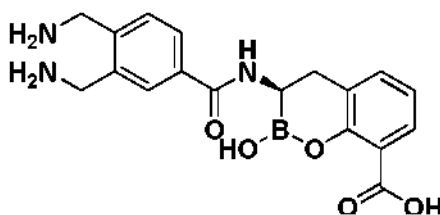
5 **EJEMPLO 13:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acetamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



10 **Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acetamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

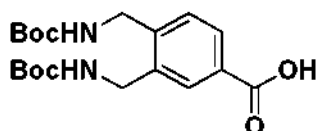
15 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2-(5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naftiridin-3-il)acético siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 382 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 14:** ácido (R)-3-(3,4-bis(aminometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



20

**Etapa 1. Síntesis de ácido 3,4-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzoico**



25

**Etapa 1a. Síntesis de 3,4-bis(bromometil)benzoato de metilo.**

30 Una solución de ácido 3,4-dimetilbenzoico (10 g), NBS (23,6 g) y AIBN (1,0 g) en CCl<sub>4</sub> (110 ml) se calentó a reflujo durante 10 h. Después de refrigeración y filtración, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en DCM (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto (20 g) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 1b. Síntesis de 3,4-bis(azidometil)benzoato de metilo.**

35 A 3,4-bis(bromometil)benzoato de metilo (3,24 g, 10 mmol) en EtOH/THF/H<sub>2</sub>O (100 ml, 4:2:1) se añadió NaN<sub>3</sub> (2,00 g, 30 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). La fase orgánica se combinó, se lavó con solución salina saturada, se secó y se concentró. El residuo (2,2 g) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 **Etapa 1c. Síntesis de 3,4-bis(aminometil)benzoato de metilo.**

45 El material en bruto de la etapa anterior (2,2 g, 20 mmol) se disolvió en MeOH (200 ml) y se hidrogenó usando Parr a 413.685,44 Pa (60 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto (1,5 g) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Se preparó 3-amino-4-(aminometil)benzoato de metilo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 3 en el Ejemplo 14.

**Etapa 1d. Síntesis de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carboxilato de metilo.**

Se añadió disulfuro de carbono (1,36 ml, 22,6 mmol) a una solución de 3-amino-4-(aminometil)benzoato de metilo (2,0 g, 11,3 mmol) en piridina (10 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, se añadió agua a la mezcla de reacción. El sólido formado se filtró para proporcionar 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (2,2 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 1e. Síntesis de 2-(metiltio)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo.**

A una suspensión de 2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (110 mg, 0,5 mmol) en EtOH anhidro (5 ml) se añadió Mel (0,125 ml, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, el sólido se aisló por filtración para proporcionar 2-(metiltio)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (100 mg).

**Etapa 1f. Síntesis de 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo.**

Se disolvió 2-(metiltio)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (1,30 g, 4,2 mmol) en tBuOH (10 ml) y se añadió (2,4-dimetoxifenil)metanamina (2,8 g, 16,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de un periodo de refrigeración, el sólido se filtró para proporcionar 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxilato de metilo (1,0 g) en forma de un sólido de color pardo.

**Etapa 1g. Síntesis de ácido 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico.**

Se preparó la hidrólisis del éster al ácido siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1e del Ejemplo 14.

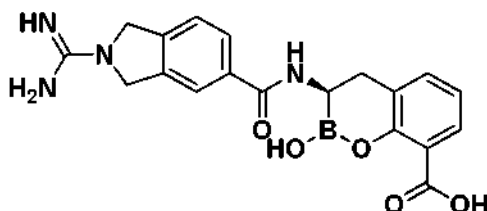
**Etapa 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(2,4-dimetoxibencilamino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2-(2,4-dimetoxibencilamino)-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:4). ESI-MS m/z 753,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(2-amino-3,4-dihidroquinazolina-7-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 381 (MH)<sup>+</sup>.

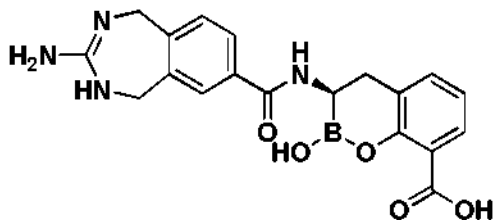
**EJEMPLO 16: ácido (R)-3-(2-carbamimidoilisoindolina-5-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-3-(2-carbamimidoilisoindolina-5-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Al ácido (R)-3-(2-borono-2-(isoindolina-5-carboxamido)etil)-2-hidroxi-benzoico del Ejemplo 9 (15 mg) en MeOH (2 ml) se añadió (1H-pirazol-1-il)metanodilidencarbamato de terc-butilo (15 mg) y se agitó durante 4 h. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en HCl 4 N en dioxano (2 ml) y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 395 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 17:** ácido (R)-3-(3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[e][1,3]diazepina-7-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

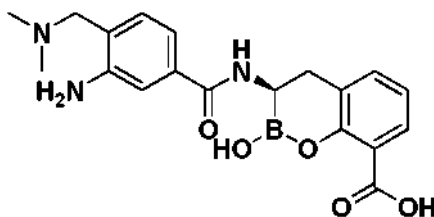


5

**Síntesis de ácido (R)-3-(3-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[e][1,3]diazepina-7-carboxamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

10 A ácido (R)-3-(2-(3,4-bis(aminometil)benzamido)-2-boronoetil)-2-hidroxibenzoico (10 mg) en DMF (1 ml) se añadió BrCN (10 mg) y la reacción se agitó durante 5 h. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 395 (MH)<sup>+</sup>.

15 **EJEMPLO 18:** ácido (R)-3-(3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



20

**Etapas 1 Síntesis de ácido 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoico**

**Etapas 1a. Síntesis de 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo.**

Preparado a partir de 4-metil-3-nitrobenzoato de metilo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 en el Ejemplo 14.

25

**Etapas 1b. Síntesis de 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoato de metilo.**

A 4-(bromometil)-3-nitrobenzoato de metilo (100 mg) en THF (5 ml) se añadió dimetilamina (2 ml, 2 M en THF) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, el disolvente se retiró para proporcionar 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoato de metilo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

**Etapas 1s. Síntesis de ácido 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoico.**

35 Preparado a partir de 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoato de metilo usando el procedimiento descrito en la etapa 1e del Ejemplo 14.

**Etapas 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo:**

40

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2).

45

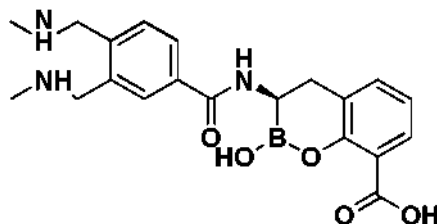
**Etapas 3. Síntesis de 3-((2R)-2-(3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(3a,6,6-trimetilhexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 en el Ejemplo 9. ESI-MS m/z 606,1 (MH)<sup>+</sup>.

50

**Etapa 4. Síntesis de ácido (R)-3-(3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(3a,6,6-trimetilhexahidrobenzo[d][1,3,2]dioxaborol-2-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 384 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 19: ácido (R)-3-(3,4-bis((metilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico****Etapa 1. Síntesis de ácido 3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzoico**

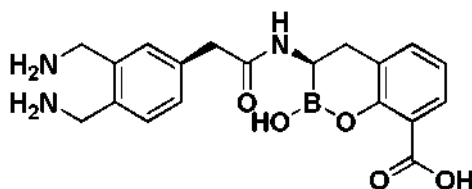
A ácido 3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzoico (380 mg, 1 mmol) en THF (5 ml) se añadió NaH (200 mg, 60 %). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 min, se añadió MeI (4 eq) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó y se concentró al vacío para proporcionar 3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzoato de metilo (368 mg). El éster se hidrolizó siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1e del Ejemplo 14 para proporcionar ácido 3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzoico (300 mg).

**Etapa 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)metil)benzoico y ácido 3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzoico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 820,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(3,4-bis((metilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonil(metil)amino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 398 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 20: ácido (R)-3-(2-(3,4-bis(aminometil)fenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico****Etapa 1. Síntesis de ácido 2-(3,4-bis(aminometil)fenil)acético**

Se calentaron a reflujo éster de metilo del ácido 2-(3,4-dimetilfenil)acético (1 g), NBS (2,2 g) y AIBN (0,1 g) en CCl<sub>4</sub> (10 ml) durante 10 h. Después de refrigeración y filtración, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en DCM y la fase orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto (1,90 g) se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.



A 2-(3,4-bis(bromometil)fenil)acetato de metilo (1,9 g) en EtOH/THF/H<sub>2</sub>O (70 ml, 4:2:1) se añadió NaN<sub>3</sub> (1,09 g, 17 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada, se secaron y se concentraron. El residuo se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

El material en bruto de la etapa anterior se disolvió en MeOH (150 ml) y se añadió Pd sobre C (10 %, 100 mg). La mezcla de reacción se hidrogenó usando Parr a 413.685,44 Pa (60 psi) durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se concentró al vacío para proporcionar el producto que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A 3,4-bis(aminometil)benzoato de metilo de la etapa anterior (2,6 g) en DCM (100 ml) se añadieron TEA (5 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,5 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, solución salina saturada, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó sobre gel de sílice para proporcionar el producto (1,1 g).

El 2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenil)acetato de metilo (1,1 g,) se disolvió en una mezcla de MeOH/THF (50 ml, 2:1). Se añadió NaOH 1 N (10 mmol, 10 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH de la reacción a ~3. La fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, solución salina saturada, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto (0,38 g) en forma de un sólido de color amarillo.

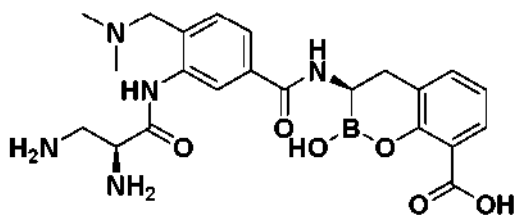
**Etapla 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)metil)-benzoico y ácido 2-(3,4-bis(aminometil)fenil)acético siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 806,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 3. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(3,4-bis(aminometil)fenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)fenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 384 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 21: ácido (R)-3-(3-((S)-2,3-diaminopropanamido)-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Etapla 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(3-((S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanamido)-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A 3-((2R)-2-(3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo de la etapa 3 en el Ejemplo 18 (130 mg, 0,22 mol) y ácido (S)-2-(benciloxycarbonilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanoico (85 mg, 0,25 mol) en DCM/DMF (4 ml, 1/1) se añadió NMM (1,2 eq) seguido de HATU (114 mg, 0,3 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a ta. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> sat., solución salina saturada, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el producto (0,130 g) en forma de un aceite de color pardo. ESI-MS m/z 926,1 (MH)<sup>+</sup>.

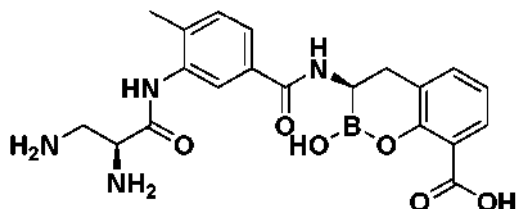
**Etapla 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(3-((S)-2-amino-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanamido)-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A 3-((2R)-2-(3-((S)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanamido)-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (130 mg) en MeOH (20 ml se añadió Pd al 10 %/C (20 mg). La mezcla de reacción se agitó con un globo de H<sub>2</sub> durante 6 h. El catalizador se retiró por filtración y se retiró el MeOH a presión reducida para proporcionar el producto (90 mg) que se usó en la siguiente etapa.

**Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(3-((S)-2,3-diaminopropanamido)-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(3-((S)-2-amino-3-(terc-butoxicarbonilamino)propanamido)-4-((dimetilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 470 (MH)<sup>+</sup>.

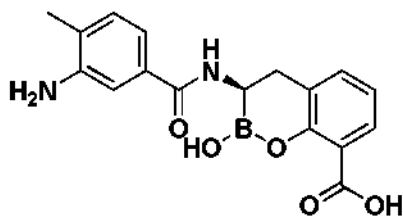
**EJEMPLO 22: ácido (R)-3-(3-((S)-2,3-diaminopropanamido)-4-metilbenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-3-(3-((S)-2,3-diaminopropanamido)-4-metilbenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Se obtuvo ácido 3-((R)-2-borono-2-(3-((S)-2,3-diaminopropanamido)-4-metilbenzamido)etil)-2-hidroxibenzoico como producto secundario del Ejemplo 21. ESI-MS m/z 427 (MH)<sup>+</sup>.

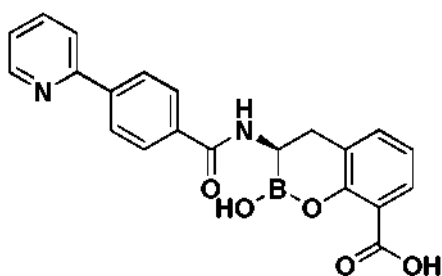
**EJEMPLO 23: ácido (R)-3-(3-amino-4-metilbenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-3-(3-amino-4-metilbenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

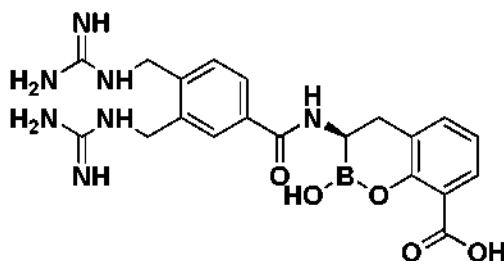
Se obtuvo (R)-3-(2-(3-amino-4-metilbenzamido)-2-boronoetil)-2-hidroxibenzoico como producto secundario del Ejemplo 18. ESI-MS m/z 341 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 24: ácido (R)-2-hidroxi-3-(4-(piridin-2-il)benzamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



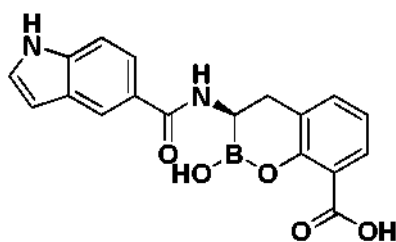
Se preparó ácido (R)-2-hidroxi-3-(4-(piridin-2-il)benzamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 4-(piridin-2-il)benzoico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 389 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 25:** ácido (R)-3-(3,4-bis(guanidinometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



Se preparó ácido (R)-3-(3,4-bis(guanidinometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico a partir de ácido (R)-3-(2-(3,4-bis(aminometil)benzamido)-2-boronoetil)-2-hidroxibenzoico (Ejemplo 14) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. ESI-MS m/z 454 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 26:** ácido (R)-2-hidroxi-3-((1H-indol-5-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

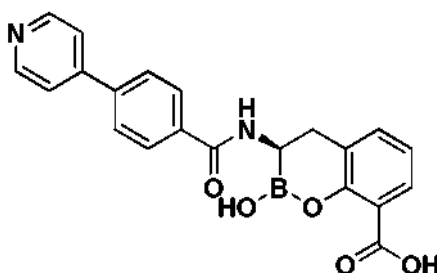


**Etapla 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 3-[2-((1H-indol-5-carbonil)-amino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido indol-5-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 0-100 %). ESI-MS m/z 573,5 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 2. Síntesis de ácido 2-hidroxi-3-((1H-indol-5-carbonil)-amino)-3,4-dihidro-2H-1-oxa-2-bora-naftaleno-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 3-[2-((1H-indol-5-carbonil)-amino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 351,0 (MH)<sup>+</sup>.

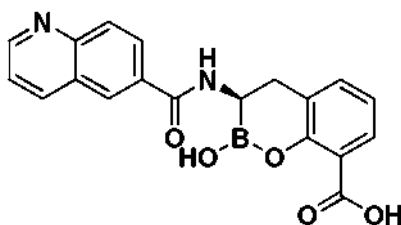
**EJEMPLO 27:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(4-(piridin-4-il)benzamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

5 **Etapa 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-(4-piridin-4-il-benzoilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico.**

10 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 4-(4-piridil)benzoico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 0-100 %). ESI-MS m/z 611,5 (MH)<sup>+</sup>.

