(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 732 465**

(51) Int. CI.:

C07F 5/02 (2006.01)
A61K 31/69 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015 PCT/IB2015/054903**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16001834**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015 E 15748307 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3164404**

(54) Título: **Benzoxaboroles tricíclicos como agentes antibacterianos**

(30) Prioridad:

01.07.2014 IN 1777DE2014

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2019

(73) Titular/es:

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (100.0%)
3-5-1, Nihonbashi Honcho Chuo-ku
Tokyo 103-8426, JP

(72) Inventor/es:

SONI, AJAY;
AGARWAL, ADITI;
DESHMUKH, SANGRAM SHESHARAO;
PURNAPATRE, KEDAR PADMAKAR y
MARUMOTO, SHINJI

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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

Benzoxaboroles tricíclicos como agentes antibacterianos

Campo de la invención

La presente invención proporciona un compuesto tricíclico, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene una excelente actividad antibacteriana contra bacterias Gram-negativas y también es excelente en términos de seguridad. Adicionalmente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto tricíclico, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente farmacéuticamente activo. Particularmente, la presente invención proporciona compuestos tricíclicos, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, útil para el tratamiento y/o prevención de enfermedades infecciosas causadas por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

Antecedentes de la invención

Ha habido un aumento mundial en el número de infecciones causadas por bacterias Gram-negativas. La bacteria Gram-negativa resistente ha sido un grave problema de salud mundial, como se desprende del informe de los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sobre Antibiotic Resistant Threats in the United States, 2013.

Las bacterias Gram-negativas son causas comunes de infecciones intraabdominales (IAIs), infecciones del tracto urinario (UTI), neumonía nosocomial y bacteriemia. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* son patógenos importantes que representan el 27 % de todos los patógenos y el 70 % de todos los patógenos Gram-negativos que causan infecciones asociadas con la atención médica (Sievert DM, et al., Infect Control Hosp Epidemiol. 2013; 34: 1-14). *P. aeruginosa* es la causa Gram-negativa más común de neumonía nosocomial y la segunda causa más común de las UTI relacionadas con catéter y *E. coli* es la causa más común de la UTI (Sievert DM, et al., Infect Control Hosp Epidemiol. 2013 34: 1-14). Aumentan los casos de las UTI causadas por *E. coli* y *K. pneumonia* producidas por betalactamasas de espectro extendido (ESBL), así como por *P. aeruginosa*, incluidas cepas resistentes a múltiples fármacos (MDR) (Zilberberg MD, et al., Infect Control Hosp Epidemiol . 2013; 34: 940-946).

Las opciones de tratamiento para infecciones causadas por bacterias Gram-negativas y bacterias resistentes de las mismas son muy limitadas. Por lo tanto, existe una gran necesidad de un nuevo antibiótico que tenga un novedoso mecanismo de acción para satisfacer las necesidades de los pacientes.

Como tales compuestos de benzoxaborol se han conocido que inhiben la leucil-ARNt sintetasa (enzima LRS), por ejemplo WO 2012/33858, WO 2011/60199, WO 2011/49971, WO 2011/037731, WO 2010/080558, WO 2009/140309, WO 2008/157726 y WO 2008/70257. La publicación PCT WO 2013/154759 proporciona una combinación de un aminoácido o sal de aminoácido que se puede acilar en $tRNA^{leu}$ por LRS y un compuesto de benzoxaborol.

Otras referencias que divulgan benzoxaborol como una fracción estructural incluyen los documentos WO2014/173880, WO2014/149793, WO2014/121124, WO2014/07831, WO2013/78070, WO 2011/094450, WO 2011/063293, WO 2011/022337, WO 2011/019616, WO 2011/019612, WO 2011/19618, WO 2011017125, WO 2010/45503, WO 2010/45505, WO 2010/027975, WO 2010/028005, WO 2009/111676, WO 2007/146965, WO 2007/131072, WO 2007/095638, WO 2007/78340, WO 2006/089067 y WO 2005/013892.

Sin embargo, ninguna de las referencias citadas describe compuestos de benzoxaborol tricíclicos, proporcionados en la presente invención, como agentes antibacterianos dirigidos a bacterias Gram-negativas y bacterias resistentes de las mismas para el tratamiento y/o prevención de infecciones bacterianas, por ejemplo infecciones intraabdominales (IAIs), infecciones complicadas del tracto urinario (cUTIs), neumonía nosocomial o bacteriemia.

Los documentos WO2015/21396, WO2015/16558 y WO2013/93615 divulgan compuestos de boro tricíclicos. Ninguno de los mencionados anteriormente contempla específicamente ningún compuesto proporcionado en la presente invención.

GSK2251052 (compuesto benzoxaborol) es el primer fármaco en investigación antibacteriana de esta clase, como se informó, por ejemplo, por Zane et al., en un cartel de la Seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de un novedoso antimicrobiano Gram-negativo, en sujetos sanos, 21st Europen Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2011, Milán, Italia. El desarrollo clínico de GSK2251052 (o AN3365) se ha suspendido debido a la identificación de hallazgos microbiológicos de resistencia en el ensayo de Fase 2b para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (O'Dwyer K, et.al Antimicrob Agents Chemother. 2015; 59 (1): 289-98). Se ha considerado que tales compuestos benzoxaborol no son adecuados para la aplicación a entornos clínicos.

Sin embargo, se ha encontrado que los compuestos de la presente invención son adecuados para su aplicación en entornos clínicos. Tienen un perfil muy mejorado con respecto a AN3365, por ejemplo 1) en términos de resistencia en el tratamiento, 2) ningún desplazamiento significativo en las MIC en el eflujo eliminado de Pseudomonas y en las

cepas de sobreexpresión, 3) retiene la actividad en la orina humana, 4) carece del sitio supuesto de Metabolismo y es estable en humanos S9. Las Pseudomonas tiene un fuerte mecanismo de expulsión que es responsable de la resistencia a los fármacos existentes. Los compuestos de la presente invención trabajan en tales eflujos que sobreexpresan aislados clínicos. Además, se encontró que los compuestos de la presente invención son seguros y eficaces.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una gran esperanza de que un nuevo antibiótico cumpla con los desafíos de un problema de salud global grave debido a las bacterias Gram-negativas y las bacterias resistentes de las mismas que causan infecciones bacterianas, incluidas, entre otras, infecciones intraabdominales (IAIs), infecciones complicadas del tracto urinario (cUTIs) o neumonía nosocomial.

Sumario de la invención

El problema a resolver por la invención.

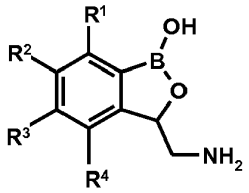
Existe la necesidad de desarrollar un nuevo antibiótico, que muestre una fuerte actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-negativas y las bacterias resistentes de las mismas, y al mismo tiempo posea un perfil de solubilidad y seguridad excelente para su uso humano.

Los medios para resolver el problema

Como resultado de estudios intensivos, los presentes inventores han encontrado que un compuesto representado por la fórmula general (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo exhibe una fuerte actividad antibacteriana contra las bacterias Gram-negativas y las bacterias resistentes de las mismas, y también tiene excelente solubilidad y seguridad. En particular, los compuestos de la presente invención tienen una excelente actividad antibacteriana y, por lo tanto, son útiles para tratar y/o prevenir enfermedades infecciosas bacterianas causadas por bacterias Gram-negativas y bacterias resistentes de las mismas. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar y/o prevenir una enfermedad tal como infecciones complicadas del tracto urinario (cUTIs), neumonía nosocomial, infecciones intraabdominales (IAIs) o bacteriemia.

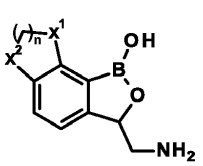
Así, en un aspecto, la presente invención se refiere a:

[1] Un compuesto representado por la fórmula general (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

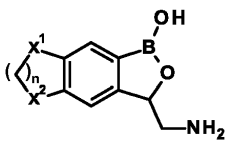


fórmula (I)

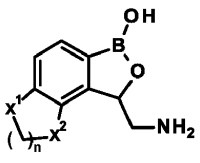
en la que, los dos adyacentes de R^1, R^2, R^3 y R^4 tomados juntos con una fracción estructural de benzoxaborol forman una estructura tricíclica representada por las siguientes fórmulas:



fórmula (Ia)



fórmula (Ib)



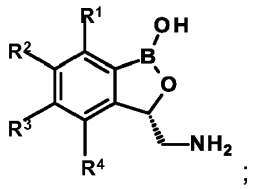
fórmula

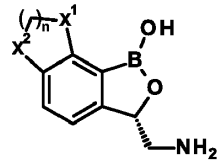
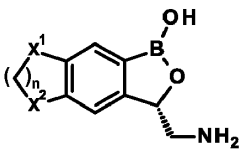
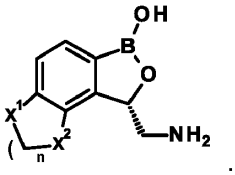
mientras que el resto de los dos de R^1, R^2, R^3 y R^4 que no participan en la formación de la estructura tricíclica representan un átomo de hidrógeno,

X^1 y X^2, representa cada uno independientemente un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa un entero de 1 o 2.

La presente invención puede referirse además a lo siguiente:

[2] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1], en el que el compuesto de fórmula general (I) tiene la siguiente estructura:


;


,

,

.

[3] El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2], en el que X^1 y X^2 representan átomos de oxígeno y n representa 1 o 2.

[4] El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2], en el que uno de X^1 y X^2 representa oxígeno y el otro representa un grupo metileno, y n representa 1 o 2.

[5] El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2], en el que X^1 y X^2 representan un grupo metileno y n representa 1 o 2.

[6] El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [5], en el que el compuesto se selecciona del grupo de:

clorhidrato de 3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-g][1,4]benzodioxin-1(3H)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*][1,2]oxaborol-1-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol,

clorhidrato de (8S)-8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol,

clorhidrato de 9-(Aminometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de (3S)-3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol, y

clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7-dihidrofuro[2,3-f][2,1]benzoxaborol-1(3H)-ol.

[7] El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con [1] o [2], en el que el compuesto es

clorhidrato de (8*S*)-8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol, o

clorhidrato de (3*S*)-3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol.

[8] Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7] como su ingrediente activo.

[9] Una composición farmacéutica de acuerdo con [8], en la que dicha composición farmacéutica se administra para tratar o prevenir enfermedades infecciosas bacterianas.

[10] La composición farmacéutica de acuerdo con [9], en la que dicha enfermedad infecciosa bacteriana es una o más de una seleccionada de infección urinaria complicada y no complicada, neumonía adquirida en el hospital, osteomielitis, sífilis, infecciones intraabdominales, neumonía nosocomial, bacteriemia, infección ginecológica, infección del tracto respiratorio, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, fibrosis quística,

otitis media aguda, sinusitis aguda, sepsis relacionada con catéter, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad, endocarditis, neutropenia febril, meningitis, cervicitis gonocócica, uretitis gonocócica, cistitis y pielonefritis.

[11] La composición farmacéutica de acuerdo con [9], en la que dicha enfermedad infecciosa bacteriana se selecciona de infecciones intraabdominales (IAIs), infecciones complicadas del tracto urinario (cUTIs), neumonía nosocomial o bacteriemia.

[12] La composición farmacéutica de acuerdo con [9], en la que dicha enfermedad infecciosa bacteriana es la causada por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

[13] La composición farmacéutica de acuerdo con [12], en la que dichas bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas son una o más de una bacteria seleccionada de *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter haemolyticus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aeromonas hidrophila, Bacteroides fragilis, Bacteroides theataioatamicron, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Bordetella pertussis, Brucella melitensis, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei Fusobacterium, Prevotella corporis, Prevotella intermedia, Prevotella endodontalis, Porphyromonas asaccharolytica, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter fetus, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Edwarsiella tarda, Eikenella corrodens, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Escherichia coli, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Kingella kingae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella rhinoscleromatis, Klebsiella ozaenae, Legionella penumophila, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Proteus myxofaciens, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Providencia alcalifaciens, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Serratia marcescens, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Shigella dysenteriae, Stenotrophomonas maltophilia, Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Vibrio alginolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila trachomatis, Ricketsia prowazekii, Coxiella burnetii, Ehrlichia chafeensis* o *Bartonella hensenae.* En una realización preferida de la presente invención, las bacterias Gram-negativas se seleccionan de *Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.*

[14] La composición farmacéutica de acuerdo con [12], en la que dichas bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas se seleccionan de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.

[15] La composición farmacéutica de acuerdo con [12], en la que dichas bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas se seleccionan de *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

[16] Un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con uno cualquiera de [1] a [7] para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas.

[17] El compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [16], en el que dicha enfermedad infecciosa bacteriana es una o más de una seleccionada de una infección complicada y no complicada del tracto urinario, neumonía adquirida en el hospital, osteomielitis, sífilis, infecciones intraabdominales, neumonía nosocomial, bacteriemia, infección ginecológica, infección del tracto respiratorio, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, fibrosis quística, otitis media aguda, sinusitis aguda, sepsis relacionada con catéter, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad, endocarditis, neutropenia febril, meningitis, cervicitis gonocócica, uretritis gonocócica, cistitis y pielonefritis.

[18] El compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [16], en el que dicha enfermedad infecciosa bacteriana se selecciona de infecciones intraabdominales (IAIs), infecciones complicadas del tracto urinario (cUTIs), neumonía nosocomial o bacteriemia.

[19] El compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [16], en el que dicha enfermedad infecciosa bacteriana es la causada por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

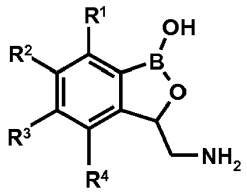
[20] El compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [19], en el que dichas bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas son una o más de una bacteria seleccionada de *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter haemolyticus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aeromonas hidrophila, Bacteroides fragilis, Bacteroides theataioatamicron, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Bordetella pertussis, Brucella melitensis, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei Fusobacterium, Prevotella corporis, Prevotella intermedia, Prevotella endodontalis, Porphyromonas asaccharolytica, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter fetus, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Edwarsiella tarda, Eikenella corrodens, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans,*

Escherichia coli, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Kingella kingae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella rhinoscleromatis, Klebsiella ozaenae, Legionella penumophila, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Proteus myxofaciens, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Providencia alcalifaciens, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Serratia marcescens, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Shigella dysenteriae, Stenotrophomonas maltophilia, Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Vibrio alginolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila trachomatis, Ricketsia prowazekii, Coxiella burnetii, Ehrlichia chafeensis o *Bartonella hensenae.* En una realización preferida de la presente invención, las bacterias Gram-negativas se seleccionan de *Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa.*

[21] El compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [21], en el que dicha bacteria Gram negativa o bacteria resistente de la misma se selecciona de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.