15 **Etapa 2. Síntesis de ácido 2-hidroxi-3-(4-piridin-4-il-benzoilamino)-3,4-dihidro-2H-1-oxa-2-bora-naftaleno-8-carboxílico.**

20 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-(4-piridin-4-il-benzoilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 389,0 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 28:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(quinolina-6-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

25 **Etapa 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-[(quinolina-6-carbonil)-amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico.**

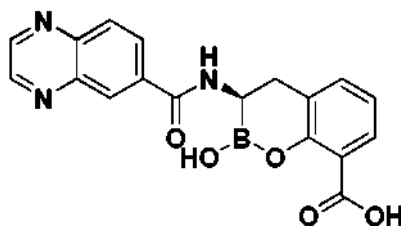
30 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 6-quinolinacarboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 0-100 %). ESI-MS m/z 585,5 (MH)<sup>+</sup>.

35 **Etapa 2. Síntesis de ácido 2-hidroxi-3-[(quinolina-6-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-1-oxa-2-bora-naftaleno-8-carboxílico.**

40 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-[(quinolina-6-carbonil)-amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 363,0 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 29:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(quinoxalina-6-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

45



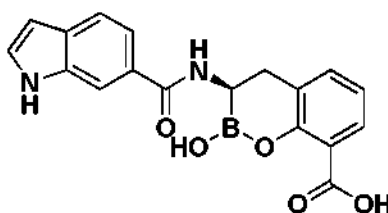
**Etapa 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-[(quinoxalina-6-carboxil)-amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2.6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2.6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido quinoxalina-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 0-100 %). ESI-MS m/z 586,5 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2. Síntesis de ácido 2-hidroxi-3-[(quinoxalina-6-carboxil)-amino]-3,4-dihidro-2H-1-oxa-2-bora-naftaleno-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-[(quinoxalina-6-carboxil)-amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2.6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 364,0 (MH)<sup>+</sup>.

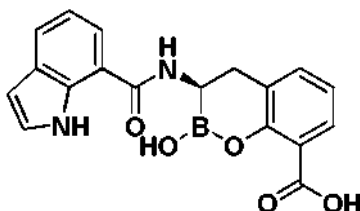
**EJEMPLO 30: ácido (R)-2-hidroxi-3-(1H-indol-6-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[(1H-indol-6-carboxil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2.6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido indol-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 351 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 31: ácido (R)-2-hidroxi-3-(1H-indol-7-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



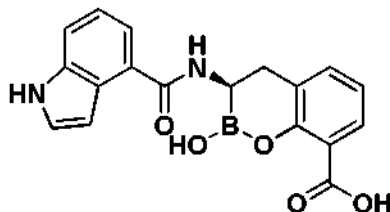
**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(1H-indol-7-carboxamido)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2.6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido indol-7-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS

m/z 351 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 32:** ácido (R)-2-hidroxi-3-[(1H-indol-4-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

5



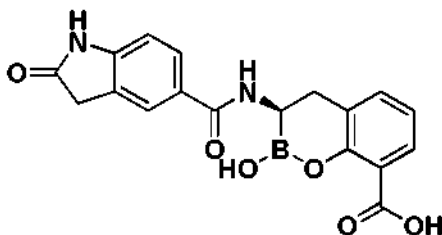
**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[(1H-indol-4-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

10

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido indol-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 351 (MH)<sup>+</sup>.

15

**EJEMPLO 33:** ácido (R)-2-hidroxi-3-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



20

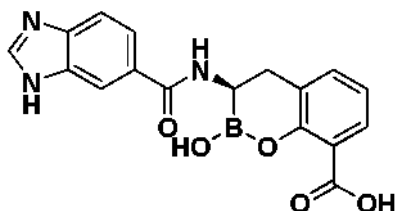
**Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

25

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y 5-carboxioxindol siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 367 (MH)<sup>+</sup>.

30

**EJEMPLO 34:** ácido (R)-3-[(3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



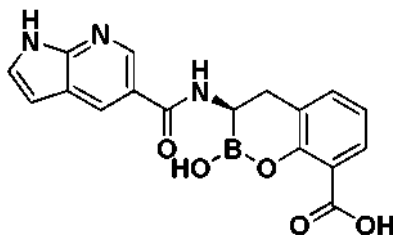
35

**Síntesis de ácido (R)-3-[(3H-benzimidazol-5-carbonil)-amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

40

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 1H-benzimidazol-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 352 (MH)<sup>+</sup>.

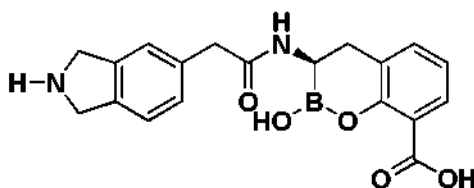
**EJEMPLO 35:** ácido (R)-2-hidroxi-3-[(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-

**benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

5 **Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la  
 10 etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 352 (MH)<sup>+</sup>.

15 **EJEMPLO 36: ácido (3R)-2-hidroxi-3-[(2-isoindolin-5-ilacetil)amino]-3,4-dihidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico**

**Etapla 1. Síntesis de 4-bromo-1,2-bis(bromometil)benceno.**

20 A una solución de 4-bromo-1,2-dimetil-benceno (3,7 g, 20 mmol) en tetracloruro de carbono (40 ml) se añadió *N*-bromo-succinamida (7,83 g, 44 mmol). A esta mezcla se añadió azo-bis-isobutironitrilo (AIBN, 150 mg). La suspensión resultante se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se añadió una porción adicional de AIBN (75 mg) y la agitación se continuó durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente,  
 25 se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (50 g de sílice eluida con hexano) para dar un producto semisólido. Este material se tritura con hexano y se filtra para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Etapla 2. Síntesis de 5-bromo-2-(*p*-tolilsulfonil)isoindolina.**

30 A una suspensión de hidruro sódico (440 mg, dispersión al 60 % en aceite mineral, 11 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (24 ml) se añadió, gota a gota, una solución de *p*-toluenosulfonamida (1,45 g, 8,5 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (8 ml) durante aproximadamente 5 min. La solución espumosa se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, a continuación se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 0,5 h. A esta mezcla se añadió,  
 35 gota a gota, una solución de 4-bromo-1,2-bis(bromometil)benceno (2,9 g, 8,4 mmol) en *N,N*-dimetilacetamida (6 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 17 h. A continuación, la mezcla se diluyó con éter, se lavó con agua (2x), a continuación solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se trituró con acetato de etilo y se filtró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

**Etapla 3. Síntesis de 5-bromoisindolina.**

A una solución de ácido bromhídrico acuoso (16 ml, solución al 48 % en agua), ácido propiónico (2,8 ml) y fenol (2 g) se añadió 5-bromo-2-(*p*-tolilsulfonil)isoindolina (2,4 g, 6,8 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 10 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. Esta mezcla se diluyó con agua  
 45 (20 ml) y se extrajo con éter (2 x 50 ml). El extracto acuoso se llevó a pH 14 con solución 5 M de hidróxido sódico. Esta solución se extrajo con éter (3x). El extracto de éter se lava con solución salina saturada, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar el compuesto del título en forma de un aceite.

**Etapla 4. Síntesis de 5-bromoisindolina-2-carboxilato de bencilo.**

50

5 A una solución enfriada de 5-bromoisoindolina (1,1 g, 5,5 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (1,16 ml, 6,6 mmol) seguido de cloroformiato de bencilo (942 µl, 6,6 mmol). El baño frío se retiró y la agitación se continuó durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (25 g de sílice eluida con un 0-50 % de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

#### Etapa 5. Síntesis de 5-alilisoindolina-2-carboxilato de bencilo.

10 A una mezcla de 5-bromoisoindolina-2-carboxilato de bencilo (332 mg, 1 mmol), tetraquitrifenilfosfina paladio (0) (80 mg, 0,07 mmol) y fluoruro de cesio (604 mg, 4 mmol) se añadió THF (7 ml). El sistema se desgasificó y se lavó abundantemente con argón. A esta mezcla se añadió éster de pinacol de ácido alilborónico (285 µl, 1,5 mmol). La mezcla resultante se calentó a 72 °C y se agitó a esta temperatura durante 4 h y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (25 g de sílice eluida con un 3-40 % de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

#### Etapa 6. Síntesis de 5-(2,3-dihidropropil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo.

20 A una suspensión de 5-alilisoindolina-2-carboxilato de bencilo (294 mg, 1 mmol) en *tert*-butanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) se añadió *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (257 mg, 2,2 mmol) seguido de solución de tetraóxido de osmio (0,1 ml al 4 % en peso en agua). La mezcla resultante se agitó durante 3 h (tiempo durante el que la mezcla se volvió homogénea). Esta solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico y a continuación solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (25 g de sílice eluida con un 3-40 % de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

#### Etapa 7. Síntesis de 5-(2-oxoetil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo.

30 A una solución de 5-(2,3-dihidropropil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo (327 mg, 1 mmol) en THF (7 ml) y agua (7 ml) se añadió peryodato sódico (426 mg, 2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este material se usa sin purificación adicional.

#### Etapa 8. Síntesis de ácido 2-(2-benciloxicarbonilisoindolin-5-il)acético.

40 A una solución de 5-(2-oxoetil)isoindolina-2-carboxilato de bencilo (290 mg, 1 mmol) en *tert*-butanol (10 ml) se añadió 2,3-dimetil-but-2-eno (1,1 ml). A esta mezcla se añadió una solución que comprende hidrato de dihidrogenofosfato sódico (1,08 g, 8 mmol) y clorito sódico (1,08 g, 9,5 mmol, calidad técnica). Esta mezcla se agitó durante 20 min, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (25 g de sílice eluida con un 3-20 % de metanol en diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

#### Etapa 9. Síntesis de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1*S*)-2-(3-*tert*-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloroetil]borónico.

50 Método 1: A una solución enfriada (-100 °C, temperatura externa) de diclorometano (2,27 ml, 35 mmol) en THF (44 ml) se añadió, gota a gota por el lado del matraz, BuLi (8,88 ml, 2,5 M en hexanos, 22 mmol) durante 45 min. Después de que se hubiera añadido aprox. un 80 % del BuLi, se forma un precipitado de color blanco. Tras la adición completa, la mezcla de reacción se agitó 30 min. A esta mezcla se añadió, gota a gota por el lado del matraz, éster de *tert*-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico (8,0 g, 20 mmol) en THF (20 ml) durante aproximadamente 30 min. Tras la adición completa, la solución resultante se agitó durante 5 min. A esta solución se añadió ZnCl<sub>2</sub> (22 ml, 1 M en éter) gota a gota por el lado del matraz, durante aproximadamente 12 min. Tras la adición completa, el baño de refrigeración se retiró y se repuso con un baño a -10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1,25 h. A esta solución se añadió éter enfriado con hielo (300 ml) y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado enfriado con hielo (125 ml). La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (120 g de sílice eluida con un 2-20 % de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Este material cristaliza lentamente a -10 °C.

65 Método 2: se agitaron éster de *tert*-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico (2,0 g, 5 mmol) y diclorometano (1,6 ml, 25 mmol) en THF (20 ml) a -60 °C durante 30 min. A esta solución se añadió LDA (6,5 mmol, solución 2 M de Aldrich) durante un periodo de 10 min. La mezcla de reacción resultante se agita a -60 °C durante 20 min. Se añadió ZnCl<sub>2</sub> (8,75 mmol, solución 1 M en éter) a -60 °C lentamente. La mezcla de reacción se agitó de -50 a -60 °C durante 30 min. Esta mezcla resultante se calentó hasta 0 °C durante



un periodo de 1 h, momento en el que se añadió solución al 10 % de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Después de la separación de las fases, la fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada. La fase orgánica se secó a continuación y se concentró al vacío. El residuo se purificó a continuación por cromatografía ultrarrápida sobre sílice (EtOAc/Hexano: 4/1) para dar el compuesto del título.

**Etapa 10. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-benciloxicarbonilisoindolin-5-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A una solución enfriada (-78 °C) de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloro-etil]borónico (450 mg, 1 mmol) en THF (3 ml) se añadió bis-trimetilsililamida de litio (1,0 ml, 1 M en THF) gota a gota. Tras la adición completa, el baño de refrigeración se retiró y la agitación se continuó durante 19 h para dar una solución de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1R)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)etil]borónico, aproximadamente 0,25 M en THF. Esta solución se usó directamente en la siguiente operación.

En un matraz separado: a una mezcla de ácido 2-(2-benciloxicarbonilisoindolin-5-il)-acético (311 mg, 1 mmol) y HATU (418 mg, 1,1 mmol) se añadió DMA (3 ml) seguido de N-metilmorfolina (122 µl, 1,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 1,5 h y a continuación se añadió la solución de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1R)-1-[bis(trimetilsilil)amino]-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxifenil)etil]borónico en THF (preparada anteriormente). Esta mezcla se agitó durante 4 h, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (10 g de sílice, eluida con un 40-100 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma. ESI-MS m/z 745 (M + Na)<sup>+</sup>.

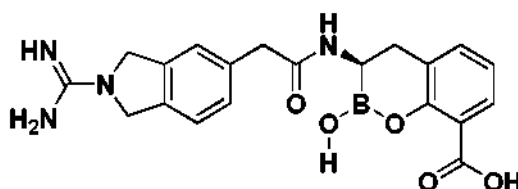
**Etapa 11. Síntesis de 3-((2R)-2-(isoindolin-5-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A una solución de 3-((2R)-2-(2-benciloxicarbonilisoindolin-5-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (460 mg, 0,63 mmol) en metanol (4 ml) se añadió paladio sobre carbono (46 mg, paladio al 10 % en peso). Esta mezcla se lavó abundantemente con gas hidrógeno y se agitó en esta atmósfera durante 2,5 h. La mezcla se lavó abundantemente con nitrógeno, se diluyó con diclorometano y se filtró. El filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color canela que se usa sin purificación adicional.

**Etapa 12. Síntesis de ácido (3R)-3-[[2-(2-carbamimidoilisoindolin-5-il)acetil]amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico.**

A una solución de 3-((2R)-2-(isoindolin-5-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (150 mg, 0,25 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió HCl (2 ml, acuoso 3 M). La solución resultante se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con éter (2 x). El extracto acuoso se concentró hasta aproximadamente 1/2 del volumen y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se concentraron por liofilización para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 367 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 37: ácido (3R)-3-[[2-(2-carbamimidoilisoindolin-5-il)acetil]amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico**



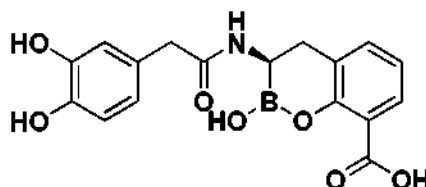
**Etapa 1. Síntesis de (3R)-3-[[2-[2-[(Z)-N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]isoindolin-5-il]acetil]amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

A una solución de 3-((2R)-2-(isoindolin-5-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (190 mg, 0,31 mmol) en metanol (3 ml) se añadió bis-BOC-(pirazol-1-il)-carboxamida (124 mg, 0,4 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (10 g de sílice eluida con un 20-100 % de acetato de etilo en hexano) para dar el compuesto del título.

**Etapa 2. Síntesis de ácido (3R)-3-[[2-(2-carbamimidoilisoindolin-5-il)acetil]amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de (3R)-3-[[2-[2-[(Z)-N,N'-bis(terc-butoxicarbonil)carbamimidoil]isoindolin-5-il]acetil]amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil]-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por HPLC en fase inversa. Las fracciones puras se concentraron por liofilización para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. ESI-MS m/z 409 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 38:** ácido (R)-3-(2-(3,4-dihidroxifenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



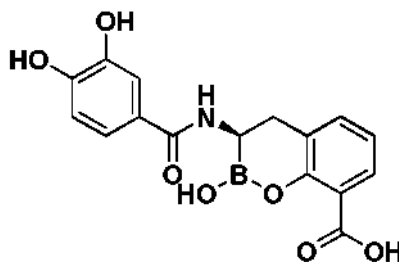
**Etapa 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(3,4-dihidroxifenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)metil)-benzoico y ácido 2-(3,4-dihidroxifenil)acético siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc 4:1 a 1:2). ESI-MS m/z 580,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(3,4-dihidroxifenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Se mezcló 3-((2R)-2-(2-(3,4-dihidroxifenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (200 mg) con 3 ml de HCl 3 N y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La solución de reacción se enfrió y se lavó con diclorometano tres veces. El producto en bruto en la fase acuosa se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 358 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 39:** ácido (R)-3-(3,4-dihidroxibenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



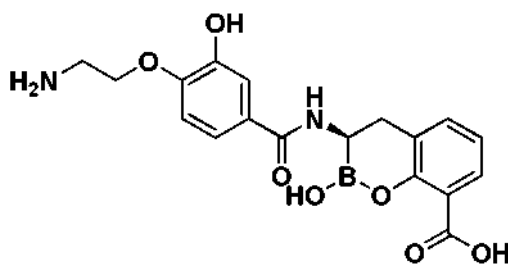
**Etapa 1. Síntesis de ácido 3,4-diacetoxibenzoico.**

A una solución de ácido 3,4-dihidroxibenzoico (0,84 g) y DMAP (80 mg) en piridina (5 ml) a 0 °C se añadió anhídrido acético (1,2 ml). La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió a continuación sobre hielo picado. La solución se acidificó (pH < 2) y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para proporcionar el producto (0,9 g).

**Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-3-(3,4-dihidroxibenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)metil)-benzoico y ácido 3,4-diacetoxibenzoico (etapa 1) siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 39. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 344 (MH)<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 40:** ácido (R)-3-(4-(2-aminoetoxi)-3-hidroxibenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-

**benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

5 **Etapa 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(3-acetoxi-4-hidroxibenzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

El producto del título se obtuvo como producto secundario en la etapa 2 del Ejemplo 39 durante la cromatografía.

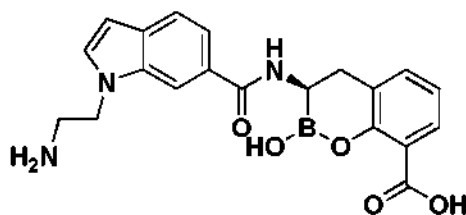
10 **Etapa 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(3-acetoxi-4-(2-aminoetoxi)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

15 A 3-((2R)-2-(3-acetoxi-4-hidroxibenzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (100 mg de la etapa 1) en DMF (3 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg) seguido de 2-bromoetilcarbamatato de terc-butilo (100 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con EtOAc tres veces. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar el producto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

20 **Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(4-(2-aminoetoxi)-3-hidroxibenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

25 Preparado a partir de 3-((2R)-2-(3-acetoxi-4-(2-aminoetoxi)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 2 del Ejemplo 38. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 387 (MH)<sup>+</sup>.

30 **EJEMPLO 41: ácido (R)-3-[[1-(2-amino-etil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



**Etapa 1. Síntesis de éster de metilo del ácido 1H-indol-6-carboxílico.**

35 Se añadió yodometano (0,75 ml, 12,0 mmol) a una suspensión de ácido indol-6-carboxílico (1,68 g, 10,5 mmol) y carbonato potásico (2,16 g, 15,7 mmol) en DMF (30 ml) en atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-60 % de EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 176 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2. Síntesis de éster de metilo del ácido 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-indol-6-carboxílico.**

45 Una solución de éster de metilo del ácido 1H-indol-6-carboxílico (0,503 g, 2,87 mmol) y DMF (9,0 ml) en atmósfera de argón se enfrió a 0 °C durante 10 min. Se añadió hidruro sódico (~48 %, 0,190 g, 3,80 mmol) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió bromuro de 2-(Boc-amino)etilo (0,787 g, 3,52 mmol) y la reacción se agitó durante 17 h. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y solución salina saturada, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-50 % de

EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 319 (MH)<sup>+</sup>.

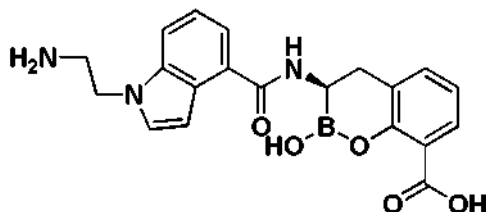
**Etapa 3. Síntesis de ácido 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-indol-6-carboxílico.**

5 Se añadió hidróxido sódico (1 N, 6,0 ml, 6,00 mmol) a una solución de éster de metilo del ácido 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-indol-6-carboxílico (0,501 g, 1,57 mmol) en metanol (12 ml) y THF (4,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 68 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo acuoso se acidificó a pH ~1 con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z 327 (M + Na)<sup>+</sup>.

**Etapa 4. Síntesis de ácido (R)-3-[[1-(2-amino-etil)-1H-indol-6-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

15 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-indol-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 1 y la etapa 2 del Ejemplo 3. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 394 (MH)<sup>+</sup>.

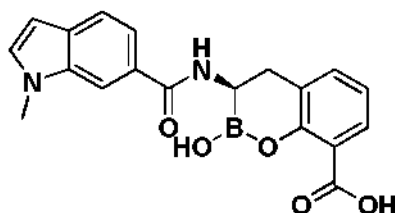
20 **EJEMPLO 42:** ácido (R)-3-[[1-(2-amino-etil)-1H-indol-4-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



25 **Síntesis de ácido (R)-3-[[1-(2-amino-etil)-1H-indol-4-carbonil]-amino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de ácido indol-4-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 1 a 4 del Ejemplo 40. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 394 (MH)<sup>+</sup>.

30 **EJEMPLO 43:** ácido (R)-2-hidroxi-3-[[1-metil-1H-indol-6-carbonil]-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



35 **Etapa 1. Síntesis de éster de metilo del ácido 1-metil-1H-indol-6-carboxílico.**

40 Se añadió yodometano (2,3 ml, 36,9 mmol) a una suspensión de ácido indol-6-carboxílico (1,55 g, 9,62 mmol) y carbonato potásico (1,98 g, 14,3 mmol) en DMF (32 ml) en atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con acetato de etilo (2x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (0-60 % de EtOAc:Hexano). ESI-MS m/z 190 (MH)<sup>+</sup>.

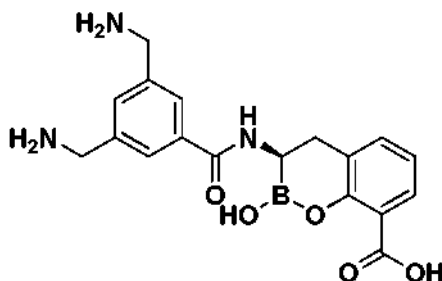
45 **Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[[1-metil-1H-indol-6-carbonil]-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

50 Preparado a partir de éster de metilo del ácido 1-metil-1H-indol-6-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en las etapas 3 y 4 del Ejemplo 40. El producto final se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando

liofilización. ESI-MS m/z 365 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 44:** ácido (R)-3-(3,5-bis(aminometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

5



**Etapa 1. Síntesis de ácido 3,5-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzoico.**

10 Preparado a partir de ácido 3,5-dimetilbenzoico siguiendo los procedimientos descritos en la etapa 1a-1e, Ejemplo 14.

**Etapa 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(3,4-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

15

Preparado a partir de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloroetil]borónico y ácido 3,5-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzoico siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 10 del Ejemplo 36. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 792,1 (MH)<sup>+</sup>.

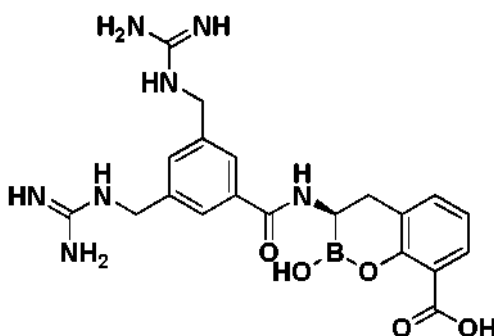
20

**Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(3,5-bis(aminometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

25 Preparado a partir de 3-((2R)-2-(3,5-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 370 (MH)<sup>+</sup>.

30

**Ejemplo 45:** ácido (R)-3-(3,5-bis(guanidinometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



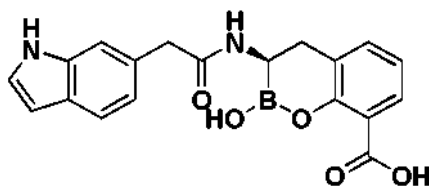
**Síntesis de ácido (R)-3-(3,5-bis(guanidinometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

35

Se preparó ácido (R)-3-(3,5-bis(guanidinometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico a partir de ácido (R)-3-(2-(3,5-bis(aminometil)benzamido)-2-boronoetil)-2-hidroxibenzoico (Ejemplo 44) usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 16. El producto se purificó por HPLC en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 454 (MH)<sup>+</sup>.

40

**Ejemplo 46:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(1H-indol-6-il-acetilamino)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



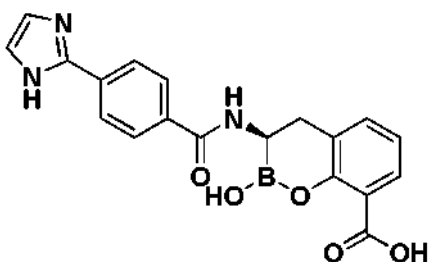
**Etapa 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 3-[2-(2-(1H-indol-6-il-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2-(1H-indol-6-il)acético siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 25-100 %). ESI-MS m/z 587 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-(1H-indol-6-il-acetilamino)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 3-[2-(2-(1H-indol-6-il-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 365 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 47: ácido (R)-2-hidroxi-3-[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



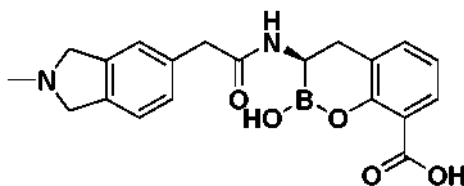
**Etapa 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 3-[2-[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 4-(1H-imidazol-2-il)benzoico siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH<sub>3</sub>OH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-15 %). ESI-MS m/z 600 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 3-[2-[4-(1H-imidazol-2-il)-benzoilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 378 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 48: ácido (R)-2-hidroxi-3-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-acetilamino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**



#### **Etapas 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido di-prop-2-inil-carbámico.**

5 Una mezcla de N-Boc-propargilamina (2,63 g, 16,9 mmol) y DMF (35 ml) se preparó en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C durante 20 min. Se añadió hidruro sódico (60 %, 0,714 g, 17,9 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió lentamente bromuro de propargilo (80 % en tolueno, 2,7 ml, 24,2 mmol) en DMF (5 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 min, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante un periodo adicional de 17 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x) y solución salina saturada, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se usó en la siguiente reacción sin purificación. ESI-MS m/z 194 (MH)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 2. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 5-carboximetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico.**

15 Se preparó una mezcla de éster de terc-butilo del ácido di-prop-2-inil-carbámico (4,78 g, 24,7 mmol) y etanol (120 ml) en atmósfera de argón y se enfrió a 0 °C durante 15 min. Se añadieron ácido 3-butinoico (3,64 g, 43,3 mmol) y cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) (1,14 g, 1,23 mmol) y la reacción se calentó gradualmente a temperatura ambiente durante 1,3 h. La reacción se calentó a continuación a 45 °C durante 17 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con NaOH 1 N y se extrajo con dietil éter (3x). La fase acuosa se acidificó a pH ~1 con HCl 1 N y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases de EtOAc combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 5-100 %). ESI-MS m/z 278 (MH)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 3. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 5-[[2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico.**

25 Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y éster de terc-butilo del ácido 5-carboximetil-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 30-100 %). ESI-MS m/z 689 (MH)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 4. Síntesis de ácido 3-[2-(2-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico.**

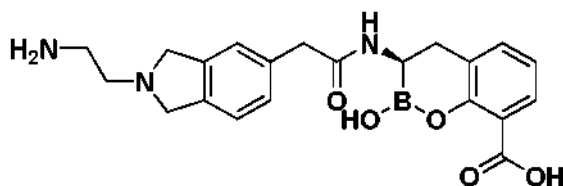
35 Se añadió ácido trifluoroacético (0,60 ml, 8,08 mmol) a una solución de éster de terc-butilo del ácido 5-[[2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil]-1,3-dihidro-isoindol-2-carboxílico (0,285 g, 0,414 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml) en atmósfera de argón. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z 533 (MH)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 5. Síntesis de ácido 2-metoxi-3-[2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico.**

45 Una solución de ácido 3-[2-(2-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico (0,110 g, 0,207 mmol), formaldehído (37 % en H<sub>2</sub>O, 0,06 ml, 0,740 mmol) y metanol (2,5 ml) se purgó con argón. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 0,049 g), el matraz se purgó, y la reacción se puso en atmósfera de hidrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de filtro tapada con Celite, se lavó con CH<sub>3</sub>OH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z 547 (MH)<sup>+</sup>.

#### **Etapas 6. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-acetilamino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

55 A una mezcla de ácido 2-metoxi-3-[2-[2-(2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il)-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico (0,113 g, 0,207 mmol) y 1,4-dioxano (2,0 ml) se añadió HCl 3 N (1,7 ml, 5,10 mmol) y la reacción se calentó a 100 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con dietil éter (3 x). El producto permaneció en la fase acuosa y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 381 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 49: ácido (R)-3-[2-[2-(2-amino-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acetilamino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

5 **Etapa 1. Síntesis de ácido 3-[2-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico.**

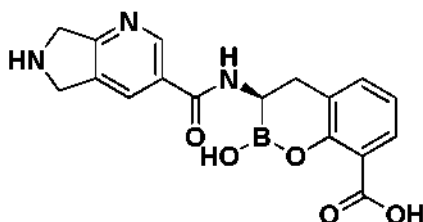
10 Una solución de ácido 3-[2-(2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il-acetilamino)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico (0,110 g, 0,207 mmol) (preparado siguiendo los procedimientos de las Etapas 1-4 en el Ejemplo 48), N-Boc-2-aminoacetaldehído (0,06 g, 0,427 mmol) y metanol (2,5 ml) se purgó con argón. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 0,051 g), el matraz se purgó, y la reacción se puso en atmósfera de hidrógeno durante 91 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una frita de filtro tapada con Celite, se lavó con CH<sub>3</sub>OH y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y se concentró. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación. ESI-MS m/z 676 (MH)<sup>+</sup>.

15

20 **Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-3-[2-[2-(2-amino-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acetilamino]-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de ácido 3-[2-[2-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-2,3-dihidro-1H-isoindol-5-il]-acetilamino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-2-metoxi-benzoico y HCl siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 48. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 410 (MH)<sup>+</sup>.

25 **EJEMPLO 50: ácido (3R)-3-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carbonilamino)-2-hidroxi-3,4-dihidro-1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico**



30 **Etapa 1. Síntesis de 5-bromo-2,3-dimetil-piridina.**

A una solución en agitación de 2,3-dimetil-piridina (6,79 ml, 60 mmol) en ácido sulfúrico fumante (80 ml) mantenida a 150 °C en un matraz de fondo redondo equipado con un condensador de reflujo refrigerado con agua y un tubo de secado relleno con cloruro de calcio, se añadió, gota a gota, bromo (3,1 ml, 60 mmol) durante 2 h. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó durante 16 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente y se dejó reposar durante una noche. Esta mezcla se vertió en aproximadamente 400 g de hielo. Esta mezcla se llevó a pH 12 con refrigeración en un baño de hielo. La mezcla resultante se extrajo con éter y el extracto de éter se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (50 g de sílice, eluida con un 2-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título (8,3 g) en forma de un aceite incoloro.

35

40

**Etapa 2. Síntesis de 5-bromo-2,3-bis(bromometil)piridina.**

A una solución de 5-bromo-2,3-dimetil-piridina (8,3 g, 44,6 mmol) en CCl<sub>4</sub> (120 ml) se añadió N-bromo-succinimida (16,77 g, 93,7 mmol) seguido de AIBN (167 mg, 1 mmol). La solución resultante se calentó a 82 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 h. A esta mezcla se añadió AIBN (167 mg, 1 mmol). Esta mezcla se agitó durante un periodo adicional de 2 h a 82 °C y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado sólido se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (50 g de sílice, eluida con un 2-20 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una mezcla con material de partida y derivado tribromado.

45

50



**Etapa 3. Síntesis de 3-bromo-6-tritil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridina.**

A una solución de 5-bromo-2,3-bis(bromometil)piridina (Etapa 2 anterior, 5,6 g, aproximadamente 16,3 mmol) en DMF (40 ml) se añadió tritilamina (5,3 g, 20,6 mmol) seguido de diisopropiletilamina (8,6 ml, 49 mmol). La solución resultante se calentó a 60 °C y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h. A continuación, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (50 g de sílice, eluida con un 10-100 % de diclorometano en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de una espuma.