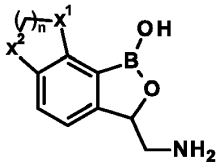
[22] El compuesto, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con [19], en el que dicha bacteria Gram-negativa o bacteria resistente de la misma se selecciona de *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

[23] Un inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas que tienen la estructura de fórmula (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

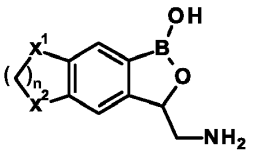


fórmula (I)

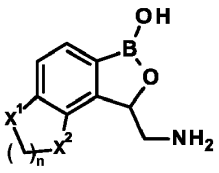
en la que, los dos adyacentes de R^1, R^2, R^3 y R^4 tomados juntos con una fracción estructural de benzoxaborol forman una estructura tricíclica representada por las siguientes fórmulas:



fórmula (Ia) ,



fórmula (Ib) ,

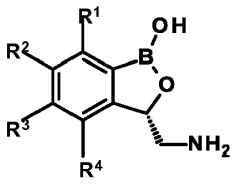


fórmula ;

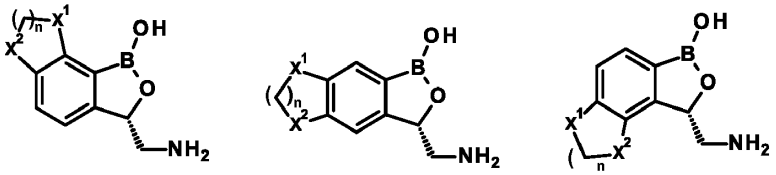
mientras que el resto de los dos de R^1, R^2, R^3 y R^4 que no participan en la formación de la estructura tricíclica representan un átomo de hidrógeno,

X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa un entero de 1 o 2.

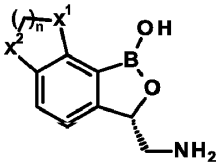
[24] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con [23], en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



.



[25] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con [24], en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



[26] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con uno cualquiera de [23] a [25],

en el que la enfermedad infecciosa es aquella causada por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

[27] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con uno cualquiera de [23] a [25],

en el que la enfermedad infecciosa es una o más de una seleccionada de infección urinaria complicada y no complicada, neumonía adquirida en el hospital, osteomielitis, sífilis, infecciones intraabdominales, neumonía nosocomial, bacteriemia, infección ginecológica, infección del tracto respiratorio, exacerbación aguda de bronquitis crónica, fibrosis quística, otitis media aguda, sinusitis aguda, sepsis relacionada con catéter, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad, endocarditis, neutropenia febril, meningitis, cervicitis gonocócica, uretritis gonocócica, cistitis y pielonefritis.

[28] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con [27], en el que dicha enfermedad infecciosa bacteriana se selecciona de infecciones intraabdominales (IAIs), infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), neumonía nosocomial o bacteriemia.

[29] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con uno cualquiera de [23] a [25], en el que dicha enfermedad infecciosa bacteriana es la causada por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

[30] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con [29], en el que dichas bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas son una o más de una bacteria seleccionada de *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter haemolyticus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aeromonas hidrophila, Bacteroides fragilis, Bacteroides theataioatamicron, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Bordetella pertussis, Brucella melitensis, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei Fusobacterium, Prevotella corporis, Prevotella intermedia, Prevotella endodontalis, Porphyromonas asaccharolytica, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter fetus, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Edwarsiella tarda, Eikenella corrodens, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Escherichia coli, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Kingella kingae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella rhinoscleromatis, Klebsiella ozaenae, Legionella penumophila, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Proteus myxofaciens, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Providencia alcalifaciens, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Serratia marcescens, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Shigella dysenteriae, Stenotrophomonas maltophilia, Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Vibrio alginolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila trachomatis, Ricketsia prowazekii, Coxiella burnetii, Ehrlichia chafeensis* o *Bartonella hensenae.* En una realización preferida de la presente invención, las bacterias Gram-negativas se seleccionan de *Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa.*

[31] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con [30], en el que dicha bacteria Gram-negativa o bacteria resistente de la misma se selecciona de *Escherichia coli*, Klebsiella pneumoniaeor *Pseudomonas aeruginosa*.

[32] El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con [30], en el que dicha bacteria Gram-negativa o bacteria resistente de la misma se selecciona de *Escherichia coli* o *Pseudomonas aeruginosa*.

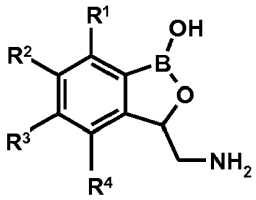
Los aspectos y realizaciones mencionados anteriormente, y otros aspectos, objetos, características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones adjuntas de la misma.

Descripción detallada de la invención

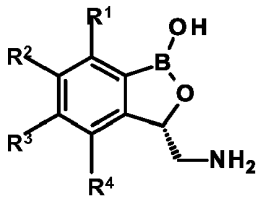
Como se usa en este documento, las siguientes definiciones se aplican a menos que se indique claramente otra cosa.

Debe entenderse que, a menos que se indique expresamente otra cosa, "un compuesto de fórmula general (I)" se refiere e incluye a todos y cada uno de los compuestos descritos por la fórmula (I), sus realizaciones, así como a los subgéneros, incluidas todas las sales, estereoisómeros de los mismos. También se debe tener en cuenta que las formas singulares "un" "uno, una" y "el, la" incluyen referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula general (I), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

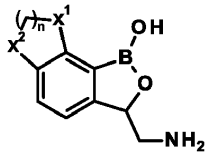


fórmula (I) ;

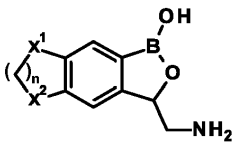


en el que los descriptores tienen el significado indicado anteriormente.

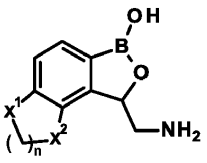
El compuesto de la presente invención se caracteriza porque tiene una estructura tricíclica. Esta estructura tricíclica está formada por dos adyacentes de R^1, R^2, R^3 y R^4 y con una fracción estructural de benzoxaborol. Estos "dos adyacentes" se ejemplifican mediante la combinación tal como R^1 y R^2, R^2 y R^3, o R^3 y R^4. El resto de los dos que no participan en la formación de la estructura tricíclica representan un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, cuando R^1 y R^2 se seleccionan para formar una estructura tricíclica, entonces, R^3 y R^4 representan átomos de hidrógeno. La presente invención incluye las siguientes realizaciones:



fórmula (Ia) ,

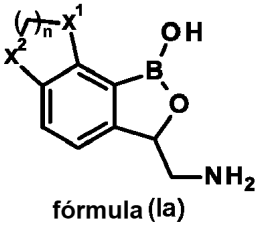


fórmula (Ib) ,

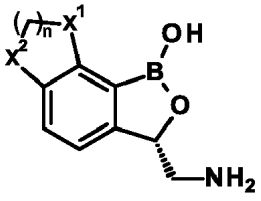


fórmula

En una realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), un estereoisómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

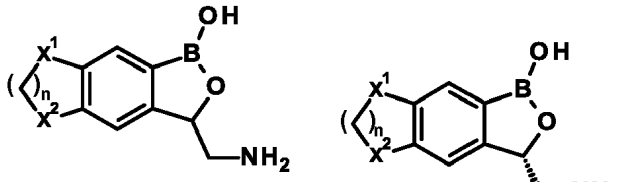


fórmula (Ia) ;



en las que X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa 1 o 2.

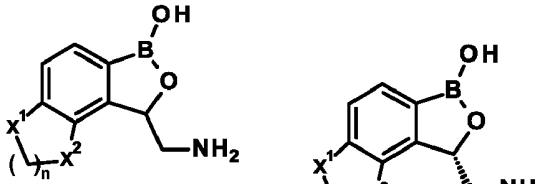
En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



fórmula (Ib) ;

en las que X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa 1 o 2.

En aún otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



fórmula (Ic) ;

en las que X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa 1 o 2.

La presente invención pretende incluir dentro del alcance del primer aspecto, diversas realizaciones preferidas para perfeccionar la invención como se señala en la sección de antecedentes. Por ejemplo, en una realización preferida, uno de X^1 y X^2 representa un grupo metileno, el otro representa un átomo de oxígeno y n es 1.

En otra realización preferida, uno de X^1 y X^2 representa un grupo metileno, el otro representa un átomo de oxígeno y n representa 2.

En otra realización preferida, tanto X^1 como X^2 representan un átomo de oxígeno y n representa 1.

En otra realización preferida, tanto X^1 como X^2 representan un átomo de oxígeno y n representa 2.

En otra realización preferida, tanto X^1 como X^2 representan un grupo metileno y n representa 1.

En aún otra realización preferida, tanto X^1 como X^2 representan un grupo metileno y n representa 2.

La presente invención puede implicar una o más de las siguientes realizaciones asociadas con el primer aspecto de la presente invención. Por ejemplo, en una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa 1 o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib), un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa 1 o 2.

En otra realización, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic), un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa 1 o 2.

En una realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia), un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que tanto X^1 como X^2 representan átomos de oxígeno y n representa 1 o 2.

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ib), un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que tanto X^1 como X^2 representan átomos de oxígeno y n representa 1 o 2.

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ic), un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que tanto X^1 como X^2 representan átomos de oxígeno y n representa 1 o 2.

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o (Ic), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que uno de X^1 y X^2 representa oxígeno, el otro representa un grupo metileno, y n representa 1 o 2.

En otra realización preferida, se proporciona un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o (Ic), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que tanto X^1 como X^2 representan el grupo metileno, y n representa 1 o 2.

De acuerdo con una realización particular de la presente invención, se proporciona un compuesto específico de fórmula (I), que se selecciona de:

3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

3-(Aminometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-g][1,4]benzodioxin-1(3H)-ol,

3-(Aminometil)-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*][1,2]oxaborol-1-ol,

3-(Aminometil)-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol,

8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-e][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol,

(8*S*)-8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol,

9-(Aminometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol,

3-(Aminometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol,

3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

(3*S*)-3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

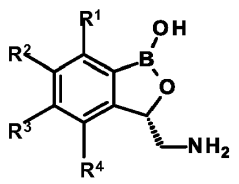
3-(Aminometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

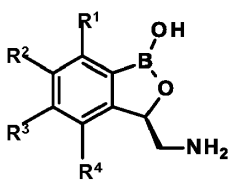
3-(Aminometil)-6,7-dihidrofuro[2,3-f][2,1]benzoxaborol-1(3H)-ol, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, sal de clorhidrato

Los compuestos de la presente invención descritos en el presente documento pueden aislarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Debe entenderse que el término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales que son química y/o físicamente compatibles con otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o son fisiológicamente compatibles con el receptor de la misma. Los compuestos de la presente invención tienen un grupo básico tal como un grupo amino y, por consiguiente, sus sales pueden prepararse por reacción con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de sales de ácidos inorgánicos incluyen, pero no se limitan a, clorhidrato, bromhidrato, nitrato, perclorato, sulfato o fosfato y las sales de ácidos orgánicos incluyen, pero no se limitan a, acetato, malato, lactato, fumarato, succinato, citrato, ascorbato, Tartrato, oxalato, glicolato, mesilato o maleato. El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una composición farmacéutica del mismo adecuada para la administración a animales, preferiblemente humanos, según lo aprobado por una agencia reguladora tal como la European Medicine Agency (EMEA), US Food and Drug Administration (FDA) o cualquier otra Agencia Reguladora Nacional.

El compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo incluye estereoisómeros (isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros). Se pretende que cada uno de estos isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros forme parte de la presente invención.

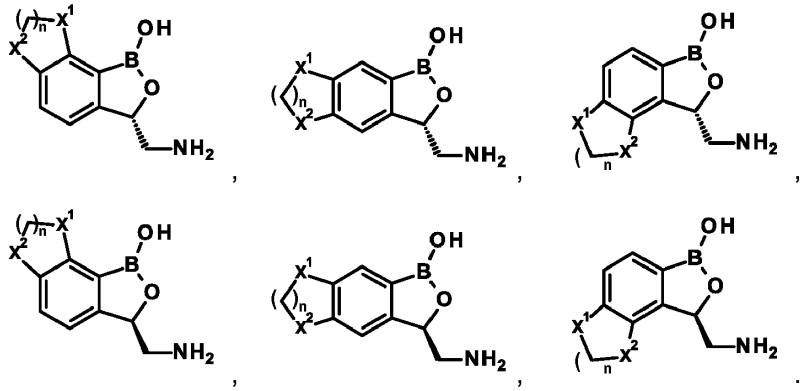
El átomo de carbono en el anillo de oxaborol es un carbono asimétrico, los estereoisómeros están presentes en base a este átomo de carbono de la siguiente manera:



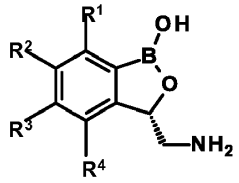
,


.

Más específicamente, los isómeros que tienen la siguiente estructura están presentes para el compuesto de la presente invención:



Entre estos, es preferible el compuesto de la siguiente configuración;



De acuerdo con una realización particular de la presente invención, se proporciona un compuesto esteroisomérico específico de fórmula (I), que se selecciona de:

clorhidrato de (8*S*)-8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol, o

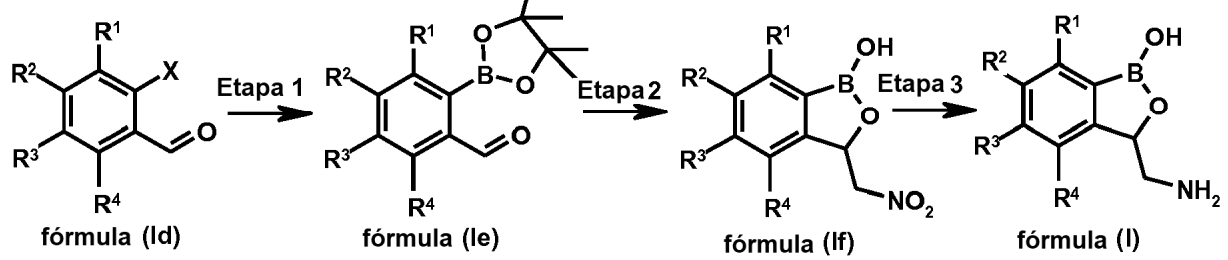
clorhidrato de (3*S*)-3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, sal de clorhidrato.

A continuación, se tendrán en cuenta los procedimientos generales de preparación de un compuesto de la presente invención.

En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar siguiendo el esquema general y los procedimientos experimentales descritos a continuación y/o mediante procesos y procedimientos conocidos adicionales o alternativos en combinación con el conocimiento de los expertos en la técnica. Debe entenderse que los procedimientos establecidos en el siguiente esquema general están destinados a fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación. En muchos casos, los materiales de partida están disponibles comercialmente; sin embargo, si no, pueden prepararse fácilmente siguiendo una o más técnicas conocidas por los expertos en la técnica, incluidas, entre otras, técnicas químicas orgánicas estándar o técnicas similares a la síntesis de compuestos conocidos estructuralmente similares. La forma ópticamente activa de un compuesto de la presente invención puede obtenerse mediante cualquier técnica conocida por una persona con experiencia normal en la técnica, que incluye, por ejemplo, resolviendo una forma racémica del presente compuesto o un intermedio del mismo usando procedimientos estándar, mediante la separación de un diastereoisómero o técnicas enzimáticas.