**Etapa 4. Síntesis de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina.**

A una solución enfriada (0 °C) de 3-bromo-6-tritil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridina (1,57 g, 3,66 mmol) en cloroformo (15 ml) y metanol (15 ml) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) durante 1 min. Tras la adición completa, la solución se agitó durante 5 min, a continuación se retiró el baño de refrigeración y la agitación se continuó durante 30 min. Esta solución se concentró a presión reducida y el residuo se recogió en HCl (30 ml, 1 M ac.). Esta mezcla se extrajo con éter (2 x 20 ml) y a continuación la fase acuosa se basificó con hidróxido sódico (5 M ac.). Esta mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). El extracto de diclorometano combinado se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

**Etapa 5. Síntesis de 3-bromo-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo.**

A una solución de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridina (755 mg, 3,79 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió diisopropiletilamina (791 µl, 4,54 mmol) seguido de dicarbonato de di-terc-butilo (989 mg, 4,54 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h, a continuación se diluyó con éter, se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (25 g de sílice, eluida con un 5-40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

**Etapa 6. Síntesis de 3-alil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo.**

Una mezcla de 3-bromo-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo (857 mg, 2,87 mmol), fluoruro de cesio (1,7 g, 11,5 mmol) y tetraquis-(trifenilfosfina)paladio (0) (229 mg, 0,2 mmol) en THF (15 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno. A esta mezcla se añadió éster de pinacol de ácido alil-borónico (820 µl, 4,3 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo y se agitó a esta temperatura durante 2,5 h, a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con éter, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice (25 g de sílice, eluida con un 5-40 % de acetato de etilo en hexanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

**Etapa 7. Síntesis de 3-(2,3-dihidroxiopropil)-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo.**

A una solución de 3-alil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,64 mmol) en terc-butanol (5 ml) y agua (5 ml) se añadió N-óxido de N-metil-morfolina (422 mg, 3,6 mmol) seguido de tetraóxido de osmio (20 µl, solución acuosa al 4 %). La solución resultante se agitó durante 48 h, a continuación se diluyó con éter, se lavó con solución al 10 % de tiosulfato sódico y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido.

**Etapa 8. Síntesis de ácido 6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico y ácido 2-(6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-3-il)acético.**

A una solución de 3-(2,3-dihidroxiopropil)-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-6-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 1,52 mmol) en THF (4,5 ml) y agua (4,5 ml) se añadió peryodato sódico (648 mg, 3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se recogió en terc-butanol (15 ml). A esta solución se añadió 2,3-dimetil-but-2-eno (1,7 ml) seguido de una solución que comprende clorito sódico (1,6 g, calidad técnica, aproximadamente 14 mmol) e hidrato de hidrogenofosfato disódico (1,6 g, 12 mmol) en agua (15 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min, a continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró para dar los compuestos del título (proporción de aproximadamente 1:9) en forma de un sólido. Este producto se usó sin purificación adicional.

**Etapa 9. Síntesis de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1R)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-[(6-terc-butoxicarboniloxycarbonil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-3-carbonil)amino]etil]borónico.**

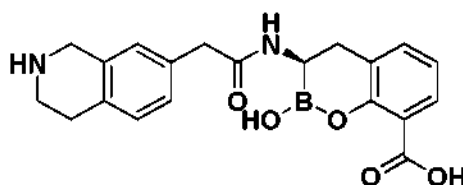
El compuesto del título se preparó usando básicamente el mismo procedimiento descrito en la etapa 10 del Ejemplo 36 excepto el uso de ácido 6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-3-carboxílico y ácido 2-(6-terc-butoxicarbonil-5,7-dihidropirrolo[3,4-b]piridin-3-il)acético en lugar de ácido 2-(2-benciloxycarbonilisoindolin-5-il)-acético.

**Etapa 10. Síntesis de ácido (3R)-3-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-b]piridin-3-carbonilamino)-2-hidroxi-3,4-dihidro-**

**1,2-benzoxaborinina-8-carboxílico.**

El compuesto del título se preparó usando básicamente el mismo procedimiento descrito en el Ejemplo 36, etapa 12 excepto el uso de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1R)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-[(6-terc-butoxicarboniloxycarbonil-5,7-dihidropirrol[3,4-b]piridin-3-carbonil)amino]etil]borónico en lugar de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1R)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-[(2-isoindolin-5-ilacetil)amino]etil]borónico. La purificación fue por HPLC en fase inversa (Phenomenex Luna; columna C18 de 5 micrómetros; 35 x 75 mm; caudal de 40 ml/min eluyendo con un 5-40 % de CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA al 0,1 % durante 8 min). Las fracciones purificadas se aislaron por liofilización. ESI-MS m/z 354 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 51:** ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il-acetilamino)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



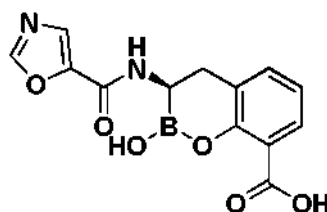
**Etapla 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 7-[[2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido 2-Boc-1,2,3,4-tetrahidro-7-isoquinolinaacético siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 25-100 %). ESI-MS m/z 703 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-(2-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il-acetilamino)-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 7-[[2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etilcarbamoil]-metil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxílico y HCl siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 6 del Ejemplo 48. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 381 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 52:** ácido (R)-2-hidroxi-3-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



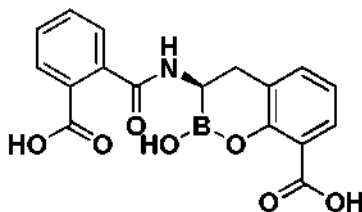
**Etapla 1. Síntesis de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico.**

Preparado a partir de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-ilmetil)-benzoico y ácido oxazol-5-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 1 del Ejemplo 1. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc:Hexano, 10-100 %). ESI-MS m/z 525 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 2. Síntesis de ácido (R)-2-hidroxi-3-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Se añadió cloruro de aluminio (0,132 g, 0,990 mmol) a una solución de éster de terc-butilo del ácido 2-metoxi-3-[2-[(oxazol-5-carbonil)-amino]-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)-etil]-benzoico (0,064 g, 0,122 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,0 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O y CH<sub>3</sub>OH y se extrajo con hexano (2x). El producto en bruto permaneció en la fase acuosa y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 303 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 53:** ácido (R)-3-(2-carboxibenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



5

**Etapa 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

10 A éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloro-etil]borónico (1,3 g de la Etapa 9, Ejemplo 36) en 10 ml de DMSO se añadió ftalimida potásica (1,2 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió agua a la solución de reacción y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto del título (1,8 g).

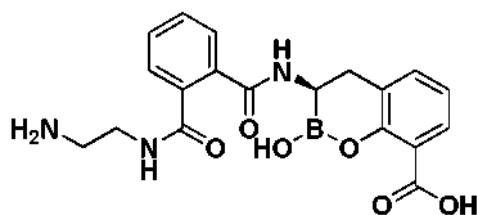
15 **Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

20 Preparado a partir de 3-((2R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. ESI-MS m/z 338 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(2-carboxibenzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

25 A 20 mg de ácido (R)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico en una mezcla de metanol y H<sub>2</sub>O (2 ml, 1:1) se añadió NaOH 1 N (0,5 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH de la solución a 3. El producto se purificó a continuación por HPLC en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 356 (MH)<sup>+</sup>.

30 **Ejemplo 54:** ácido (R)-3-(2-(2-aminoetilcarbamoil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico



35 **Etapa 1. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilcarbamoil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

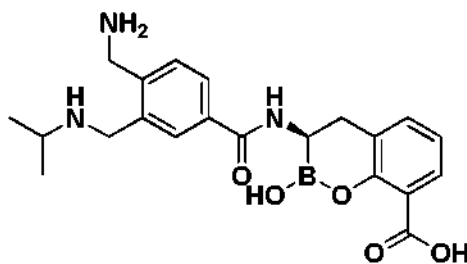
40 A 3-((2R)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo (100 mg de la Etapa 1, Ejemplo 53) en 2 ml de metanol se añadió 2-aminoetil-carbamato de terc-butilo (1,1 eq). La mezcla de reacción resultante se agitó a la temperatura de reflujo durante 2 h. A continuación se retiró el metanol a presión reducida. El producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 **Etapa 2. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(2-aminoetilcarbamoil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

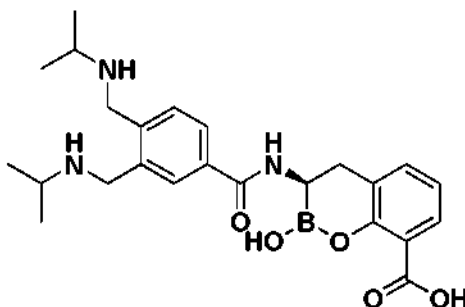
Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilcarbamoil)benzamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto se purificó a continuación por HPLC de fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 398 (MH)<sup>+</sup>.

50

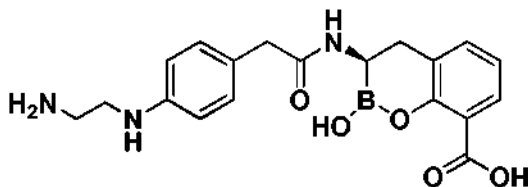
**Ejemplo 55:** ácido (R)-3-(4-(aminometil)-3-((isopropilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-

**benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**5 **Síntesis de ácido (R)-3-(4-(aminometil)-3-((isopropilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

Al ácido (R)-3-(3,4-bis(aminometil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico del Ejemplo 14 (44,1 mg) en metanol (2 ml) se añadieron TEA (0,042 ml), AcOH (0,050 ml), acetona (0,030 ml), y triacetoxiborohidruro sódico (70 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada de los disolventes, el producto se purificó a continuación por HPLC en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 412 (MH)<sup>+</sup>.

15 **Ejemplo 56: ácido (R)-3-(3,4-bis((isopropilamino)metil)benzamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

El producto se preparó en la misma reacción descrita en el Ejemplo 55. El producto se purificó por HPLC en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 454 (MH)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 57: ácido (R)-3-(2-(4-(2-aminoetilamino)fenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

25 **Etapla 1. Síntesis de ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)fenil)acético.**

30 A ácido 2-(4-aminofenil)acético (600 mg) en metanol (10 ml) se añadió 2-oxoetilcarbamato de terc-butilo (800 mg) y triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró a continuación a presión reducida. A continuación, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 20 ml de dioxano y 20 ml de H<sub>2</sub>O. A esta solución se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,3 g) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (936 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el ácido (0,5 g).

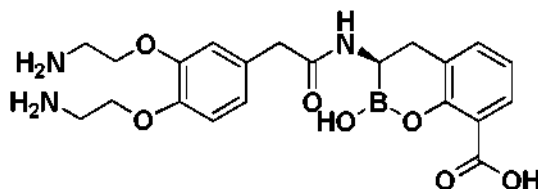
35 **Etapla 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)fenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>])dec-4-**

**ii)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado a partir de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloroetil]borónico y ácido 2-(4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)fenil)acético siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 10 del Ejemplo 36. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2). ESI-MS m/z 806,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapla 3. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(4-(2-aminoetilamino)fenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2-(4-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)fenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 384 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 58: ácido (R)-3-(2-(3,4-bis(2-aminoetoxi)fenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico****Etapla 1. Síntesis de ácido 2-(3,4-bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi)fenil)acético.**

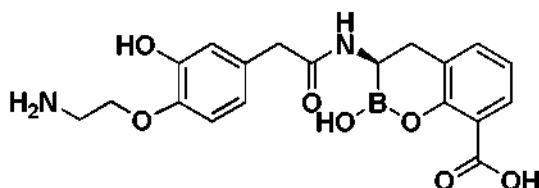
A 2-(3,4-dihidroxifenil)acetato de metilo (1,0 g) en DMF (10 ml) se añadieron 2-bromoetilcarbamato de terc-butilo (2,7 g) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,7 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a 60 °C durante una noche. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó a continuación y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. El producto se obtuvo en forma de una mezcla de mono y bisalquilación. La mezcla se disolvió a continuación en MeOH y THF (10 ml, 1:1) y se añadió NaOH 1 N. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió HCl 1 N para acidificar la solución. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto del título se obtuvo mediante purificación por cromatografía en fase inversa (0,5 g).

**Etapla 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(3,4-bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi)fenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado a partir de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloroetil]borónico y ácido 2-(3,4-bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi)fenil)acético siguiendo el procedimiento descrito en la etapa 10 del Ejemplo 36. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 2:1 a 1:2).

**Etapla 3. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(3,4-bis(2-aminoetoxi)fenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

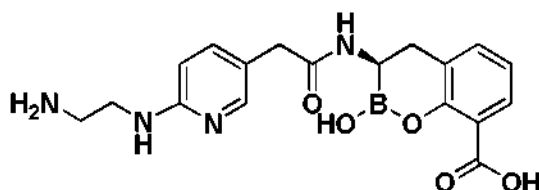
Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2-(3,4-bis(2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi)fenil)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 444 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 59: ácido (R)-3-(2-(4-(2-aminoetoxi)-3-hidroxifenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

**Síntesis de ácido (R)-3-(2-(4-(2-aminoetoxi)-3-hidroxifenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico**

5 Se preparó ácido 2-(4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi)-3-hidroxifenil)acético a partir de la reacción descrita en la Etapa 1, Ejemplo 58. Se obtuvo ácido (R)-3-(2-(4-(2-aminoetoxi)-3-hidroxifenil)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico siguiendo el procedimiento descrito en Etapas 2 y 3, Ejemplo 58. El producto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 401 (MH)<sup>+</sup>.

10 **Ejemplo 60:** ácido (R)-3-(2-(6-(2-aminoetilamino)piridin-3-il)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico

**Etapa 1. Síntesis de 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de metilo.**

A una solución en agitación de MeOH (25 ml) se añadió lentamente cloruro de acetilo (3,5 ml). Después de 30 min, se añadió ácido 2-(6-cloropiridin-3-il)acético (2,5 g) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación se retiraron los disolventes. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> al 10 %. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto (2,5 g).

**Etapa 2. Síntesis de 1-óxido de 2-cloro-5-(2-metoxi-2-oxoetil)piridina.**

25 A 2-(6-cloropiridin-3-il)acetato de metilo (2,5 g) en DCM (100 ml) se añadió mCPBA (4,6 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La fase orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto del título (2,5 g).

**Etapa 3. Síntesis de 1-óxido de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)piridina.**

30 A 1-óxido de 2-cloro-5-(2-metoxi-2-oxoetil)piridina (2,5 g) en t-BuOH (50 ml) se añadió DIEA (3,4 ml) y 2-aminoetilcarbamato de terc-butilo (3,0 g). La mezcla de reacción resultante se agitó a 80 °C durante 2 días. A continuación, se retiró el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para proporcionar el producto deseado (1,3 g).

**Etapa 4. Síntesis de 1-óxido de 2-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)piridina.**

40 A 1-óxido de 2-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etilamino)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)piridina (1,3 g) en DCM (20 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,7 g), TEA (1,2 ml), y DMAP (0,1 mg). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente y el residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Etapa 5. Síntesis de 1-óxido de 2-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-5-(carboximetil)piridina.**

45 A 1-óxido de 2-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-5-(2-metoxi-2-oxoetil)piridina de la etapa 4 en una mezcla de MeOH/THF (20 ml, 1:1) se añadió NaOH 1 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió 1 N HCl para acidificar la solución a pH 4. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se purificó a continuación por cromatografía en fase inversa para proporcionar el producto (1,4 g).

**Etapa 6. Síntesis de ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)piridin-3-il)acético.**

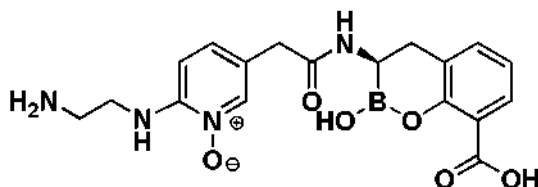
55 A 1-óxido de 2-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-5-(carboximetil)piridina (0,78 g) en una mezcla de THF (10 ml) y NH<sub>4</sub>Cl sat. (10 ml) se añadió cinc en polvo (0,65 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se añadió EtOAc y se lavó con agua. La fase orgánica se secó y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,5 g).