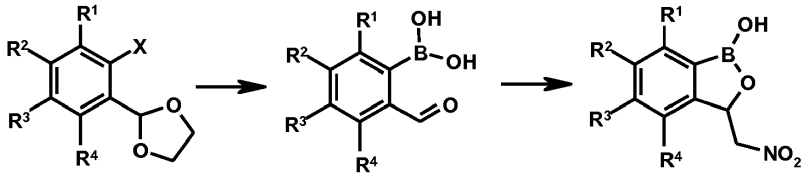
Esquema General



Etapa 1: El compuesto de fórmula (Id) se puede preparar utilizando materiales de partida comercialmente disponibles o usando los procedimientos descritos a continuación en la parte experimental. El compuesto de fórmula (Ie) de la presente invención se puede producir realizando una reacción de borilación entre un

compuesto aldehído de fórmula (Id) y un agente de borilación tal como bis(pinacolato)diboro, bis(neopentil glicolato)diboro o bis(catecolato)diborano en un disolvente adecuado tal como diclorometano, 1,4-dioxano, acetonitrilo o una mezcla de los mismos en presencia de un complejo de paladio tal como dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) y una base tal como acetato de potasio, carbonato de potasio o carbonato de sodio. Tal reacción de borilación se puede realizar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 80 ºC a aproximadamente 110 ºC.

Etapa 2: El compuesto de fórmula (If) se puede preparar realizando una reacción entre un compuesto de aldehído fórmula (Ie) y un compuesto nitro alifático tal como nitrometano en un disolvente adecuado tal como agua, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada tal como bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o trietilamina. El compuesto de fórmula (If) también puede prepararse mediante el siguiente esquema:



En el esquema anterior, el compuesto de fórmula (Ig) se dejó reaccionar con triisopropóxido de boro en un disolvente adecuado, tal como agua, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o una mezcla de los mismos en presencia de un reactivo organolitio, como butil-litio, para dar un compuesto de fórmula (Ih), que reacciona con un compuesto nitro alifático, tal como el nitrometano, en un disolvente adecuado, tal como agua, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, en presencia de una base adecuada, tal como bicarbonato de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de sodio da un compuesto de fórmula (Ih).

Etapa 3: El compuesto de fórmula (I) se puede preparar reduciendo un compuesto nitro de fórmula (If). La reducción de un compuesto nitro a un compuesto de amina puede ser facilitada por muchos reactivos diferentes y condiciones de reacción conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, la reducción del hidrato de hidrazina en un disolvente adecuado, tal como metanol en presencia de un catalizador tal como níquel Raney.

Generalmente, un compuesto de la presente invención se puede purificar por cualquier procedimiento conocido por una persona con experiencia en la técnica, incluyendo, por ejemplo, proteger la parte de amina del compuesto de fórmula (I) con un grupo protector de amino tal como tert-butiloxicarbonilo en un disolvente adecuado tal como agua, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos, en presencia de una base tal como bicarbonato de sodio, seguido por la reacción de un compuesto protector de amina con un ácido tal como ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado tal como diclorometano.

En ciertas realizaciones, debe entenderse que en lugar de agentes reductores, disolventes, agentes protectores de amino, reactivos de organolitio y bases, opcionalmente indicados en uno o más procedimientos descritos en el presente documento, también se pueden emplear otros agentes reductores, disolventes, agentes de protección de amino, reactivos de organolitio, y las bases, como se describe en el presente documento.

Como agente reductor, a menos que se indique otra cosa, se puede usar un compuesto complejo hidrogenado, un compuesto que contiene boro, tal como borohidruro de sodio, triacetoxi borohidruro de sodio o ciano borohidruro de sodio. Además, se puede usar preferiblemente la reducción catalítica utilizando un catalizador metálico tal como paladio carbono, níquel Raney, óxido de platino o negro de paladio.

De acuerdo con la presente invención, los disolventes, a menos que se indique otra cosa, incluyen disolventes polares y no polares bien conocidos en la técnica, incluyendo disolventes apróticos polares y próticos polares. Los ejemplos de disolventes polares incluyen, pero no se limitan a, metanol, etanol, alcohol isopropílico, tert-butanol, n-butanol, ácido acético, ácido fórmico o agua, o disolventes apróticos tales como tetrahidrofurano, acetonitrilo, dioxano, cloruro de metileno, dimetilsulfóxido, acetona, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, acetato de etilo, 1,2-dimetoxietano, 1,2-dicloroetano, cloroformo o piridina. Los disolventes polares también incluyen una mezcla de agua con cualquiera de los anteriores, o una mezcla de dos o más de los disolventes anteriores. Los ejemplos de disolventes no polares incluyen, pero no se limitan a, tolueno, benceno, clorobenceno, xilenos y hexanos.

El término "grupo protector" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo usado para enmascarar o bloquear un sitio/grupo funcional particular en la preparación para una transformación química en un sitio/grupo funcional diferente en una molécula. Después de completar un objetivo o transformación particular o en alguna estapa específica más adelante en una ruta sintética, el grupo protector puede eliminarse utilizando procedimientos bien conocidos en la técnica. Los ejemplos de grupos protectores de amino incluyen, pero no se limitan a, un grupo

alcoxicarbonilo tal como un grupo tert-butoxicarbonilo, un grupo aralquiloxicarbonilo tal como un grupo benciloxicarbonilo, un grupo acilo tal como un grupo acetilo, un grupo alquilo o un grupo aralquilo tal como un grupo tert-butilo, un grupo bencilo, un éter tal como un grupo metoximetilo, un grupo sililo tal como un grupo trimetilsililo, un grupo arilsulfonilo tal como un grupo p-toluensulfonilo o un grupo bencenosulfonilo, y un grupo sulfinilo tal como un grupo bencenosulfinilo.

Un reactivo de organolitio, a menos que se indique otra cosa, incluye, pero no se limitan a, metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, iso-propil-litio, tert-butil-litio o fenil-litio.

De acuerdo con la presente invención, el complejo de paladio, a menos que se indique otra cosa, incluye, pero no se limita a, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) dicloruro diclorometano, dicloro{bis-2-(3,5-dimetilpirazolil-1-carbonil)furan}paladio (II), dicloro{bis-2-(3,5-dimetilpirazolil-1-carbonil)tiofeno}paladio (II), dicloro{bis2-(3,5-di-tert-butilpirazolil-1-carbonil)furan}paladio (II), dicloro{bis-2-(3,5-di-tert-butilpirazolil-1-carbonil)tiofeno}paladio (II), dicloro{bis-2-(3-metilpirazolil-1-carbonil)-furan}paladio (II), dicloro{bis-2-(pirazolil1-carbonil)furan}paladio (II), dicloro{bis-2-(3,5-difenilpirazolil1-carbonil)furan}paladio (II) y dicloro{bis-2-(3,5-difenilpirazolil1-carbonil)tiofeno}paladio (II).

La base, a menos que se indique otra cosa, incluye, pero no se limita a, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, carbonato de magnesio, carbonato de bario, metilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y piridina.

En ciertas realizaciones, es deseable separar los productos de reacción entre sí y/o de un material de partida para obtener el producto deseado en una forma purificada. Tal separación puede realizarse utilizando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, extracción multifase, cristalización de un disolvente o mezcla de disolventes, destilación, sublimación o cromatografía. Un experto en la técnica aplicará las técnicas más probables para lograr la purificación deseada.

En ciertas realizaciones, la presente invención abarca compuestos marcados isotópicamente de la fórmula (I). Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno (por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), carbono (por ejemplo, ^{13}C o ^{14}C), nitrógeno (por ejemplo, ^{13}N o ^{15}N), oxígeno (por ejemplo, ^{15}O, ^{17}O o ^{18}O), fósforo (por ejemplo, ^{32}P o ^{33}P), azufre (por ejemplo, ^{35}S), halógeno (por ejemplo, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I o ^{125}I). En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de deuterio (D o ^{2}H) de fórmula (I). Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar siguiendo el esquema general y los procedimientos de los mismos usando reactivos marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden ser útiles en ensayos de distribución de tejidos de compuestos y/o sustratos. Tales aplicaciones de compuestos marcados con isótopos son bien conocidas por los expertos en la técnica y, por lo tanto, están dentro del alcance de la presente invención.

También se describen profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de esta invención que se pueden convertir *in vivo* fácilmente en el compuesto requerido, y no deberían tener problemas de seguridad debido al componente escindido. Se pueden usar procedimientos convencionales para la selección y preparación de un derivado profármaco adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, los fosfatos y sus sales, sus ésteres y sus sales, sus amidas y sus sales se pueden usar para la selección de un profármaco adecuado de un compuesto descrito en el presente documento.

A continuación, se proporcionará una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un compuesto de la presente invención solo o en forma de una composición farmacéutica se puede usar típicamente para prevenir o tratar infecciones bacterianas en animales que incluyen humanos. Por lo tanto, puede ser necesario para tratar y prevenir una forma de dosificación adecuada. Las formas de dosificación adecuadas dependerán del uso o la vía de administración. Las técnicas y formulaciones generalmente se pueden encontrar en The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición, Lippincott, Willams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2005.

Por lo tanto, la presente invención en su otro aspecto proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse como una composición farmacéutica en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier ingrediente en la formulación que no sea un compuesto de fórmula (I), sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, portadores, vehículos, disolventes, adyuvantes, lubricantes, tensioactivos, aglutinantes, tampones, diluyentes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, desintegrantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, solubilizantes, agentes de relleno o agentes a granel. La selección de los excipientes dependerá en gran medida de factores tales como el modo de

administración, el efecto de un excipiente en la solubilidad, la estabilidad y el perfil de liberación, y la naturaleza de una forma de dosificación. El compuesto de fórmula (I), sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo puede referirse generalmente como el ingrediente activo en una composición farmacéutica.

Una composición farmacéutica adecuada para el suministro de un compuesto de fórmula (I) y procedimientos para su preparación serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Tales composiciones y procedimientos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición, (Mack Publishing Company, 1995).

Los compuestos pueden administrarse por diferentes vías que incluyen, por ejemplo, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular u oral. Para la administración intravenosa, el compuesto de fórmula (I), el estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede formular como una solución, suspensión o emulsión estéril, y para la administración oral en forma de comprimidos, cápsulas (de relleno duro o blando), píldora, polvo, formulación, solución o suspensión de liberación sostenida o inmediata.

La cantidad de ingrediente(s) activo(s) y excipiente(s) que debe(n) estar presente(s) en una composición farmacéutica se puede(n) determinar mediante procedimientos estándar que tengan en cuenta diversos factores, entre los que se incluyen, pero no se limitan a, IC_{50} o vida media del compuesto; edad, talla y peso del paciente; el estado patológico asociado al paciente. La importancia de estos y otros factores es bien conocida por los expertos en la técnica. En general, una dosis será de hasta 15000 mg/día. Si bien aquí se ejemplifican ciertos regímenes de dosis y administración, sin embargo, estos no limitan de ninguna manera la dosis y el régimen de administración que se pueden proporcionar al paciente al poner en práctica la presente invención.

Los compuestos de la presente invención tienen aplicaciones terapéuticas y pueden usarse para tratar o prevenir infecciones bacterianas causadas por bacterias Gram-negativas y bacterias resistentes de las mismas.

Por lo tanto, la presente invención en su otro aspecto proporciona un compuesto, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento para tratar o prevenir infecciones bacterianas en un paciente que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que contiene el mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención, cuando se administra a un paciente para tratar o prevenir infecciones bacterianas, es suficiente para efectuar tal tratamiento o prevención.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" se refiere a un sujeto tal como un humano que padece una infección bacteriana como se define aquí más adelante y necesita una intervención terapéutica para el tratamiento y/o prevención de tal infección bacteriana.

Como se usa en el presente documento, el término "medicamento" se refiere a un medicamento o agente en una formulación específica, que promueve la recuperación de las infecciones bacterianas como se describe en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "bacterias Gram-negativas" se refiere, pero no se limita a, *Acinetobacter baumannii, Acinetobacter haemolyticus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Aeromonas hidrophila, Bacteroides fragilis, Bacteroides theataioatamicron, Bacteroides distasonis, Bacteroides ovatus, Bacteroides vulgatus, Bordetella pertussis, Brucella melitensis, Burkholderia cepacia, Burkholderia pseudomallei, Burkholderia mallei Fusobacterium, Prevotella corporis, Prevotella intermedia, Prevotella endodontalis, Porphyromonas asaccharolytica, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli, Campylobacter fetus, Citrobacter freundii, Citrobacter koseri, Edwarsiella tarda, Eikenella corrodens, Enterobacter cloacae, Enterobacter aerogenes, Enterobacter agglomerans, Escherichia coli, Francisella tularensis, Haemophilus influenzae, Haemophilus ducreyi, Helicobacter pylori, Kingella kingae, Klebsiella pneumoniae, Klebsiella oxytoca, Klebsiella rhinoscleromatis, Klebsiella ozaenae, Legionella penumophila, Moraxella catarrhalis, Morganella morganii, Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Pasteurella multocida, Plesiomonas shigelloides, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus penneri, Proteus myxofaciens, Providencia stuartii, Providencia rettgeri, Providencia alcalifaciens, Pseudomonas aeruginosa, Pseudomonas fluorescens, Salmonella typhi, Salmonella paratyphi, Serratia marcescens, Shigella flexneri, Shigella boydii, Shigella sonnei, Shigella dysenteriae, Stenotrophomonas maltophilia, Streptobacillus moniliformis, Vibrio cholerae, Vibrio parahaemolyticus, Vibrio vulnificus, Vibrio alginolyticus, Yersinia enterocolitica, Yersinia pestis, Yersinia pseudotuberculosis, Chlamydophila pneumoniae, Chlamydophila trachomatis, Ricketsia prowazekii, Coxiella burnetii, Ehrlichia chafeensis* o *Bartonella hensenae.* En una realización preferida de la presente invención, las bacterias Gram-negativas se seleccionan de *Acinetobacter baumannii, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae* or *Pseudomonas aeruginosa.*

En otra realización de la presente invención, se proporciona un compuesto, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades infecciosas especialmente causadas por un patógeno seleccionado de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Pseudomonas aeruginosa*.

En una realización adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso en un procedimiento para tratar enfermedades infecciosas causadas por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de la presente invención serán útiles para tratar o prevenir la infección bacteriana. Así, en una realización, la infección bacteriana puede referirse, pero no se limita a, infección urinaria complicada y no complicada, neumonía adquirida en el hospital, osteomielitis, sífilis, infecciones intraabdominales, neumonía nosocomial, bacteriemia, infección ginecológica, infección del tracto respiratorio, exacerbación aguda de la bronquitis crónica, fibrosis quística, otitis media aguda, sinusitis aguda, sepsis relacionada con el catéter, clamidia, neumonía adquirida en la comunidad, endocarditis, neutropenia febril, meningitis, cervicitis gonocócica, uretritis gonocócica, cistitis, pielonefritis.

En otra realización, la infección bacteriana puede referirse a infecciones intraabdominales, infecciones complicadas del tracto urinario, neumonía nosocomial o bacteriemia.

En una realización preferida de la presente invención, la infección bacteriana es una infección intraabdominal.

En otra realización preferida de la presente invención, la infección bacteriana es una infección complicada del tracto urinario.

En aún otra realización preferida de la presente invención, la infección bacteriana es neumonía nosocomial.

Se ha encontrado que los compuestos de oxaborol se unen al sitio de edición de leucil-ARNt sintetasa (enzima LRS), y la resistencia a los compuestos de oxaborol se produce debido a cambios en los aminoácidos en el sitio de edición. Tales mutantes defectuosos de edición no pueden discriminar entre leucina y análogos de leucina como la norvalina. Los inventores de la presente invención habían observado que aminoácidos tales como norvalina, isoleucina, norleucina, valina, análogos de los mismos o sales de los mismos inhiben el crecimiento de mutantes resistentes al oxaborol. Por lo tanto, la presente invención en su otra realización proporciona una combinación de un compuesto de fórmula (I) con tales aminoácidos o sales de los mismos para el tratamiento de infecciones bacterianas como se describe aquí anteriormente.

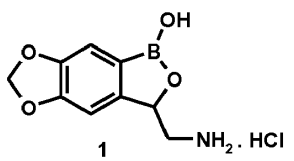
A continuación, se proporcionarán procedimientos experimentales para la preparación de un compuesto de fórmula (I) y sus intermediarios.

Procedimientos experimentales

Debe entenderse que los procedimientos que se exponen a continuación están destinados para fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la divulgación. Cualquier modificación en los procedimientos descritos en este documento, otros procedimientos sintéticos y modificaciones en estos pueden ser empleados o adaptados. En los ejemplos que se mencionan a continuación, el término intermediario en algunos casos puede referirse al material de partida para la síntesis del compuesto final.

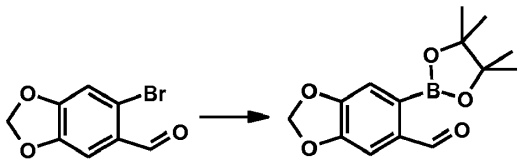
Los ejemplos expuestos divulgan el rendimiento del compuesto final, que no siempre es necesariamente el valor máximo alcanzable, sino que se muestra solo como un ejemplo. Para los fines de la determinación estructural del producto final de la presente invención, los inventores se basaron en la RMN, que se refiere al espectro de resonancia magnética de protones y al espectro de masas, tal como el procedimiento ESI, y diversos otros datos, tales como el espectro de IR, la rotación óptica, etc. Donde sea posible, el intermediario también se purificó y se determinó estructuralmente antes de pasar a la siguiente etapa de la reacción. En la presente solicitud, el desplazamiento químico en ^{1}H-RMN se expresa en ppm (en una escala δ) en relación con el tetrametilsilano como estándar interno, mientras que la constante de acoplamiento (J) y la multiplicidad de picos se han denominado singlete (s); doblete (d); doblete de doblete (dd); triplete (t); multiplete (m); ancho (br) y singlete ancho (bs). ACD Labs 12.0 (Versión 12.5) se usó para generar la nomenclatura de compuestos e intermediarios como se divulga en este documento.

(Ejemplo 1) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*f*][2,1] benzoxaborol-1(3*H*)-ol (Compuesto 1)



1

(Etapa 1) Síntesis de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído (1b)



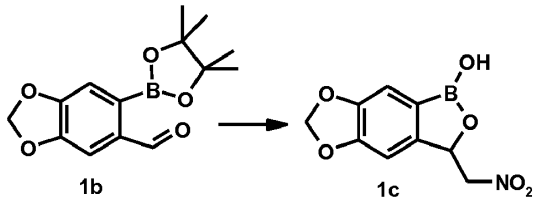
1a 1b

A una solución de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído (1a, 1,0 g, 4,86 mmoles) en 1,4-dioxano (25 ml) se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,66 g, 6,54 mmoles) y acetato de potasio (1,28 g, 13,1 mmoles) a temperatura ambiente con agitación. Esta mezcla se desgasificó con argón durante aproximadamente 5 a 30 minutos y se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,284 g, 0,35 mmoles) con diclorometano. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 80 a 100 ºC durante aproximadamente 4 a 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró sobre una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200; acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 1,0 g (83 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 10,51 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 6,05 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Espectro de masas (ESI): m/z 277,64 (M+H).

(Etapa 2) Síntesis de 3-(nitrometil)[1,3]dioxolo[4,5-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (1c)



1b 1c

A una solución del compuesto 1b (2,0 g, 7,24 mmoles) en tetrahidrofurano y agua (10 ml cada una) se le añadió nitrometano (1,21 ml, 21,7 mmoles), se enfrió hasta 0 ºC, seguido de la adición de hidróxido de sodio (0,29 g, 7,24 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 5-6 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (2N). El compuesto del título se precipitó como un sólido de color amarillo, se filtró y se lavó con dietil éter y hexano para obtener 1,7 g (99 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 9,31 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 5,63 (dd, 1H, *J = 3,0 Hz, 10 Hz*), 5,30 (dd, 1H, *J = 3 Hz, 13 Hz*), 4,53-4,47 (m, 1H).

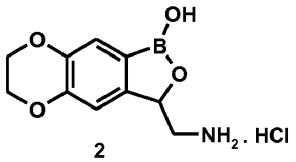
(Etapa 3) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol

A una solución de compuesto 1c (200 mg, 0,84 mmoles) en metanol (100 ml) se le añadió paladio-carbono (50 mg, 10 %) y se agitó en una atmósfera de hidrógeno en un agitador Parr a aproximadamente 275790-344738 Pa (40-50 psi) a temperatura ambiente durante aproximadamente 7 a 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró bajo presión reducida, seguido de la adición de ácido clorhídrico (4 M) en dioxano a temperatura ambiente y se agitó durante unos minutos. Se añadió éter dietílico para precipitar el producto, que se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para obtener 70 mg (34 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 9,10 (bs, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,05 (d, 2H, *J = 4,0 Hz*), 5,02-4,96 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H, *J = 4,0, 14,0 Hz*), 2,68-2,62 (m, 1H).

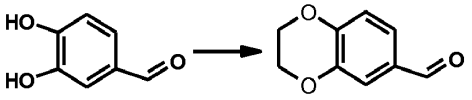
Espectro de masas (ESI): m/z 208,49 (M+H).

(Ejemplo 2) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-g][1,4]benzodioxin-1(3H)-ol (Compuesto 2)



2

(Etapa 1) Síntesis de 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (2b)



2a 2b

El compuesto 2b se sintetizó siguiendo el procedimiento divulgado en el documento WO 2005/105753.

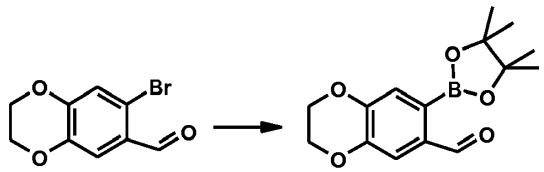
(Etapa 2) Síntesis de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (2c)

2b 2c

A una solución del compuesto 2b (3,5 g, 21,3 mmoles) en metanol (100 ml) se le añadió bromo (4,07 g, 25,6 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 3,3 g (64 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 8,41 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,14 (s,1H), 4,34-4,25 (m, 4H).

(Etapa 3) Síntesis de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (2d)



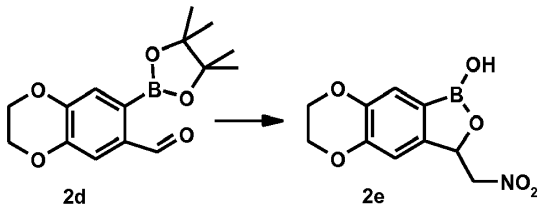
2c 2d

A una solución del compuesto 2c (500 mg, 2,06 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml), se le añadió bis(pinacolato)diboro (1,04 g, 4,12 mmoles) y acetato de potasio (606 mg, 6,18 mmoles) a temperatura ambiente con agitación. Esta mezcla se desgasificó con argón durante 5-30 minutos y se añadió el complejo de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (134 mg, 0,165 mmoles). La mezcla de reacción resultante se calentó a aproximadamente 80 a 100 ºC durante aproximadamente 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró sobre una capa de celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 10 % en hexano) para obtener 200 mg (34 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 10,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 4H), 1,36 (s, 12H).

Espectro de masas (ESI): m/z 291,96 (M+H).

(Etapa 4) Síntesis de 3-(nitrometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*g*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol (2e)

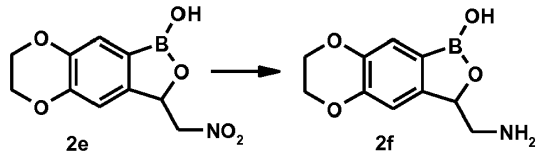


A una solución del compuesto 2d en dioxano y agua (1,5 ml cada una), se agregaron trietilamina (0,095 ml, 0,69 mmoles) y nitrometano (0,026 ml, 0,48 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (2N). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo así formado se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo del 0 al 20 % en hexano) para obtener 70 mg (41 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,19 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,63-5,65 (m, 1H), 5,23 (m,1H), 4,45-4,51 (m, 1H), 4,25-4,26 (m, 4H).

Espectro de masas (ESI): m/z 250 (M-H).

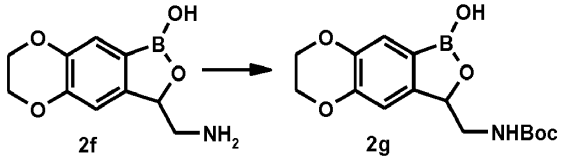
(Etapa 5) Síntesis de 3-(aminometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*g*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol (2f)



A una suspensión del compuesto 2e (170 mg, 0,68 mmoles) en metanol (7 ml), se agregó níquel Raney (20 mg), se enfrió hasta 0 ºC, seguido de la adición gota a gota de hidrato de hidrazina (99 %, 0,1 ml, 2,04 mmoles). Se observó la efervescencia y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se mantuvo a la misma temperatura durante aproximadamente 1 hora. El níquel Raney se filtró sobre celite, se lavó con metanol y el filtrado combinado se evaporó bajo presión reducida para dar un compuesto crudo, que se trituró con éter dietílico y se secó para obtener 100 mg (67 %) del compuesto del título.

Este producto crudo se usó como tal para la siguiente etapa.

(Etapa 6) Síntesis de [(1-hidroxi-1,3,6,7-tetrahidro[1,2]oxaborolo[3,4g][1,4]benzodioxin-3-il)metil]carbamato de tert-butilo (2g)



Se añadió bicarbonato de sodio (263 mg, 3,16 mmoles) al compuesto 2f (140 mg, 0,63 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano y agua (1,5 ml cada uno). Se añadió dicarbonato de di-tert-butilo (275 mg, 1,26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas. El acetato de etilo y el agua se añadieron a la mezcla de reacción. La capa orgánica se separó. Los extractos orgánicos combinados se lavaron de nuevo con agua y solución de salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron bajo presión reducida para obtener el compuesto crudo, que se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener 59 mg (29 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,16 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 4H), 3,28 (dd, 1H, *J = 4,7 Hz, 13,9 Hz*), 3,05 (dd, 1H, *J = 7,0 Hz, 13,7 Hz*), 1,36 (s, 9H).

Espectro de masas (ESI): m/z 322 (M+H).

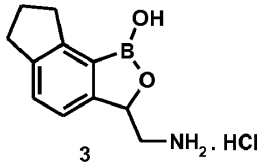
(Etapa 7) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*g*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol

A una solución del compuesto 2g (55 mg, 0,171 mmoles) en diclorometano se le añadió ácido clorhídrico (4M) en dioxano (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante aproximadamente media hora. Los disolventes se evaporaron bajo presión reducida y el sólido se trituró con éter dietílico y se decantó el éter dietílico. El sólido así formado se secó al vacío para obtener 18 mg (41 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,25 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,21(dd, 1H, *J* = 2,6 *9,0 Hz*), 4,31-4,21 (m, 4H), 3,47-3,40 (m, 1H), 2,78-2,71 (m, 1H).

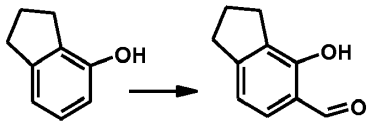
Espectro de masas (ESI): m/z 222,08 (M+H).

(Ejemplo 3) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*][1,2]oxaborol-1-ol (Compuesto 3)



3

(Etapa 1) Síntesis de 4-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-carboxaldehído (3b)



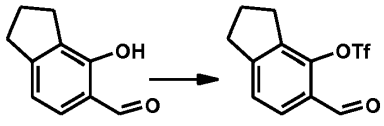
3a 3b

Se mezclaron cloruro de magnesio (5,67 g, 59,6 mmoles), paraformaldehído (2,68 g, 89,4 mmoles), trietilamina (6,02 g, 59,6 moles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. El compuesto 3a (4 g, 29,8 mmoles) se añadió a la mezcla de reacción y se agitó a 75 ºC durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico (1 N), seguido de extracción con acetato de etilo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 2,6 g (54 %) del compuesto del título como un sólido blanco.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 11,0 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,35 (d, 1H, *J* = 7,6 *Hz),* 6,90 (d, 1H, *J* = *7,6 Hz*), 2,98-2,89 (m, 4H), 2,13 (p, 2H)

Espectro de masas (ESI): m/z 163,06 (M+H), 161,12 (M-H).

(Etapa 2) Síntesis de trifluorometanosulfonato de 5-formil-2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ilo (3c)

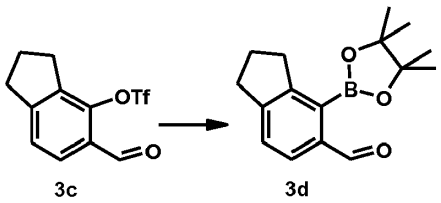


3b 3c

A una solución del compuesto 3b (2,6 g, 16 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añadió piridina (3,17 g, 40 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se añadió gota a gota anhídrido tríflico (6,38 g, 22,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante aproximadamente 2 horas. Se añadió diclorometano (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó con ácido clorhídrico (1 N). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró para obtener 5,6 g del compuesto del título en forma de un aceite rojizo.

Este compuesto se usó directamente en la siguiente etapa.

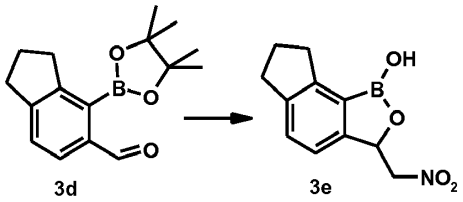
(Etapa 3) Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-5-carboxaldehído (3d)



3c 3d

El compuesto 3d (8 g de semisólido de color amarillo crudo) se sintetizó de una manera similar a la descrita en (Ejemplo 1, Etapa 1) utilizando el compuesto 3c (5,6 g, 19 mmoles), bis(pinacolato)diboro (9,67 g, 38 mmoles). Acetato de potasio (5,63 g, 57 mmoles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (4,67 g, 5,7 mmoles). Sobre la base de la cloromatografía en capa fina, el compuesto 3d se llevó directamente a la siguiente etapa.