**Etapa 7. Síntesis de 3-((2R)-2-(2-(6-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)piridin-3-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

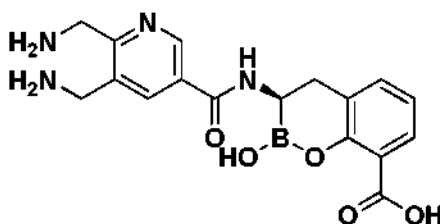
Preparado a partir de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloroetil]borónico y ácido 2-(6-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)piridin-3-il)acético siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 10 del Ejemplo 36. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. ESI-MS m/z 807,1 (MH)<sup>+</sup>.

**Etapa 8. Síntesis de ácido (R)-3-(2-(6-(2-aminoetilamino)piridin-3-il)acetamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

Preparado a partir de 3-((2R)-2-(2-(6-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)piridin-3-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 385 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 61: 1-óxido de (R)-2-(2-aminoetilamino)-5-(2-(8-carboxi-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-3-ilamino)-2-oxoetil)piridina****Síntesis de 1-óxido de (R)-2-(2-aminoetilamino)-5-(2-(8-carboxi-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-3-ilamino)-2-oxoetil)piridina**

Preparado a partir de 1-óxido de 2-(terc-butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)-5-(carboximetil)piridina (etapa 5, Ejemplo 60) siguiendo el mismo procedimiento descrito en las Etapas 7 y 8, Ejemplo 60. El producto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS m/z 401 (MH)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 62: ácido (R)-3-(5,6-bis(aminometil)nicotinamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico****Etapa 1. Síntesis de ácido 5,6-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)nicotínico.**

A 5-bromo-6-cloronicotinato de metilo (1,1 g) en un matraz se añadieron t-butoxicarbonil amino metil trifluoroborato potásico (2,2 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,62 g), y XPhos-Pd-G2 (500 mg). La mezcla se lavó abundantemente tres veces con argón. Se añadió una mezcla de t-BuOH y H<sub>2</sub>O (18 ml, 1:1). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante una noche. La reacción se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó, y se concentró. El producto se obtuvo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice para proporcionar 5,6-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)nicotinato de metilo (0,1 g). El éster se hidrolizó a ácido siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 5, Ejemplo 60.

**Etapa 2. Síntesis de 3-((2R)-2-(5,6-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)nicotinamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.****3-((2R)-2-(2-(6-(terc-Butoxicarbonil(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)amino)piridin-3-il)acetamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo.**

Preparado a partir de éster de (+) pinanodiol de ácido [(1S)-2-(3-terc-butoxicarbonil-2-metoxi-fenil)-1-cloro-

etil]borónico y ácido 5,6-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)nicotínico siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 10 del Ejemplo 36. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. ESI-MS  $m/z$  793,1 (MH)<sup>+</sup>.

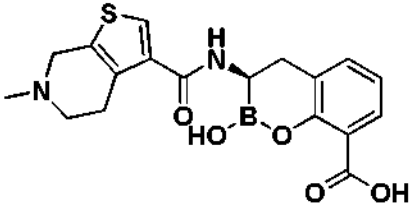
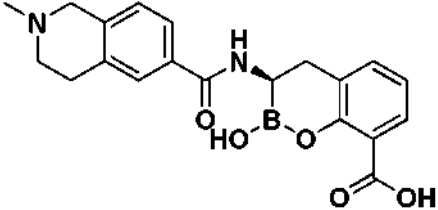
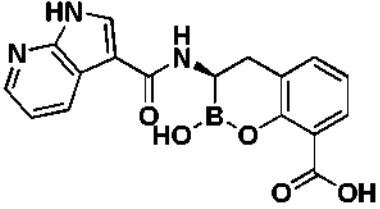
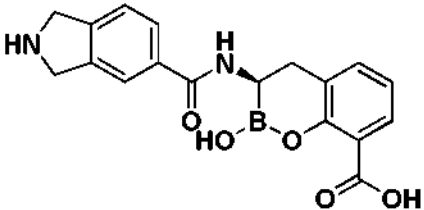
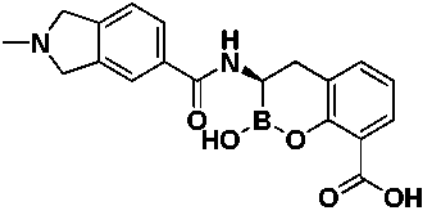
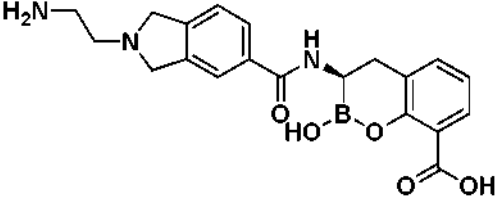
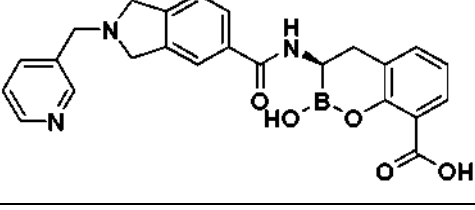
5 **Etapa 3. Síntesis de ácido (R)-3-(5,6-bis(aminometil)nicotinamido)-2-hidroxi-3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]oxaborinina-8-carboxílico.**

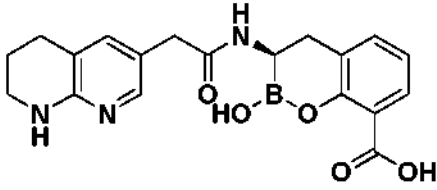
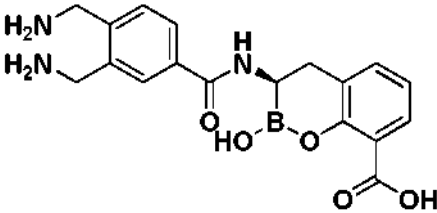
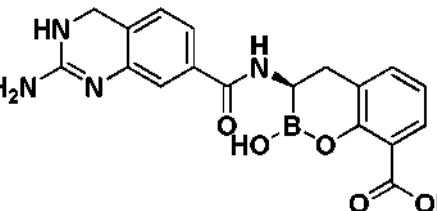
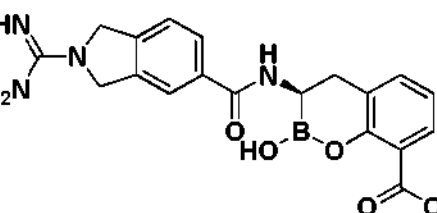
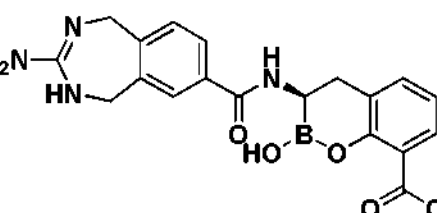
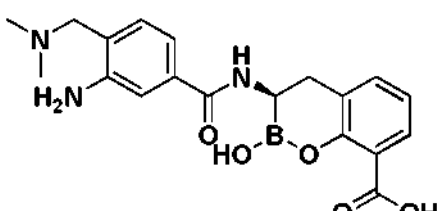
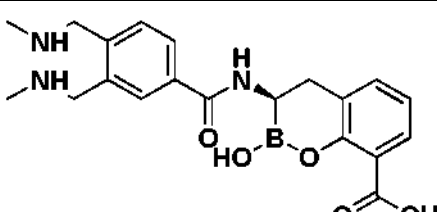
10 Preparado a partir de 3-((2R)-2-(5,6-bis((terc-butoxicarbonilamino)metil)nicotinamido)-2-(2,9,9-trimetil-3,5-dioxa-4-bora-triciclo[6.1.1.0<sup>2,6</sup>]dec-4-il)etil)-2-metoxibenzoato de terc-butilo y BCl<sub>3</sub> siguiendo el procedimiento descrito en la Etapa 2 del Ejemplo 3. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa en fase inversa y se secó usando liofilización. ESI-MS  $m/z$  371 (MH)<sup>+</sup>.

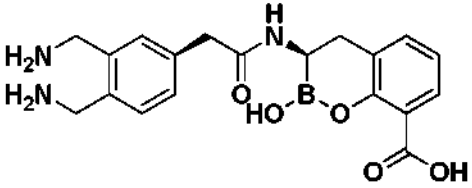
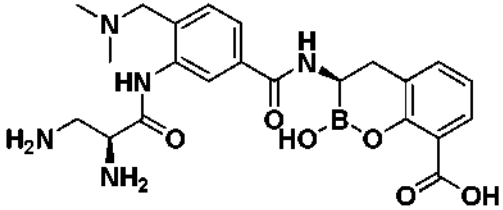
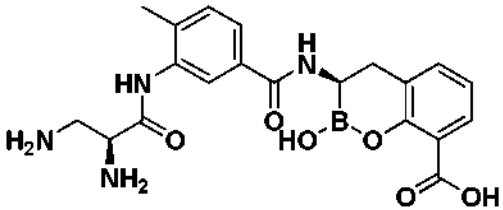
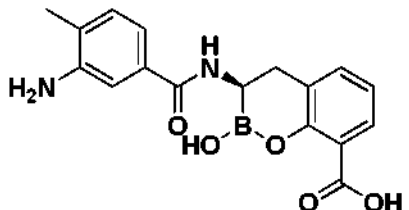
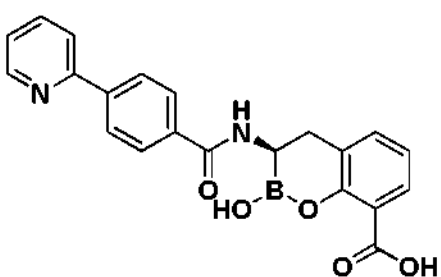
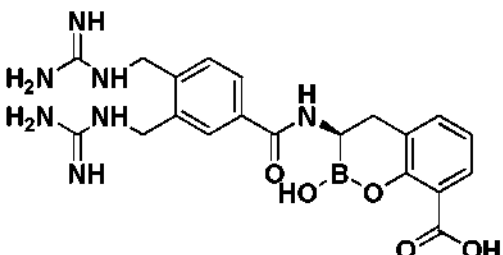
Tabla 1. Ejemplos de compuestos

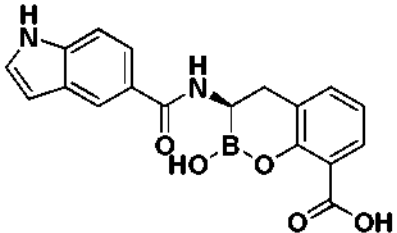
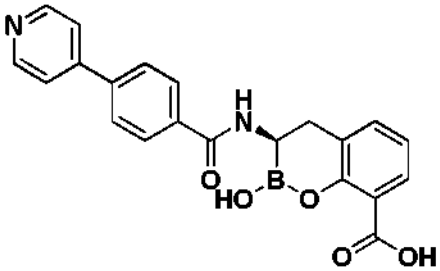
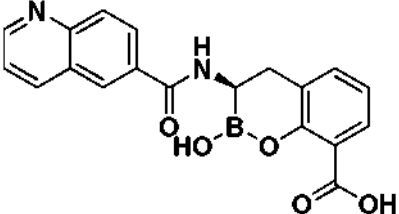
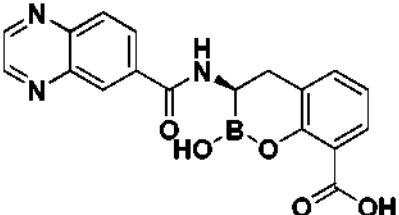
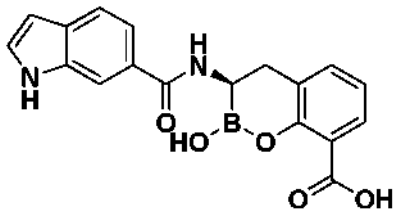
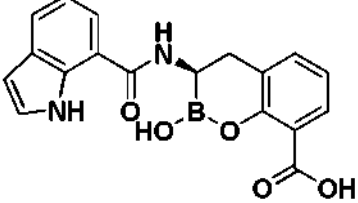
Ejemplo	Estructura	MW	ESI-MS (m/z) para [MH] <sup>+</sup>
1		351	352
2		361	362
3		394	395
4		372	373
5		366	367

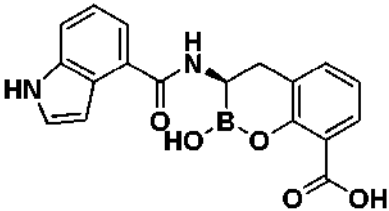
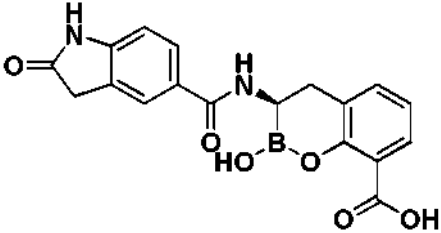
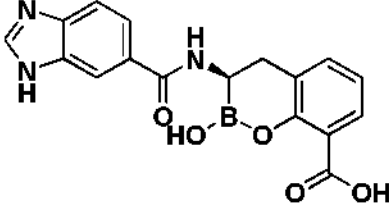
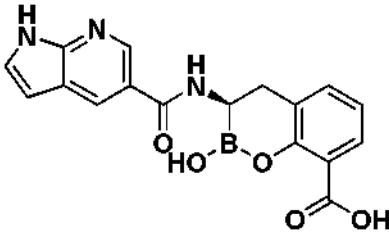
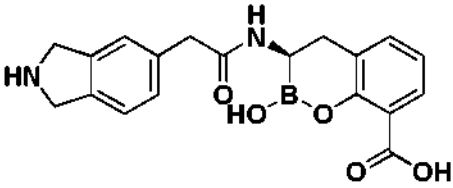
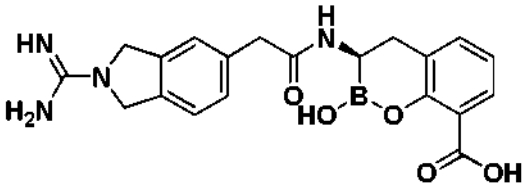
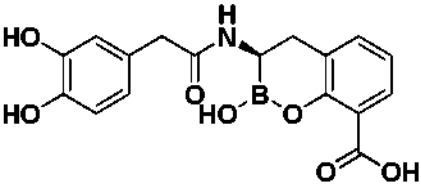


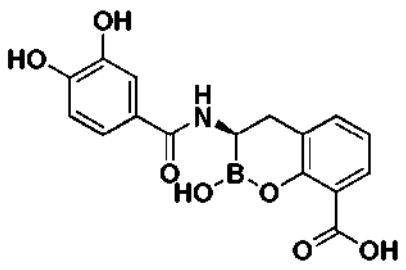
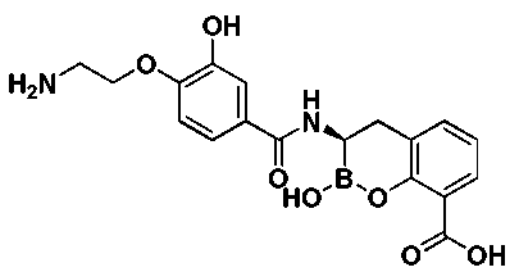
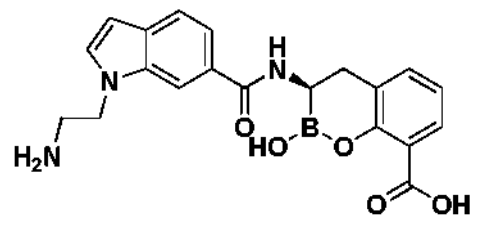
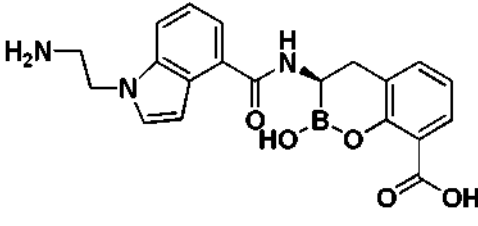
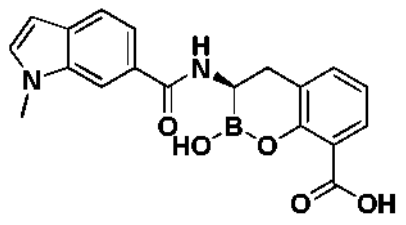
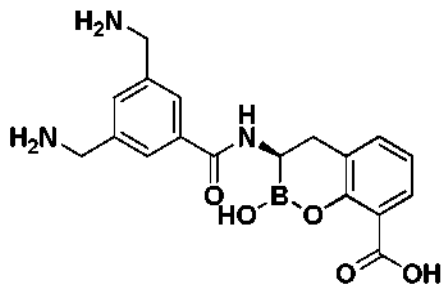
6		386	387
7		380	381
8		351	352
9		352	353
10		366	367
11		395	396
12		343	344