(Etapa 4) Síntesis de 3-(nitrometil)-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*][1,2]oxaborol-1-ol (3e)



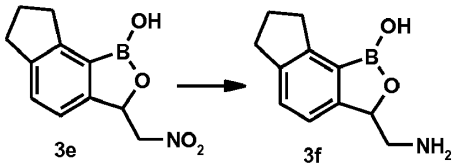
3d 3e

El compuesto 3e se preparó de manera similar a la descrita en (Ejemplo 1, Etapa 2) o (Ejemplo 2, Etapa 4) usando el compuesto 3d (2,0 g, 7.35 mmoles), nitrometano (1,3 g, 22,0 mmoles), hidróxido de sodio (294 mg, 7,35 moles) y tetrahidrofurano (20 ml) y agua (10 ml), pero el compuesto se purificó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 35 % en hexano) para obtener 250 mg (15 %) del compuesto del título como sólido de color amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 9,18 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 4,64-4,47 (m, 1H), 2,97-2,79 (m, 4H), 2,07-1,94 (m, 2H)

Espectro de masas (ESI): m/z 232,07 (M-H).

(Etapa 5) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*][1,2]oxaborol-1-ol



3e 3f

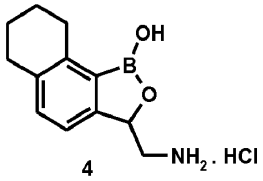
La sal de clorhidrato del compuesto 3f (sólido blanco) se preparó de la misma manera que se describe en (Ejemplo 1, Etapa 3) utilizando una solución del compuesto 3f (250 mg, 1,07 mmoles) en ácido acético (5 ml) y 20 % de paladio. hidróxido de carbono (125 mg, 50 % húmedo, 2: 1 p/p de sustrato al catalizador).

Rendimiento: 60 mg (23 %).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 7,40 (d, 1H, *J =7,6 Hz*), 7,24 (d, 1H, *J = 7,6 Hz),* 5,30 (d, 1H, *J* =6,9 *Hz*), 3,5-3,43 (m, 1H), 3,01-2,81 (m, 4H), 2,8-2,72 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H).

Espectro de masas (ESI): m/z 204,04 (M+H).

(Ejemplo 4) Síntesis de clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol (Compuesto 4)



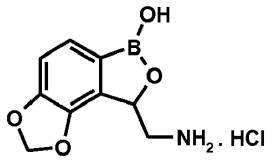
4

El compuesto 4 (sólido blanco) se preparó de manera similar a la descrita en (Ejemplo 3) a partir de 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-ol (4 g, 27 mmoles).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6 +D_2O)δ ppm: 7,22 (d, 1H, *J = 7,9 Hz*), 7,17 (d, 1H, *J = 7,9 Hz),* 5,22 (dd, 1H, *J* = 2,8, 9,2 *Hz),* 3,43 ((dd, 1H, *J* = 2,9, *13,2 Hz),* 2,98-2,83 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 3H), 1,80-1,66 (m, 4H).

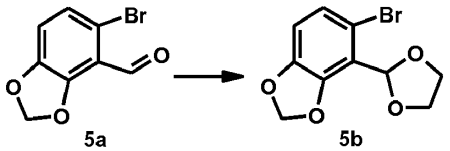
Espectro de masas (ESI): m/z 217,99 (M+H).

(Ejemplo 5) Síntesis de clorhidrato de 8-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-e][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol (Compuesto 5)



5

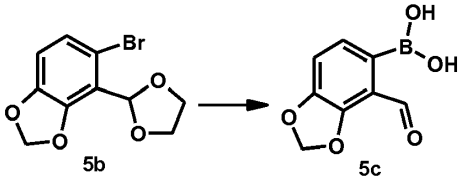
(Etapa 1) Síntesis de 5-bromo-4-(1,3-dioxolan-2-il)-1,3-benzodioxol (5b)



A una solución del compuesto 5a (500 mg, 2.18 mmoles) en tolueno (15-20 ml) se le añadió etilenglicol (135,16 mg, 2,18 mmoles) y ácido p-toluensulfónico (83 mg, 0,44 mmoles). La mezcla resultante se sometió a reflujo bajo una preparación Dean-Stark durante aproximadamente 12 horas. Una vez completada la reacción, se eliminó el tolueno y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se separó, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 355 mg (60 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,02 (d, 1H, *J = 8,2 Hz*), 6,68 (d, 1H, *J = 8,2 Hz),* 6,21 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,27-4,15 (m, 2H), 4,09-3,96 (m, 2H).

(Etapa 2) Síntesis de ácido (4-formil-1,3-benzodioxol-5-il)borónico (5c)

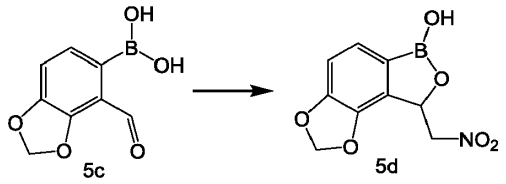


A una solución del compuesto 5b (350 mg, 1,3 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) a -78 ºC bajo atmósfera de argón se añadió n-butil-litio (94 mg, 1,47 mmoles). La suspensión resultante se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 1 hora. Luego se añadió gota a gota tri-isopropóxido de boro (722 mg, 3,84 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a -78 ºC durante aproximadamente 1 hora. A continuación, la solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. Esta mezcla de reacción se enfrió luego hasta 0 ºC y se añadió ácido clorhídrico (2 N). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante aproximadamente 1 hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El sólido así obtenido se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó para obtener 100 mg (40 %) del compuesto del título en forma de un sólido color marrón claro.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 10,18 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,06 (d, 1H) and 6,16 (s, 2H).

Espectro de masas (ESI): m/z 193 (M-H).

(Etapa 3) Síntesis de 8-(nitrometil)[1,3]dioxolo[4,5-e][2,1]benzoxaborol-6(8H)-ol (5d)

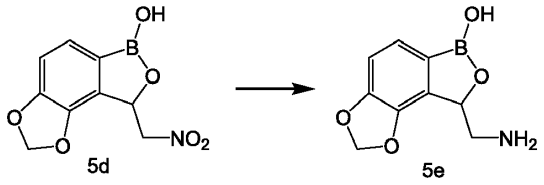


A una solución del compuesto 5c (100 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano y agua (1,5 ml cada uno) se le añadió nitrometano (31,72 mg, 0,52 mmoles), bicarbonato de sodio (44 mg, 0,52 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas 5 horas. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 mediante la adición de ácido clorhídrico (2 N) y se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo al 30 % en hexano) para obtener 95 mg (78 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 9,45 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, *J = 8,5 Hz*), 7,03 (d, 1H, *J* = 8,9 *Hz*), 6,11 (AB quartet, 2H, *J* =, 1Hz, Δ= 5Hz), 5,82 (dd, 1H, *J* = 2,8, 8,4 *Hz*), 5,11 (dd, 1H, *J* = 2,8, *13,2 Hz*) and 4,65-4,58 (m, 1H).

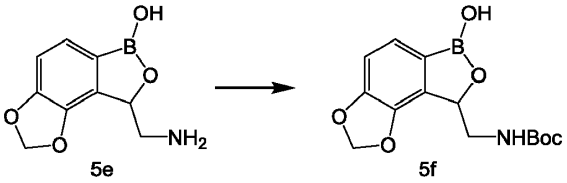
Espectro de masas (ESI): m/z 236,10 (M-H).

(Etapa 4) Síntesis de 8-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol (5e)



El compuesto 5e (sólido blanco amarillento) se preparó siguiendo el procedimiento similar al descrito en (Ejemplo 2, Etapa 5) utilizando el compuesto 5d (220 mg, 0,93 mmoles), níquel Raney (30 mg), hidrato de hidrazina (232 mg, 4,64 mmoles). El rendimiento del compuesto del título fue de 160 mg (83 %) y se tomó como tal para la siguiente etapa.

(Etapa 5) Síntesis de [(6-hidroxi-6,8-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-8-il)metil]carbamato de tert-butilo (5f)



El compuesto 5f se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 6) utilizando el compuesto 5e (160 mg, 0,77 mmoles), dicarbonato de di-tert-butilo (335,72 mg, 1,54 mmoles) y bicarbonato de sodio (323,4 mg, 3,85 mmoles). El producto crudo se purificó por cromatografía preparatoria en capa fina (acetato de etilo al 25 % en hexano, doble ciclo) para obtener 153 mg (68 %) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó en la siguiente etapa.

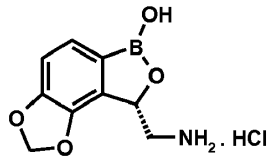
(Etapa 6) Síntesis de clorhidrato de 8-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol

El compuesto 5 (sólido blanquecino, rendimiento: 72 mg, 61 %) se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 7) utilizando el compuesto 5f (150 mg, 0,49 mmoles), ácido clorhídrico (4M) en dioxano (1,0 ml).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,35 (d, 1H, *J = 7,6 Hz*), 7,05 (d, 1H, *J = 7,6 Hz*), 6,11- 6,09 (m, 2H,), 5,41 (dd, 1H, *J = 3,2, 9,2 Hz*), 3,40 (dd, 1H, *J* = 2,6, 13,2 Hz), 2,88 (dd, 1H, *J* = 8,8, *13,2 Hz*).

Espectro de masas (ESI): m/z 208,13 (M+H).

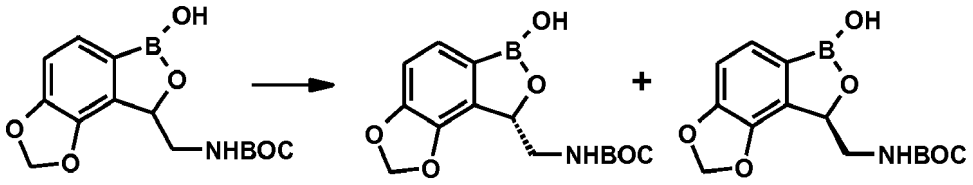
(Ejemplo 6) clorhidrato de (8*S*)-8-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-e][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol (Compuesto 6)



6

(Etapa 1) ***Síntesis de*** **{[(8*S*)-6-hidroxi-6,8-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-8-il]metil}carbamato de tert-butilo**

El Compuesto 5f (Ejemplo 5, Etapa 5) se sometió a separación quiral para obtener los enantiómeros quiralmente puros de la siguiente manera



5f **Isómero 1** **Isómero 2**

El isómero deseado (isómero 1) se aisló mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento utilizando la columna CHIRALPAK IC (4.6 x 250, 5µ); Hexano, diclorometano, isopropanol y ácido trifluoroacético (90:05:05:0.1) como eluyente con un caudal de 1,0 ml/minuto (UV: 250 nm, temperatura ambiente: 9,7 minutos). La configuración del isómero activo se asignó basada en la divulgación del documento WO2008/157726.

(Etapa 2) Síntesis de clorhidrato de [8*S*)-8-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-e][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol

Se sintetizó clorhidrato de [(8S)-8-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-e][2,1]benzoxaborol-6(8H)-ol (sólido blanquecino) siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 7) utilizando {[(8S) -6-hidroxi-6,8-dihidro[1,3] dioxolo[4,5-e] [2,1] benzoxaborol-8-il] metilo}carbamato de tert-butilo (1,0 g, 3,25 mmoles), ácido clorhídrico (4M) en dioxano (1,5 ml) y diclorometano (15 ml). El tiempo de reacción fue de aproximadamente dos horas.

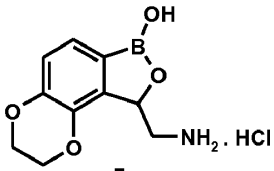
Rendimiento: 790 mg.

Pureza enantiomérica: 99,61 %.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,35 (d, 1H, *J = 7,6 Hz*), 7,05 (d, 1H, *J = 7,6 Hz*), 6,10- 6,08 (m, 2H), 5,46-5,38 (m, 1H), 3,42 (d, 1H, *J = 12,8 Hz*), 2,94-2,84 (m, 1H).

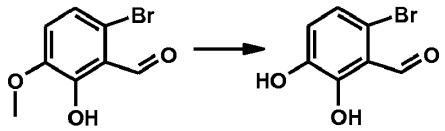
Espectro de masas (ESI): m/z 208,22 (M+H).

(Ejemplo 7) Síntesis de clorhidrato de 9-(aminometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol (Compuesto 7)



7

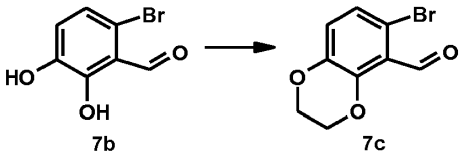
(Etapa 1) Síntesis de 6-bromo-2,3-dihidroxibenzaldehído (7b)



7a 7b

El compuesto 7a (5.0 g, 21.6 mmoles) se tomó en diclorometano y se enfrió hasta 0 ºC, seguido de la adición gota a gota de tribromuro de boro (10,82 g, 43,29 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante aproximadamente 2 horas, seguido de agitación adicional a temperatura ambiente durante aproximadamente 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio, seguido de dilución con diclorometano. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida para obtener 4,0 g (85 %) del compuesto del título, que se procedió como tal sin ninguna purificación.

(Etapa 2) Síntesis de 6-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxaldehído (7c)



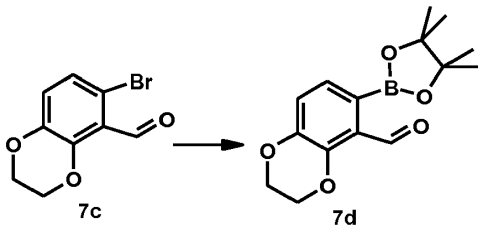
7b 7c

A una solución del compuesto 7b (2,0 g, 9,21 mmoles) en dimetilformamida (50 ml) se le añadió carbonato de cesio (8,97 g, 27,63 moles) y dibromoetano (1,89 g, 10,13 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 70 ºC durante aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El compuesto así formado se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 12 % en hexano) para obtener 800 mg (36 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 10,22 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, *J* = 9,3 *Hz),* 7,07 (d, 1H, *J* = *8,7 Hz*), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,33-4,29 (m, 2H).

Espectro de masas (ESI): m/z 245,09, 243,10 (patrón bromo).

(Etapa 3) Síntesis de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-carboxaldehído (7d)



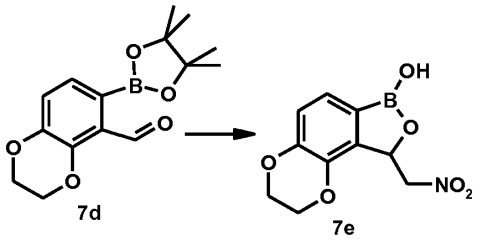
7c 7d

El compuesto 7d se preparó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 1, Etapa 1) utilizando el compuesto 7c (200 mg, 0,81 mmoles), bis(pinacolato)diboro (443 mg, 1,74 mmoles), acetato de potasio (511 mg, 5,22 mmoles), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (56 mg, 0,065 mmoles). La purificación se realizó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 malla, acetato de etilo al 17 % en hexano) para obtener 130 mg (57 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 10,42 (s, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,37-4,34 (m, 2H), 4,32-4,29 (m, 2H), 1,41 (s, 12H).