13		381	382
14		369	370
15		380	381
16		394	395
17		394	395
18		383	384
19		397	398

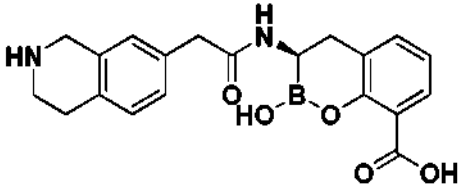
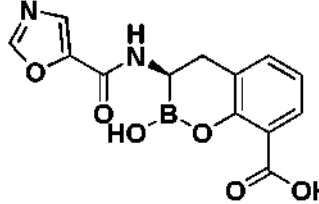
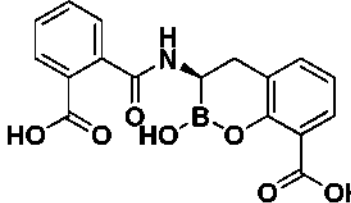
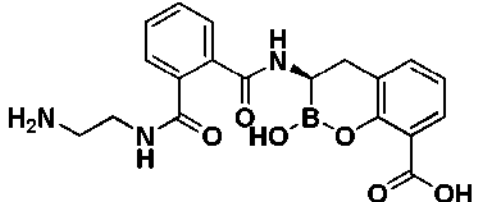
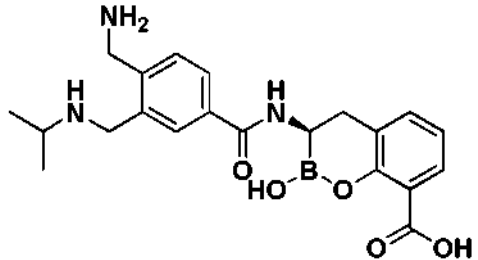
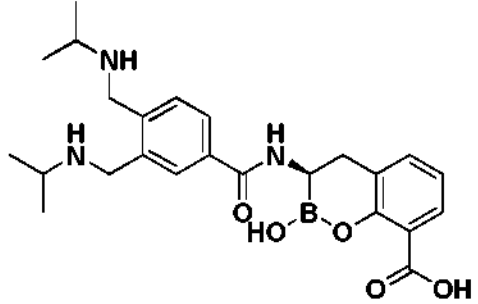
20		383	384
21		469	470
22		426	427
23		340	341
24		388	389
25		453	454

<p>26</p>		<p>350</p>	<p>351</p>
<p>27</p>		<p>388</p>	<p>389</p>
<p>28</p>		<p>362</p>	<p>363</p>
<p>29</p>		<p>363</p>	<p>364</p>
<p>30</p>		<p>350,1</p>	<p>351</p>
<p>31</p>		<p>350,1</p>	<p>351</p>

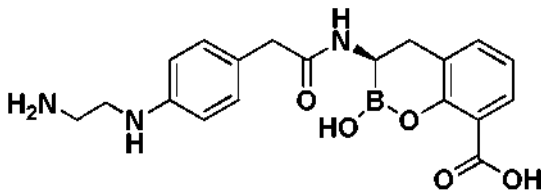
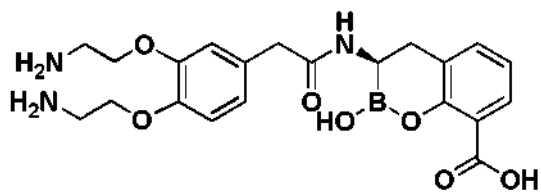
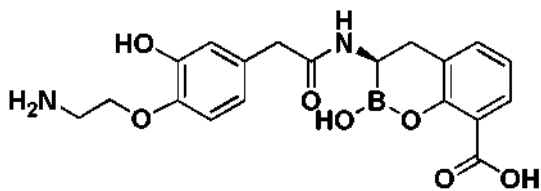
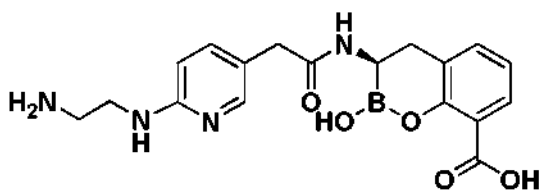
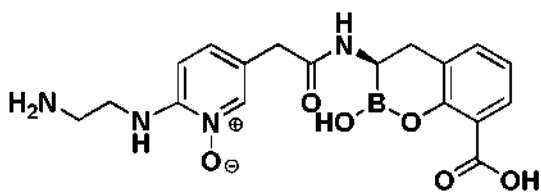
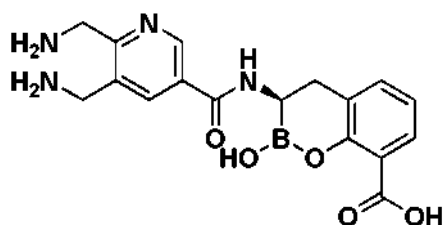
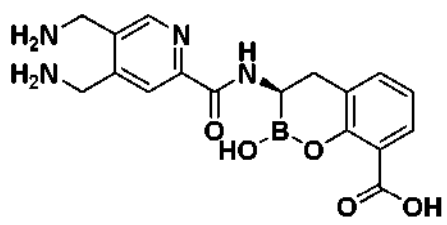
32		350,1	351
33		366,1	357
34		351,1	352
35		351,1	352
36		366,1	367
37		408,2	409
38		357,1	358

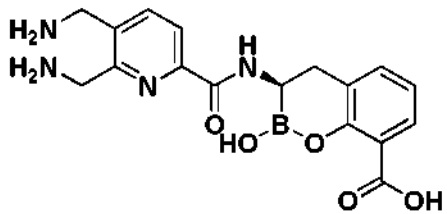
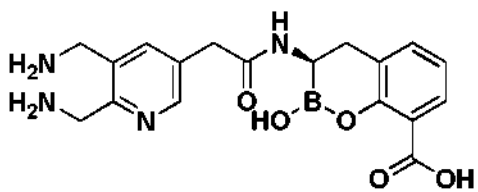
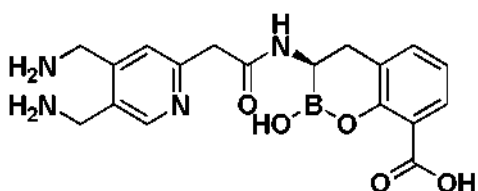
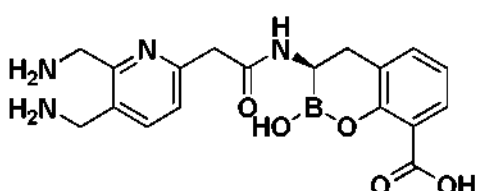
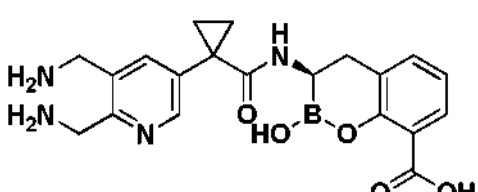
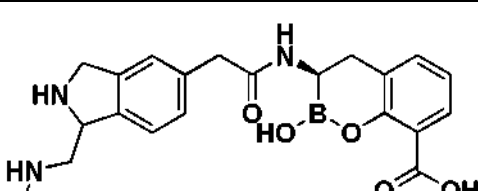
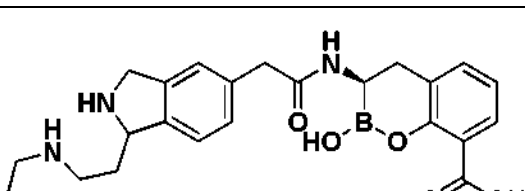
39		343,1	344
40		386,1	387
41		393,2	394
42		393,2	394
43		364,1	365
44		369,1	370

45		453,2	454
46		364,2	365
47		377,2	378
48		380,2	381
49		409,2	410
50		353,1	354

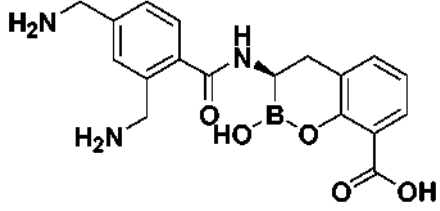
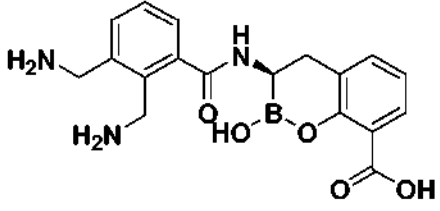
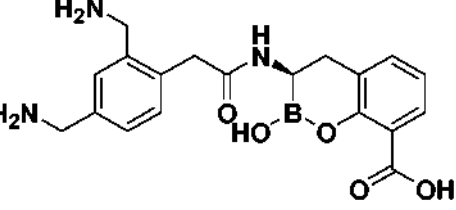
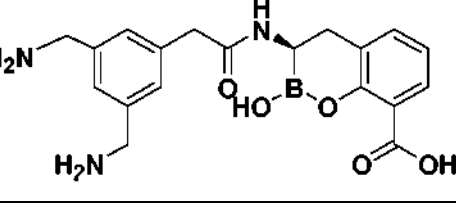
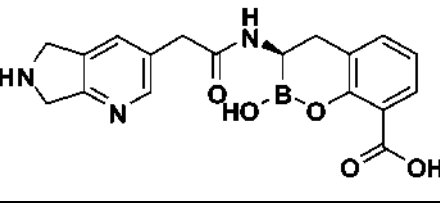
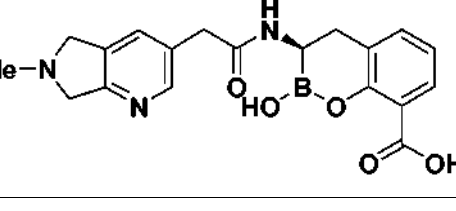
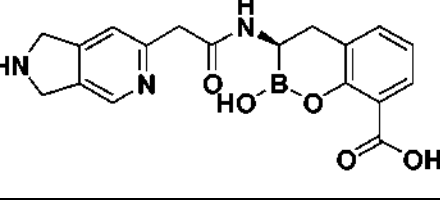
51		380,2	381
52		302,0	303
53		355,1	356
54		397,2	398
55		411,2	412
56		453,2	454



57		383,2	384
58		443,2	444
59		400,2	401
60		384,2	385
61		400,2	401
62		370,1	371
63		370,1	

64		370,1	
65		384,2	
66		384,2	
67		384,2	
68		410,2	
69		409,2	
70		437,2	

71		402,1	
72		388,1	
73		452,2	
74		488,2	
75		401,2	
76		387,1	
77		383,2	

78		369,1	
79		369,1	
80		383,2	
81		383,2	
82		367,2	
83		381,2	
84		367,2	

85		381,2	
----	--	-------	--

**EJEMPLO 86: Composición parenteral de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia**

5 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, se disuelven en DMSO 100 mg de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo soluble en agua, y a continuación se mezclan con 10 ml de solución salina estéril al 0,9 %. La mezcla se incorpora a una unidad de dosificación adecuada para administración por inyección.

**EJEMPLO 87: Composición oral de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia**

10 Para preparar una composición farmacéutica para suministro oral, se mezclaron íntimamente 400 mg de un compuesto de Fórmula I o Fórmula Ia y los siguientes ingredientes y se prensaron en comprimidos ranurados individuales.

15

Formulación de comprimido	
Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
compuesto	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Los siguientes ingredientes se mezclaron íntimamente y se cargaron en una cápsula de gelatina de cubierta dura.

20

Formulación de cápsula	
Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto	200
lactosa secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

**Ejemplos Biológicos**

**EJEMPLO I: Método experimental para ensayos enzimáticos de betalactamasas**

25 Aislamiento de betalactamasas.

30 Para las betalactamasas SHV-5, Kpc-2, AmpC p99 y OXA-1, se cultivaron células bacterianas *E. coli* BL21(DE3) que portan plásmidos de expresión (expresadas como proteínas nativas sin marcar) para las betalactamasas individuales, en 1 l de Superbroth (Teknova Inc. Hollister, CA) complementado con 100 µg/ml de selección de kanamicina y 5052 1x (0,5 % de glicerol, 0,05 % de glucosa y 0,2 % de α-lactosa) a 35 °C durante 18-20 horas. Las células se recogieron por centrifugación (4.000 x g, 4 °C, 20 min), y se resuspendieron en 50 ml de HEPES 10 mM pH 7,5 (1/20 del volumen inicial). Las células se lisaron sometiénolas a ultrasonidos (5 pulsos de 45 segundos) a 45 W en hielo. Los lisados se clarificaron por centrifugación a 10.000 x g durante 40 minutos a 4 °C. Las muestras se diluyeron 5 veces en acetato sódico 50 mM a pH 5,0, y se almacenaron durante una noche a 4 °C, después de lo cual se centrifugaron a 10.000 x g durante 30 minutos para clarificar, y se filtraron a través de filtros de 0,45 µm. Las muestras se cargaron sobre una columna de intercambio catiónico de sefarosa S Cpto de 5 ml (GE Healthcare) preequilibrada con acetato sódico 50 mM a pH 5,0. La columna se lavó con 5 volúmenes de columna de acetato sódico 50 mM a pH 5,0 para retirar por lavado las proteínas no unidas y se usó un gradiente lineal de NaCl (0 a 500 mM) para eluir las proteínas (sobre 16 CV) de la columna. Las fracciones se sometieron a ensayo para la actividad de betalactamasa usando Centa (Calbiochem, Gibbstown, NJ) o Nitrocefín (EMD Millipore Chemicals, Darmstadt, Alemania) como sustrato informador de betalactamasa para actividad en las fracciones aisladas. Las fracciones

activas se mezclaron, se concentraron y se purificaron adicionalmente mediante cromatografía de filtración en gel sobre una columna de filtración de gel de calidad preparativa Superdex 75 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) preequilibrada en Hepes 50 mM a pH 7,5, NaCl 150 mM. Las fracciones activas se mezclaron, se concentraron, se cuantificaron mediante determinación de proteínas por BCA (Thermo Scientific, Rockford, IL), se dializaron en PBS y se congelaron a -80 °C en glicerol al 20 % hasta su uso.

Para la metalobetalactamasa Vim-2, el procedimiento fue idéntico con las siguientes excepciones; en primer lugar, la proteína no se ajustó a pH 5 con acetato sódico 50 mM; en segundo lugar, la etapa de cromatografía se cambió a una columna de intercambio aniónico de sefarosa Q de 5 ml preequilibrada con Hepes 50 mM a pH 7,5, y la elución de la proteína se consiguió mediante un gradiente lineal de NaCl (0-600 mM). Finalmente, la purificación de VIM-2 requirió un segundo proceso (3ª etapa) en la columna de intercambio aniónico de sefarosa Q para conseguir una pureza aceptable (> 90 %).

#### Inhibición de betalactamasa.

Para determinar el nivel de inhibición de enzimas betalactamasas, los compuestos se diluyeron en PBS a pH 7,4 para producir concentraciones que variaron de 100 a 0,00005 µM en placas de microvaloración de 96 pocillos. Se añadió un volumen igual de solución de trabajo enzimática diluida, y las placas se incubaron a 37 °C durante 15 min. Se usó nitrocefina como sustrato para AmpC p99, VIM-2 y OXA-1 y se dispensó en cada pocillo a una concentración final de 100 µM. Se monitorizó inmediatamente la absorbancia a 486 nm durante 10 min usando un espectrofotómetro de microplaca Biotek Powerwave XS2 usando el paquete de software GEN5 (Biotek Instruments, Winooski VT). De forma análoga, se usó imipenem como sustrato para Kpc-2 y se usó cefotaxima para SHV-5, mientras que los cambios en la absorbancia tras la hidrólisis del anillo de β-lactama se monitorizaron a 300 nm y 260 nm, respectivamente, en placas de ensayo de microvaloración de 96 pocillos transparentes al UV. Las velocidades máximas de hidrólisis se compararon con las de los pocillos de control (sin inhibidores), y se calcularon los porcentajes de inhibición enzimática para cada concentración de inhibidor. La concentración de inhibidor necesaria para reducir la velocidad inicial de hidrólisis de sustrato en un 50 % (CI<sub>50</sub>) se calculó como la actividad residual de betalactamasa a 486 nm usando el paquete de software de cinética GraFit versión 7 (Erithacus Software, Surrey, UK).