Espectro de masas (ESI): m/z 291,07 (M+H).

(Etapa 4) Síntesis de 9-(nitrometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol (7e)

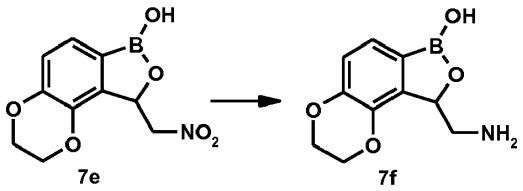


El compuesto 7e se preparó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 4) utilizando el compuesto 7d (200 mg, 0,72 mmoles), nitrometano (43,92 mg, 0,72 mmoles) y bicarbonato de sodio (60 mg, 0,72 mmoles). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 2,5 horas, mientras que la purificación se realizó mediante cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo al 40 % en hexano) para obtener 60 mg (37 %) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$)δ ppm: 9,37 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, *J = 7,6 Hz*), 6,92 (d, 1H, *J = 7,6 Hz*), 5,72 (dd, 1H, *J = 3,0, 9,0 Hz*), 5,20 (dd, 1H, *J = 3,0, 13,2 Hz*), 4,55-4,48 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H).

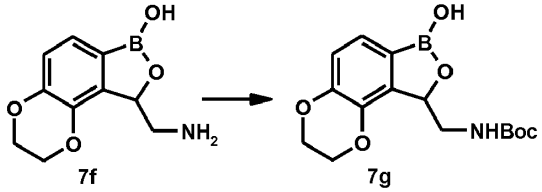
Espectro de masas (ESI): m/z 249,93 (M-H).

(Etapa 5) Síntesis de 9-(aminometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol (7f)



El compuesto 7f se preparó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 5) utilizando el compuesto 7e (330 mg, 1,31 mmoles), níquel Raney (30 mg), hidrato de hidrazina y metanol (10 ml). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 4 horas para obtener 180 mg (62 %) del compuesto del título.

(Etapa 6) *Síntesis de* {[(9*S*)-7-hidroxi-2,3,7,9-tetrahidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-9-il]metil}carbamato de tert-butilo (7g)



El compuesto 7g se preparó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 6) utilizando el compuesto 7f (180 mg, 0,81 mmoles), dicarbonato de di-tert-butilo (355 mg, 1,63 mmoles), bicarbonato de sodio (341 mg, 4,07 mmoles), tetrahidrofurano y agua (3 ml cada uno). El tiempo de reacción fue durante la noche, mientras que el producto crudo se purificó por cromatografía en capa fina preparativa (acetato de etilo al 40 % en hexano) para obtener 180 mg (69 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$)δ ppm: 9,0 (s, 1H), 7,13 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,84 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 4H), 3,74-3,65 (m, 1H), 2,97-2,87 (m, 1H), 1,35 (s, 9H).

Espectro de masas (ESI): m/z 322,21 (M+H).

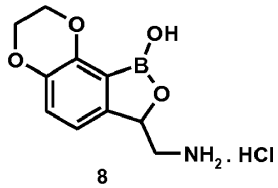
(Etapa 7) Síntesis de clorhidrato de 9-(aminometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol

El compuesto 7 se preparó siguiendo el procedimiento descrito en (Ejemplo 2, Etapa 7) utilizando el compuesto 7g (180 mg, 0,56 mmoles), ácido clorhídrico (4M) en dioxano (3 ml) y diclorometano (4 ml). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 3 horas para obtener 130 mg (88 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$+D_2O)δ ppm: 7,25 (d, 1H, *J = 7,8 Hz*), 6,96 (d, 1H, *J = 7,9 Hz*), 5,33 (dd, 1H, *J = 2,5, 8,7 Hz*), 4,3 (bs, 4H), 3,52 (dd, 1H, *J = 2,8, 13,3 Hz*), 2,87-2,77 (m, 1H).

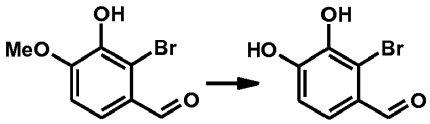
Espectro de masas (ESI): m/z 222,15 (M+H), 219,73 (M-H).

(Ejemplo 8) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol (Compuesto 8)



8

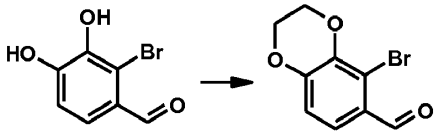
(Etapa 1) Síntesis de 2-bromo-3,4-dihidroxibenzaldehído (8b)



8a 8b

El compuesto 8b se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía J. Org. Chem. 1983, 48, 2356-2360.

(Etapa 2) Síntesis de 5-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (8c)



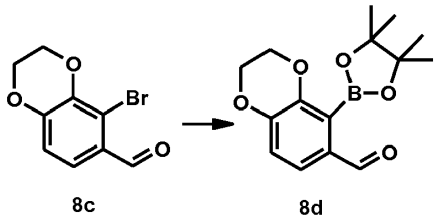
8b 8c

El compuesto 8c se preparó de manera similar como en (Ejemplo 7, Etapa 1) utilizando el compuesto 8b (1,0 g, 4,60 mmoles), dimetilformamida (10 ml), carbonato de cesio (3,0 g, 9,20 mmoles), dibromoetano (1,73 g, 9,20 mmoles).

Rendimiento: 570 mg (51 %)

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 10,27 (s, 1H), 7,52 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,92 (d, 1H, *J = 8,5 Hz*), 4,44-4,30 (m, 4H).

(Etapa 3) Síntesis de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxaldehído (8d)



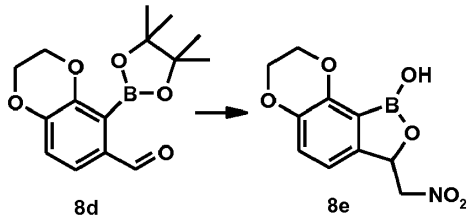
8c 8d

El compuesto 8d se sintetizó de manera similar como en el (Ejemplo 1, Etapa 1) usando el compuesto 8c (560 mg, 2,3 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,14 g, 4,6 mmoles), acetato de potasio (676 mg, 6,9 mmoles), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) complejo de diclorometano (149 mg, 0,184 mmoles). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 9 horas, mientras que la purificación se realizó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 620 mg (93 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 9,77 (s, 1H), 7,32 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,95 (d, 1H, *J = 8,3 Hz*), 4,32-4,28 (m, 4H), 1,27 (s, 12H)

Espectro de masas (ESI): m/z 206,92 {(M-82)-1, desborilado}.

(Etapa 4) Síntesis de 3-(nitrometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol (8e)

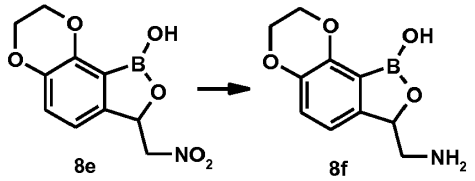


El compuesto 8e se sintetizó de manera similar como en el (Ejemplo 2, Etapa 4) usando el compuesto 8d (620 mg, 2,13 mmoles), nitrometano (104,31 mg, 1,71 mmoles), bicarbonato de sodio (142,8 mg, 1,71 mmoles), tetrahidrofurano y agua. (3,5 ml cada uno). El tiempo de reacción fue durante la noche, mientras que la purificación se realizó por cromatografía preparativa en capa fina (acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 190 mg (35 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9,16 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, *J = 7,8 Hz*), 6,95 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 5,63 (dd, 1H, *J = 3,0, 10,0 Hz*), 5,26 (dd, 1H, *J* = 2,8, *13,2 Hz),* 4,54-4,46 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 4H)

Espectro de masas (ESI): m/z 249,94 (M-H).

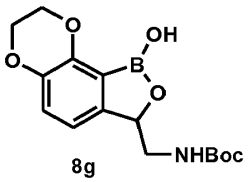
(Etapa 5) Síntesis de 3-(aminometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol (8f)



El compuesto 8f se sintetizó de manera similar como en el (Ejemplo 2, Etapa 5) utilizando el compuesto 8e (190 mg, 0,76 mmoles), níquel Raney (35 mg), hidrato de hidrazina y metanol (7 ml). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 1 hora para obtener 130 mg (78 %) del compuesto del título.

Espectro de masas (ESI): m/z 222,09 (M+H)

(Etapa 6) *Síntesis de* [(1-hidroxi-1,3,7,8-tetrahidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-3-il)metil]carbamato *de tert-butilo* (8g)



El compuesto 8g se sintetizó de manera similar como en el (Ejemplo 2, Etapa 6) utilizando el compuesto 8f (130 mg, 0,59 mmoles), dicarbonato de di-tert-butilo (255,1 mg, 1,17 mmoles), bicarbonato de sodio (246 mg, 2,94). mmoles), tetrahidrofurano y agua (2,5 ml cada uno). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 3 horas, mientras que la purificación se realizó mediante cromatografía preparatoria en capa fina (40 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 90 mg (48 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 8,86 (s, 1H), 6,94 (d, 1H, *J* = 8,8 *Hz),* 6,79 (d, 1H, *J = 7,0 Hz*), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 4H), 3,34-3,29 (m, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 1,37 (s, 9H).

Espectro de masas (ESI): m/z 322,09 (M+H), 320,05 (M-H).

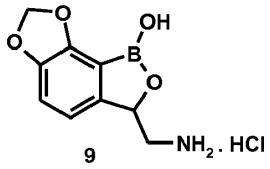
(Etapa 7) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol

El compuesto 8 se sintetizó de manera similar como en el (Ejemplo 2, Etapa 7) utilizando el compuesto 8g (90 mg, 0,28 mmoles), ácido clorhídrico (4M) en dioxano y diclorometano (2 ml cada uno). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 1 hora para obtener 50 mg (69 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,05 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,93 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 5,33 (brd, 1H, *J = 8,8 Hz*), 4,34-4,18 (m, 4H), 3,47-3,36 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1H).

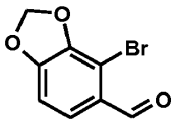
Espectro de masas (ESI): m/z 222,15 (M+H), 220,03 (M-H).

(Ejemplo 9) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol; (Compuesto 9)



9

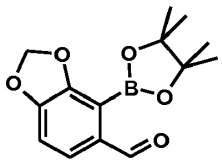
(Etapa 1) Síntesis de 4-bromo-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído (9a)



9a

El compuesto 9a se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en la literatura en J. Org. Chem. 1983, 48, 2356-2360.

(Etapa 2) Síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído (9b):



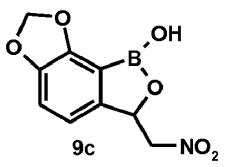
9b

El compuesto 9b se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito en el (Ejemplo 1, Etapa 1) utilizando el compuesto 9a (1,2 g, 5,24 mmoles), bis(pinacolato)diboro (2,66 g, 10,48 mmoles), acetato de potasio (1,54 g, 15,72 mmoles), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (341 mg, 0,419 mmoles). La purificación se realizó por cromatografía instantánea (acetato de etilo al 15 % en hexano) para obtener 740 mg (51 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 9,86 (s, 1H), 7,39 (d, 1H, *J* = 7,9 *Hz*), 6,89 (d, 1H, *J = 7,9 Hz*), 6,07 (s, 2H), 1,44 (s, 12H).

Espectro de masas (ESI): m/z 277,18 (M+H)

(Etapa 3) Síntesis de 3-(nitrometil)[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-1(3H)-ol (9c)



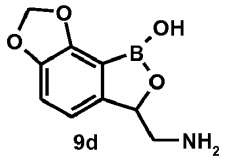
9c

El compuesto 9c se sintetizó de manera similar a la del (Ejemplo 1, Etapa 2) utilizando el compuesto 9b (600 mg, 2,17 mmoles), nitrometano (132,37 mg, 2,17 mmoles), bicarbonato de sodio (182 mg, 2,17 mmoles), tetrahidrofurano y agua (7 ml cada una).

Rendimiento: 200 mg (39 %).

Espectro de masas (ESI): m/z 235,93 (M-H)

(Etapa 4) Síntesis de 3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (9d)



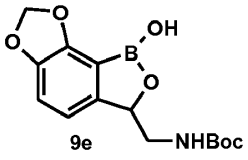
9d

El compuesto 9d se sintetizó de una manera similar a la descrita en (Ejemplo 2, Etapa 5) utilizando el compuesto 9c (200 mg, 0,84 mmoles), níquel Raney (aproximadamente 20 mg), hidrato de hidrazina y metanol (10 ml).

Rendimiento: 120 mg (69 %).

Espectro de masas (ESI): m/z 208,03 (M+H), 205,97 (M-H).

(Etapa 5) Síntesis de [(1-hidroxi-1,3-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-3-il)metil]carbamato *de tert-butilo* (9e):



9e

El compuesto 9e se sintetizó de una manera similar a la descrita en (Ejemplo 2, Etapa 6) utilizando el compuesto 9d (120 mg, 0,58 mmoles), dicarbonato de di-tert-butilo (251 mg, 1,15 mmoles), bicarbonato de sodio (222 mg, 2,64 mmoles), tetrahidrofurano y agua (4 ml cada uno).

Rendimiento: 40 mg (23 %).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 9,15 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 5,09-4,98 (m, 1H), 2,91-3,02 (m, 1H), 1,36 (s, 9H).

Espectro de masas (ESI): m/z 308,05 (M+H) 305,96 (M-H).

(Etapa 6) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol

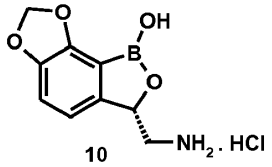
El compuesto 9 se sintetizó de una manera similar a la descrita en (Ejemplo 2, Etapa 7) utilizando el compuesto 9e (40 mg, 0,13 mmoles), ácido clorhídrico (4M) en dioxano y diclorometano (2 ml cada uno).

Rendimiento: 10 mg (32 %).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,08 (bs, 1H), 6,96 (bs, 1H), 6,05 (bs, 2H), 5,36-5,19 (m, 1H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,87-2,75 (m,1H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6)δ ppm: 9,43 (s, 1H), 8,05 (s, 3H), 7,08 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,96 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,07 (dd, 2H, *J = 1,0 Hz*), 5,28 (dd, 1H, *J = 2,8, 8,0 Hz*), 3,46-3,30 (m, 1H), 2,92-2,75 (m,1H).

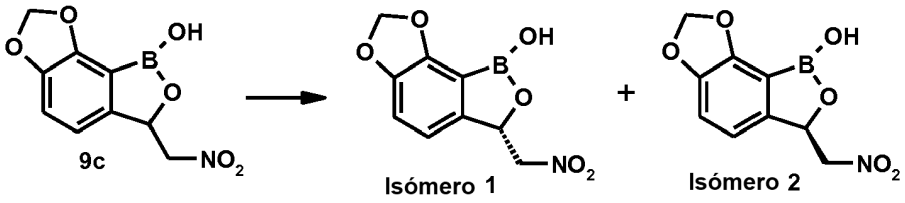
Espectro de masas (ESI): m/z 208,04 (M+H), 205,72 (M-H).