#### **EJEMPLO II: Inhibición de diversas betalactamasas mediante compuestos a modo de ejemplo**

Usando la metodología descrita anteriormente, se evaluaron los ejemplos de la presente invención para su capacidad de inhibir enzimas betalactamasas de las cuatro clasificaciones de Ambler (A a D). Los resultados de estos ensayos se resumen en la Tabla 2 para enzimas representativas a través de diferentes subtipos (se ha de observar que SHV-5 representa betalactamasas de espectro ampliado de Clase A, KPC-2 muestra a modo de ejemplo una carbapenemasa de Clase A, P99 representa AmpC cromosómica de Clase C, OXA-1 representa una oxacilinasas de Clase D y VIM-2 representa una metalobetalactamasa dependiente de cinc de Clase B que también posee actividad de carbapenemasa), donde A representa un CI<sub>50</sub> de 10-100 µM, B representa un CI<sub>50</sub> de 1 a 10 µM, C representa un CI<sub>50</sub> de 0,1 a 1 µM, y D representa un CI<sub>50</sub> < 0,1 µM. NT = no sometido a ensayo.

**Tabla 2. Inhibición de diversas betalactamasas mediante compuestos a modo de ejemplo**

EJEMPLO	Clase A		Clase B	Clase C	Clase D
	SHV-5	KPC-2	VIM-2	AmpC	OXA-1
1	D	D	C	D	D
2	D	D	B	D	D
3	A	D	B	D	C
4	D	D	C	D	D
5	D	D	C	D	D
6	D	D	B	D	D
7	D	D	C	D	C
8	D	C	B	D	NT
9	D	D	D	D	D
10	D	D	D	D	D
11	D	D	C	D	D
12	D	D	C	D	D
13	D	C	B	D	D

ES 2 730 013 T3

14	C	C	D	D	D
15	D	C	B	D	C
16	D	D	D	D	D
17	D	D	D	D	D
18	D	D	C	D	D
19	D	D	D	D	D
20	D	D	D	D	D
21	C	D	D	D	D
22	B	C	C	D	D
23	D	D	C	D	D
24	D	D	C	D	D
25	C	D	D	D	C
26	D	D	C	D	D
27	D	D	B	D	D
28	D	D	B	D	D
29	D	D	B	D	D
30	C	D	C	D	D
31	C	D	B	D	D
32	D	D	C	D	D
33	D	D	C	D	D
34	D	D	C	D	D
35	D	D	C	D	D
36	D	D	C	D	D
37	D	D	C	D	D
38	D	D	C	D	D
39	C	D	C	D	D
40	C	D	D	D	D
41	D	D	D	D	D
42	D	D	C	D	D
43	C	D	C	D	D
44	B	B	B	C	B
45	C	D	D	D	D
46	D	D	D	D	D
47	D	D	C	D	D
48	D	D	D	D	D
49	D	D	C	D	D
50	D	D	C	D	D
51	D	D	D	D	D
52	D	D	C	D	D
53	C	C	B	D	D
54	C	C	B	D	B
55	C	B	C	C	C

56	D	D	C	D	D
57	D	D	B	D	D
58	D	D	C	D	D
59	D	D	C	D	D
60	D	D	C	D	D
61	D	D	C	D	D
62	D	D	C	D	D
63	C	D	D	D	D

**EJEMPLO III: Ensayo antibacteriano *in vitro* de inhibición de betalactamasa**

Para determinar la capacidad de los compuestos de ensayo de potenciar la inhibición del crecimiento de cepas bacterianas que producen enzimas betalactamasas, se emplearon ensayos clásicos de MIC de microdilución de caldo basados en células. Se usaron seis cepas bacterianas productoras de enzimas betalactamasas: *E. coli* que expresa la betalactamasa de espectro ampliado (ESBL) de Clase A CTX-M-15, *E. cloacae* que expresa P99 de Clase C, *K. pneumoniae* que expresa la carbapenemasa de Clase A KPC-2, *P. aeruginosa* que expresa la carbapenemasa de Clase B VIM-2, *K. pneumoniae* que expresa la carbapenemasa de Clase A KPC-2 y la carbapenemasa de Clase B VIM-4, y *S. aureus* que produce la penicilinasas de Clase A PC-1. El ensayo se llevó a cabo en caldo Mueller Hinton con ajuste de cationes (CAMHB, BD n.º 212322, BD Diagnostic Systems, Sparks, MD). Las cepas de bacterias se cultivaron durante 3-5 horas en caldo CAMHB. Se añadieron los compuestos de ensayo a una placa de microvaloración en diluciones seriadas 2 veces en CAMHB en un intervalo de concentración final de 32 µg/ml a 0,25 µg/ml. Se añadió una capa superior de CAMHB que contenía un betalactámico a los compuestos a una concentración estática final de 4 µg/ml. Se usó ceftazidima (CAZ, Sigma n.º C3809-1G, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) como antibiótico asociado a *E. coli* que expresa la ESBL de Clase A de Ambler CTX-M-15 (MIC sola > 128 µg/ml), y *E. cloacae* que expresa P99 de Clase C (MIC sola =128 µg/ml). Se usó meropenem (Mero, USP n.º 1392454, U.S. Pharmacopeia, Rockville, MD) como el antibiótico asociado a *K. pneumoniae* que expresa la carbapenemasa de Clase A de Ambler KPC-3 (MIC sola > 128 µg/ml), *P. aeruginosa* que expresa la carbapenemasa de Clase A VIM-2 (MIC sola = 16 µg/ml), y *K. pneumoniae* que expresa la carbapenemasa de Clase A de Ambler KPC-2 y la carbapenemasa de Clase B de Ambler VIM-4 (MIC sola = 64 µg/ml). Se usó piperacilina (Pip, Fisher n.º ICN15626801, MP Biomedicals, Solon, OH) como antibiótico asociado a *S. aureus* que produce la penicilinasas de Clase A PC-1 (MIC sola = 64 µg/ml). La valoración de los compuestos de ensayo con lectura de MIC indica la concentración del artículo de ensayo necesaria para inhibir suficientemente la actividad enzimática de betalactamasa y proteger la actividad antibacteriana intrínseca del betalactámico. Además de la valoración de los compuestos de ensayo, también se someten a ensayo las MIC de un panel de betalactámicos de control para asegurar que las cepas se comportan consistentemente de ensayo a ensayo. Una vez se añaden el compuesto de ensayo y los antibióticos a las placas, se pueden inocular de acuerdo con el método de microdilución de caldo CLSI. Después de la inoculación, las placas se incuban durante 16-20 horas a 37 °C y a continuación se determina visualmente la concentración inhibidora mínima (MIC) del compuesto de ensayo.

**EJEMPLO IV: Actividad antibacteriana *in vitro* de compuestos a modo de ejemplo**

Usando la metodología descrita anteriormente en el EJEMPLO III, se evaluaron compuestos a modo de ejemplo de Fórmula I o Fórmula la para su capacidad de inhibir el crecimiento de bacterias productoras de betalactamasas en presencia de un antibiótico betalactámico.

Los resultados representativos se muestran en la Tabla 3 donde A representa la MIC del antibiótico betalactámico fijo en presencia de > 32 µg/ml de un inhibidor de betalactamasa de los compuestos a modo de ejemplo, B representa la MIC en presencia de entre 8 y 32 µg/ml de un inhibidor de betalactamasa de los compuestos a modo de ejemplo, y C representa la MIC en presencia de ≤ 4 µg/ml de un inhibidor de betalactamasa de los compuestos a modo de ejemplo. NT = no sometido a ensayo.

**Tabla 3: Inhibición de amplio espectro del crecimiento bacteriano.** MIC de compuestos de ejemplo de la invención en presencia de una cantidad fija (4 µg/ml) de los antibióticos betalactámicos designados ceftazidima (CAZ), meropenem (Mero), piperacilina (Pip).

MIC (µg/ml) de compuestos a modo de ejemplo en presencia de betalactámicos fijos					
CAZ fija		Mero fijo		Pip fija	
ESBL (Clases A y C)		Carbapenemasas (Clases A y B)		Penicilinasas	
<i>E. coli</i> ESBL4	<i>E. cl.</i> 144200	<i>K.P.</i> 156319	<i>P. aerug.</i> Ps296	<i>K.P.</i> A-1797	<i>S. aureus</i> MSSA-7



ES 2 730 013 T3

EJEMPLO	CTX-M-15	AmpC p99	KPC-3	VIM-2	KPC-2 VIM-4	PC-1
1	C	C	B	B		
2	C	C	B	B	A	C
3	C	C	C	B	A	A
4	C	C	C	A	C	C
5	C	C	C	A	C	C
6	C	C	C	A	B	C
7	C	C	B	A	C	C
8	C	C	A	C	A	C
9	C	C	C	C	C	C
10	C	C	C	B	C	C
11	C	C	C	A	C	C
12	B	C	B	A	B	C
13	C	C	C	B	B	C
14	C	C	C	C	C	C
15	C	C	B	C	B	C
16	C	C	C	C	C	C
17	C	C	C	B	C	C
18	C	C	C	C	C	C
19	C	C	C	C	C	C
20	C	C	C	C	C	C
21	C	C	B	A	B	B
22	C	C	C	A	B	C
23	C	C	C	B	B	C
24	C	C	B	B	B	C
25	C	C	C	C	C	C
26	C	C	C	B	B	C
27	C	C	A	A	A	C
28	C	C	C	A	B	C
29	C	C	C	A	A	C
30	C	C	C	C	B	C
31	C	C	C	B	A	C
32	C	C	C	C	A	C
33	C	C	C	C	B	C
34	C	C	C	C	B	C
35	C	C	C	C	A	C
36	C	C	C	C	A	C
37	C	C	C	C	A	C
38	C	C	C	B	B	C
39	C	C	C	B	B	B
40	C	C	C	C	C	C

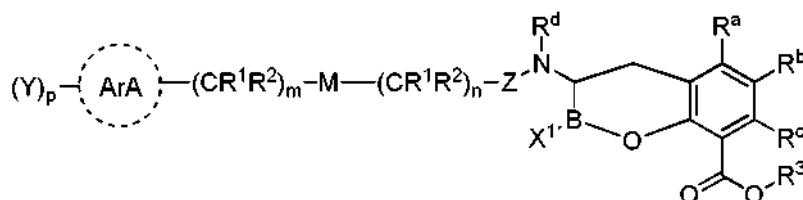
41	C	C	A	B	C	C
42	C	C	A	C	B	C
43	C	C	A	A	A	C
44	B	A	A	A	A	A
45	C	C	C	C	C	A
46	C	C	C	C	C	B
47	C	C	C	B	A	C
48	C	C	C	C	C	C
49	C	C	C	C	A	C
50	C	C	C	C	A	C
51	C	C	C	C	C	C
52	C	C	C	B	A	C
53	C	C	C	A	B	C
54	C	C	B	C	A	A
55	C	C	B	C	A	A
56	C	C	C	C	C	C
57	C	C	B	C	C	C
58	C	C	C	C	B	C
59	C	C	C	C	B	C
60	C	C	C	C	B	C
61	C	C	C	C	C	C
62	C	C	C	C	C	C
63	C	C	C	C	C	C

5 Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito realizaciones preferentes de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que tales realizaciones se proporcionan únicamente a modo de ejemplo. Los expertos en la materia encontrarán numerosas variaciones, cambios, y sustituciones sin apartarse de la invención. Se ha de entender que se pueden emplear diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en el presente documento en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención.

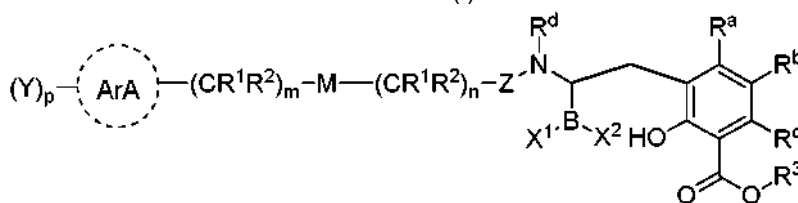
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o Fórmula (Ia), una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato, N-óxido, estereoisómero, dímero, o trímero del mismo:

5



Fórmula (I)



Fórmula (Ia),

10

en las que:

A) M es un enlace u -O-;

m es 0; y

15 n es 1 o 2; o

B) M es un enlace; y

m y n son 0;

p es 2, 3, 4 o 5;

X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre -OH, -OR<sup>8</sup>, o F;

20 Z es >C=O o >SO<sub>2</sub>;

ArA es un sistema anular aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, y -SR<sup>10</sup>;

25 cada Y se selecciona entre el grupo que consiste en -NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>OR<sup>10</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>5</sup>C(O)CR<sup>6</sup>(NR<sup>4R5</sup>)(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>N(R<sup>4</sup>)C(O)(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>6</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarilo, y -O(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>;

30 o

dos grupos Y tomados junto con los átomos de carbono a los que están unidos forman un carbociclo o un heterociclo; en los que el carbociclo o heterociclo está opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>4</sup>(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -O(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>NR<sup>4R5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(=NR<sup>5</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -C(=NR<sup>4</sup>)NR<sup>4R5</sup>, -Heteroaril-NR<sup>4R5</sup>, -Heterocicliil-NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>Heteroaril-NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>Heterocicliil-NR<sup>4R5</sup>, -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>Heteroarilo, y -(CR<sup>6R7</sup>)<sub>v</sub>Heterocicliilo;

v es 1-4;

35 R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -NR<sup>4R5</sup>, y -SR<sup>10</sup>;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, y -NR<sup>4R5</sup>, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados conjuntamente forman un oxo, oxima, o un carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos;

45 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido;

R<sup>d</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, -OH, -CN, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, aminoalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicliilalquilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, (polietilenglicol)-etilo, y un sacárido opcionalmente sustituido;

50

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> tomados conjuntamente forman un heterociclo opcionalmente sustituido con el nitrógeno al que están unidos;

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxilquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, -OH, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>5</sup>, -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> tomados conjuntamente forman un oxo, oxima, o un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido con el carbono al que están unidos;

R<sup>8</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o un grupo éster de boronato farmacéuticamente aceptable; y

R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, y R<sup>c</sup> son independientemente hidrógeno, flúor, o cloro.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R<sup>3</sup> es hidrógeno.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son -OH.