(Ejemplo 10) Síntesis de clorhidrato de (3S)-3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (Compuesto 10)



10

(Etapa 1) El compuesto 9c se sometió a separación quiral para obtener los enantiómeros quiralmente puros de la siguiente manera -

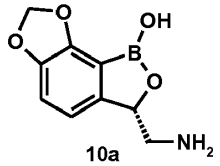


El isómero deseado (isómero 1) se aisló mediante cromatografía líquida preparativa de alto rendimiento utilizando CHIRALPAK AD-H, (250 x 50 mm 5µ); Metanol y ácido trifluoroacético (100:0,1) como eluyente con un caudal de 82,0 ml/minuto (UV: 305 nm, temperatura ambiente: 5,1 minutos). La configuración del isómero activo se asignó en base a la divulgación del documento WO2008/157726.

Pureza enantiomérica del isómero activo 1: 99,9 %

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm: 9,46 (s, 1H), 7,09-7,07 (d, 1H, *J = 7,9 Hz*), 7,00-6,97 (dd, 1H, *J = 0,92, 7,9 Hz*), 6,07-6,06 (dd, 2H, *J = 0,92, 3,3 Hz*), 5,73-5,70 (m, 1H), 5,30-5,26 (dd, 1H, *J* = 2,8, *13,5 Hz*) 4,59-4,54 (m, 1H), Espectro de masas (ESI): m/z 235,94 (M-H).

(Etapa 2) Síntesis de (3*S*)-3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (10a)

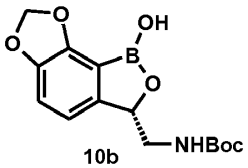


10a

El compuesto 10a se sintetizó de manera similar a como se describe en el (Ejemplo 2, Etapa 5) utilizando el correspondiente compuesto nitro (1,0 g, 4,22 mmoles), níquel Raney (100 mg), hidrato de hidrazina (3-4 ml) y metanol (40 ml).

Rendimiento: 850 mg (97 %).

(Etapa 3) Síntesis de [(3*S*)-(1-hidroxi-1,3-dihidro[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-3-il)metil]carbamato *de tert-butilo* (10b)



10b

El compuesto 10b se sintetizó de manera similar a como se describe en (Ejemplo 2, Etapa 6) utilizando el compuesto 10a (850 mg, 4,11 mmoles), dicarbonato de di-tert-butilo (1,79 g, 8,22 mmoles), bicarbonato de sodio (1,73 g, 20,55). mmoles), tetrahidrofurano y agua (10 ml cada uno). El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea (55 % de acetato de etilo en hexano) para obtener 750 mg (60 %) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*$_6$+D$_2$O)δ ppm: 7,02 (d, 1H, *J = 7,2 Hz*), 6,84 (d, 1H, *J = 7,2 Hz*), 6,02 (m, 2H,), 5,11-5,04 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 1H), 3,10-2,96 (m,1H), 1,36 (s, 9H).

Espectro de masas (ESI): m/z 308,04 (M+H), 305,98 (M-H).

(Etapa 4) Síntesis de clorhidrato de (3*S*)-3-(aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol

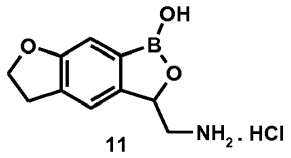
El compuesto 10 (sólido blanquecino) se sintetizó de manera similar a como se describe en (Ejemplo 2, Etapa 7) utilizando el compuesto 10b (4,0 g, 13,02 mmoles), ácido clorhídrico (4M) en dioxano (25 ml) y diclorometano (25 ml).

Rendimiento: 2,58 g (81 %).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,09 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,96 (d, 1H, *J = 8,0 Hz*), 6,07 (bs, 2H), 5,29 (d, 1H, *J* = 8,6 *Hz*), 3,42 (d, 1H, *J = 11,8 Hz*), 2,87-2,77 (m,1H).

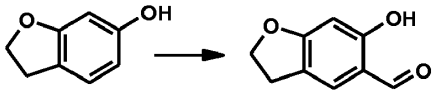
Espectro de masas (ESI): m/z 208,04 (M+H), 205,83 (M-H).

(Ejemplo 11) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (Compuesto 11)



11

(Etapa 1) Síntesis de 6-hidroxi-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxaldehído (11b)



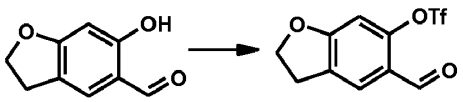
11a 11b

A una solución del compuesto 11a (disponible comercialmente, 4,5 g, 33,10 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) a temperatura ambiente, se agregaron cloruro de magnesio (5,67 g, 59,56 mmoles), paraformaldehído (8,14 g, 271,43 mmoles) y N,N diisopropiletilamina (19,21 g, 148,95 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 80 ºC durante aproximadamente 5 a 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico acuoso al 5 %. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se sometió a purificación por cromatografía en columna (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 0-15 % en hexano) para obtener 4,0 g (74 %) del compuesto del título como un sólido de color amarillo.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$)δ ppm: 11,71 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,28 (t, 1H, *J =1,3 Hz*), 6,36 (s, 1H), 4,68 (t, 2H, *J =8,6 Hz*), 3,2-3,14 (m, 2H)

Espectro de masas (ESI): m/z 162,98 (M-H).

(Etapa 2) Síntesis de trifluorometanosulfonato de 5-formil-2,3-dihidro-1-benzofuran-6-ilo (11c):



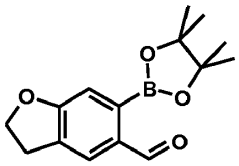
11b 11c

El compuesto 11c se preparó de manera similar a la descrita en (Ejemplo 3, Etapa 2) utilizando el compuesto 11b (4 g, 24,39 mmoles), trietilamina (4,93 g, 48,78 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (40 mg), 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N - [(trifluorometil) sulfonil] metanosulfonamida (10,44 g, 29,26 mmoles) y diclorometano (20 ml). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 1 hora, mientras que la purificación se realizó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 9,4 g del compuesto del título con impureza de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N - [(trifluorometil) sulfonil] metanosulfonamida.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 10,10 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,78 (t, 2H, *J =8,9 Hz*), 3,32-3,24 (m, 2H).

Espectro de masas (ESI): m/z 296,89 (M+H).

(Etapa 3) Síntesis de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1-benzofuran-5-carboxaldehído (11d)



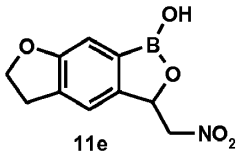
11d

El compuesto 11d se sintetizó de manera similar a como se describe en (Ejemplo 1, Etapa 1) utilizando el compuesto 11c (6 g, 20.27 mmoles), bis(pinacolato)diboro (10,3 g, 40,54 mmoles), acetato de potasio (5,96 g, 60,81 mmoles), complejo de diclorometano 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,32 g, 1,62 mmoles) y dioxano (75 ml). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 2 horas, y la purificación se realizó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, acetato de etilo al 20 % en hexano) para obtener 5,56 g (90 %) del compuesto del título con impureza de pinacol.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 10,37 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,65 (t, 2H, *J =9,2 Hz*), 3,25 (t, 2H, *J = 8,8 Hz*), 1,34 (s, 12H).

Espectro de masas (ESI): m/z 272 (M-2).

(Etapa 4) Síntesis de 3-(nitrometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (11e)



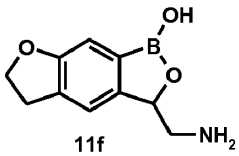
11e

El compuesto 11e se sintetizó de una manera similar a la descrita en (Ejemplo 2, Etapa 4) utilizando el compuesto 11d (5 g, 18,24 mmoles), nitrometano (1,11 g, 18,24 mmoles), hidróxido de sodio (729,6 mg, 18,24 mmoles), tetrahidrofurano y agua (25 ml cada una). El tiempo de reacción fue de aproximadamente 5 a 6 horas, y la purificación se realizó por cromatografía en columna (gel de sílice 100-200 mesh, 40 % acetato de etilo en hexano) para obtener 2,38 g (56 %) del compuesto del título con alguna impureza de pinacol.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,38 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,76-5,60 (m, 1H) 5,29-5,14 (m, 1H), 4,61-4,43 (m, 3H), 3,21 (t, 2H, *J=8,7 Hz*).

Espectro de masas (ESI): m/z 234 (M-H).

(Etapa 5) Síntesis de 3-(aminometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol (11f)



11f

El compuesto 11f se sintetizó de manera similar a como se describe en (Ejemplo 2, Etapa 5) usando el compuesto 11e (2,38 g, 10,13 mmoles), níquel Raney (230 mg), hidrato de hidrazina y metanol (15 ml). El rendimiento del compuesto del título fue de 920 mg (46 %).

Espectro de masas (ESI): m/z 205,89 (M+H).

(Etapa 6) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol

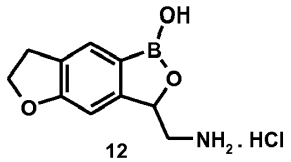
A una solución del compuesto 11f (20 mg) en diclorometano (2 ml) se le añadió ácido clorhídrico (4M, 2 gotas) en dioxano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas. El disolvente se

evaporó, el sólido así obtenido se lavó con éter dietílico y hexano para obtener 9 mg (38 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino.

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,34 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,23 (d, 1H, *J = 7,2 Hz*) 4,53 (t, 2H, *J = 8,4 Hz*), 3,42 (brd, 1H, *J = 12,8 Hz*), 3,19 (t, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H).

Espectro de masas (ESI): m/z 205,90 (M+H)

(Ejemplo 12) Síntesis de clorhidrato de 3-(aminometil)-6,7-dihidrofuro[2,3-f][2,1]benzoxaborol-1(3H)-ol (Compuesto 12)



12

El compuesto del título (sólido blanco) se sintetizó siguiendo las etapas descritas en (Ejemplo 11).

Rendimiento: 28 mg (48 %).

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6+D_2O)δ ppm: 7,59 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,23 (br, 1H, *J = 7,2 Hz*), 4,60 (t, 2H, *J = 10,0 Hz*), 3,46 (br, 1H, *J = 13,6 Hz*), 3,20 (t, 2H, *J = 9,8 Hz*), 2,80-2,66 (m, 1H).

Espectro de masas (ESI): m/z 205,92 (M+H), 204,84 (M-H).

Ensayo microbiológico

Se pueden utilizar varios ensayos diferentes. Además del ensayo mencionado a continuación, un experto en la técnica conocerá otros ensayos que pueden utilizarse y puede modificar un ensayo para una aplicación particular.

(Ejemplo de prueba 1) Ensayo de inhibición enzimática de leucina ARNt sintetasa (LRS) [IC_{50}]

Las enzimas LRS de *E. coli* y *P. aeruginosa* se clonaron, expresaron y purificaron internamente. Los valores de IC_{50} se determinaron utilizando el siguiente protocolo de ensayo.

Los compuestos de ensayo se diluyeron en agua milli-Q. 5 µl (microlitro) de la dilución del compuesto de prueba se mezclaron con 20 µl de la mezcla de reacción que consistía en 100 milimolar de Tris (Trizma base de Sigma), 120 milimolar de cloruro de potasio (Sigma), 1 cloruro de magnesio molar (Sigma), 50 milimolar de ditiotreitol, 50 mg/ml de ARNt de *E. coli* (Roche), 150 micromolar de leucina (Sigma), 0,5 microcurios de leucina ^{3}H (Amersham) y 20 µl de dilución apropiada de la enzima LRS, incubar en agitador a aproximadamente 30 ºC durante 20 minutos. La reacción se inició mediante la adición de 5 µl de 40 milimolar de ATP (Sigma) y se incubó en un agitador a la misma temperatura durante 20 minutos. La reacción se inactivó con 150 µl de ácido tricloroacético enfriado con hielo (10 %). El contenido de cada pocillo se transfirió a placas de 96 pocillos GF/C (de Pall) y se lavó con 150 µl de ácido tricloroacético (5 %) utilizando un colector de vacío (de Pall). Las placas se secaron y se leyeron usando contadores de centelleo líquidos Microbeta Wallac después de agregar 100 µl de cóctel de centelleo (OptiPhase 'SuperMix' de Perkin Elmer) a cada pocillo. La IC_{50} se calculó con respecto al control de enzimas después de restar el fondo (Sin control de enzimas) utilizando el software Graph Pad Prism.

Se encontró que el compuesto de fórmula (I) es un potente inhibidor de LRS que tiene una IC_{50} inferior a 5 µg/ml para *E. coli* y menos de 10 µg/ml para enzimas de *P. aeruginosa*, respectivamente, como se muestra en la siguiente tabla.

Compuesto No.	IC_{50} (µM)	
	E. coli LRS	*P. aeruginosa* LRS
1	1,40	>10
2	3,35	>10

(continuación)

Compuesto No.	IC_{50} (μM)	
	E. coli LRS	*P. aeruginosa* LRS
3	2,50	2,20
4	4,50	9,50
5	0,80	2,30
6	<0,12	<0,12
7	0,80	0,60
8	2,10	3,20
9	1,70	2,70
10	0,38	0,62
11	2,90	>10
12	2,80	>10

(Ejemplo de prueba 2) Procedimiento de prueba de la susceptibilidad de las [MIC] bacterianas

La concentración inhibitoria mínima (MIC) se determinó según lo recomendado por el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en 2010 (M100-S20), en 2011 (M100-S21), 2012 (M100-S22) y en 2013 (M100-S23) con modificaciones menores.

En resumen, los cultivos bacterianos se sembraron en placas de agar Muller Hinton y se incubaron a 35 ± 2 ºC durante aproximadamente 18 a 20 horas. Al día siguiente, la suspensión de colonias se preparó en solución salina y se ajustó a 0,5 McFarland utilizando un densitómetro. Este cultivo se diluyó adicionalmente 100 veces en medio de caldo Muller Hinton o medio mínimo M9 u orina humana combinada y se usó para la determinación de la MIC. Los compuestos de prueba se prepararon en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 1 mg/ml, y se diluyeron a 32 μg/ml en los medios respectivos. Se prepararon dos diluciones en serie dos veces adicionales en placas de microtitulación de 96 pocillos. Se agregaron 50 μl de cultivos diluidos a todos los pocillos y se incubaron a 35 ± 2 ºC durante aproximadamente 16 a 20 horas.

Las MIC se determinaron como la concentración más baja de fármaco que inhibe completamente el crecimiento del organismo en los pocillos de microdilución según lo detectado por el ojo sin ayuda.

El compuesto de fórmula (I) tenía una MIC menor o igual a 8 μg/ml, o incluso menos de 4 μg/ml para *E.coli* y *K. pneumonia*, como se muestra en la tabla a continuación. El compuesto de fórmula (I) también tiene MIC contra *P. aeruginosa*, por ejemplo, los compuestos 5, 6, 8, 9 y 10 tienen MIC de 8, 2, 4, 2 y 1 μg/ml, respectivamente.

Compuesto No.	*E. coli* ATCC 25922	*K. pneumoniae* ATCC 13883
1	4	4
2	4	8
3	1	1

(continuación)

Compuesto No.	*E. coli* ATCC 25922	*K. pneumoniae* ATCC 13883
4	8	16
5	1	1
6	1	1
7	8	16
8	4	4
9	2	2
10	2	0,5
11	4	4
12	8	16

(Ejemplo de prueba 3) Procedimientos de prueba de efectos terapéuticos

(Ejemplo de prueba 3a) Eficacia *in vivo* en el modelo de infección del tracto urinario (ITU)

Se usó el modelo ascendente UTI de ratón *P. aeruginosa*. Todos los animales se infectaron con *P. aeruginosa* PAO1 por vía intrauretral. La asignación al azar se realizó 18 horas después de la infección antes de comenzar el tratamiento. La terapia se inició 18 horas después de la infección. Los animales se trataron con 30 mg/kg y 60 mg/kg de peso corporal de los compuestos de prueba dos veces al día durante 3 días. Los animales se sacrificaron y las cargas de cfu en el riñón y la vejiga se detectaron mediante placas de dilución en serie en placas de TSA sin fármaco el día 4.

El compuesto 10 mostró una reducción logarítmica de 4,18 y 3,83 del control no tratado en el cuarto día de la infección, a una dosis de 60 mg/kg de peso corporal en los recuentos de riñón y vejiga, respectivamente.

(Ejemplo de prueba 3b) Eficacia *in vivo* en el modelo de infección neutropénica del muslo murínico de *E. coli*

La eficacia de los compuestos de prueba se evaluó por vía subcutánea (SC) frente a *E. coli* GK00432 en un modelo de infección neutropénica de muslo de ratón. El estudio se realizó en ratones albinos suizos de ambos sexos que pesaban 20 ± 2 g. La neutropenia se indujo mediante inyecciones intraperitoneales de ciclofosfamida dos veces antes de la infección (150 mg/kg, 4 días antes de la infección y 100 mg/kg, 1 día antes de la infección). El inóculo de *E. coli* (0,1 ml) se inyectó por vía intramuscular en el músculo del muslo. Después de 2 horas, se administró el compuesto de prueba a una dosis de 30 mg/kg y 60 mg/kg de peso corporal por vía subcutánea y se sacrificó un grupo de ratones (n = 5) para evaluar el recuento total de bacterias vivas por muslo como carga bacteriana de referencia. Las tres dosis restantes del compuesto de prueba se administraron por vía subcutánea después de 2, 4, 8 y 14 horas de la infección. Los animales se sometieron a eutanasia, los músculos del muslo se retiraron de forma aséptica y se homogeneizaron en solución salina tamponada con fosfato (3 ml) y las diluciones en serie se sembraron en placas de agar Tryptone Soya 26 horas después de la infección.

El compuesto 5 mostró una reducción logarítmica de 3,8 y 3,1 en unidades formadoras de colonias (cfu) a las dosis de 60 mg/kg y 30 mg/kg cuatro veces al día (QID) a partir de 26 horas de control sin tratar.

(Ejemplo de prueba 3c) Eficacia *in vivo* en el modelo de infección pulmonar murínico PAO1 de *P. aeruginosa*

El cultivo de P.aeruginosa PAO-1 durante la noche en agar TSA se inoculó en caldo de infusión de cerebro corazón (BHI, DIFCO) y se cultivó en una incubadora de agitación con agitación a 110 rpm a 35 ± 2 ºC durante la noche. El cultivo se subcultivó en 50 ml de BHI y se incubó de nuevo a 110 rpm a 35 ± 2 ºC en una incubadora con agitador hasta que la densidad óptica del cultivo alcanza las 0,5-0,7 unidades. Para la infección, los animales se pesaron, se aleatorizaron y se anestesiaron dando isofluorano. Bajo anestesia, los animales se infectaron con 50 µl del inóculo preparado como anteriormente por vía intranasal. Los compuestos de ensayo se administraron a 75 mg/kg de peso corporal por vía subcutánea después de 1 hora y 6 horas después de la infección. Los animales se sacrificaron, los

pulmones se retiraron de forma aséptica y se homogeneizaron en PBS (3 ml) y las diluciones en serie se colocaron en placas de TSA 24 horas después de la infección.

Los compuestos 6 y 10 mostraron una reducción logarítmica de 4,04 y 3,53 en cfu a dosis subcutáneas de 75 mg/kg dos veces al día durante las 24 horas de control sin tratar y una reducción logarítmica de 2,58 y 2,07 en cfu desde la línea base.

(Ejemplo de prueba 4) MICs en orina humana contra *E. coli* y *K. pneumonia*

La orina humana favorece el crecimiento bacteriano y permite la propagación de la infección de la uretra a la vejiga, por lo que la actividad en la orina es lo más importante. Muchos compuestos antibacterianos como las fluroquinolonas pierden actividad en la orina humana a un pH ácido (la orina ácida promueve el crecimiento bacteriano riguroso). Las MIC se realizaron utilizando las directrices CLSI (2011) contra *E. coli* 25922 en el caldo Muller Hinton (MHB) y la orina humana combinada.

El compuesto de fórmula (I) no mostró un cambio significativo en la MIC en la orina humana en comparación con el caldo Muller Hinton, por ejemplo, los compuestos que se muestran en la siguiente tabla mostraron un desplazamiento menor e igual a dos veces en la MIC.

Compuesto No.	*E. coli* ATCC 25922 MIC (µg/ml)	
	MHB	Orina pH 5.5
5	2	4
8	8	16
9	8	8
10	2	4

(Ejemplo de prueba 5) MICs contra mutantes de la bomba de flujo de *Pseudomonas*

La *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos (MDR) aislada de infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos (ICUs) a menudo se relaciona con la regulación alterada de las bombas de eflujo específicas y las porinas en cepas de *P. aeruginosa*. Los compuestos probados que muestran una actividad similar contra los sobreproductores de la bomba de eflujo y las cepas de laboratorio pueden predecir la actividad en pacientes nosocomiales infectados con cepas de MDR. Para identificar tales compuestos, se han determinado las MIC contra *P. aeruginosa* PAO1 contra eflujo eliminado y cepas sobreproducidas.

El compuesto de fórmula (I) no mostró un desplazamiento significativo en la MIC contra mutantes de eflujo de Pseudomonas, por ejemplo, los compuestos que se muestran en la siguiente tabla mostraron un desplazamiento menor e igual a dos veces en la MIC.

Compuesto No.	MIC (µg/ml) *P. aeruginosa PAO1*		
	Original	MexAB del	Sobre expresión de MexAB
5	4	4	8
8	2	4	4
9	2	2	4
10	1	1	1

(Ejemplo de prueba 6) Modelo *in vivo* para determinar la resistencia en la terapia

Se usó el modelo ascendente UTI de *P. aeruginosa* de ratón. Todos los animales se infectaron con *P. aeruginosa* PAO1 por vía intrauretral. La asignación al azar se realizó 18 horas después de la infección antes de comenzar el tratamiento. La terapia se inició 18 horas después de la infección. Los animales se trataron con 30 mg/kg y 60 mg/kg de peso corporal de los compuestos de prueba dos veces al día durante 3 días. Los animales se sacrificaron y las cargas de cfu en el riñón y la vejiga se detectaron mediante placas de dilución en serie en placas de TSA libres de fármaco y que contenían fármaco el día 4.

(Ejemplo de prueba 7) Frecuencia de Resistencia (FOR) en presencia de norvalina

La FOR se realizó en presencia de una concentración sub-MIC de norvalina para evaluar el efecto sobre el desarrollo de resistencia en medio de agar M9 mínimo. La FOR se determinó sembrando en placas aproximadamente 10^{9-10} CFU de cultivo bacteriano en placas de agar M9 que contenía fármaco con 4 a 8 veces las concentraciones de MIC de los compuestos de ensayo y la concentración fija de norvalina. Simultáneamente se colocaron diluciones seriadas del cultivo en placas de agar libres de fármaco para determinar el total de las cfu. Las placas se incubaron durante 48 horas y se contaron las cfu resultantes. La FOR se calculó como cfu en las placas que contienen fármaco/cfu en las placas libres de fármacos.

La FOR se redujo más de 150 veces en presencia de concentraciones sub MIC de norvalina cuando se combinó con un compuesto de fórmula (I) en la que ambos X representan átomos de oxígeno.

(Ejemplo de prueba 8) Procedimiento para probar la biodisponibilidad oral (BA) en ratas y ratones

(Ejemplo de prueba 8a) Biodisponibilidad oral (BA) en ratas

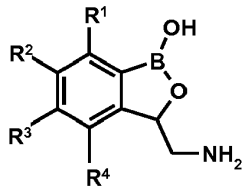
A las ratas Sprague Dawley macho (215 ± 10 g) el compuesto de prueba se administró como una solución de 2,0 mg/ml en agua milli-Q (pH 5,0) por vía intravenosa y oral. La dosis final fue de 4,25 mg/kg de peso corporal (intravenosa) o de 8,5 mg/kg de peso corporal (oral). Muestras de plasma analizadas para el compuesto de prueba utilizando el procedimiento LC-MS/MS. La estimación de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante el análisis de momento. El software WinNonlin 6.1 (Pharsight) se utilizó para la estimación de los parámetros de PK y la biodisponibilidad oral. El compuesto 6 tenía una biodisponibilidad oral absoluta del 72 % en ratas Sprague Dawley.

(Ejemplo de prueba 8b) Biodisponibilidad oral (BA) en ratón

A un ratón suizo hembra (23 ± 3 g) se le administró un compuesto de prueba en forma de 0,5 mg/ml por vía intravenosa y 1 mg/ml de solución oral en agua mili-Q (pH 5,0). La dosis final fue de 4,25 mg/kg de peso corporal (intravenosa) y 8,5 mg/kg de peso corporal (vía oral). Muestras de plasma analizadas para el compuesto de prueba utilizando el procedimiento LC-MS/MS. La estimación de los parámetros farmacocinéticos se realizó mediante el análisis de momento. El software WinNonlin 6.1 (Pharsight) se utilizó para la estimación de los parámetros de PK y la biodisponibilidad oral. El compuesto 6 tenía un 62 % de biodisponibilidad oral absoluta en ratones suizos.

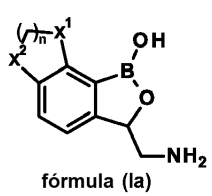
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

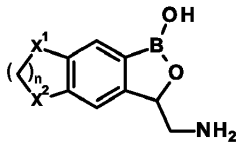


fórmula (I)

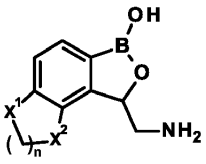
en la que, los dos adyacentes de R^1, R^2, R^3 y R^4 tomados juntos con la fracción estructural de benzoxaborol forman una estructura tricíclica representada por las siguientes fórmulas:



fórmula (Ia) ,



fórmula ,

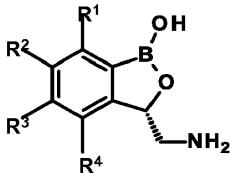


fórmula ;

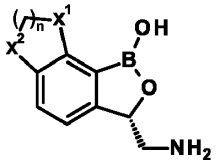
mientras que el resto de los dos de R^1, R^2, R^3 y R^4 que no participan en la formación de la estructura tricíclica representan un átomo de hidrógeno,

X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa un entero de 1 o 2.

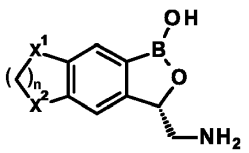
2. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula general (I) tiene la siguiente estructura:



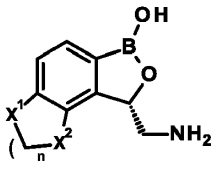
;



,



,



.

3. El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X^1 y X^2 representan átomos de oxígeno y n representa 1 o 2.

4. El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que uno de X^1 y X^2 representa oxígeno y el otro representa un grupo metileno, y n representa 1 o 2.

5. El compuesto, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que X^1 y X^2 representan un grupo metileno y n representa 1 o 2.

6. El compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto se selecciona del grupo de:

clorhidrato de 3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-g][1,4]benzodioxin-1(3H)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-3,6,7,8-tetrahidro-1*H*-indeno[4,5-*c*][1,2]oxaborol-1-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7,8,9-tetrahidronafto[1,2-*c*][1,2]oxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol,

clorhidrato de (8*S*)-8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol,

clorhidrato de 9-(Aminometil)-2,3-dihidro[1,2]oxaborolo[4,3-*f*][1,4]benzodioxin-7(9*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-7,8-dihidro[1,2]oxaborolo[3,4-*f*][1,4]benzodioxin-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-g][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de (3*S*)-3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol,

clorhidrato de 3-(Aminometil)-5,6-dihidrofuro[3,2-*f*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol, and

clorhidrato de 3-(Aminometil)-6,7-dihidrofuro[2,3-f][2,1]benzoxaborol-1(3H)-ol.

7. El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es

clorhidrato de (8*S*)-8-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*e*][2,1]benzoxaborol-6(8*H*)-ol, o

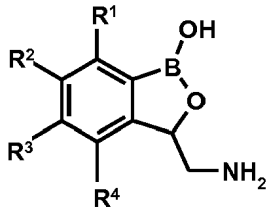
clorhidrato de (3*S*)-3-(Aminometil)[1,3]dioxolo[4,5-*g*][2,1]benzoxaborol-1(3*H*)-ol.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, como su ingrediente activo.

9. Un compuesto, un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas.

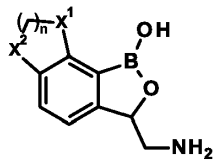
10. Un compuesto, un estereoisómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que dicha enfermedad infecciosa bacteriana es la causada por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.

11. Un inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas que tienen la estructura de fórmula (I), un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

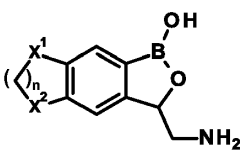


fórmula (I)

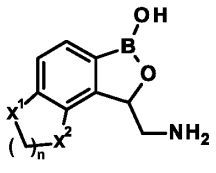
en la que, los dos adyacentes de R^1, R^2, R^3 y R^4 tomados juntos con la fracción estructural de benzoxaborol forman una estructura tricíclica representada por las siguientes fórmulas:



fórmula (Ia)



fórmula (Ib)

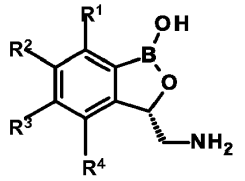


fórmula .

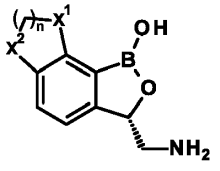
mientras que el resto de los dos de R^1, R^2, R^3 y R^4 que no participan en la formación de la estructura tricíclica representan un átomo de hidrógeno,

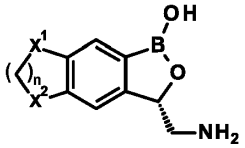
X^1 y X^2, cada uno independientemente representa un grupo metileno o un átomo de oxígeno y n representa un entero de 1 o 2.

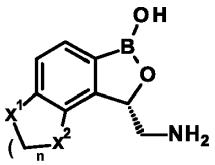
12. El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el compuesto de fórmula (I) tiene la siguiente estructura:



.







13. El inhibidor de la leucil-ARNt sintetasa para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, en el que la enfermedad infecciosa es aquella causada por bacterias Gram-negativas o bacterias resistentes de las mismas.