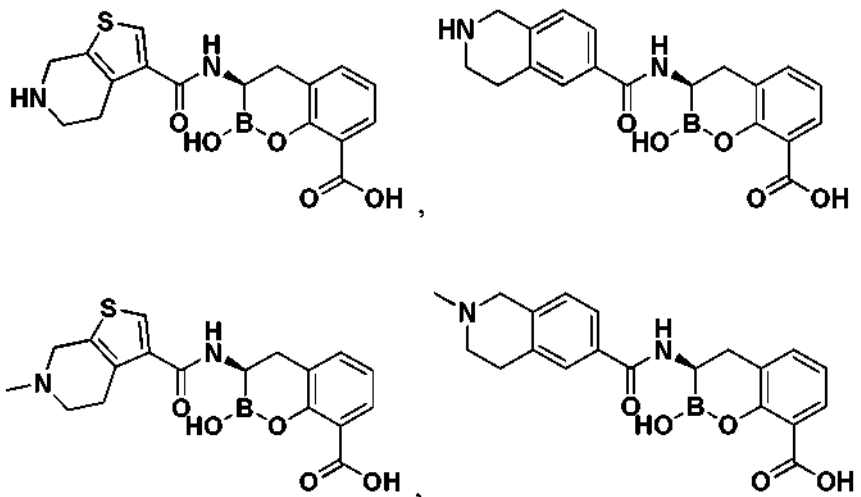
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R<sup>d</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

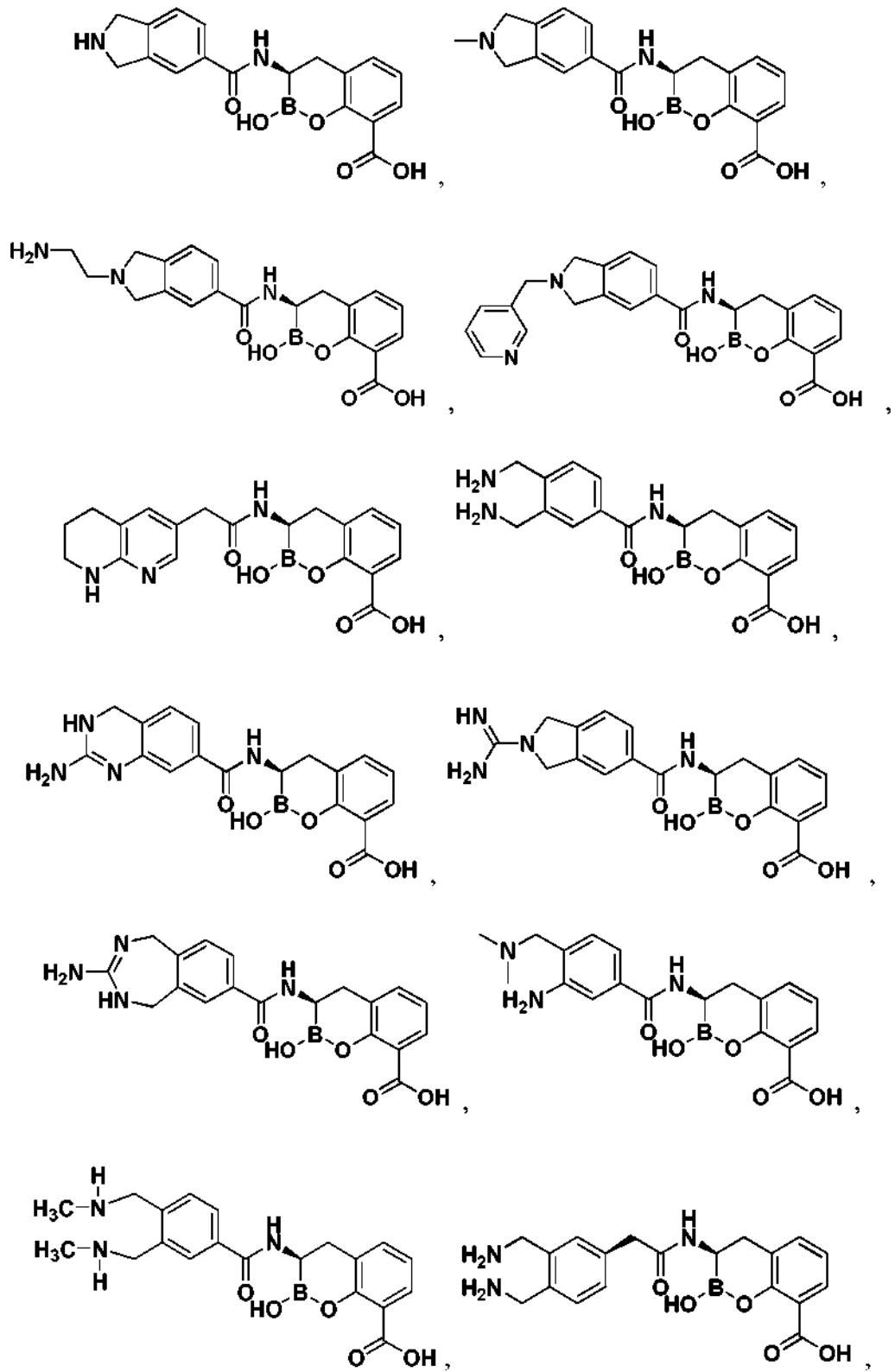
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Z es >C=O.

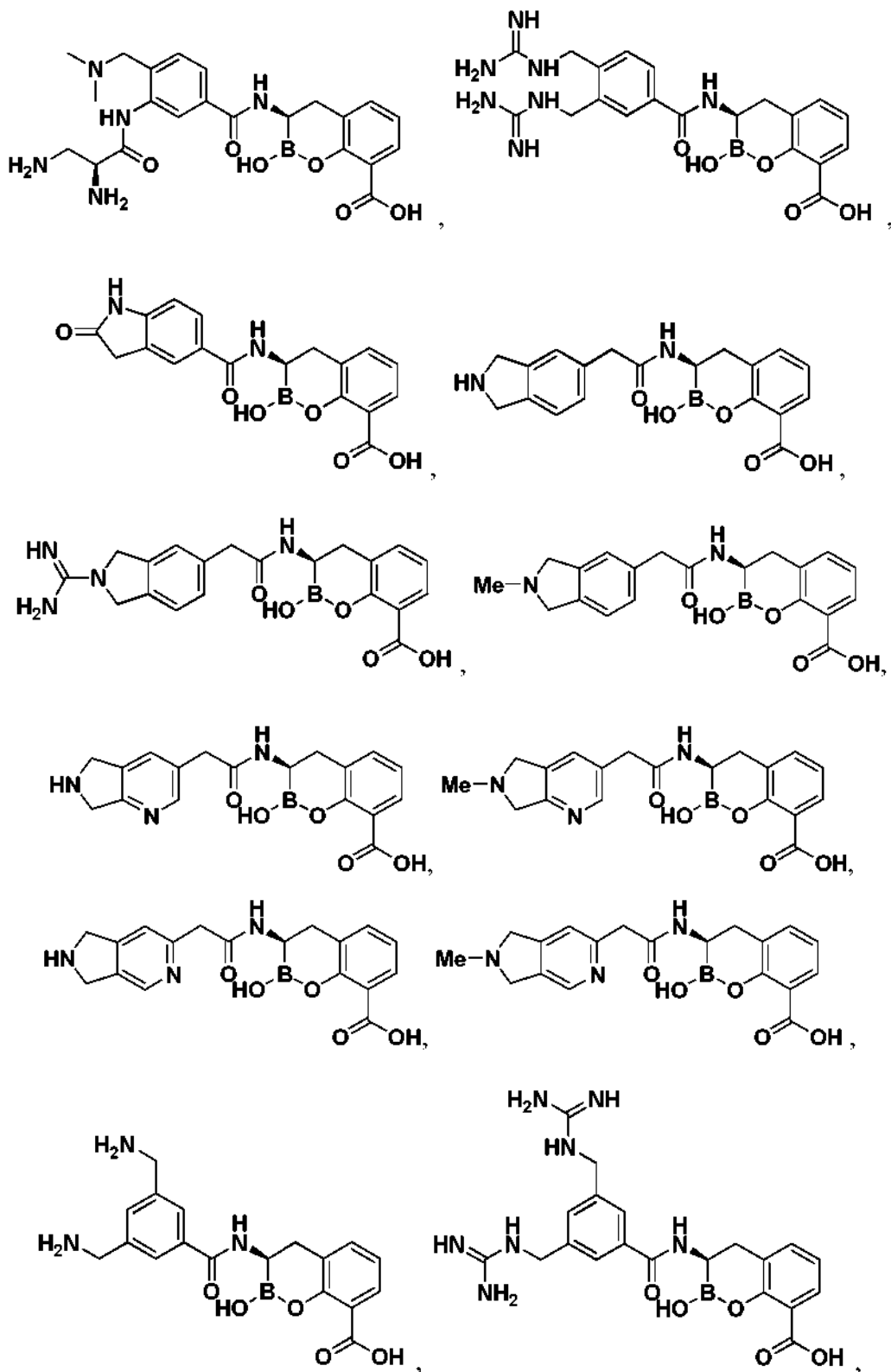
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que ArA se selecciona entre el grupo que consiste en benceno, piridina, pirimidina, tiofeno, tiazol, triazol, indol, benzoimidazol, azaindol, tienopirazol, quinolina, quinazolina, y quinoxalina.

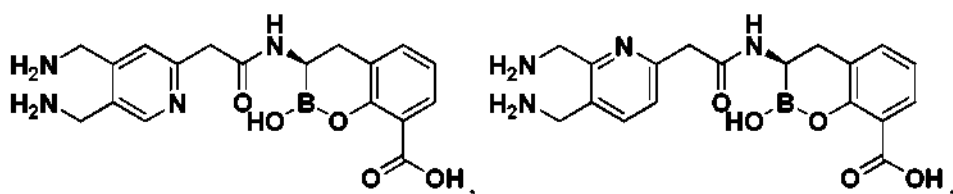
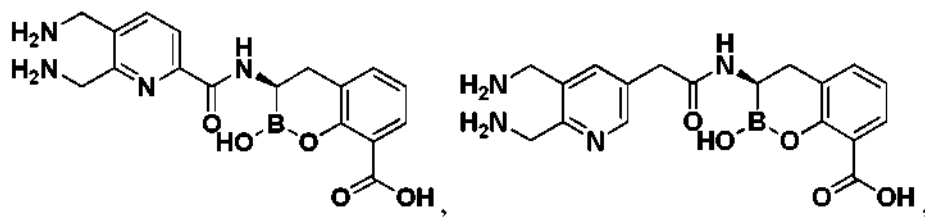
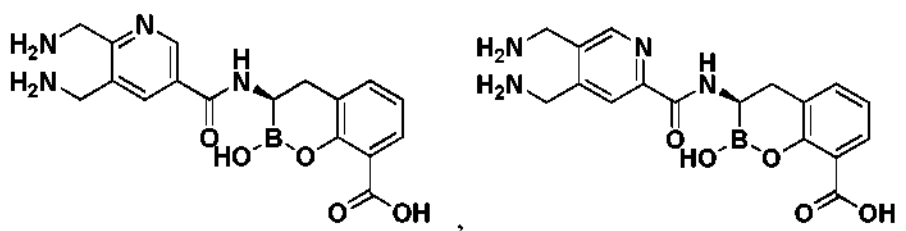
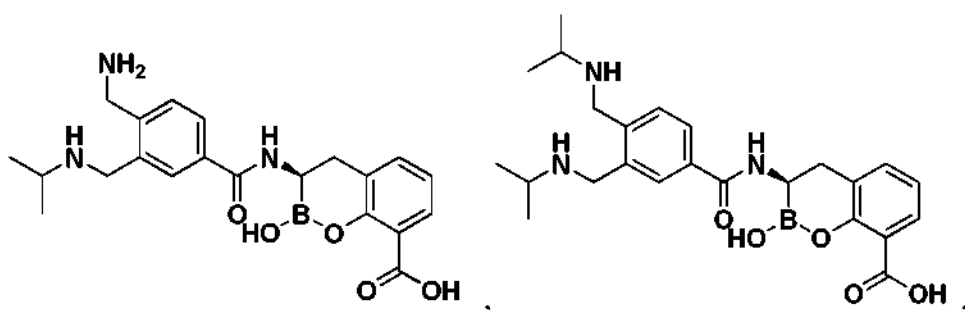
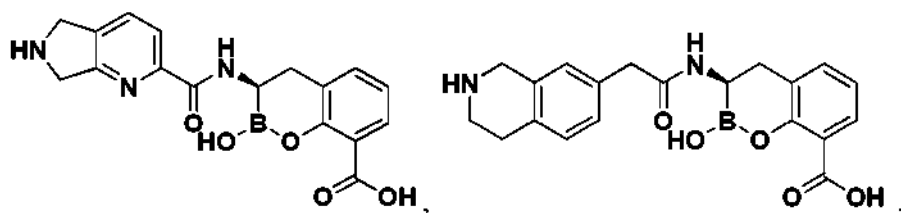
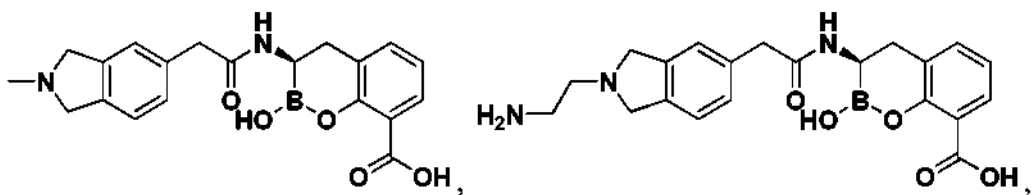
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que dos grupos Y, junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo de pirrolina o tetrahidropiridina.

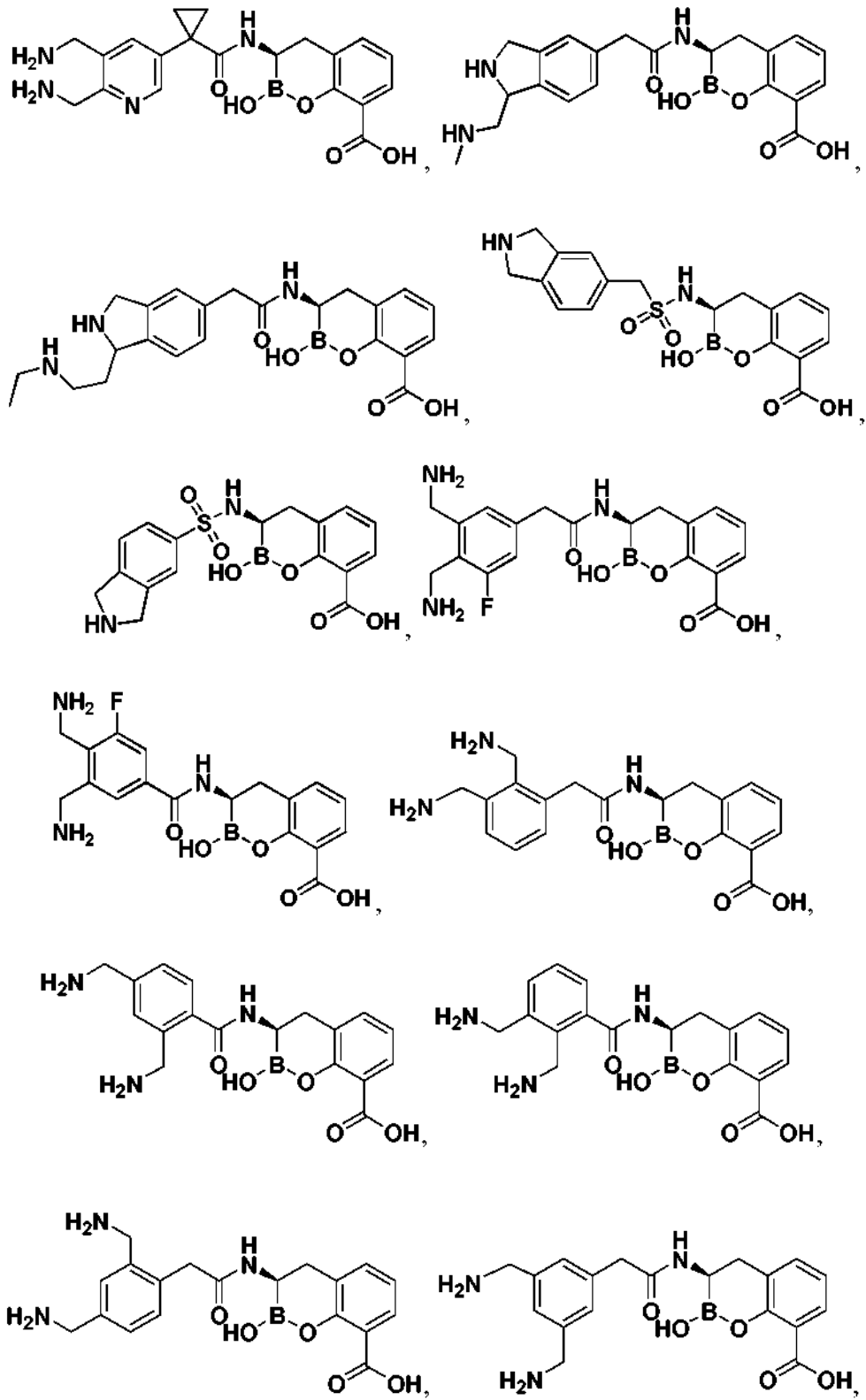
9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo representado por las siguientes estructuras:





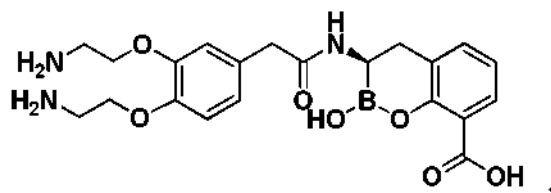






y





5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, polimorfo, estereoisómero, N-óxido, dímero, o trímero del mismo, en las que el compuesto está presente en una forma cíclica cerrada, de acuerdo con la Fórmula I definida en la reivindicación 1 y como se muestra en la estructura anterior, una forma acíclica abierta de acuerdo con la Fórmula la definida en la reivindicación 1, o mezclas de las mismas.

10 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, solvato, estereoisómero, dímero, o trímero, o N-óxido, del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; opcionalmente en combinación con un antibiótico betalactámico.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una composición farmacéutica de la reivindicación 10, para su uso en un método para tratar una infección bacteriana en un sujeto, opcionalmente en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un antibiótico betalactámico.